

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ФЕДЕРАЛЬНОЕ  
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И  
ПЕРИНАТОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА»**

*На правах рукописи*

**МУФТАЙДИНОВА  
Шахноза Киёмиддиновна**

**КЛИНИКО – ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ  
К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОК С ГЛУБОКИМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ  
С УЧЁТОМ ЭКСПРЕССИИ ЭФРИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ**

**3.1.4 – Акушерство и гинекология**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

**на соискание ученой степени кандидата медицинских наук**

**Научные руководители:  
доктор медицинских наук  
Н.А. Буралкина  
кандидат биологических  
наук  
Л.З. Файзуллин**

**Москва – 2021**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	12
1.1 Эпидемиология, классификация, клиническое течение, диагностика и лечение глубокого эндометриоза (ГЭ).....	12
1.2 Современные патогенетические концепции ГЭ.....	17
1.3 Молекулярно- биологические механизмы формирования эндометриоза...21	
1.4 Эндометриоз и рак .....	29
1.5 Характеристика эфриновых рецепторов и их лигандов .....	37
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	45
2.1 Дизайн исследования .....	45
2.2 Методы исследования.....	47
2.2.1 Клинико-анамнестические методы исследования .....	47
2.2.2 Инструментальные методы исследования .....	48
2.2.3 Эндоскопические методы исследования .....	49
2.2.4 Патоморфологическое исследование .....	52
2.2.5 Статистические методы оценки данных.....	53
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b> .....	55
3.1 Клинико-анамнестическая характеристика групп сравнения .....	55
3.2 Клинико-анамнестическая характеристика пациенток основной группы..59	
3.2 Результаты лабораторных методов исследования .....	70
3.3 Данные осмотра и инструментальных методов исследования пациенток с эндометриозом .....	75
3.4 Хирургическое лечение пациенток с эндометриозом.....	80
3.5 Результаты иммуногистохимического (ИГХ) исследования экспрессии эфриновых рецепторов в железистых клетках эндометриоза и эктопического эндометрия у пациенток исследуемых групп .....	89
3.5.1. Результаты ИГХ исследования экспрессии рецептора EphA1.....	89
3.5.2. Результаты ИГХ исследования экспрессии рецептора EphA2 .....	93
3.5.3. Результаты ИГХ исследования экспрессии рецептора EphA3.....	98

<b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b> .....	102
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	117
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	119
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ</b> .....	120
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	121
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ</b> .....	143

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

Эндометриоз в настоящее время является одной из чрезвычайно распространенных и грозных заболеваний XXI-го века. Имеются три клинических фенотипа (типа) эндометриоза: эндометриоидные очаги на брюшине малого таза (перитонеальный эндометриоз), эндометриоидные кисты (эндометриома) и глубокий эндометриоз (ранее известный как глубокий инфильтративный эндометриоз [157]). ГЭ является наиболее тяжелой формой эндометриоза, значительно снижающий качество жизни пациенток и нередко приводящий к их инвалидизации [192]. Основными клиническими симптомами ГЭ являются: болевой синдром, дисменорея, диспареуния, бесплодие и нарушение функции тазовых органов.

Отличительными признаками данного вида эндометриоза является прорастание эндометриоидных очагов в подлежащие органы и ткани [20]. Методами диагностики ГЭ служат УЗИ и МРТ исследование органов малого таза, а также колоноскопия. В качестве перспективного метода ранней и минимально инвазивной диагностики эндометриоза, в том числе ГИЭ рассматривается анализ эндометрия. Однако, в настоящее время недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать какой-либо биомаркер эндометрия для использования в клинической практике [121], что создает потребность в разработке неинвазивного диагностического теста эндометриоза, в том числе ГЭ.

Хирургическое лечение ГЭ с удалением очагов является действенным методом, способствующий облегчению болевого синдрома и улучшению качества жизни пациенток [43, 200]. Однако, частота рецидивов заболевания колеблется от 25% до 43% после проведенного хирургического и гормонального лечения, что свидетельствует об их недостаточной эффективности [8]. В литературе имеются сведения, что чем менее агрессивны хирургические подходы при лечении эндометриоза, тем выше частота рецидивов [184]. Также существует мнение, что рецидив заболевания во

многим зависит от комплексного подхода к диагностике, хирургическому лечению и послеоперационному ведению пациенток с ГИЭ [125].

ГЭ по сравнению с перитонеальным эндометриозом (ПЭ) и эндометриоидной кистой яичника демонстрирует некоторые характеристики опухоли, такие как высокая скорость инвазии, автономия и разрастание по мере прогрессирования заболевания с последующим повреждением подлежащих органов, активация неоангиогенеза с формированием эндометриоидных инфильтратов в органах и тканях зачастую с нарушением их функции [168]. В связи с чем крайне важным и актуальным направлением современной медицины является изучение сигнальных путей, участвующих в патогенезе эндометриоза и поиск соответствующей таргетной терапии. Учитывая сходство формирования эндометриоза и рака, многие факторы, используемые сегодня в качестве биомаркеров злокачественных заболеваний, могут проявить себя аналогично и при эндометриозе [119, 131]. В этом отношении особый интерес представляют эфриновые рецепторы (Eph), принадлежащие к крупнейшему семейству рецепторных тирозинкиназ, участвующих в обозначенных выше патогенетических механизмах. В литературе имеются сведения об экспрессии эфриновых рецепторов при злокачественных опухолях и уже применяемой таргетной терапии [133, 143, 145, 202, 203]. При эндометриозе публикации в данном направлении единичны и разрозненны. В связи с чем, целесообразность углубленных исследований в данном направлении не вызывает сомнений.

### **Степень разработанности темы**

Эфриновые рецепторы нашли свое применение в качестве биомаркеров ранней диагностики различных заболеваний: от неврологии до акушерства и гинекологии. В основном широко изучено участие эфриновых рецепторов в неоангиогенезе, пролиферации и миграции раковых клеток. По результатам многочисленных исследований эфриновые рецепторы широко представлены в злокачественных опухолях различной локализации, в том числе женской

репродуктивной системы [97]. Исследователи Бернского университета Verclaz G. и соавт. (2003) изучали экспрессию EphB4 и выявили резкое увеличение ( $p < 0,0001$ ) числа EphB4 в железистых эпителиальных клетках при гиперпластических состояниях и карциноме эндометрия. Данный факт позволил считать рецептор EphB4 ранним индикатором злокачественного развития в эндометрии у женщин с карциномой эндометрия [26]. Также, подтверждено участие эфриновых рецепторов, в частности рецептора EphA2 в малигнизации опухолей яичников [98]. Австралийскими учёными выявлена экспрессия рецептора EphA3 на кровеносных сосудах эндометриального эндометрия человека, которая подвергается запланированным циклам полной регенерации и неоваскуляризации [118].

В литературе имеются единичные исследования о взаимосвязи эфриновых рецепторов и эндометриоза. В исследовании Yerlikaya G. и соавт. (2016 г.) проведенное в Австрии, выявлена повышенная экспрессия рецептора EphB4 в эндометриоидных инфильтратах брюшины [52]. В недавних исследованиях Rudzitis-Auth J. и соавт. (2020 г.) экспериментально на мышах показано, что прямое ингибирование функции гена EphB4 подавляет ангиогенез и рост эндометриоидного инфильтрата [124].

Молекулярно-биологические аспекты этой проблемы еще ждут своего освещения. В настоящее время приоритетом является поиск ранних диагностических маркеров эндометриоза и патогенетической терапии заболевания, основанные на последних достижениях молекулярной биологии. Одним из направлений таких исследований может быть применение препаратов, подавляющих функцию эфриновых рецепторов. Это могут быть различные белковые и пептидные аналоги эфринов, а также ингибиторы транскрипции типа микроРНК и антисмысловых РНК [62]. Эти результаты указывают на перспективность использования эфриновых рецепторов в качестве как раннего маркера эндометриоза, так и мишени для патогенетической терапии и профилактики рецидивов эндометриоза.

## **Цель исследования**

Оптимизировать диагностику и тактику ведения пациенток с глубоким эндометриозом с учётом экспрессии эфриновых рецепторов в эутопическом и эктопическом эндометрии.

## **Задачи исследования:**

1. Охарактеризовать клинико-anamнестические данные пациенток с глубоким эндометриозом и выявить возможные факторы риска формирования заболевания.
2. Провести сравнительный анализ лабораторно-инструментальных методов исследования глубокого и перитонеального эндометриоза с определением их диагностической точности.
3. Оценить уровень экспрессии эфриновых рецепторов (EphA1, EphA2, EphA3) в эктопическом и эутопическом эндометрии у женщин с эндометриозом в зависимости от тяжести заболевания и у пациенток без эндометриоза.
4. Сравнить экспрессию эфриновых рецепторов (EphA1, EphA2, EphA3) в эндометрии у женщин с эндометриозом и раком эндометрия.
5. На основании полученных данных представить алгоритм ведения пациенток с эндометриозом.

## **Научная новизна и теоретическая значимость работы**

Изучены клинико-anamнестические особенности у пациенток с различными формами эндометриоза.

Впервые определен уровень экспрессии эфриновых рецепторов EphA1, EphA2, EphA3 на мембране железистых клеток эутопического эндометрия у

пациенток с глубоким эндометриозом, что позволило расширить понимание патогенетических механизмов, лежащих в основе заболевания.

Выявлено, что эфриновые рецепторы EphA1, EphA2, EphA3 проявляют сверхэкспрессию в эктопической эндометрии у пациенток с глубоким эндометриозом, что позволило дополнить знания о концепции формирования эндометриоидных имплантов в брюшной полости и полости малого таза.

Охарактеризованы различные виды экспрессии эфриновых рецепторов в эутопической и эктопической эндометрии в зависимости от тяжести заболевания и показана их роль в агрессивности заболевания.

У пациенток с глубоким эндометриозом и раком эндометрия выявлена сверхэкспрессия эфриновых рецепторов EphA1, EphA2 что свидетельствует о схожести некоторых звеньев патогенеза этих двух заболеваний.

### **Практическая значимость**

На основании проведенных исследований определены информативные диагностические маркеры глубокого эндометриоза. Выявлено, что у пациенток с глубоким эндометриозом сывороточный уровень СА – 125 и СА-19-9 является диагностическим маркером тяжести заболевания, коррелирует с рецидивом эндометриоза и зависит от размера эндометриоидного инфильтрата.

Сверхэкспрессия эфриновых рецепторов EphA1 в эутопической эндометрии у пациенток с глубоким эндометриозом может быть использована для ранней малоинвазивной диагностики заболевания, что позволит своевременно начать патогенетическую терапию. Сверхэкспрессия эфриновых рецепторов (EphA1, EphA2, EphA3) в эндометриоидных инфильтратах у пациенток с глубоким эндометриозом даст возможность применить их в качестве перспективной мишени для таргетной терапии заболевания.



Отсутствие экспрессии эфринавого рецептора EphA3 у пациенток с раком эндометрия позволит использовать данный маркер в дифференциальной диагностике эндометриоза и рака.

На основании полученных данных разработан алгоритм обследования и ведения пациенток с эндометриозом.

### **Положения выносимые на защиту**

1. Глубокий эндометриоз формируется на фоне предраковых и фоновых заболеваний шейки матки, гиперпластических процессов эндометрия и высокой частоты онкологической патологии в наследственном анамнезе, что свидетельствует об общности причин, лежащих в их основе. Характерными клиническими признаками пациенток с глубоким эндометриозом в отличие от женщин с перитонеальным эндометриозом, являются кишечные симптомы, дизурические нарушения, более длительное течение заболевания и высокая частота рецидивов.
2. У пациенток с глубоким эндометриозом уровень СА-125 и СА-19-9 является диагностическим маркером тяжести заболевания, коррелирует с рецидивом эндометриоза, зависит от размера эндометриоидного инфильтрата. МРТ обладает высокой диагностической точностью перитонеального и глубокого эндометриоза. Фиброколоноскопия имеет ограничения в диагностике глубокого (колоректального) эндометриоза, обусловленные глубиной инвазии эндометриоидного инфильтрата.
3. У пациенток с глубоким эндометриозом в эутопическом и эктопическом эндометрии секреторной фазы цикла наблюдается сверхэкспрессия эфриновых рецепторов (EphA1, EphA2, EphA3) по сравнению с нормальным эндометрием, что обусловлено их участием в процессах активации пролиферации, ангиогенеза, миграции и инвазии.

## **Личный вклад автора**

Автор принимала непосредственное участие в определении тематики научной работы и разработке ее методологической структуры, формулировании цели, задач и выводов исследования. Автор лично участвовала в обследовании, оперативном лечении, а также в послеоперационном ведении пациенток. Автор проводила подбор пациенток в группы исследования, сбор анамнеза, забор и подготовку биологического материала. Автор самостоятельно выполняла анализ, статистическую обработку и интерпретацию полученных данных, публикацию основных результатов исследования.

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 3, 4 и 5 паспорта Акушерство и гинекология.

## **Апробация материалов диссертации**

Диссертационная работа обсуждена на межклинической конференции (13.05.2021) и на заседании апробационной комиссии ФБГУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (07.06.2021, протокол №4).

Основные результаты исследования представлены на XXXII международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2019), XI региональном научно-образовательном форуме и пленуме правления Российского общества акушеров и гинекологов «Мать и дитя», (Сочи, 2019), XX Всероссийском научно – образовательном форуме «Мать и Дитя»

(Москва, 2019), Bristol-Myers Squibb-Sponsored Symposium at the 31st European Congress of Pathology Biomarkers in Immuno-Oncology: Perspectives From the Pathologist (Франция, 2019), 5th European Congress on Endometriosis (Прага, 2019), XIII региональном научно-образовательном форуме и Пленуме Правления Российского общества акушеров-гинекологов «Мать и Дитя» (Москва, 2020).

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

Результаты исследования внедрены и используются в практической работе хирургического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России.

По теме диссертационной работы опубликовано 10 печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена в традиционной форме на 143 страницах компьютерного текста. Состоит из оглавления, введения, обзора литературы, общей характеристики групп и методов исследования, глав по результатам собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Работа содержит 21 таблицу, иллюстрирована 30 рисунками. Библиографический указатель включает 218 источников литературы, в том числе 20 отечественных и 198 иностранных авторов.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Эпидемиология, классификация, особенности клинического течения и лечение ГЭ

Эндометриоз представляет собой многофакторное, дисгормональное и генетически детерминированное гинекологическое заболевание, характеризующееся ростом и развитием ткани, идентичной по структуре и функции с эндометрием за пределами полости матки, что приводит к образованию «эндометриотических поражений» (т.е. эктопического эндометрия), как правило, вызывающих боль (дисменорея, диспареуния и тазовая боль) и/или бесплодие [13, 68].

Эндометриоз признается одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний, значительно снижающим качество жизни больных. Во всем мире примерно 190 млн. женщин, в основном репродуктивного возраста страдает эндометриозом [210]. По данным официальной статистики (Минздрав РФ, 2018), показатель заболеваемости эндометриозом неуклонно растет. В России в период с 2014 по 2018 гг. его прирост составил 17% (2014 год – 434,1 на 100 000 женского населения, 2018 год – 521,5 на 100 000 женского населения) [11]

Имеются три клинических фенотипа (типа) эндометриоза: эндометриоидные очаги на брюшине малого таза (перитонеальный эндометриоз), эндометриоидные кисты (эндометриома) и глубокий эндометриоз (ранее известный как глубокий инфильтративный эндометриоз) [157]. Наиболее тяжелой формой эндометриоза является ГЭ, составляющий треть в структуре эндометриоза. При ГЭ эндометриоидные очаги прорастают в подлежащие органы и ткани от поверхности брюшины на глубину более 5 мм, зачастую сопровождающиеся нарушением функции пораженных смежных органов.

По сравнению с эндометриоидной кистой яичников и поверхностным перитонеальным эндометриозом ГЭ демонстрирует некоторые

характеристики опухоли, такие как высокая скорость инвазии, автономия и разрастание по мере прогрессирования заболевания с последующим повреждением подлежащих органов. ГИЭ обнаруживается во всех фиброзно-мышечных структурах таза, таких как ректовагинальная перегородка, позади маточная клетчатка (ретроцервикальный эндометриоз (РЦЭ)), крестцово-маточные связки (КМС), мочевого пузыря, мочеточники, тонкая и толстая кишка. Наиболее часто эндометриоидные инфильтраты локализуются в дистальных отделах толстой кишки (сигмовидной и прямой) [41, 56]. Поражение кишечника составляет 8–12%, мочевыводящих путей – 1-5,5% [254, 165].

Клиническими проявлениями ГИЭ как правило, являются абдоминальные и/или тазовые боли, боли в пояснице, которые могут быть циклическими или постоянного характера в результате хронического воспаления. Расположение эндометриоидных инфильтратов коррелирует с характером симптомов. Например, диспареуния в основном связана с поражением крестцово-маточных связок, РЦЭ, боли в области прямой кишки – с КРЭ, дизурия – с поражением мочевыводящих путей [201].

КРЭ представляет собой наиболее агрессивную форму ГИЭ и часто встречается с хроническими циклическими кишечными симптомами, такими как запор, диарея, затрудненная дефекация, наличие примеси крови в стуле особенно в период менструации и обструкцией кишечника вплоть до непроходимости кишки. В этот момент очень важно исключить злокачественные опухолевые процессы. Как правило, пациентки с эндометриоз-ассоциированными кишечными опухолями, такие как карцинома или мезенхимальная опухоль кишки впервые обращаются в стационар с обструкцией и кишечной непроходимостью тонкой или толстой кишки за счет сдавления опухолью. Поэтому крайне важным является проведение дифференциальной диагностики и исключение злокачественных новообразований кишечника, так как тактика дальнейшего ведения таких

больных различна, что может существенным образом отразиться на исходах лечения [215].

При исследовании резецированной части толстой кишки по поводу КРЭ было обнаружено, что глубокие поражения (более 10 мм) чаще всего затрагивают слои, наиболее богатые нервными волокнами (периневральная или эндоневральная инвазия) и находятся в непосредственном контакте с ними, как и при раке толстой кишки [194]. Эндометриоидные поражения инфильтрируют стенку кишки преимущественно вдоль нервов, при этом слизистая оболочка поражается редко и очагово. Инфильтрация вдоль нервов, по-видимому, объясняет наличие прямой корреляции между степенью поражения ГЭ и болевыми ощущениями [30], которые являются одним из главных клинических признаков характерных для ГЭ.

С клинико-лабораторной точки зрения ГЭ довольно сложно диагностировать. Предоперационное повышение уровня СА-125 в сыворотке не является диагностическим ценным критерием, так как может быть повышен при воспалительных и злокачественных заболеваниях [150]. На сегодняшний день специфические биомаркеры для выявления или исключения эндометриоза отсутствуют [38], что создает потребность в разработке неинвазивного диагностического теста для пациентов с эндометриозом.

При бимануальном вагинальном исследовании определение болезненных уплотнений позади шейки матки бугристого характера говорит о поражении ректовагинальной клетчатки и наличии РЦЭ. Ректовагинальный осмотр позволяет с большей вероятностью диагностировать РЦЭ и колоректальный эндометриоз. Во время исследования позади шейки матки при РЦЭ инфильтрат пальпируется в виде мелкобугристого, плотного, неподвижного резко болезненного образования. Ректальное исследование при КРЭ выявляет несмещаемый, болезненный, плотный экзоректальный инфильтрат, над которым слизистая становится неподвижной при поражениях слизистого слоя кишки. При прорастании слизистой оболочки заднего свода

влагалища во время исследования в зеркалах определяются синюшные «глазки», выделяющие темную кровь во время менструации [133].

Из методов визуализации первой линии является ультразвуковое исследование (УЗИ), которое имеет высокую чувствительность и специфичность для эндометриом яичников (ЭЯ) (83% и 89% соответственно) [154]. К сожалению, в случае с ГЭ кресцово-маточных связок, ректовагинальной перегородки, влагалища и мочевого пузыря общая совокупность чувствительности и специфичности трансвагинальных УЗИ исследований (ТВУЗИ) колеблется от 53% до 93% [23]. При ТВУЗИ для ГЭ с поражением ректовагинальной клетчатки характерны гипоехогенные, плотные или узловые образования, с неоднородной структурой и бугристыми контурами. Наряду с гипоехогенными участками неправильной формы, определяются зоны повышенной эхогенности.

Вторая линия метода визуализации при ГЭ является магнитно – резонансная томография МРТ. МРТ определяет поверхностные импланты в виде гипоинтенсивных очагов, инфильтрации кресцово- маточных связок, ректовагинальной перегородки, инфильтрации соседних органов, стенки мочевого пузыря, мочеочника и кишки, включая глубину инвазии (от мышечного до слизистого слоя органа), расстояние от пораженного участка до ануса при КРЭ с чувствительностью 77,0% и специфичностью 78,0%. В недавно опубликованном метаанализе чувствительность и специфичность МРТ для диагностики колоректального эндометриоза кишки составила 83,0% и 88,0% соответственно [149].

Колоноскопия выявляет стеноз или прорастание эндометриоза в слизистую оболочку кишки [186].

Терапия ГИЭ также как лечение злокачественных заболеваний представляет собой огромный ущерб для экономики любой страны. Один случай терапии эндометриоза стоит больше, чем лечение сахарного диабета и ревматоидного артрита. В Германии прямые и косвенные экономические издержки от эндометриоза ежегодно составляют 1,5 миллиарда долларов

США, а в Соединенных Штатах этот показатель составляет от 10,0 до 20 миллиардов долларов США [53, 177]. Кроме социальной и экономической точки зрения на главный план выступают медицинские аспекты лечения ГИЭ, с множественными неудовлетворенными потребностями и нерешенными задачами для практического здравоохранения. Единственно действенный метод лечения ГИЭ – оперативное вмешательство. Хирургические вмешательства при ГИЭ, особенно при наличии поражения соседних органов требуют опытного хирурга и междисциплинарного подхода. Однако, полное хирургическое удаление эндометриоидной ткани невозможно даже самыми опытными хирургами [184].

При КРЭ выполняется шейвинг, дисковидная и сегментарная резекция кишки в зависимости от количества очагов, глубины инфильтрации, размера поражений и степени поражения окружности кишечника, наличия или отсутствия обструкции просвета [126, 200]. При поражениях мочеочника проводится как консервативный уретеролиз, так и могут применяться радикальные подходы, такие как уретерэктомия с анастомозом конец-в-конец или уретеронеоцистостомия, выполняемые в зависимости от типа, места и длины поражения мочеочника [214].

Гормональное лечение эндометриоза включает прогестины, аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), внутриматочную систему, высвобождающую левоноргестрел (ЛНГ-ВМС) и оральные контрацептивы. Подавление патологического процесса гормональными препаратами облегчает только боль, но не влияет на заболевание [215]. Применение гормонального лечения в течение более длительного периода времени, например, лечение гонадолиберином, приводит к нежелательным побочным эффектам из-за системного дефицита эстрогена [68]. Для лечения хронической боли у пациенток с эндометриозом широко используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [104].

В последнее время уделяется особое внимание альтернативным негормональным мишеням для терапии эндометриоза, таким как



моноклональные антитела против фактора роста эндотелия сосудов, ингибиторам ароматазы, эндостатинам и ангиостатинам, которые значительно подавляют рост эндометриоидной ткани и снижают боль. Например, лечение антителами против фактор некроза опухоли - TNF из семейства цитокинов уменьшает степень поражения эндометриоза у бабуинов [195]. Лечение ингибитором ароматазы (летрозолом) способствует уменьшению размера эндометриоидного поражения у крыс, у людей при лечении ингибиторами ароматазы отдельно, либо в комбинации с оральными контрацептивами уменьшается болевой синдром [137].

## **1.2 Современные патогенетические концепции ГИЭ**

С момента появления в научной медицине термина «эндометриоз» учёными были предложены множество теорий пытающиеся объяснить происхождение заболевания. Некоторые из них имели более убедительные доказательства, по сравнению с другими концепциями, которые оставались лишь дополнительными компонентами основных теорий. На сегодняшний день предложено несколько теорий патогенеза эндометриоза [168].

Наибольшее распространение получила **«Трансплантационная теория»**, впервые предложенная Сэмпсоном в 1920-х годах. Эта теория связана с имплантацией жизнеспособных клеток эндометрия в брюшную полость в результате ретроградной менструации, их прикрепления к поверхности внутренних органов и дальнейшей активной пролиферацией, и дифференцировкой [190]. Данная гипотеза подтверждена большим количеством клинических и экспериментальных исследований, одним из которых было индуцирование эндометриоза на экспериментальных моделях у бабуинов и макаков путем имитирования ретроградной менструации в брюшную полость [60]. В брюшной полости движение перитонеальной жидкости способствует распространению эндометриоидных поражений на поверхность других органов и брюшину.

Однако теория ретроградной менструации и имплантации не объясняет таких клинических наблюдений, как экстрагенитальный эндометриоз,

эндометриоз у женщин без эндометрия и у мужчин или клональное происхождение эндометриоидных поражений [28, 55, 198]. В последние годы появляется все больше публикаций в пользу другой гипотезы возникновения эндометриоза, основанной на теории **целомической метаплазии** эпителия Мюллерового типа. С этих позиций легче объясняются редкие случаи эндометриоза у женщин без ретроградной менструации или с патологией маточных труб. Указание на то, что эндометриоз может развиваться путем метаплазии, исходит из наблюдения женщин, страдающих синдромом Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера, у которых эндометриоз развивается несмотря на отсутствие менструации [77]. У таких женщин наблюдаются дефекты Мюллерова протока различной степени, врожденное отсутствие матки и влагалища или рудиментарная матка с функциональным или нефункциональным эндометрием. Данная теория поддерживается тем фактом, что эндометриоз часто локализуется в позадиматочном пространстве, крестцово - маточных связках, широких связках матки, что указывает на ход Мюллерова протока [129].

Другое представление об этиологии эндометриоза возникло после выявления эндометриоидных имплантов у новорожденных и открытием эндометриоидных стволовых клеток в геморрагическом отделяемом из половых путей у новорожденных девочек при половом кризе [44, 171]. Предполагается, что в результате ретроградного маточного кровотечения вскоре после рождения эндометриоидные стволовые клетки ребенка прикрепляются к поверхности разных тазовых органов и входят в спящее состояние до тех пор, пока они не будут активированы в результате микротравм или гормональных всплесков, например, повышение синтеза эстрадиола перед менархе, которые инициируют клональный рост эктопического эндометрия в брюшной полости. Предполагается также возможность индукции дифференцировки поверхностных клеток тазовых органов в ткани, подобные эндометрию, продуктами разрушения клеток и фрагментов ткани эндометрия, поступающих в результате ретроградной

менструации [132]. Этой тканевой трансформации могут способствовать также генетические и эпигенетические соматические мутации, присутствие которых в эктопическом эндометрии доказано различными исследованиями [135].

В недавнем исследовании показано, что внутриутробные стволовые клетки/клетки-предшественники, происходящие из костного мозга, могут дифференцироваться в эндометриоидную ткань путем метаплазии. M.G. Ibrahim et al. (2017) обнаружили метаплазию миофибробластов мышц брюшной стенки у пациентки с внематочной беременностью [21]. Расширением теории целомической метаплазии в принципе является теория индукции. Экспериментально на кроликах показано, что эндогенные биохимические факторы в перитонеальной жидкости, способствуют дифференцировке клеток брюшины в ткани эндометрия [216].

Перенос клеток эндометрия через лимфатические и кровеносные сосуды – лимфатические и сосудистые метастазы были предложены как еще одна причина вне тазового эндометриоза [130]. Распространение клеток эндометрия через лимфатические сосуды может стать источником формирования эндометриоидных поражений в таких отдаленных областях, как легкие, позвоночник или мозг с их последующей имплантацией (метастазирование) [46, 115, 175]. Этим объясняется лимфогенная и гематогенная теория в этиопатогенезе эндометриоза. Подтверждению данной теории свидетельствует недавний клинический случай эндометриоза парааортальных лимфатических узлов у беременной женщины [76]. Также эндометриоз в лимфатических узлах был подтвержден на модели индуцированного эндометриоза у бабуинов [60] и у 6–7% женщин при лимфаденэктомии [147]. Лимфатическое распространение подтверждает, что эндометриоз является агрессивным хроническим системным заболеванием [76].

**Генетическая/эпигенетическая теория.** В течение многих лет проводились исследования генетических факторов, которые могли бы быть

связанными со склонностью к развитию эндометриоза. Риск развития эндометриоза повышается в 7 раз, если заболевание затронуло одного из близких родственников. Относительный риск эндометриоза 7,2% был обнаружен у матерей и сестер пробанда, а в 75% случаев отмечен у гомозиготных близнецов пациентов с эндометриозом [122].

В последние годы все больше внимания отдается влиянию эпигенетических факторов на развитие эндометриотических поражений. Эпигенетические механизмы контролируются разными процессами, связанными с иммунологическими, иммуногистохимическими, гистологическими и биологическими аберрациями, которые характеризуют эутопический и эктопический эндометрий женщин с эндометриозом. Генетическая/эпигенетическая теория позволяет объяснить и понять многие наблюдения этого загадочного заболевания, от наследственности и клональности до воспаления, мутаций, резистентности к прогестерону, ароматазы и многих других открытий, связанных с развитием эндометриоза, особенно таких типов как ЭЯ и ГЭ. При эндометриозе происходит как сверхметилирование (промоторов гена НОХА10, PR-B, генов E-кадгерин, 17 $\beta$ -HSD), так и гипометилирование (промоторов SF-1, ER- $\beta$ ) специфических генов и промоторов генов [135].

На сегодняшний день не существует единой теории, объясняющей все клинические и патологические особенности эндометриоза. Возможно, разные типы эндометриоза могут формироваться различными путями.

**Перитонеальный эндометриоз** наиболее вероятно возникает в результате ретроградной менструации и в результате движения жидкости в перитонеальной полости жизнеспособные и склонные к адгезии клетки могут распространяться по поверхности разных тазовых органов. **Экстрагенитальный эндометриоз** возможно формируется метастазированием эндометриоидных клеток через кровеносные и лимфатические сосуды и импланты могут локализоваться за пределами тазовых органов, в частности в легких и мозге [175].

Разные сценарии происхождения имеет **эндометриоз яичников**, который характеризуется многообразием клинических проявлений с разной степенью тяжести. ЭЯ может формироваться различными механизмами: а) адгезия фрагментов эндометриальной ткани поступивших в полость малого таза в результате ретроградной менструации; б) метаплазии целомического эпителия; в) перерождения эпителиальных клеток яичников в результате токсических воздействий и накопления генетических и эпигенетических мутаций. Предполагается, что последний сценарий относится к возникновению наиболее тяжелой формы эндометриоза – эндометриомы яичников (ЭМЯ), для которой доказана возможность дальнейшей трансформации в рак яичников [132].

Менее понятна этиология ГЭ, представляющего собой наиболее агрессивный подтип эндометриоза с глубоким проникновением в структуру пораженного органа, обычно в мышечные слои желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, мочеточника, в клетчатку между задней поверхностью шейки матки и прямой кишкой.

На размеры эндометриоидных очагов, глубину их инфильтрации могут влиять, присутствующие в перитонеальной и яичниковой жидкости или кровотоке гормоны, факторы роста, цитокины, регуляторные малые и длинные РНК, клеточные и гуморальные факторы иммунитета [136, 216].

### **1.3 Молекулярно-биологические механизмы формирования эндометриоза**

Несмотря на проводимые фундаментальные исследования и достигнутые результаты в настоящее время отсутствуют четкие представления о механизмах развития и регуляции патологического процесса при эндометриозе, в связи с чем эффективность как медикаментозного так хирургического лечения ГИЭ остается низкой [6]. На основе изучения молекулярных аспектов патогенеза эндометриоза продолжается поиск новых способов его диагностики и лечения [18].

Независимо от происхождения эктопические клетки эндометрия претерпевают биологические и молекулярные изменения. Идентифицированы молекулы, участвующие в процессах апоптоза, адгезии, ангиогенезе, пролиферации и механизмы, нарушающие иммунный ответ (рисунок 1) [39].

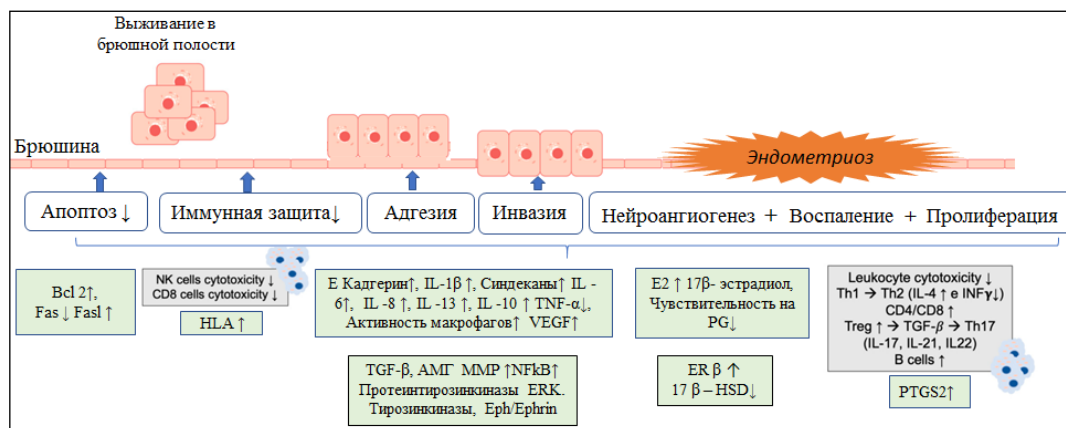


Рисунок 1. Молекулярные основы патогенеза эндометриоза

У женщин с эндометриозом регургитированные в брюшную полость клетки эндометрия лишены соответствующих механизмов запрограммированной гибели и, следовательно, избегают клиренса и выживают, чтобы вторгнуться в брюшину за счет сопутствующей сверхэкспрессии антиапоптотических факторов и снижения экспрессии проапоптотических факторов [32, 197]. Устойчивость к апоптозу может быть связана с повышенной экспрессией антиапоптотического фактора В-клеточная лимфома 2 (Bcl-2) и сниженной экспрессией Bcl-2-связанного X-белка (Bax), представляющие собой ключевые белки в регуляции апоптоза при эндометриозе. Хотя апоптоз регулируется несколькими генами с переменной экспрессией во время менструального цикла (bax, c-myc и P53 индуцируют его, в то время как сентрин, В-клеточная лейкемия-xL и Bcl-2 подавляют его), вариабельность апоптоза эндометрия в менструальном цикле, по-видимому, в первую очередь модулируется яичниковыми стероидами за счет повышения и подавления экспрессии Bcl-2 и bax, причем уровень экспрессии bax зависит от действия Bcl-2 [33, 31].

Не менее важное значение среди факторов апоптоза при эндометриозе имеет проапоптотический антиген Fas (APO-1/CD95), являющийся членом

суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли [155]. Запуск Fas его лигандом (FasL) или некоторыми анти-Fas-агонистическими антителами приводит к быстрой индукции запрограммированной гибели клеток в восприимчивых Fas-несущих клетках. Нарушение работы системы Fas вызывает иммунные расстройства и способствует возникновению аутоиммунного заболевания, тогда как его обострение может вызвать разрушение ткани [217].

В снижении апоптоза и выживании эндометриальной ткани также играют роль рецепторы эстрогена. На цитоплазматическом уровне эстрогеновый рецептор  $\beta$  (ER  $\beta$ ) участвует в ингибировании и нарушении TNF- $\alpha$ -индуцированной передачи сигналов, которая является индуктором апоптоза во время менструации. На ядерном уровне был идентифицирован ER $\beta$ , участвующий в прямой активации пути NF $\kappa$ B и системы детоксикации радикальных форм кислорода, которые способны улучшать выживаемость клеток и ускользание клеток от иммунного клиренса [95].

Отсутствие апоптоза, вызванного сигналами от рецепторов адгезии (такие как подавление E-кадгерина) в клетках, которые не прикрепляются к перитонеальному мезотелию, являются дополнительными механизмами, связанными со снижением апоптоза при эндометриозе [195].

Неспособность уничтожать фрагменты менструальной крови из брюшной полости вызывает чрезмерное локальное воспаление с дальнейшей стойкой активацией макрофагов, которые могут секретировать измененные фракции цитокинов и хемокинов [108].

В настоящее время, предполагается что избеганию регургитированных эндометриальных клеток от надзора местной иммунной защиты способствуют такие механизмы как: 1) изменения в экспрессии комплекса гистосовместимости (AgHLA), участвующего в механизмах иммунного распознавания [185]; 2) высвобождение циркулирующих антигенов (например, sICAM-1), которые конкурируют с поверхностными антигенами, важными для иммунного распознавания [196]; 3) из-за обильных

ретроградных менструальных выделений, чрезмерное присутствие на брюшине крови и клеток эндометрия может повысить клиренс макрофагов, обычно присутствующих в брюшной полости. Активированные макрофаги и их повышенная концентрация способны вызывать пролиферацию фибробластов и эндотелиальных клеток, участвующих в процессах воспаления, восстановления тканей и неоваскуляризации путём сверхпродукции цитокинов, включая трансформирующий фактор роста бета (TGF- $\beta$ ) и простагландины E2 (PGE2) [77]. Этот воспалительный ответ может вызвать дефект «иммунного контроля», который предотвращает удаление клеток эндометрия и способствует имплантации и росту клеток эндометрия в эктопических участках. TGF- $\beta$  в свою очередь может значительно подавлять активность клеток, таких как Т- и В-лимфоциты и цитотоксические лимфоциты Natural Killer (NK) [185].

Клетки эндометрия попадая в брюшную полость фиксируются на внеклеточном матриксе за счёт молекул адгезии, гликопротеинов, прежде всего интегринов, кадгеринов, синдеканов, ламезинов и фибронектинов, а также иммуноглобулинов и CD44. Молекулы адгезии играют важную роль в развитии ранних стадий эндометриоза. Вначале, на стадии адгезии, эндометриоидные клетки прикрепляются к брюшине или другим тазовым поверхностям, с которыми они вступают в контакт, а следующим шагом в развитии эндометриоза является инвазия эндометриоидной ткани в подлежащую ткань.

Интегрины представляют собой трансмембранные гликопротеины, которые модулируют прикрепление клеточного матрикса и участвуют в подвижности и инвазии клеток. При эндометриозе имеется сильно изменчивая и аберрантная экспрессия интегринов. Рецепторы фибронектина были идентифицированы в железах имплантатов эндометриоза, но не в эктопических железах эндометрия, что позволяет предположить, что рецепторы фибронектина могут способствовать адгезии эндометриоидных клеток во время менструации [65].



E-кадгерин и  $\beta$ -катенин составляют единую систему, обеспечивающую кальций-зависимое гомофильное соединение клеток в тканях. Продемонстрирована повышенная экспрессия этих рецепторов как в эутопическом, так и в эктопическом эндометрии [160].

За **процессом адгезии клеток следует инвазия** в ткань под действием матриксных металлопротеиназ (MMP), TGF- $\beta$  и цитокинов, которые содействуют имплантации клеток эндометрия и защищают их от иммуноопосредованного клиренса. TGF- $\beta$  и активин A вызывают инвазию клеток эндометрия в модели брюшины *in vitro* [27, 123].

В норме деградация внеклеточного матрикса происходит при многих физиологических процессах, таких как заживление ран, ангиогенез, плацентация и при различных аспектах репродуктивного процесса [167]. В эндометриоидной ткани по сравнению с эутопическим эндометрием повышается экспрессия MMP-1 (коллагеназы), MMP-2 и MMP-9 (желатиназы), MMP-3 (стромелизина) и MMP-7 (матрилизина) [218]. Нарушение регуляции ремоделирования матрикса приводит к увеличению имплантации и инвазивному росту эктопической ткани эндометрия [37, 101]. Полиморфизм MMP-12 (особенно комбинированный генотип MMP-12-MMP-13 A / G-A / A) способствует развитию перитонеальных имплантатов при эндометриозе [168]. Снижение экспрессии и ферментативной активности MMP-9 в перитонеальных макрофагах, выделенных у больных с ГИЭ, снижает их способность к деградации базальной мембраны и, следовательно, ее способность к фагоцитозу.

Также, способствует инвазивному росту эндометриоидных поражений нарушение регуляции синдеканов при эндометриозе, что ведет к протеолитическому ремоделированию, изменениям подвижности клеток и воспалительному микроокружению [142].

На способность клеток эндометрия пролиферировать, прикрепляться к мезотелию и / или избегать иммуноопосредованного клиренса могут влиять гормональные изменения. В эктопических очагах выявлена повышенная

экспрессия фермента ароматазы и пониженная экспрессия 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы (17 $\beta$ -HSD) типа 2. В результате локально увеличивается биодоступная концентрация эстрадиола (E2). E2 в свою очередь стимулирует выработку простагландина E2, (PGE2) который дополнительно активирует ароматазы. Экспрессия 17 $\beta$ -гидростероиддегидрогеназы типа 2 (HSD17B2), ответственной за метаболизм E2 до менее активного эстрона, снижается при ГИЭ, в то время как матричная РНК (мРНК) 17 $\beta$ -гидростероиддегидрогеназы типа 1 (HSD17B1) увеличивается, что приводит к увеличению концентрации E2 в тканях [94].

В дополнение к эстрогенной зависимости появляется все больше доказательств в поддержку профиля прогестерон-резистентности в патофизиологии эндометриоза [2]. Эндометриоидные поражения демонстрируют общее снижение экспрессии рецепторов прогестерона (PR) относительно эутопического эндометрия и отсутствие PR-рецептора-B. Сообщается, что концентрация провоспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , участвующих в механизмах хронического воспаления и TLR, напрямую связана с экспрессией PR [142]. Активация пути NF $\kappa$ B посредством передачи сигналов воспаления определяет прямое взаимодействие на прогестерон. Эти механизмы объясняют резистентность к прогестерону как приобретенную характеристику эндометриоидной ткани по сравнению с индивидуальной предрасположенностью, что ещё раз подчеркивает участие эпигенетических механизмов, таких как метилирование гена и связанного с ним промотора [64, 205].

Наличие измененной воспалительной микросреды способствует выживанию и имплантации эктопического эндометрия с ремоделированием внеклеточного матрикса и ангиогенезом, а также имплантации и развитию эндометриоза из регургитированного эндометрия или вызывать целомическую метаплазию мезотелия *in situ* [188]. Сообщалось о высоких уровнях воспалительных факторов, включая хемокины, в перитонеальной жидкости и крови женщин с эндометриозом [170, 187].

Выживанию и пролиферации эндометриоидных клеток способствует окислительный стресс, который активирует путь ERK за счет экспрессии онкогенов c-Fos и c-Jun [208]. Окислительный стресс наблюдается при различных формах эндометриоза [36].

**Образование кровеносных сосудов** в эндометриоидных имплантах играет ключевую роль. Ангиогенез важен не только для имплантации эндометриальной ткани, но и для поддержки продолжающегося роста и прогрессирования поражения, как показали экспериментальные модели эндометриоза у грызунов, котором проводилось ангиостатическое лечение. После назначения ангиостатических и антиангиогенных препаратов равномерно уменьшались площадь поверхности или объем ранее существовавших поражений [139]. Данный факт указывает на то, что после имплантации, эктопическим эндометриоидным имплантам для выживания необходим непрерывный ангиогенный процесс. Создание функциональных микрососудистых сетей в эндометриоидных поражениях строго регулируется множеством про- и антиангиогенных сигнальных путей [63].

Наряду с цитокинами и половыми гормонами важными регуляторами клеточной пролиферации и дифференцировки являются ФР. Взаимодействие ФР с их специфичным рецептором вызывает изменение его конфигурации и служит пусковым сигналом для реализации митогенного эффекта [77, 113]. В очагах эндометриоза выявляется повышенная экспрессия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), и это повышение происходит больше в красных эндометриоидных поражениях брюшины по сравнению с более старыми очагами (черными или белыми) [99]. Ангиогенные характеристики эндометриоидных поражений, различаются между типами эндометриоза. Глубокие эндометриоидные поражения прямой кишки, в строме вокруг желез, имеют более высокую экспрессию VEGF-A и рецептора 2 VEGF, повышенную плотность кровеносных сосудов по сравнению с образцами эндометриоза яичников или мочевого пузыря или в нормальной ткани яичников, мочевом пузыре и прямой кишке. Высоко васкуляризированные перитонеальные

красные поражения, демонстрируют значительно повышенную экспрессию ядерного фактора «ки-би» (NF- $\kappa$ B) и молекулу межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) по сравнению с менее активными черными очагами [159].

Эктопические имплантаты могут развивать свои собственные уникальные нервные и сосудистые ресурсы. Считается, что образовавшиеся новые нервные волокна, прорастающие внутри имплантатов эндометриоза, влияют на активность нейронов дорсального корешка в центральной нервной системе (ЦНС), усиливая восприятие боли. Недавние исследования показали прямую связь между ангиогенезом и нейрогенезом в механизмах развития эмбрионального нейрососудистого паттерна. Повышенное количество активированных макрофагов и дегранулирующих тучных клеток в перитонеальных эндометриоидных поражениях могут усиливать нейрогенез.

В поверхностных эндометриоидных поражениях брюшины нервных волокон значительно больше, по сравнению с нормальной брюшиной. Интересно, что плотность нервных волокон увеличивается и в не вовлеченной в процесс нормальной брюшине у женщин с эндометриозом, даже на большом расстоянии от поражений. Очаги ГИЭ обильно иннервируются, с существенно большей плотностью нервных волокон, чем поражения брюшины и непораженные ткани влагалища. Эндометриоз, поражающий кишечник, содержит наиболее высокую плотность нервных волокон, наблюдаемую при эндометриозе. Самая высокая интенсивность экспрессии фактора роста нервов (NGF) и связанных с ним рецепторов была отмечена в эндометриоидных очагах ГИЭ, что коррелирует с интенсивностью боли [140].

На заключительном этапе формирования эндометриоидных поражений происходит активация механизмов репарации, которые могут привести к фиброзу, образованию рубцов и формированию спаек. Макрофаги в содружестве с другими иммунокомпетентными клетками, в частности фибробластами и тучными клетками вырабатывают множество биологически активных соединений, которые инициируют развитие воспалительных, аутоиммунных факторов и, как следствие к формированию комплекса

деструктивно – дегенеративных изменений в тканях. При эндометриозе имеет место поражение тканевых структур свободными радикалами, в избыточном количестве продуцируемые тканевыми макрофагами. Наличие свободно радикального поражения тканей приводит к воспалительному процессу, тканевой дегенерации с разрастанием фибриллярных, соединительнотканых элементов, способствующих развитию спаек [141].

Таким образом, эндометриоз, обычно проявляющийся как хроническое воспалительное заболевание, характеризуется сложной системой активации и ингибирования многочисленных факторов, приводящих к нарушенной регуляции апоптоза, иммунной системы, ангиогенеза, пролиферации клеток. По совокупности этих проявлений, эндометриоз имеет множество черт, роднящих его с онкологическими заболеваниями [196].

### **1.3 Эндометриоз и рак**

Этот аспект эндометриоза до настоящего времени представляет одну из наиболее важных и дискуссионных проблем. Для объяснения повышенной частоты заболеваемости различными видами рака (особенно раком яичников) среди женщин больных эндометриозом существуют две гипотезы. Первая предполагает злокачественное перерождение эндометриозных имплантов, вторая подразумевает общность факторов риска и механизмов развития этих заболеваний [14]. Сторонники первой концепции, т. е. концепции «потенциально высокой степени злокачественности эндометриоза» (до 14 % среди всех больных эндометриозом) считают, что малигнизированные очаги эндометриоза «поглащаются» раковой опухолью и поэтому реальная частота злокачественной трансформации очагов эндометриоза значительно выше регистрируемой в статистических исследованиях [15].

В результате эндометриоза могут возникать светлоклеточные яичниковые и эндометриозные карциномы и другие новообразования в яичниках, такие как серомуцинозный рак, серозные карциномы,

аденосаркомы. В нескольких независимых эпидемиологических исследованиях было показано, что у пациентов с диагнозом эндометриоз, особенно ГИЭ, риск возникновения рака яичников составил 0,3–0,8%, и был в 2–4 раза выше, чем в контрольной группе [35]. Светлоклеточный рак яичников и эндометриоидный рак яичников, на сегодняшний день это единственные подтипы, для которых достоверно установлена прямая клональная связь между эндометриозом, как прямым предшественником, и раком [49].

По мнению Mostoufizadeh и соавт. (1980), в эндометриоидном очаге могут развиваться практически любые типы злокачественных опухолей, поскольку особенностью эндометрия являются большой потенциал роста и значительный полиморфизм клеток [151]. U. Ulrich и соавт. (2005), сообщили о двух случаях аденокарциномы, возникшей в результате эндометриоза: один из эндометриоза ректовагинальной перегородки с поражением как прямой кишки, так и влагалища, другой из эндометриоза параметрия. Также исследователи проанализировали данные медицинских баз PubMed и Medline. Анализ данных включал 139 случаев опухолевых процессов связанные с инфильтративными формами эндометриоза, по результатам которого в 40 случаях наблюдались опухоли колоректального отдела кишечника (так называемые эндометриоз-ассоциированные кишечные опухоли), также ректовагинальной перегородки – 18, матки – 12, перитонеальный – 8, широкой связки и параметрия – 6, мочевого пузыря – 4, и в 44 случаях опухоли другой локализации [164].

У женщин с эндометриозом повышена частота и других злокачественных новообразований вне пораженных эндометриозом органов, включая рак молочной железы, кишечника, мозга и эндометрия. В литературе имеются многочисленные данные, показывающие возможную связь между ГИЭ и определенными типами рака. Так, результаты исследований [71, 102] показали, что в эндометриоидных очагах возникают злокачественные Мюллеровские опухоли, особенно первичные эндометриоидные карциномы

прямой кишки, также экстрагенитальные эндометриоидные стромальные саркомы в толстой кишке.

Как и в случае злокачественной трансформации при эндометриозе наблюдается повышенная способность клеток эндометрия к атопической миграции, инвазии и метастазированию. G. Vozdag [42] установил, что при ГИЭ часто встречается лимфоваскулярная инвазия, степень которой коррелирует с размерами первичных эндометриоидных очагов. G. Borrelli и соавт. представили данные исследования, в котором показали, что хемокины, связанные с образованием метастазов, содержатся в максимальной концентрации в ретроцервикальных эндометриоидных инфильтратах и патологических очагах, поражающих лимфатические узлы [144]. Одной из важнейших особенностей злокачественного процесса является его способность к метастазированию по кровеносным и лимфатическим сосудам. ГИЭ также характеризуется множественностью очагов поражения, что делает его похожим на диссеминированный рак [29]. Еще в 1927 году Sampson J. представил первые доказательства метастазирования эндометриальной ткани, выявив их присутствие в сосудах крови и лимфы [188]. В экспериментах с мышами были получены убедительные доказательства способности эндометриоидной ткани к метастазированию путем миграции и приживления на многих органах брюшной полости [55]. Присутствие эндометриальной ткани и эндометриоидных поражений было зарегистрировано в тазовых лимфатических узлах, в том числе в узлах, дренирующих матку, что указывает на лимфатический путь распространения эндометриоидных клеток [147]. В дальнейшем эти результаты были подтверждены и другими исследователями, что послужило основанием для формулирования теории лимфатического распространения наружного эндометриоза [146]. Более того, часто при глубоком ректовагинальном эндометриозе обнаруживаются эндометриоидные клетки в сторожевых тазовых лимфатических узлах [130]. Полученные результаты не только предполагают, что эндометриоидные очаги могут распространяться по лимфатическим сосудам подобно раку, но также могут

объяснить способность эндометриоза к персистенции и/или рецидивированию.

Факторы, играющие в патогенетических механизмах эндометриоза также активно участвуют процессах онкогенеза (Таблица 1). При ГИЭ и раке выявлена устойчивость клеток к апоптозу и элиминации иммунной системой, выражены черты клеточной атипии, повышен неоангиогенез. Важнейшим признаком злокачественной опухоли является усиленный ангиогенез, необходимый для роста клеток. Также была продемонстрирована дисрегуляция передачи сигналов клеточной адгезии с участием интегринов,  $\beta$ -катенина, E-кадгерина и P-кадгерина, обычно выявляемой при злокачественных новообразованиях, также и при тяжелых формах эндометриоза [207]. Цитокератин-положительные и E-кадгерин-отрицательные эндометриоидные клетки имеют инвазивный фенотип при анализе *in vitro*, аналогичный раковым клеткам, и им свойственно проникать через базальные мембраны тканей, что определяет его инвазивную способность.

Как и при раке, воспаление играет важную роль в возникновении и прогрессировании эндометриоза. Воспалительные каскады приводят к активации металлопротеиназ, простагландинов, хемокинов и цитокинов, повышению различных медиаторов воспаления в эндометрии, сыворотке крови и перитонеальной жидкости [213]. Макрофаги секретируют факторы роста опухоли- $\beta$  и эндотелия сосудов, интерлейкин-1 (IL-1), простагландин E2 (PGE2) и фактор ингибирования миграции макрофагов (MIF). Активированные макрофаги способствуют усилению окислительного стресса за счет усиления перекисного окисления и производства различных пероксидов, что приводит к наращиванию провоспалительных медиаторов [108]. Макрофаги синтезируют в кровь IL-1, индуцирующий экспрессию циклооксигеназы-2 и интерлейкина-8, которые в свою очередь усиливают процессы миграции, пролиферации и ангиогенеза в эндометриоидной ткани.



Активация оси CXCR4-CXCL12 наблюдаемая при эндометриозе также увеличивает пролиферацию, миграцию и инвазию раковых клеток. Эта ось участвует в различных формах поведения раковых клеток, которые также характеризуют эндометриоз (например, повышенная базальная скорость пролиферации и повышенная инвазивность) [148].

Оксидативный стресс, играющий важную роль в патогенезе эндометриоза, также является обязательным фактором малигнизации опухолей. Он активирует сигнальную систему MAPK/ ERK, чем усиливает пролиферативный процесс в области поражения [131].

Как и рак матки, яичников и молочной железы, эндометриоз ведет себя как эстроген - зависимое заболевание, что объясняет поражение женщин эндометриозом в основном репродуктивного возраста. В эндометриоидных очагах и клетках эстроген-чувствительного рака яичников повышается локальная продукция эстрадиола за счет стимуляции экспрессии ароматазы, причем некоторые метаболиты Э2 (16-альфа-гидроксиэстрон) является мощным фактором онкогенеза.

Особенностью течения инфильтративного эндометриоза является способность к прорастанию в окружающие ткани, что происходит за счет повышенной экспрессии ММП в эндометриоидной ткани. Подобный же механизм наблюдается при канцерогенезе. Злокачественные опухоли секретируют ММП для разрушения базальной мембраны и окружающей стромы. Экспрессия некоторых протеиназ, в частности ММП-2 и ММП-9 коррелирует со степенью и стадией многих видов рака (таблица 1).

Повышенные уровни в сыворотке онкомаркеров СА – 125, СА 19-9, Ki - 67, Р16 при эндометриозе во многом коррелирует со стадией и пролиферативной активностью процесса. СА-125 и СА19-9 – это высокомолекулярные гликопротеины, СА-125 секретируется мюллеровым эпителием, является маркером немүцинозных эпителиальных карцином яичника. СА-125 повышается в более поздние стадии эндометриоза [4].

Таблица 1. Молекулярные механизмы и факторы, играющие роль в патогенезе эндометриоза и рака

Факторы	Свойства	Эндометриоз	Рак
Нарушение функции гена p21, p53	Опухолевый супрессор	+ [Anna Zubzycka et al., 2020]	+ [Muller, Vousden, 2013]
Повышенная экспрессия Vcl-2	Блокада апоптоза	+ [Agic A et al., 2009]	+ [Akl H. et al., 2014]
Сниженная экспрессия проапоптотического белка Вах	Стимуляция апоптоза	+ [G.F. Meresman et al., 2000]	+ [Vitagliano O. et al., 2013]
Нарушения в системе Fas/Fas-L	Стимуляция апоптоза	+ [F. Liu et al., 2012]	+ [Villa-Morales M et al., 2012]
Повышенная экспрессия HIF1 $\alpha$	Транскрипционный фактор, индуцируемый гипоксией	+ [Rocha A.L.L. et al., 2013]	+ [Bartrons R., Caro J., 2007]
Повышенная экспрессия ММП – 2, 9	Система протеаз, обеспечивающих деградацию компонентов внеклеточного матрикса	+ [Zhou H. E., Nothnick W. B., 2005]	+ [Roomi M. W. et al., 2009]
Сниженная экспрессия TIMP - 1	Ингибитор матриксных металлопротеиназ	+ [Zhou H. E., Nothnick W. B., 2005]	- [Hornebeck et al., 2005]
Повышенная экспрессия VEGF	Фактор роста сосудов и эндотелия	+ [Rocha A.L.L. et al., 2013]	+ [Dimova I. et al., 2014]
Повышенная экспрессия TNF - $\alpha$	Фактор некроза опухоли	+ [Bulun, 2009]	+ [Szlosarek P. et al., 2006]
Повышенная устойчивость клеток к элиминации иммунной системой		+ [AB S. et al., 2013]	+ [Gatenby R. A. et al., 2006]
Метастазирование		+ [Siufi Neto J. et al., 2014]	+ [Davidson B. et al., 2014]
Повышенная экспрессия интегринов $\alpha$ 2 и $\beta$ 1 $\alpha$ 3 и $\beta$ 1	Молекулы адгезии	+ [Hee -Jin Choi et al., 2018]	+ [Witz CA, Takahashi A et al., 2000] [27]

Уровень СА19-9 в сыворотке был повышен у пациентов с определенным типом злокачественных опухолей, таких как аденокарцинома желудочно-

кишечного тракта, карцинома поджелудочной железы и карцинома легких. Уровень СА19-9 в сыворотке повышается у пациентов со злокачественными и доброкачественными опухолями яичников, также заметно увеличивается при эндометриоидных кистах яичников. Ядерный антиген Ki-67 присутствующий только в пролиферирующих клетках (за исключением фазы G0) экспрессируется во время клеточного цикла как в линиях доброкачественных, так и в злокачественных клетках, оценивающих их пролиферативный статус и агрессивное введение в виде метастазирования. В своих исследованиях Inci Kahyaoglu и соавт. (2012), показали увеличение индекса Ki-67, который был связан с усилением пролиферативного процесса и увеличением степени тяжести эндометриоза [50].

Инфильтративный эндометриоз и эндометриоз-ассоциированные раки имеют общие генетические нарушения в геноме. С применением новых молекулярно-генетических технологий было показано, что в эпителиальных, клетках очагов эндометриоза при ГИЭ были выявлены характерные для рака соматические и эпигенетические мутации в генах p53, c-myc, ARID1A, PIK3CA, KRAS, PPP2R1A [119, 165]. При этом ни в одном имеющемся на сегодняшний день исследовании не было выявлено ни одной связанной с раком мутации в стромальных клетках несмотря на то, что их в зоне поражения многократно больше, чем эпителиальных. Предполагается, что именно эпителиальные клетки являются движущим фактором инвазии эндометриоидной ткани при ГИЭ. Ассоциированные с раком соматические мутации выявляются и в эпителиальных (но не в стромальных) клетках нормального эндометрия, но значительно реже, чем в раковых клетках. Частота этих мутаций значительно повышается при поверхностном эндометриозе и еще больше при ГИЭ. В частности, ассоциированные с раком мутация в гене KRAS почти в 4 раза выше в эндометриоидном эпителии ГИЭ по сравнению с поверхностным. Более того, у одного из пациентов одна и та же мутация в гене KRAS выявлялась в трех далеко отстоящих друг от друга пораженных участках, что говорит о возможности метастазирования ГИЭ [165].

Таким образом, имеются следующие особенности ГИЭ, сближающие его с опухолевым процессом: 1) возможность метастазировать по кровеносным и лимфатическим сосудам, а также диссеминировать в результате нарушения целостности кистозных форм [14]; 2) резистентность к апоптозу, окислительный стресс, неоангиогенез, адгезия, инвазия, пролиферация; 3) патогенетические факторы эндометриоза, которые могут способствовать злокачественной трансформации, такие как гормональный фактор, провоспалительные цитокины, различные ростовые факторы, геномная нестабильность; 4) повышение уровня раковых антигенов СА-125, Ki67, 19-9, Р16; 5) способность к инфильтративному росту в окружающие ткани и органы с деструкцией последних (в связи с отсутствием соединительнотканной капсулы и способностью эндометриодных очагов выделять липолитические и триполитические ферменты).

Но, в отличие от истинной опухоли для ГИЭ не специфична клеточная атипия и прогрессивный автономный рост. При эндометриозе имеется связь с менструальной функцией, кроме того, нормально протекающая беременность является благоприятным фактором для эндометриоза [10].

Сходство патогенетических механизмов формирования эндометриоза и рака ставит вопрос о необходимости изучения факторов и биомаркёров рака при эндометриозе.

В связи с чем, факторы, используемые сегодня в качестве мишени для терапии рака, используется при лечении эндометриоза, которые находятся пока на этапе клинических испытаний. В этом отношении особый интерес представляют эфринные рецепторы (Eph), показавшие себя в качестве перспективной мишени в лечении рака [179]. Eph рецепторы и их лиганды действует как промотор опухоли, связанный с пролиферацией, инвазией и метастазированием раковых опухолей. В литературе есть единичные исследования, посвящённые Eph рецепторам при эндометриозе. Одним из таких явилось исследование Австрийскими учёными EphB4 рецептора при эндометриозе, в котором наряду с ангиогенными факторами, была выявлена

повышенная экспрессия EphB4 в эндометриоидных инфильтратах брюшины, способствовавшего ангиогенезу при эндометриозе [52]. Эти результаты создают новые возможности для более подробного изучения ГИЭ с использованием молекулярных исследовательских подходов, которые являются общими при изучении рака.

#### **1.4 Характеристика эфриновых рецепторов и их лигандов**

Эфриновые рецепторы (Eph) (erythropoietin-producing hepatocellular carcinoma cell) — группа рецепторов, принадлежащих к крупнейшему семейству рецепторных тирозинкиназ экспрессирующихся на поверхности эпителиальных клеток и являющихся ключевыми медиаторами как процессов эмбрионального развития, так и правильного функционирования организма взрослого человека [138]. Эфриновые рецепторы были открыты в 1987 году в ходе исследований, посвященных поиску тирозинкиназ, играющих возможную роль в развитии злокачественных опухолей. Своё имя они получили в честь клеток гепатоцеллюлярной карциномы, вырабатывающих эритропоэтин, из которых был впервые выделен ген, кодирующий Eph [152].

Эфриновые рецепторы делятся на два типа, рецепторы EphA и EphB в зависимости от их взаимодействия с соответствующими лигандами, эфринами-А или эфринами-В. В человеческом организме рецепторы EphA подразделяются на 9 классов (EphA1-EphA8 и EphA10), которые связываются с пятью эфринами (ephrin) класса А (ephrin-A1 - ephrin-A5), в то время как рецепторы EphB на пять классов (EphB1-4 и EphB6) связывающие три эфрина класса В (ephrin-B1-ephrin-B3), соответственно [169]. Однако есть и исключения. Эфрин-А5 может связываться с рецепторами EphB2, тогда как эфрин-В2 и эфрин-В3 могут связываться и с рецепторами EphA4 [79]. Рецепторы EphA9 и EphB5 не присутствуют в геноме человека. Eph - рецепторы активируются путем связывания с их лигандами, эфринами.

Рецепторы EphA и EphB похожи по структуре. Они состоят из внеклеточной части и внутриклеточной части. Внеклеточная часть состоит из эфрин связывающего домена, связанного с двумя повторами фибронектина III

типа с помощью цистеин богатым мотивом. Внутриклеточная часть состоит из прилегающей к мембране области, которая соединяет внеклеточную часть рецептора с киназным доменом, который связан с SAM-доменом и PDZ-связывающим мотивом в цитоплазме (рисунок 2).

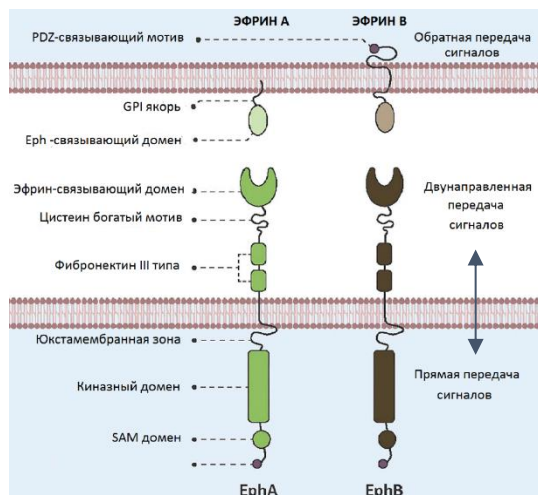


Рисунок 2. Структурная и сигнальная система Eph рецепторов и их лигандов.

Эфрины А и В в отличие от рецепторов имеют разные структуры. Различие между лигандами состоит в том, что Эфрины-А прикрепляются к мембране с помощью гликозилфосфатидилинозитоловой связи (GPI) и лишены цитоплазматического домена, в то время как эфрины-В прикреплены к мембране с помощью одного трансмембранного домена, который содержит короткий цитоплазматический PDZ-связывающий мотив.

Поскольку и эфрины, и Eph рецепторы являются мембраносвязанными белками, их связывание и активация внутриклеточной передачи сигналов происходят через прямые межклеточные взаимодействия (Рисунок 4). Эфрины и эфриновые рецепторы подвергаются цис- и транс- взаимодействиям, опосредуя клеточные процессы, такие как пролиферация, дифференцировка, миграция, ангиогенез и ремоделирование сосудов посредством прямой и обратной передачи сигналов, которые вместе называются двунаправленной передачей сигналов. Прямая передача сигналов происходит в клетках, экспрессирующих Eph рецептор, тогда как обратная передача сигналов происходит в клетках, экспрессирующих эфрины [138]. Передача сигналов

Eph рецепторов контролирует морфологию, адгезию, миграцию и инвазию клеток посредством модификации организации актинового цитоскелета и влияния на активность интегринов и молекул межклеточной адгезии.

Сигнальная система Eph/ephrin участвует в регуляции пролиферации как нормальных, так и опухолевых клеток. В норме благодаря взаимодействию рецептора и лиганда обеспечивается направленный рост и торможение в процессе морфогенеза тканей и органов [103]. Но при опухолях происходит aberrantная повышенная экспрессия эфринов и их рецепторов, что радикально влияет на формирование злокачественности как посредством двунаправленной передачи сигналов, так и взаимодействуя с другими сигнальными системами в клетке [90]. В соответствии с их способностью либо подавлять, либо стимулировать онкогенность. Сигнальный ответ комплекса Eph/ephrin может или подавляться или усиливаться до суперэкспрессии. При этом экспрессия рецептора и лиганда часто идет комплементарно: в клетках рака молочной железы, например, рецептор EphA2 сверхэкспрессирован по сравнению с нормальными клетками, тогда как содержание эфрин-A1, наоборот, снижено в тех же раковых клетках [47].

Из эфриновых рецепторов класса А лучше исследованы рецепторы EphA1 и EphA2, и они имеют наибольшую гомологию по аминокислотной последовательности. В присутствии лиганда эфрин-A1 оба рецептора активируются путем фосфорилирования подмембранного домена и дефосфорилирования серы в глубинном домене с разрушением S-S связи [120]. Далее сигнал распространяется на дефосфорилирование серин/треонин киназы A1 (Akt), который является ключевым фактором для ингибирования сигнальных путей Ras/Erk и PI3K/AKT/mTOR, сопровождающееся активацией функции апоптоза и подавлением пролиферации и клеточной миграции и инвазии [54]. Такой путь развития сигнальной системы называется лиганд-зависимым. При раке это приводит к подавлению роста опухолевой ткани. В отсутствие лиганда (лиганд-независимый путь) активация рецептора способствует пролиферации опухоли, инвазии и метастазированию через

перекрестные контакты с другими поверхностными рецепторами и стимулирования сигнальной системы Abl/Crk.

Рецепторы EphA1 и EphA2 могут действовать как промотор, так и как супрессор опухоли, в зависимости от их «статуса фосфорилирования». В частности, в клеточных линиях глиобластомы и рака предстательной железы было показано, что рецептор EphA2 стимулирует онкогенные сигналы, когда он избыточно экспрессируется и в отсутствие лиганда становится ключевым активатором сигнального пути Akt-mTORC1. И наоборот, фосфорилированный после стимуляции эфрин-1 рецептор EphA2 блокирует активацию Akt. Открытие этой реципрокной петли между рецептором EphA2 и Akt помогло прояснить, по крайней мере частично, роль рецептора EphA2 в глиобластоме и в настоящее время разрабатываются подходы к медикаментозному фосфорилированию рецептора с помощью специфических гаптен-антител для лечения глиобластомы [80]. Прямое подавление синтеза EphA1 с помощью системы геномного редактирования CRISPR / CAS9 приводило к подавлению в культивируемых клетках рака яичника пролиферации, инвазии и миграции, а также улучшало их прикрепление к внеклеточному матриксу [133].

Повышенная экспрессия рецептора EphA3 выявилась при широком спектре злокачественных заболеваний, включая гепатоцеллюлярную карциному, рак желудка, глиобластому [81]. Подавление экспрессии рецептора, наоборот, ингибировало пролиферацию и конценерогенность раковых клеток в экспериментах как *in vitro*, так и *in vivo* [84]. Кроме того, при полной блокировке (нокдаун) экспрессии рецептора EphA3 в экспериментах *in vivo* в опухолях снижалась плотность микрососудов и ингибировался ангиогенез через подавление активатора транскрипции сигнального пути эндотелиального фактора роста STAT3/VEGF. В тоже время совершенно противоположно проявляется функция EphA3 при мелкоклеточном раке легкого. При повышении активности рецептора супрессируется рост опухоли, а при сниженной, наоборот, активируется



пролиферация и подавляется апоптоз. Высокая экспрессия рецептора EphA3 в клетках рака легкого также сопровождалась снижением хеморезистентности опухоли за счет усиления апоптоза и индукции инактивации клеток в фазах G0/G1, что было обусловлено снижением фосфорилирования и активацией сигнальных путей PI3K / VMX / STAT3. Наоборот, ингибирование рецептора EphA3 способствовало усилению клеточной хеморезистентности и прогрессированию заболевания [86].

Повышенная экспрессия мРНК и белка EphA4 выявлялась при раке желудка и поджелудочной железы и коррелировала с глубиной инвазии, метастатическими лимфатическими узлами, патологической стадией, отдаленными метастазами или рецидивированием заболевания [128]. Однако в другой работе противоположные результаты были получены при аденокарциноме легкого. Если сверхэкспрессия рецептора EphA2 и ephrinA1 также коррелировали с тяжестью рака легкого, то повышенная экспрессия EphA4 ассоциировалась с улучшенным исходом заболевания. Сверхэкспрессия EphA4 снижала миграцию и инвазию клеток и не влияла на клеточный цикл, апоптоз или чувствительность к лекарственным средствам. Такое различие показывает, что EphA4 (возможно и другие рецепторы) может действовать как опухолевый супрессор в одних тканях, и как проонкогенный фактор в других [111].

Рецепторы EphA5 и EphA7 также ингибируют пролиферацию, миграцию и инвазию в экспериментах на клеточных линиях рака легкого [211]. Более чем в 70% образцов ткани рака желудка человека иммуногистохимически была выявлена повышенная экспрессия рецептора EphA5. EphA7 активно транскрибируется при раке легкого. Подавление этой транскрипции с помощью антисмысловых РНК (siRNA) ингибировало пролиферацию, миграцию и инвазию раковой клеточной линии A549, а также снижало уровень экспрессии белка Bcl-2, являющегося ингибитором апоптоза [31]. Предполагается, что рецептор EphA7 может играть важную роль в

патогенезе мелкоклеточного рака легкого путем регуляции экспрессии PTEN через PTEN/АКТ сигнальный путь [134].

Эфриновые рецепторы класса В (EphB) и их лиганды ephrin-B также являются промоторами или ингибиторами при многих типах рака [204]. Аномально повышенная экспрессия рецептора EphB4 выявлялась во многих типах опухолей, таких как рак молочной железы, предстательной железы, толстой кишки, матки, меланомы и рак яичников. Тирозинкиназа EphB4 ассоциируется с ангиогенезом, ростом опухоли и метастазированием, что делает ее ценной и привлекательной мишенью для разработки лекарственных препаратов для терапевтического применения. Однако роль EphB4 в раке остается предметом дискуссий, поскольку было показано, что взаимодействия между рецептором EphB4 и лигандом может как стимулировать, так и ингибировать рост раковых клеток в зависимости от соотношения уровней экспрессии рецептора и лиганда, которое не одинаково при разных типах опухолей [48]. После взаимодействия EphB4 с лигандом активируется антионкогенный путь Abl/Crk, сопровождающийся подавлением экспрессии матриксной металлопротеазы MMP-2. Интересно, что экспрессия рецептора EphB4 была подавлена в большинстве опухолевых клеток карциномы молочной железы человека, и только небольшая часть клеток на периферии опухолевой массы демонстрировали сверхэкспрессию. Это наблюдение может указывать на свойство эфриновых рецепторов к повышенной экспрессии преимущественно в активно делящихся раковых клетках, но не в глубинных слоях опухоли, где тормозятся пролиферативные процессы.

В отличие от других эфриновых рецепторов EphB6 не имеет киназной активности, но влияет на проонкогенные функции других эфриновых рецепторов. В частности, на фоне суперэкспрессии EphB4 в клетках трижды негативного рака молочной железы EphB6 подавляет агрессивность опухоли путем стимулирования сигналов ERK/DRP1 в раковых клетках, способствуя фрагментации митохондрий и усилению индуцированному DR5 апоптотическому ответу [156]. Mateo-Lozano с коллегами на модели

животных показали, что EphB6 не оказывал канцерогенного эффекта в толстой кишке, а при повышенной экспрессии подавлял распространение метастазов в лимфатические узлы [145]. Высокая экспрессия EphB6 в Т-клетках при остром лимфобластном лейкозе детей сопровождается снижением лекарственной устойчивости к доксорубину [206].

Эфриновые рецепторы и их лиганды также являются важнейшими молекулами на поверхности эндометрия, обеспечивающими прикрепление и дальнейшее развитие эмбриона внутри матки. На моделях мышей и свиней было показано, что эфриновые рецепторы EphA1, -A2, -A3 и -A4, экспрессируются на поверхности эпителиальных клеток эндометрия, тогда как их лиганды на поверхности оплодотворенной бластоцисты, что говорит об их участии в прикреплении эмбриона в полости матки [78]. Вне беременности рецептор EphA1 одинаково экспрессируется как в секреторной, так и в пролиферативной фазе цикла, тогда как EphA2 интенсивнее экспрессируется в пролиферативной фазе цикла [87].

В отношении участия эфриновых рецепторов в возникновении и развитии эндометриоза в литературе имеются лишь единичные работы. С использованием ИГХ окраски с антителами против рецептора было выявлено, что EphA2 аномально повышено экспрессируются в клетках эктопического эндометрия при инфильтративном колоректальном эндометриозе [162]. Исследование биопсийного материала из эндометрия методами количественного ПЦР в реальном времени и дот-блотинга было показано, что содержание мРНК EphA1 в 4,5 раз ниже у пациенток с эндометриозом по сравнению со здоровыми [100].

С помощью микрочиповой технологии в экспериментальной модели с мышами было установлено, что экспрессия гена EphA3 значительно снижена в эктопически эндометрии, по сравнению с эутопическим, сопровождающаяся одновременной активацией сигнального пути mTOR [85]. Усиление экспрессии EphA3 путем трансфекции в клетку рецептор продуцирующего вектора приводило к ингибированию сигнального пути mTOR, подавляло

экспрессию ингибитора апоптоза bcl-2 и активировало аутофагию макрофагов.

Измененная экспрессия эфриновых рецепторов делает их перспективной мишенью для разработки новых технологий терапии не только злокачественных заболеваний, но и при других пролиферативных патологиях, в частности и при эндометриозе. На сегодняшний день во многих лабораториях в качестве противоопухолевых препаратов испытываются пептиды и рекомбинантные антитела на основе лигандов, низкомолекулярные ингибиторы межбелковых взаимодействий, ингибиторы тирозинкиназ и микроРНК, которые изменяют функцию эфриновых рецепторов [202]. Некоторые из разработок уже находятся на стадии 1 или 2 фазы клинических испытаний.

В настоящее время приоритетом является поиск патогенетической терапии эндометриоза, основанной на последних достижениях молекулярной биологии. Одним из направлений таких исследований может быть применение препаратов, подавляющих функцию эфриновых рецепторов. Это могут быть различные белковые и пептидные аналоги эфринов, а также ингибиторы транскрипции типа микроРНК и антисмысловых РНК. В частности, в нашем пилотном исследовании впервые показана гиперэкспрессия Eph A1 и EphA2 в эпителиальных клетках эндометрия при ГИЭ [162]. Rudzitis-Auth J с коллегами экспериментально на мышах показали, что прямое ингибирование функции гена EphB4 подавляет ангиогенез и рост эндометриоидного поражения [124]. Эти результаты указывают на перспективность использования эфриновых рецепторов в качестве мишени для патогенетической терапии и профилактики рецидивов эндометриоза и, в первую очередь, тяжелых инфильтративных форм. В связи с этим становится особенно актуальным проведение более широких и углубленных исследований в данном направлении.

## Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Дизайн исследования

Диссертационная работа выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН, профессор, д.м.н. Г.Т. Сухих). Для решения поставленных задач проанализированы результаты комплексного обследования и хирургического лечения выполненного в хирургическом и онкологическом отделениях Центра в период с 2017 по 2020 гг.

Все пациентки были разделены на группы:

I Основная группа - 70 пациенток с эндометриозом. В зависимости от типа эндометриоза пациентки были распределены на группы:

- 20 пациенток с ПЭ;
- 50 пациенток с ГЭ. В зависимости от локализации эндометриоидных инфильтратов пациентки с ГЭ в свою очередь были разделены на две подгруппы: 20 пациенток с РЦЭ (без поражения кишки) и 30 – с колоректальным эндометриозом (КРЭ).

Критериями включения для основной группы пациенток явились: возраст пациенток 19-45 лет, наличие гистологически подтвержденного эндометриоза, отсутствие тяжелой сопутствующей соматической патологии, наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения послужили: возраст женщин моложе 19 лет и старше 45 лет, наличие тяжелых экстрагенитальных заболеваний и онкопатологии.

Вторую группу составили 20 женщин без эндометриоза, прооперированные по поводу трубно-перитонеального фактора бесплодия, обусловленного спаечным процессом в малом тазу, и у которых по данным гистологического заключения подтверждено отсутствие патологических изменений в эндометрии (первая группа сравнения). В зависимости от фазы менструального цикла к моменту операции женщины с данной группы были разделены на две подгруппы: 10 пациенток в пролиферативной фазе (ПФ) и 10 пациенток в секреторной фазе (СФ) менструального цикла.

Третью группу (вторая группа сравнения) составили 20 пациенток с гистологически подтвержденным раком эндометрия (РЭ).

В клиническое исследование включались пациентки только после получения информированного согласия по стандартам Этического комитета Министерства здравоохранения Российской Федерации. Исследование одобрено экспертной комиссией ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России по вопросам медицинской этики.



Конечные точки исследования:

- Анализ клинико - анамнестических и клинико–инструментальных данных пациенток исследуемых групп;
- Оценка экспрессии эфриновых рецепторов в эктопическом и эутопическом эндометрии у женщин с ГЭ и в эндометрии у пациенток без эндометриоза и РЭ. Материалами для исследования были: эндометриоидные

очаги различной локализации (брюшина, кишка, ректовагинальное пространство) взятые во время лапароскопической операции; эутопический эндометрий, полученный при биопсии эндометрия;

- Определение влияния фазы менструального цикла на экспрессию рецепторов в исследуемых тканях эндометрия;

- Сравнительная оценка уровня экспрессии эфриновых рецепторов в эктопическом и эутопическом эндометрии у женщин с ГИЭ в зависимости от тяжести заболевания. Выявление наиболее значимых экспрессируемых типов эфриновых рецепторов при ГИЭ;

- Сравнительная оценка уровня экспрессии эфриновых рецепторов в эндометрии у женщин с ГИЭ, РЭ и у пациенток без эндометриоза.

## **2.2. Методы исследования**

### **2.2.1. Клинико-anamnestические методы исследования**

На начальном этапе проводилось углубленное изучение анамнестических данных, присутствие и длительность болевого синдрома, обращалась внимание на наличие дисменореи, диспареунии, дизурии. Изучены жалобы, связанные с нарушением функции органов желудочно-кишечного тракта (учащенный, жидкий стул, кровь в кале) и их связь с менструальным циклом. Анализировались особенности менструальной и репродуктивной функций. Обращалось внимание на экстрагенитальные и гинекологические заболевания, наследственную предрасположенность к онкологическим заболеваниям. Более подробной оценке подвергались ранее перенесенные хирургические вмешательства по поводу эндометриоза и рецидивирование заболевания.

Оценку гинекологического статуса проводили на основании осмотра наружных половых органов, исследования влагалища и шейки матки в гинекологических зеркалах, влагалищного, бимануального и ректовагинального исследований.

**Лабораторные методы исследования** включали стандартный набор обследований, используемых при предоперационной подготовке: клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, определение группы крови и резус фактора, гемостазиограмма, мазок из влагалища на степень чистоты, серологический анализ крови на гепатит, ВИЧ, сифилис.

Сбор венозной крови для исследования сывороточного уровня СА- 125 и СА 19–9 производился с использованием пробирок ЭДТА до проведения оперативного лечения. Полученная плазма использовалась немедленно, либо хранилась при температуре – 20° не более одного месяца. Определение СА- 125 и СА 19-9 проводили на автоматическом иммунохимическом анализаторе cobas e 411 электрохемилюминесцентным методом (ECLIA) с использованием диагностических тест-систем «Elecsys СА 125 II» и «Elecsys СА 19-9». Рекомендательный пороговый уровень для СА – 125 был 35 Ед/мл, СА 19-9 – 37 Ед/мл.

### **2.2.2. Инструментальные методы исследования**

Инструментальные методы исследования включали: ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза. С целью исключения прорастания эндометриоидных гетеротопий в соседние органы и близко расположенные анатомические структуры были проведены дополнительные методы обследования, такие как колоноскопия и цистоскопия. В обязательном порядке на этапе предоперационной подготовки всем больным проводилось ЭКГ, УЗИ вен нижних конечностей, рентгенография легких, консультация терапевта и анестезиолога, а также, по показаниям, дополнительный осмотр смежных специалистов.

**УЗИ органов малого таза** проводилось в отделение ультразвуковой и функциональной диагностики (руководитель – д.м.н., профессор. Гус А.И.) на ультразвуковом приборе Volusion –E8 (General Electric, США) Medison Accuvix A30 (Южная Корея), с использованием трансабдоминального и трансвагинального датчиков 3,5 и 5,0 МГц. При обследовании изучались



параметры матки и её придатков, наличие объёмных образований и спаечного процесса. Определялось наличие инфильтратов в малом тазу, позади шейки матки, ректовагинальной клетчатке. Особое внимание уделялось наличию и степени прорастания эндометриоидных гетеротопий в стенку соседних органов, размер и расположение эндометриоидного инфильтрата.

**Магнитно-резонансная томография** проводилась в отделении лучевой диагностики (заведующий – к.м.н. В.Г. Быченко) на МР-томографе “Magnetom Harmony” (Siemens Medical Systems, Германия) с напряженностью магнитного 1 Тесла, резонансной частотой для протонов 42 МГц по стандартной методике. МРТ проводилась при подозрении на вовлечение в процесс соседних органов и структур и более детального изучения эндометриоидных гетеротопий, также для исключения аномалии синтопии органов малого таза, особенно у ранее неоперированных пациенток.

### **2.2.3. Эндоскопические методы исследования**

**Колоноскопия** выполнялась в хирургическом отделении (руководитель – к.м.н. Чупрынин В.Д.) с использованием видеокколоноскопа FUJION EC 590 WI A 010. Перед проведением обследования всем пациенткам была рекомендована специальная подготовка: соблюдение бесшлаковой диеты за сутки до проведения исследования, прием слабительных препаратов с осмотическими свойствами накануне. Данная схема подготовки позволяет полноценно подготовить толстый кишечник перед исследованием. При проведении колоноскопии изучалось наличие патологии толстой (прямой и ободочной) кишки, опухолевидных образований, эндометриоидных гетеротопий. Также оценивалась степень прорастания эндометриоидных поражений в стенку кишки, размеры очага, место расположения от ануса, наличие сужения просвета кишки и другие данные, которые дополнительно дают информацию хирургу при определении объёма операции.

**Гистероскопия** проводилась для оценки состояния слизистой оболочки полости матки и цервикального канала с использованием жесткого 5 миллиметрового гистероскопа фирмы «Karl Storz» (Германия).

Асептическими растворами обрабатывалась область наружных половых органов, кожа промежности и верхней трети бедер и лобковой области. После обработки влагалища дезинфицирующими растворами шейка матки обнажается при помощи гинекологических зеркал. На переднюю губу шейки матки накладывались пулевые щипцы, и производилось зондирование полости матки, с последующим введением тубуса гистероскопа. Во время гистероскопии оценивались размеры и форма полости матки, наличие деформаций, состояние эндометрия: цвет, толщина, складчатость, наличие патологии эндометрия (полипов, гиперплазия эндометрия). После визуализации производилось отдельное диагностическое выскабливание слизистой полости матки и её шейки для морфологической оценки состояния эндометрия и эндоцервикса. Полученный соскоб отправлялся на гистологическое исследование.

*Лапароскопию* проводили под общим эндотрахеальным наркозом. После опорожнения мочевого пузыря в параумбиликальной области выполнялся разрез кожи длиной 10 мм. С помощью иглы Вереша в брюшной полости создавалось давление 12 мм. рт.ст. Устанавливался центральный троакар диаметром 10-12 мм и лапароскоп «Karl Storz» (Германия). При спаечных процессах 4 степени введение центрального троакара осуществлялось методом открытой лапароскопии по Хассону. В последующем, после размещения больной в положение Тренделенбурга (20-30°), под контролем лапароскопа устанавливались рабочие троакары «Karl Storz» (Германия). При лапароскопии использовали телевизионные системы «Karl Storz» (Германия), электрохирургические генераторы Autocon 200 и 350, моно- и биполярные инструменты «Karl Storz»; ультразвуковую хирургическую установку Ultracision Harmonic Scalpel System (Ethicon Endosurgery Inc. (США), эндоскопический сшивающий аппарат (ECHELON FLEX) 60 мм (Германия), одноразовые циркулярные степлеры COVIDIEN EEA28 (Германия), линейные эндоскопические степлеры Ethicon Endo-Surgery

55mm, эндоскопические сшивающие аппараты Covidien ENDO-GIA-30 (Германия).

В ходе операции вначале выполняли обзорную лапароскопию органов брюшной полости, проводили осмотр печени, прядей большого сальника, петель тонкой и толстой кишки, аппендикса, надпеченочную, поддиафрагмальную, правую и левую подвздошную области. Обращали внимание на наличие спаечного процесса и вовлеченные в него органы. Затем проводили осмотр органов малого таза: матки, связочного аппарата матки, брюшины пузырярно-маточного и прямокишечно-маточного углублений, оценивали состояние маточных труб и яичников. Особое внимание уделяли оценке степени распространения ГИЭ, глубины инвазии, размеры эндометриоидных гетеротопий.

Объем операции планировали в зависимости от степени распространения эндометриоза и поражения соседних органов. Основными задачами хирургического лечения явилось оптимальное удаление всех эндометриоидных очагов, устранение спаечного процесса и восстановление нормальной анатомии органов малого таза. Эндометриоидные очаги фиксировались зажимом и были иссечены L-образным термодесектором. В случае прорастания в соседние органы производилась резекция органа (мочевого пузыря, влагалища) в пределах визуально здоровых тканей. Объем операции при КРЭ определялся в зависимости от степени поражения эндометриозом (шейвинг или резекция кишки), также с учетом места расположения пораженного участка (аппаратный аностомоз или выведение колостомы). При поражениях серозной оболочки кишки проводился шейвинг «сбривание» инфильтрата с помощью ножниц или тонкого монополярного электрода. В случаях выявления инфильтрата с прорастанием в мышечный, подслизистый или слизистый слой кишки, деформирующий или стенозирующий её просвет, проводилась резекция последнего. Иссеченный операционный биоматериал отправлялся на гистологическое и ИГХ исследование. При наличии эндометриоидных кист выполнялось их вскрытие с

аспирацией содержимого и бережным вылуциванием капсулы с точечным гемостазом с использованием биполярного коагулятора.

На 1-2 сутки после операции проводился динамический контроль клиничко – лабораторный показателей. В послеоперационном периоде всем пациенткам проводилась антибиотикопрофилактика, профилактика тромбоэмболических осложнений, обезболивание, противовоспалительная терапия, обработка послеоперационных ран и послеоперационная физиотерапия.

**2.2.4. Патоморфологическое исследование** проводилось в 1-м патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (заведующий – д.м.н., проф. А.В. Асатурова). Согласно стандартному протоколу гистологической проводки тканей на первом этапе проводили макроскопическую оценку удаленного макропрепарата, затем фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина в течение 24 часов и заливали в парафин. После окрашивания срезов гематоксилином и эозином, проводили дальнейшее морфологическое исследование по стандартной общепринятой методике.

Диагноз эндометриоза и рака эндометрия был сделан на основе гистологического и визуального осмотра возможных поражений ткани. У пациенток с ГЭ исследовали срез эктопического эндометрия в зоне поражения, у женщин с раком эндометрия срезы пораженного участка изучались в области аденокарциномы эндометрия.

Образцы тканей эктопического эндометрия (эндометриоидный инфильтрат, очаги эндометриоза брюшины малого таза) были взяты во время операции с помощью механических ножниц и мягкого зажима. Эутопический эндометрий был собран с помощью биопсии эндометрия (кюретажа).

Полуколичественную оценку уровня экспрессии эфриновых рецепторов проводили с использованием ИГХ реакции с мышинными поликлональными антителами к EphA1, EphA2 и EphA3 в разведении 1:100 на парафиновых срезах эутопического и эктопического эндометрия пациенток исследуемых

групп. Для ИГХ реакций использовали моноклональные антитела к EphA1 (ab217363), Eph A2 (ab73254), Eph A3 (ab126261). Из вторичных антител использовались Goat Anti-Rat IgG H&L (HRP) (ab205720).

Для визуализации связывания антител с антигенами использовали комплект реактивов «EnVision» (Dako). Для правильной постановки ИГХ реакций ставили положительные и отрицательные контроли. В качестве отрицательных контролей брали образцы исследуемых срезов, которые подвергались стандартной процедуре ИГХ реакции, но без добавления первичных антител. Положительные контроли для каждого антитела выбирали в соответствии со спецификациями от фирмы производителя. После проведения ИГХ реакций срезы контрастировали гематоксилином и заключали в синтетическую среду «Shandon mount TM». Количественную оценку экспрессии эфриновых рецепторов на мембране железистых клеток эндометрия проводили путем обработки фотографий с использованием программного обеспечения Image G. В каждом случае анализировали 5 полей зрения при увеличении x400.

### **2.2.5 Статистические методы оценки данных**

Статистический анализ клиническо – лабораторных данных был произведен на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel», программы «Statistica V10» (США), GraphPad Prism 9.0.0.121 (США).

Анализ качественных переменных производился с вычислением частот и долей (%). Для анализа таблиц сопряженности и сравнения категориальных данных в двух и более группах, а также для оценки значимых различий между ними использовали тест  $\chi^2$ , включая поправку Йейтса на непрерывность в случае малых частот. Для анализа количественных данных в группах сравнения определялся вид распределения данных (тест Колмогорова-Смирнова). При наличии нормального распределения данных определялись средние значения со стандартным отклонением, для оценки различий в группах применялись методы параметрической статистики (t-тест). При

ненормальном распределении данных определялись медианы с интерквартильным размахом, для оценки различий в группах применялись методы непараметрической статистики (тест Манна-Уитни). Зависимые данные оценивались с помощью коэффициента корреляции. Корреляционный анализ проводился с использованием непараметрического корреляционного критерия Спирмена. Различия между статистическими величинами считались статистически значимыми при уровне достоверности  $p < 0,05$ .

### **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

В соответствии с поставленными задачами на первом этапе исследования нами проведен анализ клинико- анамнестических данных 110 пациенток. Первую группу (основная группа) составили 70 пациенток с эндометриозом, которую включали 20 пациенток с ПЭ и 50 - с ГЭ. В зависимости от локализации эндометриоидных инфильтратов пациентки с ГЭ в свою очередь были разделены на две подгруппы: 20 пациенток с РЦЭ (без поражении кишки) и 30 – с колоректальным эндометриозом (КРЭ). Вторую группу (первая группа сравнения) составили 20 женщин без эндометриоза обратившиеся по поводу ТПФБ. Третья группа (вторая группа сравнения) составили 20 пациенток с гистологически подтвержденным раком эндометрия.

#### **3.1 Клинико-анамнестическая характеристика групп сравнения**

Средний возраст **пациенток без эндометриоза** составил  $32,88 \pm 5,35$  лет (минимальный – 21 года, максимальный – 39 лет). Индекс массы тела (ИМТ) в среднем был равен –  $22 \pm 2,86$  кг/м<sup>2</sup> (от 21 до 38 кг/м<sup>2</sup>).

При анализе перенесенных экстрагенитальных заболеваний пациенток исследуемой группы у 25,0 % отмечены детские инфекции (ветряная оспа, краснуха, корь, скарлатина). Среди сопутствующей хронической соматической патологии преобладали заболевания ЖКТ (50,0%) и эндокринной системы (35,0%). При анализе экстрагенитальных операций в анамнезе были отмечены тонзиллэктомия и аденоидэктомия у 15,0%, холецистэктомия – у 5,0% и пластические операции (ринопластика, маммопластика) – у 15,0% пациенток.

Среди сопутствующей гинекологической патологии наиболее часто встречались инфекции передающиеся половым путем (ИППП) (10,0%) и воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) (5,0%). В структуре перенесенных гинекологических оперативных вмешательств наиболее часто выполнялась тубэктомия (10,0%), дреллинг яичников (10,0%)

и удаление серозоцеле (5,0%). Операций по поводу эндометриоза в анамнезе у данной группы пациенток не было.

Анализ менструальной функции женщин показал, что средний возраст менархе был равен  $13,0 \pm 0,18$  лет (в диапазоне от 11 до 15 лет), продолжительность менструального цикла составила  $28,5 \pm 3,32$  дней, длительность менструации –  $5,38 \pm 0,88$  дней.

При изучении репродуктивной функции выявлено, что продолжительность бесплодия была в среднем  $3,34 \pm 4,23$  года (от 1 года до 10 лет). У 70,0% бесплодие было первичным, у 30,0% – вторичным. В 20,0% случаев беременность завершилась срочными родами, в 15,0% – прерыванием на ранних сроках (медицинский аборт), в 10,0% – зарегистрирована неразвивающаяся беременность и в 10,0% – внематочная (трубная) беременность.

Основной жалобой пациенток данной группы явилось отсутствие наступления беременности, в том числе у 10,0% с неуспешными попытками ЭКО. Мужской фактор бесплодия был отмечен у 10,0% пациенток. Кроме этого, в момент поступления в стационар 40,0% женщин имели жалобы на тянущие боли внизу живота и 40,0% – обильные менструации.

Всем пациенткам выполнялась стандартная диагностическая лапароскопия с гистероскопией под эндотрахеальным наркозом. В ходе операции у 70,0% из них выявлен спаечный процесс малого таза 1-2 степени, в связи, с чем был выполнен адгезиолизис и у 15,0% вскрытие и опорожнение серозоцеле с иссечением стенок серозоцеле. У 10,0% женщин диагностированы мелкие параовариальные образования, с удалением последних. При гистероскопическом исследовании у 10,0% диагностированы внутриматочные синехии. Всем пациенткам проводилась хромогидротубация (ХГТ), по результатам которой у 35,0% пациенток обе трубы были проходимы, у 45,0% отмечена непроходимость одной трубы, у 25,0% – непроходимость обеих маточных труб.



Средняя длительность операции составила  $49,01 \pm 23,3$  (от 15 до 110) мин., объем интраоперационной кровопотери –  $50,0 \pm 53,8$  мл (от 10 до 200 мл). По результатам гистологического заключения у 15,0% диагностирован хронический сальпингит с формированием гидросальпинкса, у 10,0% – парамезонефральная киста мезосальпинкса, у 10,0% – внутриматочные синехии.

### **Клиническая характеристика пациенток с раком эндометрия**

Пациентки с РЭ были включены в исследование для сравнительного молекулярного анализа. Женщины с подтвержденным гистологическим диагнозом рак эндометрия поступили для оперативного лечения в онкологическое отделение ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Пациентки с РЭ были в возрасте от 34 до 69 лет, со средним возрастом –  $52,4 \pm 11,34$  лет. Индекс массы тела составил в среднем  $27,3 \pm 4,07$  кг/м<sup>2</sup>.

Среди сопутствующей хронической экстрагенитальной патологии у 95,0% из них отмечены заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) (артериальная гипертония 1-2 степени, варикозная болезнь нижних конечностей, хроническая венозная недостаточность, вегетососудистая дистония по свертоническому типу, атеросклеротические болезни сердца), у 50,0% – эндокринные заболевания (сахарный диабет, ожирение). У 20,0% пациенток в анамнезе были заболевания молочной железы (МЖ) (фиброзно-кистозная мастопатия, рак МЖ), в связи с чем 15,0% из них была выполнена мастэктомия. Частая встречаемость заболеваний МЖ у пациенток с РЭ предполагает единство генеза дисгормональных изменений в органах-мишенях и синхронного развития в них доброкачественных и злокачественных гиперпластических процессов.

Среди экстрагенитальных операций в анамнезе отмечены аппендэктомия и холецистэктомия у 5,0 % женщин соответственно.

Анализ перенесённых гинекологической заболеваний в анамнезе выявил, что у 20,0% женщин с РЭ были гиперпластические процессы эндометрия (гиперплазия, полипы), у 15,0% - миома матки. Соответственно

наиболее часто пациенткам выполнялась полипэктомия (15,0%), выскабливание слизистой полости матки (10,0%) и миомэктомия (10,0%).

На момент исследования 55,0% пациенток с РЭ находились в постменопаузальном периоде. У другой половины женщин с РЭ отмечались обильные менструации, у 20,0% - скудные. Болезненные менструации имели 50,0% пациенток. При анализе акушерского анамнеза отмечено, что роды были у 60,0% женщин исследуемой группы и в 35,0% случаев беременность заканчивалась прерыванием на ранних сроках.

При поступлении в стационар для оперативного лечения, пациентки с РЭ в основном предъявляли жалобы на кровянистые выделения из половых путей (95,0%), обильные менструации (10,0%) и контактные кровотечения (10,0%).

Всем пациенткам с РЭ проводилась лапароскопическая операция стандартным методом. В структуру объёма операций входили: адгезиолизис (25,0%), гистерэктомия (20,0%), экстирпация матки с придатками (70,0%), пангистерэктомия (5,0%), тазовая лимфаденэктомия (40,0%), биопсия яичника (5,0%).

Продолжительность операций в среднем составила  $98,3 \pm 33,01$  минут с интраоперационной кровопотерей –  $88,9 \pm 88,6$  мл.

У всех пациенток по результатам гистологического исследования был установлен РЭ. Стадирование рака эндометрия проводилось согласно классификации TNM (tumor, nodus и metastasis), по результатам которого у больше половины пациенток диагностировался Grade 1 T1a - в 55,0% случаев (таблица 2).

Таблица 2. Стадирование заболевания пациенток с РЭ по результатам патоморфологического исследования операционного материала.

n=20	T1a	T1aN0	T2N1	T1bN0
	абс/%	абс/%	абс/%	абс/%
Grade 1	11/55,0	2/10,0	1/5,0	-
Grade 2	1/5,0	3/15,0	1/5,0	-
Grade 3	-	-	-	1/5,0

**Примечание:** Grade - степень злокачественности, дополнительный параметр классификации TNM; Данные представлены как абсолютное число пациенток, %;

### **3.2 Клинико-анамнестическая характеристика пациенток основной группы**

Средний возраст пациенток основной группы был равен  $35,38 \pm 1,3$  года (в диапазоне от 23 до 45 лет). При сравнительном анализе с возрастом пациенток с ТПФБ не был различным и был значимо меньше, чем у женщин с раком эндометрия ( $32,4 \pm 1,3$  против  $32,8 \pm 5,35$  и  $52,4 \pm 11,3$  лет соответственно,  $p=0,5744$ ,  $p=0,0001$ ).

ИМТ пациенток основной группы составил  $22,8 \pm 3,28$  кг/м<sup>2</sup> и колебался от 18 до 30 кг/м<sup>2</sup>. При сравнении данного показателя с группой пациенток без эндометриоза не было выявлено значимых различий и было значимо меньше, чем с группой РЭ ( $22,8 \pm 3,28$  кг/м<sup>2</sup> против  $22 \pm 2,86$  кг/м<sup>2</sup> и  $27,3 \pm 4,07$  кг/м<sup>2</sup>,  $p=0,5744$ ,  $p=0,0001$ ).

При анализе перенесенных соматических заболеваний в анамнезе у пациенток основной группы наиболее часто встретились детские инфекции. Различий в указанных показателях в группах и подгруппах не было ( $p < 0,05$ ). Среди сопутствующей соматической патологии у пациенток с эндометриозом преобладали заболевания ЖКТ (хронический гастродуоденит, ЯБЖ и двенадцатиперстной кишки, хронический панкреатит), что встретилось значимо чаще, чем у пациенток без эндометриоза и с раком эндометрия (70,0% против 45,0% и 10,0% соответственно, при  $p=0,0002$  и  $p=0,0007$ ). В подгруппах женщин с эндометриозом указанный показатель не был различен ( $p < 0,05$ ). Заболевания ССС (варикозная болезнь нижних конечностей, хроническая венозная недостаточность) зарегистрирован у 10,0% пациенток с эндометриозом, что было значимо реже по сравнению с показателем группы женщин с РЭ (10,0 % против 95,0 %,  $p < 0,0001$ ). Данный факт возможно связан с более старшим возрастом пациенток с раком эндометрия. Структура заболеваний мочевыделительной системы была представлена циститом, хроническим пиелонефритом, гломерулонефритом, мочекаменной болезнью, которые встречались у 13,0% пациенток с эндометриозом. Фиброаденома и фиброзно-кистозная мастопатия встречались у 7,5% женщин с ГЭ.

При анализе данных о перенесенных онкологических заболеваниях выявлено, что у 1,4% пациенток с эндометриозом в анамнезе был рак толстой кишки и у 1,4% - миелолейкоз (таблица 3).

Таблица 3. Структура экстрагенитальной патологии в группах исследования

Клинические группы	Э (n=70)	ПЭ (n=20)	ГЭ (n=50)	Без Э (n=20)	РЭ (n=20)	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>
	1	2	3	4	5	1-4	1-5	2-3	2-4	3-4
	abc/%	abc/%	abc/%	abc/%	abc/%					
Заболевания ССС	7/10,0	3/15,0	4/8,0	2/10,0	19/95,0	>0,99	<b>&lt;0,0001</b>	0,48	>0,99	0,18
Заболевания крови	16/23,0	5/25,0	11/22,0	4/20,0	2/10,0	0,27	0,20	0,67	0,37	0,52
Заболевания органов дыхания	7/10,0	2/10,0	5/10,0	2/10,0	3/15,0	0,71	0,53	0,45	0,66	0,13
Заболевания ЖКТ	49/70,0	16/70,0	33/66,0	9/45,0	2/10,0	<b>0,0002</b>	<b>0,0007</b>	0,73	0,19	0,20
Заб-ния мочевыделительной системы	9/13,0	2/10,0	7/14,0	2/10,0	2/10,0	0,73	0,73	0,86	>0,99	0,83
Заболевания молочных желез	3/4,2	-	3/6,0	1/5,0	1/5,0	0,89	0,89	-	-	0,71
Ожирение	8/11,4	4/20,0	4/8,0	5/25,0	6/30,0	0,12	<b>0,04</b>	0,05	0,39	0,36
Заболевания эндокринной системы	3/4,2	1/5,0	2/4,0	2/10,0	4/20,0	0,32	<b>0,02</b>	0,35	0,87	0,20
Заболевания органов зрения	5/7,1	2/10,0	3/6,0	-	1/5,0	-	0,73	0,73	-	-
Заболевания кожи	2/3,0	-	2/4,0	2/10,0	-	0,17	-	-	-	0,45
Онкологические заболевания:	2/3,0	1/5,0	1/2,0	1/5,0	20/100,0	0,63	0,63	0,11	0,38	0,61
Рак толстой кишки	1/1,4	1/5,0	-	1/5,0		0,33	-	-	0,38	-
Миелолейкоз	1/1,4	-	1/2,0	-		-	-	-	-	-
Рак молочной железы	-	-	-	-		-	-	-	-	-
Рак эндометрия	-	-	-	-	20/100,0	-	-	-	-	-

**Примечание:** Данные представлены как абсолютное число пациенток, %, критерий  $\chi^2$  тест

Особое внимание заслужили результаты анализа наследственного анамнеза ближайших родственников (отец, мать, бабушка, дедушка, родные братья и сестра) пациенток с эндометриозом. Частота онкологических заболеваний у родственников женщин основной группы и с РЭ составила 34,0% и 40,0% соответственно, что была значимо выше, чем в группе пациенток без эндометриоза. Также выявлено, что данный показатель был достоверно отличен от родственников пациенток с ГЭ в сравнении с группой

ПЭ (40,0% против 10,0%, при  $p=0,0146$ ) (рисунок 3). В структуре онкологических заболеваний значимо чаще был отмечен рак ЖКТ у родственников пациенток группы с КРЭ по сравнению с пациенток без эндометриоза (30,0% и 5,0% соответственно, при  $p= 0,0304$ ) (рисунок 4).

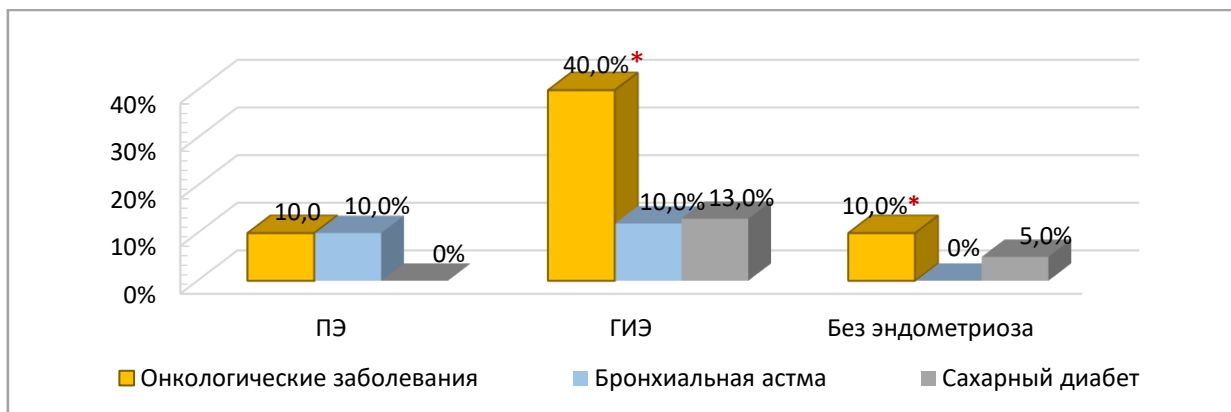


Рисунок 3. Наследственный анамнез пациенток групп исследования, %; \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,001$ ;  $\chi^2$  тест

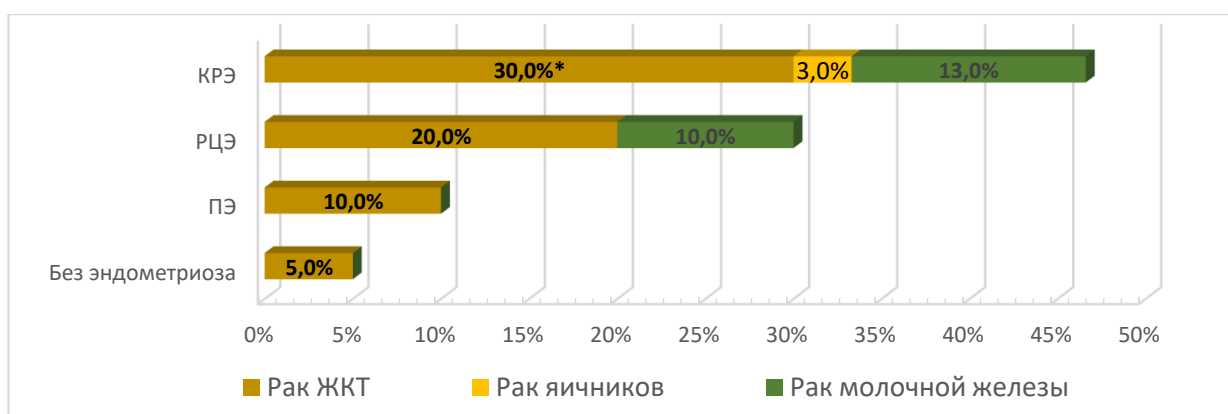


Рисунок 4. Структура онкологических заболеваний ближайших родственников женщин исследуемых групп, %; \*-  $p < 0,05$ ,  $\chi^2$  тест

### Характеристика менструального цикла

Возраст наступления менархе у пациенток основной группы был равен  $12,82 \pm 1,21$  лет и не отличался от групп сравнения. На момент исследования 55,0% пациенток с РЭ находились в постменопаузальном периоде. У другой половины женщин с РЭ у 40,0% отмечались обильные менструации, у 5,0% - скудные. Позднее менархе зарегистрировано у 2,8% пациенток основной группы и значимо не отличалось от группы женщин без эндометриоза.

Длительность менструального цикла пациенток с эндометриозом варьировала от 19 до 30 дней ( $27,5 \pm 3,47$  дней). Длительные менструации были отмечены у 4,3% женщин с эндометриозом и значимо не отличались от группы сравнения. У пациенток с ГЭ значимо чаще наблюдались обильные менструации по сравнению с группой пациенток без эндометриоза (64,0% против 35,0% соответственно, при  $p=0,0273$ ) (таблица 4).

Таблица 4. Характеристика МЦ пациенток исследуемых групп.

Клинические группы / Показатели МЦ	Эндометриоз (n=70)	ПЭ (n=20)	ГЭ (n= 50)	Без эндометриоза (n=20)	РЭ n=20	Р
	1	2	3	4	5	
Возраст менархе, лет	12,82±1,21	13,07±0,73	12,7±1,3	13±0,99	13±0,80	>0,005
Длительность, дней	27,57±2,87	27,8±2,28	27,5±3,47	29,7±2,28	28.3±2,54	>0,005
Продолжительность, дней	5,65±2,1	5,51±1.28	5,92±2.5	5,46±1,18	5± 1,15	>0,005
Умеренные менструации, абс/%	25/35,7	10/50,0	15/30,0	12/60,0	18,3±2,5	>0,005
Обильные менструации абс/%	41/58,6	9/45,0	32/64,0	7/35,0	8/40,0	$p_{3-4}=0,0273$
Скудные менструации абс/%	3/4,3	1/5,0	2/6,0	1/5,0	1/5,0	>0,005

**Примечание:** Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение; Манна-Уитни тест; Абсолютное число пациенток, %;  $\chi^2$  тест

Возраст начала половой жизни во всех группах варьировал от 15 до 26 лет, в основной группе с эндометриозом в среднем составил  $17,5 \pm 2,21$  лет (ПЭ -  $27,8 \pm 2,28$ , ГЭ –  $27,5 \pm 3,47$ ) и значимо не отличался между исследуемыми группами. Известно, что обратному регургитированию менструальной крови в брюшную полость способствует половой контакт во время менструации. В связи с этим был проведен опрос, в котором обращалось внимание на наличие половой жизни во время менструации. Выявлено, что половина пациенток основной группы имели половые контакты в период менструации.

При изучении репродуктивного анамнеза отмечено, что 52,0% пациенток основной группы имели одну и более беременности в анамнезе, что значимо не отличалось от женщин без эндометриоза. Длительность бесплодия у пациенток с эндометриозом составила  $4,29 \pm 3,1$  лет и значимо не отличалась

в подгруппах. Указанный параметр был значимо выше у пациенток с ГЭ (группа РЦЭ) в отличие от женщин без эндометриоза ( $6,2 \pm 3,0$  лет и  $3,34 \pm 2,7$  лет соответственно, при  $p = 0,042$ ).

Срочные роды в анамнезе были отмечены у 29,0% пациенток с эндометриозом и не отличалось от данного показателя групп сравнения (ТПФБ),  $p > 0,05$ . Отягощенный акушерский анамнез был у 31,4% пациенток основной группы и значимо не отличался от группы женщин без эндометриоза (35,0%) (таблица 5).

Таблица 5. Акушерский анамнез пациенток исследуемых групп

Клинические подгруппы Параметры	Э, n=70	ПЭ, n=20	ГЭ, n=50	РЦЭ, n= 20	КРЭ, n= 30	Без эндометриоза, n= 20	РЭ, n=20	P
	абс/%	абс/%	абс/%	абс/%	абс/%	абс/%	абс/%	
	1	2	3	4	5	6	7	
1 и более беременностей в анамнезе	37/52,0	10/50,0	27/54,0	11/55,0	16/54,0	6/30,0	8/40,0	$>0,005$
Длительность бесплодия, лет	$4,29 \pm 3,1$	$3,1 \pm 2,2$	$5,4 \pm 4,6$	$6,2 \pm 3,0$	$5,2 \pm 4,7$	$3,34 \pm 2,7$	$0,73 \pm 1,23$	$p_{4-6} = 0,042$
Отягощенный акушерский анамнез	22/31,4	6/30,0	16/32,0	10/50,0	6/20,0	7/35,0	5/25,0	$>0,005$
Медицинский аборт	6/8,6	3/15,0	2/4,0	1/5,0	1/3,37	3/15,0	4/20,0	$>0,005$
Самопроизвольный выкидыш	14/20,0	4/20,0	10/20,0	6/30,0	4/20,0	-	1/5,0	$>0,005$
Неразвивающаяся беременность	12/17,0	4/20,0	8/16,0	5/15,0	3/10,0	2/10,0	1/5,0	$>0,005$
Внематочная беременность	5/7,1	2/10,0	3/6,0	1/5,0	2/6,67	2/10,0	1/5,0	$>0,005$
Срочные роды	20/29,0	4/20,0	16/32,0	9/45,0	7/23,0	3/15,0	<b>10/50,0</b>	$>0,005$

**Примечание:** Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение; Манна-Уитни тест; абсолютное число пациенток, %;  $\chi^2$  тест

При анализе **гинекологических заболеваний** в анамнезе женщин обращает на себя внимание значимо высокая частота фоновых и предраковых заболеваний шейки матки (эктропион, эрозия шейки матки, лейкоплакия) у женщин с ГЭ по сравнению с группой пациенток без эндометриоза (35,0% против 10,0% соответственно, при  $p < 0,05$ ). Также у пациенток с ГЭ в анамнезе значимо чаще отмечались ВЗОМТ, чем в группе сравнения (28,0% против 5,0% соответственно, при  $p = 0,0341$ ). Кроме того, значимое увеличение

частоты ИППП (хламидиоз и трихомониаз) отмечено у пациенток с ПЭ по сравнению с женщинами группы сравнения (рисунок 5). Выявлено, что частота встречаемости гиперпластических процессов в анамнезе, такие как полип эндометрия, гиперплазия эндометрия в группах с ПЭ и ГЭ была значимо выше, чем в группе женщин без эндометриоза (35,0% и 26,7% против 5,0% соответственно, при  $p < 0,05$ ).

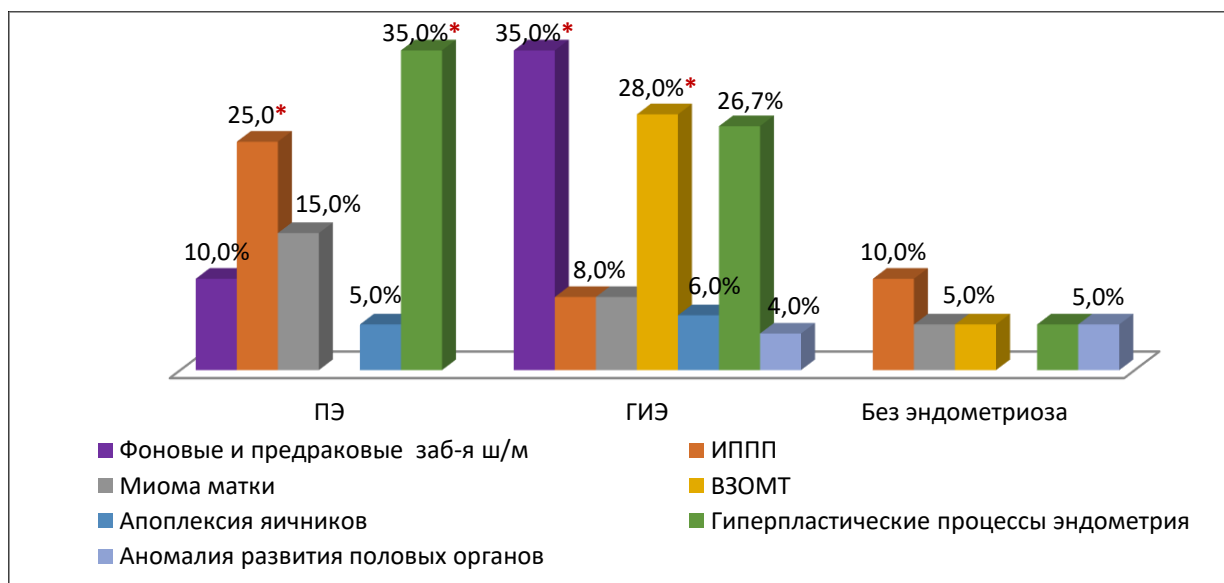


Рисунок 5. Структура гинекологических заболеваний перенесенных в анамнезе у пациенток исследуемых групп, %; \*  $p=0,05$ ,  $\chi^2$  тест

Структура выполненных гинекологических операций не связанных с эндометриозом у женщин основной группы была представлена следующим образом: полипэктомия и РДВ (14,2%), миомэктомия (7,1%), тубэктомия (5,7%), адгезиолизис (8,5%) Значимых различий по данным параметрам в исследуемых группах и подгруппах не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Значимым фактором, свидетельствующим о тяжести течения эндометриоза и оказывающим влияние на качество жизни пациенток с инфильтративными формами, относится кратность ранее перенесенных хирургических вмешательств по поводу эндометриоза [36]. В связи с этим на следующем этапе нами был проведен анализ проведенных операций по поводу эндометриоза в анамнезе женщин основной группы.



Анализ полученных данных показал, что практически половина пациенток (46,0%) основной группы имели оперативные вмешательства в анамнезе по поводу эндометриоза. У пациенток с ГЭ операций было значимо больше по сравнению с группой с ПЭ (56,0 % против 20,0% соответственно, при  $p=0,0012$ ) (рисунок 6а). У каждой 4 женщины с ГЭ было два и более оперативных вмешательства в анамнезе. Две и более операции в анамнезе встречались только в подгруппе с КРЭ (24,0%), что было значимо чаще по сравнению с другими группами ( $p<0,05$ ) (рисунок 6б).

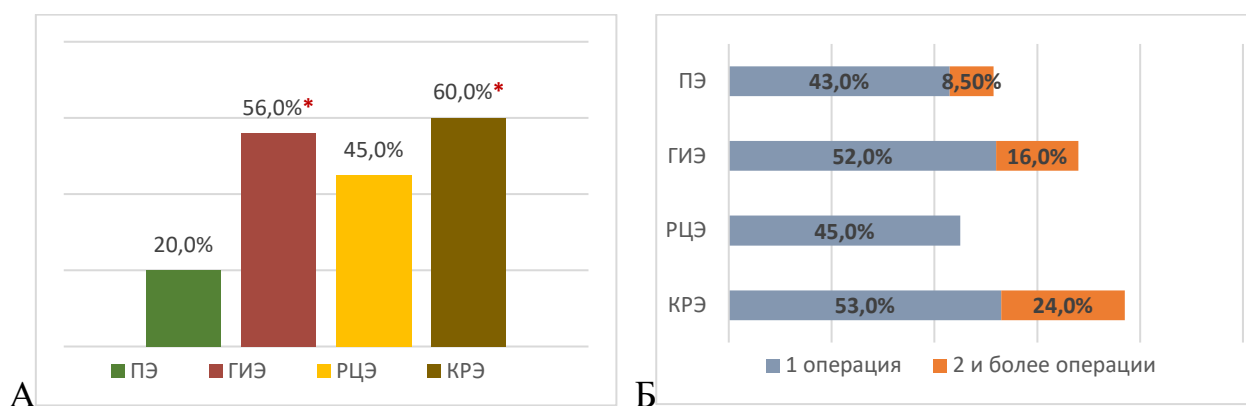


Рисунок 6. Доля (А) и частота (Б) выполненных операций по поводу эндометриоза в анамнезе в группах исследования; \* $p<0,05$ , \*\* $p<0,001$ ;  $\chi^2$  тест

Практически все операции были выполнены лапароскопическим доступом (97,0%). Значимых различий в частоте операций лапаротомического доступа в исследуемых группах не было выявлено ( $p>0,05$ ).

В структуре операций отмечено, что иссечение и коагуляция очагов эндометриоза была выполнена у 29,0% пациенток основной группы без значимых различий в исследуемых группах. Была отмечена значимо высокая частота резекций яичника по поводу эндометриоидной кисты у пациенток с ГЭ (40,0%) и в подгруппе с КРЭ (50,0%).

Повторное удаление эндометриоидных имплантов было у 13,0% женщин с эндометриозом, с значимой большей частотой встречаемости у пациенток с ГЭ, по сравнению с группой ПЭ (18,0% против 0% соответственно, при  $p=0,0421$ ). Повторные оперативные вмешательства на яичниках по поводу эндометриоидных кист были у 20,0% пациенток с КРЭ. Особого внимания заслуживают повторная колоректальная хирургия. Так у

6,67% пациенток с КРЭ в анамнезе уже была произведена резекция пораженной эндометриозом кишки с наложением анастомоза, что указывала на рецидив КРЭ (таблица 6).

Таблица 6. Структура объема перенесенных оперативных вмешательств по поводу эндометриоза в анамнезе женщин основной группы

Клинические подгруппы Операции	Э (n=70)	ПЭ, (n=20)	ГЭ (РЦЭ+ КРЭ) (n=50)	ГИЭ		p	p	p	p
				РЦЭ, (n=20)	КРЭ, (n= 30)				
	abc /%	abc/%	abc/%	abc/%	abc/%	2-3	2-4	2-5	4-5
	1	2	3	4	5				
Лапароскопия	30/43,0	4/20,0	26/52,0	9/45,0	16/53,0	<b>0,0145</b>	0,0914	<b>0,0101</b>	0,4186
Лапаротомия	2/3,0	-	2/4,0	1/5,0	1/3,3	0,2628	0,3112	0,2386	0,8079
Коагуляция и иссечение очагов эндометриоза	20/29,0	6/30,0	14/28,0	5/17,0	9/30,0	0,867	0,723	>0,999	0,699
Иссечение очагов эндометриоза повторно	9/13,0	-	9/18,0	3/5,0	6 (6,67)	<b>0,0421</b>	0,0717	<b>0,0330</b>	0,6521
Резекция яичников	20/29,0	-	20/40,0	5/25,0	15/50,0	<b>0,0008</b>	<b>0,0168</b>	<b>0,0002</b>	0,0771
Резекция яичников повторно	7/10,0	-	7/14,0	1/5,0	6/20,0	0,0778	0,3112	<b>0,0330</b>	0,1343
Иссечение РЦЭ	4/6,0	-	4/8,0	1/5,0	3/10,0	0,1927	0,3112	0,1447	0,5232
Резекция кишки	2/3,0,	-	2/4,0	-	2/6,67	0,3642	-	0,2386	0,3642
Удаление узлов аденомиоза	2/3,0	-	2/4,0	2/10,0	-	0,3642	0,1468	-	0,0771

**Примечание:** Данные представлены как абсолютное число пациенток, %;  $\chi^2$  тест

На амбулаторном этапе лечения с целью возможности предотвращения рецидивирования эндометриоза после оперативного лечения большинство пациенток получали гормональную терапию (комбинированная терапия). Также с целью профилактики прогрессирования заболевания гормональную терапию получали женщины, у которых не было операций в анамнезе (монотерапия). Пациентки получали гестагены (Визанна), агонисты гонадотропин-рилизинг гормонов (а – ГнРГ) (Бусерелин, Золадекс) и комбинированные оральные контрацептивы (КОК) (Джес). Выявлено, что с целью профилактики прогрессирования заболевания практически каждая третья пациентка (34,0%) основной группы без предшествующей операции в анамнезе получала монотерапию. При этом в группе с ГИЭ значимо больше

был отмечен приём гормональных препаратов (54,0%) по сравнению с группой женщин с ПЭ (6,25%) ( $p=0,0023$ ) (рисунок 7а). При анализе динамики заболевания у женщин с предшествующими операциями по поводу эндометриоза в анамнезе выявлено, что каждая вторая получала комбинированную терапию, каждая третья – только оперативное лечение (рисунок 7б).

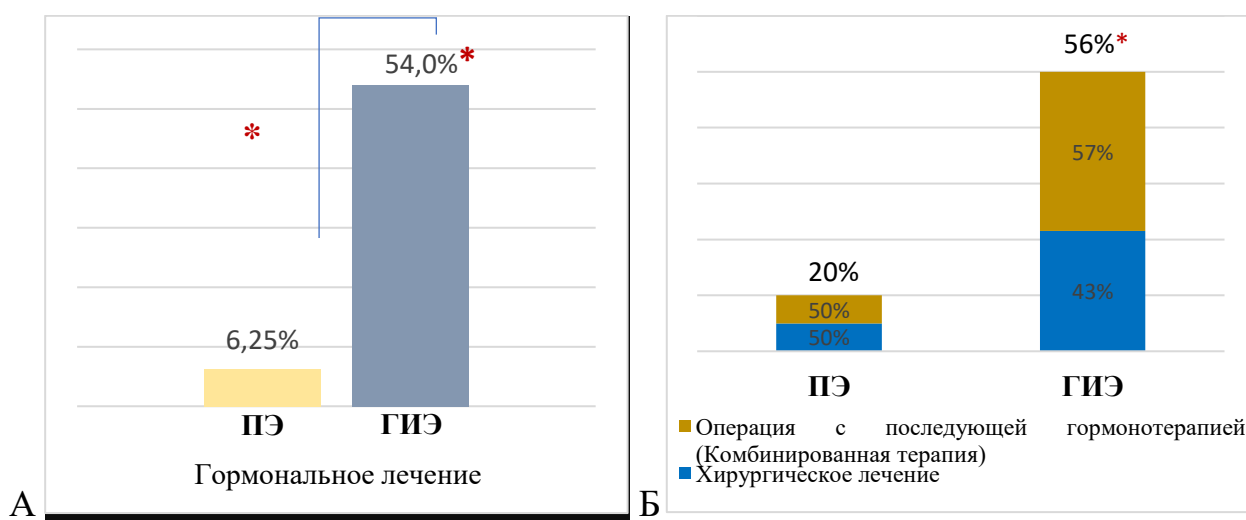


Рисунок 7. Частота получаемой гормональной терапии без оперативного лечения (монотерапия) в анамнезе (А), комбинированного и хирургического лечения (Б) пациенток основной группы, %; \*-  $p < 0,05$ ,  $\chi^2$  тест

В активный репродуктивный период жизни ( $35,6 \pm 3,98$ ) на протяжении  $2,7 \pm 2,02$  лет пациентки с ГИЭ получали гормональное лечение, что было значимо дольше по сравнению с группой с ПЭ ( $2,7 \pm 2,02$  лет против  $7,0 \pm 3,2$  мес., при  $p < 0,05$ ).

Основными жалобами пациенток были боли внизу живота (64,0%), бесплодие (47,0%), дисменорея (32,8%) и диспареуния (28,6%). Значимых отличий в указанных параметрах в группах не было. Менее часто отмечены жалобы на боли в прямой кишке (23,0%). Значимо чаще данный критерий встречался у женщин с КРЭ, по сравнению с пациентками с ПЭ и РЦЭ (40,0% против 5,0% и 15,0% соответственно) (таблица 7).

Таблица 7. Клинические проявления пациенток исследуемых групп

Группы	Эндометриоз n= 70	ПЭ n=20	ГЭ n= 50	ГИЭ		ТПФБ n= 20	P
				РЦЭ, n= 20	КРЭ, n= 30		
				абс (%)	абс (%)		
	абс (%)	абс (%)	абс (%)	абс (%)	абс (%)	абс (%)	

Клинические признаки	1	2	3	4	5	6	7
Боль внизу живота	45/64,0	11/55,0	34/68,0	15/75,0	19/63,0	7/35,0	$p_{1-6}=0,0002$ $p_{3-6}=0,0113$
Дисменорея	18/26,0	4/20,0	14/28,0	3/15,0	11/37,0	5/25,0	$>0,05$
Диспареуния	23/33,0	4/20,0	19/38,0	7/35,0	12/40,0	1/5,0	$p_{1-6}=0,0279$ $p_{3-6}=0,0173$
Бесплодие	33/47,0	11/55,0	22/44,0	8/40,0	14/47,0	18/90,0	$p_{1-4}=0,0132$ $p_{2-4}=0,0009$ $p_{3-4}=0,0018$

**Примечание:** Данные представлены как абсолютное число пациенток, %;  $\chi^2$  тест

У 10,0% женщин с ПЭ и 10,0% с КРЭ боли irradiировали в подвздошную область, спину, прямую кишку. Также пациентки с ГИЭ значимо чаще предъявляли одновременно 2 и более жалобы по сравнению с женщинами с ПЭ и пациентками групп сравнения.

У пациенток с эндометриозом значимо чаще был отмечен циклический характер болей в сравнении с пациентками группы без эндометриоза (64,3% против 0% соответственно), из них у пациенток с ГИЭ чаще, чем у женщин с ПЭ (18,0% против 5,0% соответственно) (рисунок 8).

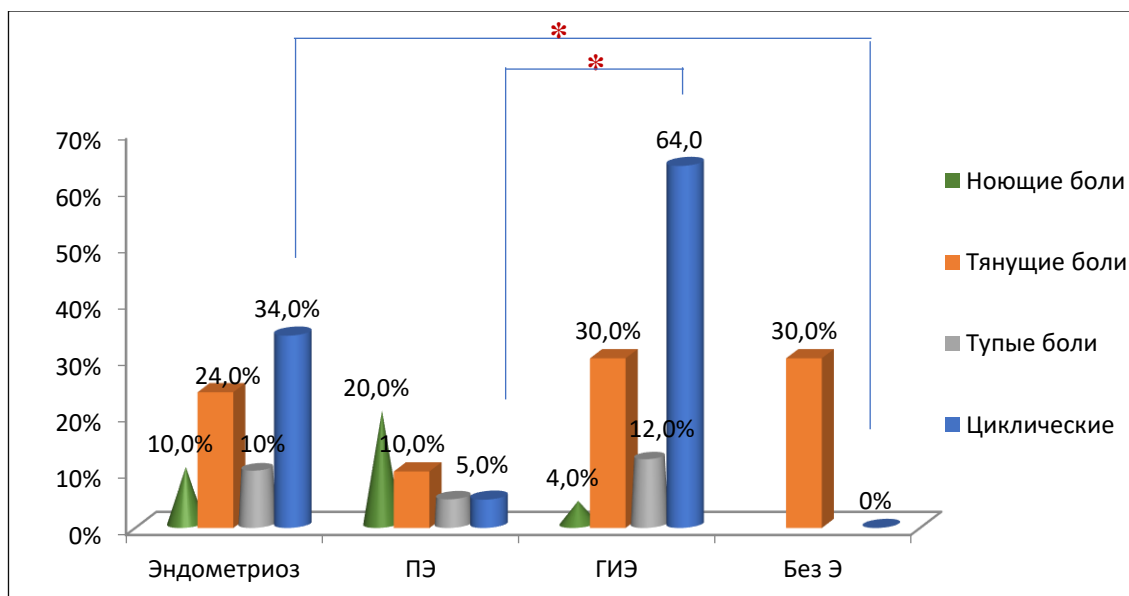


Рисунок 8. Характер болевого синдрома, %; \*-  $p < 0,05$ ,  $\chi^2$  тест.

Гастроинтестинальные симптомы отмечали 66,0% пациенток с ГЭ, что значимо отличалось от пациенток с ПЭ. Из них болезненный акт дефекации был у 32,0%, жидкий и учащенный стул – у 30,0% и 20,0% соответственно, кровь в кале – у 20,0%. Также женщины отмечали дизурические расстройства, которые наблюдались у 18,0% пациенток с ГЭ. В связи с этим пациентки с ГЭ

неоднократно обращались за медицинской амбулаторной помощью к колопроктологу, гастроэнтерологу и хирургу (таблица 8).

Таблица 8. Клинические симптомы, связанные с нарушением функций соседних органов у пациенток с эндометриозом

Клинические признаки	Клинические подгруппы	ПЭ, (n=20)	ГЭ		p	
			(n=50)	ГЭ		
			РЦЭ (n= 20)	КРЭ (n= 30)		
	абс/%	абс/%	абс/%	абс/%		
	1	2	3	4		
<b>Гастроинтестинальные симптомы связанные с периодом менструации:</b>		2/10,0	33/66,0	8/40,0	25/83,0	<b><math>p_{3-4} = 0,023</math></b>
- болезненный акт дефекации		1/5,0	16/32,0	4/20,0	12/40,0	$p_{3-4} = 0,3293$
- учащенный стул		-	8/16,0	2/10,0	6/20,0	$p_{3-4} = 0,3447$
- жидкий стул		1/5,0	13/25,0	4/25,0	9/30,0	<b><math>p_{1-2} = 0,0472</math></b>
- запор		-	6/12,0	2/10,0	4/13,0	$p_{2-3} = 0,7223$
- метеоризм		-	7/14,0	1/5,0	6/20,0	$p_{2-3} = 0,1343$
- ложные позывы к дефекации		-	2/40,0	-	2/7,0	-
- кровь в кале		1/5,0	7/14,0	1/5,0	6/20,0	$p_{1,2-3} = 0,1343$
<b>Дизурические расстройства</b>		-	9/18,0	3/15,0	6/20,0	<b><math>p_{2-3} = &gt;0,9999</math></b>

**Примечание:** Данные представлены как абсолютное число пациенток, %;  $\chi^2$  тест

Следует отметить, что при наличии кишечных симптомов очень важно провести дифференциальную диагностику с данными заболеваниями, появляющиеся такими же симптомами. Так как, больные с злокачественными образованиями ЖКТ, болезнью Крона и полипами толстого и прямого кишечника могут проявлять такие симптомы, как колики, запор, диарея, ректальное кровотечение, тенезмы, боль при дефекации и т.д.

Особое внимание заслужил анализ длительности течения заболевания. Обращает на себя внимание, что с момента появления первых клинических признаков заболевания и до обращения за медицинской помощью у 33,3% пациенток с ГЭ прошло 5 лет и более. Данный показатель был значимо больше, чем в группе с ПЭ (5,0%), (33,3% против 5,0% соответственно, при  $p = 0,0178$ ) (таблица 9).

Таблица 9. Средний период появления клинических признаков у пациенток с эндометриозом

Клинические подгруппы	ПЭ, (n=20)	ГЭ, n=50		Без эндометриоза, n= 20	P
		РЦЭ, (n= 20)	КРЭ, n= 30		
	abc/%	abc/%	abc/%	abc/%	
	1	2	3	4	5
От 3 до 6 месяцев	3/15,0	2/10,0	-	2/10,0	>0,05
От 1 года до 2-х лет	16/80,0	12/60,0	13/40,0	14 /70,0	$P_{1-3} = \mathbf{0,0004}$
От 3 до 5 лет	-	6 /30,0	7/23,3	2/10,0	>0,9999
Более 5 лет	1/5,0	-	10/33.3	2/10,0	$P_{1-3} = \mathbf{0,0178}$
Средний период, лет	1,12, (от 3 мес до 6 лет)	2,1 (от 3 мес до 5 лет)	3,82 (от 3 мес до 10 лет)	2,05 (от 3 мес до 7лет)	

**Примечание:** Данные представлены как абсолютное число пациенток, %;  $\chi^2$  тест

### 3.3. Результаты лабораторных методов исследования

При анализе показателей клинического анализа крови выявлено, что у пациенток с РЦЭ и КРЭ уровень относительных количеств незрелых гранулоцитов был значимо выше, по сравнению с пациентками с ПЭ и группой сравнения. Также отмечено, что количество лимфоцитов у пациенток с ПЭ значимо выше, в сравнении с женщинами с ГЭ (таблица 10). Известно, что клетки-супрессоры миелоидного происхождения представляют собой гетерогенную группу иммунных клеток, которые могут подавлять противоопухолевый иммунитет. Эта популяция включает незрелые миелоидные клетки на разных стадиях развития, такие как дендритные клетки, гранулоциты и предшественники макрофагов [12]. Появление этой толерогенной популяции является обычным признаком рака и других доброкачественных заболеваний, таких как сепсис, бактериальные, вирусные и паразитарные инфекции, хронические воспаления и аутоиммунные заболевания [109].

Таблица 10. Показатели клинического анализа крови пациенток групп исследования

Показатели	Клинические подгруппы	ПЭ		ГЭ		Без эндометриоза	p
				РЦЭ	КРЭ		
		1	2	3	4		
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /L		5,2 (4,21-5,76)	6,5 (4,413-7,84)	5,8 (4,72-6,40)	5,15 (3,7-5,9)	>0,05	
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /L		4,41 (4,24- 4,96)	4,3 (4,20-4,415)	4,420 (4,035-4,79)	4,33 (3,99- 4,6)	>0,05	
Гемоглобин, g/L		128,0 (124,0 -141,0)	129,0 (124,5-132,8)	132,0 (122,5-137,5)	133,62 (121- 137,8)	>0,05	
Гематокрит, L/L		0,38 (0,375 -0,45)	0,370 (0,374-0,3798)	0,393 (0,349-0,399)	0,394 (0,359 – 0,4)	>0,05	
Средний объём эритроцита, fL		88,05 (83,53- 90,85)	87,60 (85,50-91,58)	89,00 (79,8-90,3)	88,89 (84,2–92,8)	>0,05	
Среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците, pg		28,4 (27,90 -29,35)	30,00 (28,2 -31,65)	30,20 (26,70-30,75)	30,4 (28 -31,20)	>0,05	
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, g/dL		33,3 (31,48-34,03)	33,65 (32,4-35,13)	34,40 (32,65-36,85)	33,85 (32,83- 34,28)	>0,05	
Анизоцитоз эритроцитов SD / RDW-SD, fL		39,4 (38,6-40,2)	42,5 (40,5 -43,5)	38,1 (14,6-41,4)	41,0 (39,28-45,7)	>0,05	
Анизоцитоз эритроцитов, %		12,1 (11,70 -13,30)	13,2 (13,10-13,3)	13,1 (12,03-14,15)	12,84 (11,9-22,4)	>0,05	
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /L		261,0 (261,0 -280,0)	253,5 (193,8-363,5)	257,0 (210,0-294,5)	275,5 (177 -319,5)	>0,05	
Анизоцитоз тромбоцитов, fL		15,7 ( 11,2 -17,3)	11,4 (10,2-14,4)	14,6 (12,30-16,25)	12,6 (11,7-14,8)	>0,05	
Средний объём тромбоцита, fL		9,15 (7,32 -9,82)	9,4 (7,10- 9,8)	9,8 (8,7-11,0)	9,95 (9,1-10,8)	>0,05	
Platelet-Large Cell Ratio / P-LCR, %		17,2 (10,0-24,4)	23,9 (22,3-25,9)	28,3 (18,2-43,9)	26,4 (13,15-32,7)	>0,05	
Тромбоциты, %		0,29 (0,245-0,3)	0,3 (0,28-0,340)	0,22(0,19-0,3)	0,27(0,21-0,33)	>0,05	
Незрел. гран. (отн), %		0,012 (0,001-0,35)	0,381 (0,20-0,562)	0,6 (0,583-0,62)	0,1 (0,0-0,3)	<b>P<sub>2-4</sub>= 0,0114</b> <b>P<sub>3-4</sub>=0,0250</b>	
Нейтрофилы (отн), %		48,45 (45,13-53,48)	52,0 (38,40-61,33)	56,35 (49,3-61,88)	52,25 (48,88-58,8)	>0,05	
Лимфоциты (отн), %		40,7 (39,5-43,0)	30,35 (11,9-37,25)	26,5 (24,0-41,5)	35,55 (32,73-40,9)	<b>P<sub>1-2</sub>= 0,0242</b> <b>P<sub>1-3</sub>= 0,0414</b>	
Моноциты (отн), %		6,0 (4,1-9,6)	6,35 (2,6-9,35)	8,0 (6,30-8,2)	7,9 (6,2-9,6)	>0,05	
Эозинофилы (отн), %		3,2 (1,23-5,015)	1,6 (0,275-3,0)	2,8 (1,3-4,0)	1,5 (1,2-2,3)	>0,05	
Базофилы (отн), %		0,6 (0,1-0,945)	0,5 (0,4588-0,8)	0,5 (0,2- 1,0)	0,4 (0,3-0,8)	>0,05	
Незрел. гран. (абс),		0,0	1,36 (0,01-2,7)	0,06 (0,02-0,6)	0,01 (0,0-0,017)	>0,05	
Нейтрофилы (абс, 10 <sup>9</sup> /L		2,27 (2,07-2,97)	2,815 (1,008-3,78)	3,3 (2,60-4,80)	2,60 (2,02-3,09)	>0,05	
Лимфоциты (абс), 10 <sup>9</sup> /L		2,1 (1,91-2,43)	1,405 (0,44-2,55)	1,75 (1,28-2,56)	1,79 (1,61-2,265)	>0,05	
Моноциты (абс), 10 <sup>9</sup> /L		0,36 (0,245-0,51)	0,4 (0,11- 0,422)	0,4 (0,3-0,48)	0,435 (0,312-0,502)	>0,05	
Эозинофилы (абс), 10 <sup>9</sup> /L		0,19 (0,07-0,385)	0,13 (0,00-0,20)	0,15 (0,1-0,2)	0,08 (0,055-0,14)	>0,05	
Базофилы (абс), 10 <sup>9</sup> /L		0,035 (0,015- 0,0625)	0,0 (0,0-0,05)	0,02 (0,0-0,03)	0,02 (0,012-0,03)	>0,05	

**Примечание:** Данные представлены как медиана (25 – 75 процентиля), Манна-Уитни тест.

При анализе биохимических показателей крови значимых различий в исследуемых группах не было (таблица 11).

Таблица 11. Биохимические показатели крови исследуемых пациенток

Клинические группы	ПЭ	ГИЭ		ТПФБ	P
		РЦЭ	КРЭ		
Показатели	1	2	3	4	5
Общий белок	74,60 (72,50-77,70)	75,40 (70,53-78,28)	72,70 (70,89- 78,10)	74,00 (68,60-77,40)	>0,05
Глюкоза	4,880 (4,600-5,500)	4,600 (3,953-5,150)	4,830 (4,308 -5,575)	4,800 (4,500-5,050)	>0,05
Мочевина	3,625 (2,433-4,900)	4,000 (3,470-4,500)	4,100 (3,600- 4,725)	3,650 (3,325-4,250)	>0,05
Креатинин	71,00 (62,00-76,90)	63,80 (58,96-74,90)	68,00 (61,52-78,65)	69,50 (61,00-75,00)	>0,05
Билирубин прямой, мкмоль/л	9,400 (9,00-12,60)	8,200 (8,05-16,19)	9,200 (7,675-15,19)	11,70 (8,150-16,35)	>0,05
Билирубин прямой, мкмоль/к	3,360 (2,050-4,875)	3,475 (3,10 - 3,850)	2,650 (1,500-3,800)	2,400 (1,700-4,700)	>0,05
АЛТ	13,80 (10,00-15,00)	12,08 (7,035-12,87)	12,05 (7,925-13,87)	11,95 (8,425-18,73)	>0,05
АСТ	16,00 (14,30-18,60)	17,00 (14,30-20,33)	16,87 (13,59-23,53)	15,40 (13,50-17,85)	>0,05
Натрий	138,0 (137,0-141,8)	139,9 (137,5-141,9)	137,1 (134,5-142,9)	139,5 (137,4-142,4)	>0,05
Калий	4,300 (4,140-4,550)	4,13 (4,10-5,20)	4,280 (4,000-5,00)	4,150 (3,975-4,525)	>0,05
Хлор	106,0 (105,0-107,0)	105,0 (103,7-106,8)	106,2 (102,7-107,9)	104,0 (101,3-106,4)	>0,05

**Примечание:** Данные представлены как медиана (25 – 75 процентиля), Манна-Уитни тест;

### Результаты исследований сывороточных уровней СА-125 и СА 19-9 у пациенток исследуемых групп

Известно, что уровень онкомаркёров СА-125 и СА 19–9, является индикатором многих злокачественных процессов, в том числе и муцинозного рака яичников и повышается при эндометриозе со значительным снижением во время терапии по сравнению с базовыми уровнями до лечения. Также содержание СА-125 в сыворотке хорошо коррелирует со степенью тяжести эндометриоза. В связи с чем одной из задач нашего исследования явилось изучение дооперационного содержания СА-125 и СА 19–9 в сыворотке крови у пациенток исследуемых групп, для выявления диагностической ценности данного теста для эндометриоза в зависимости от типа (ПЭ, ГЭ).



По результатам данного исследования отмечалось повышение уровня СА-125 и СА 19–9 в сыворотке крови у пациенток с ГЭ. При этом в группе с КРЭ отмечено значимое повышение уровня СА - 125 по сравнению с группой пациенток с ПЭ ( $p=0,0013$ ) и без эндометриоза ( $p=0,0002$ ). В группе с ПЭ уровень СА-125 и СА 19-9 значимо не был отличным от пациенток без эндометриоза. Сывороточный уровень СА-125 выше порогового значения ( $>35$  Ед/мл) был почти у половины (43,0%) пациенток с КРЭ, что было значимо больше по сравнению с группой без эндометриоза ( $p=0,0115$ ) (таблица 12, рисунок 9). В группах женщин с ПЭ, РЦЭ и без эндометриоза уровень СА–125 находился в пределах порогового значения. Сывороточный СА 19–9 выше порогового значения отмечался у 10% пациенток с РЦЭ, у 16,7% с КРЭ, без значимых отличий между группами ( $p>0,05$ ).

Таблица 12. Уровень СА–125 и СА 19–9 в сыворотке крови у пациенток исследуемых групп.

Клинические группы / Показатели	ПЭ, n=20	ГЭ		Без эндометриоза (ТПФБ), n=20	P
		РЦЭ, n=20	КРЭ, n=30		
	1	2	3	4	
СА-125, Ед/мл (0-35)	11,09 (8,240-28,69)	25,92 (10,30 32,74)	36,04 (22,66-47,16)	12,75 (9,580-23,26)	$P_{1-3}= 0,0013$ $P_{3-4}= 0,0002$
СА125> 35,0 Ед/мл, n	0	0	43,0	0	$P_{3-5}=0,0115$
СА 19-9, Ед/мл (0-37)	7,680 (5,740-11,05)	12,00 (7,875-18,13)	14,33 (9,005-23,09)	6,950 (4,900- 12,44)	$P_{1-3}= 0,0162$ $P_{3-4}=0,0120$
СА19-9> 37,0 Ед/мл, n	0	10,0	16,7	0	

**Примечание:** Данные представлены как медиана, 25-75 процентиля; Манна-Уитни тест, %;  $\chi^2$  тест.

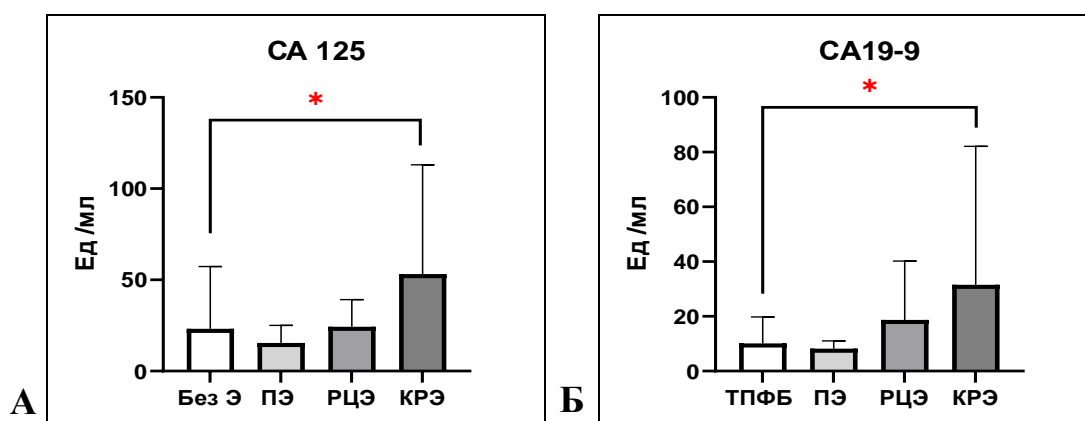


Рисунок 9. Сывороточные уровни СА-125 (А) и СА 19–9 (Б) у пациенток исследуемых групп; \*-  $p < 0,05$ , Манна-Уитни тест

Был проведен корреляционный анализ уровней СА-125 и СА 19–9 с рецидивированием эндометриоза, клиническими признаками и лапароскопическими данными. Выявлено, что повышенный уровень СА-125 и СА 19–9 хорошо коррелировал с более высокой частотой рецидивов эндометриозидных кист яичников и НГЭ ( $p < 0,05$ ). Повышенный уровень СА-125 статистически значимо коррелировал с размерами очагов ГЭ ( $p=0,022$ ,  $p=0,0172$ ). Не наблюдалось значительной корреляции между уровнем СА19-9 в сыворотке и размерами эндометриозидных поражений ( $p>0,05$ ) (таблица 13).

Таблица 13. Распределение средних уровней СА-125 и СА19-9 в сыворотке крови в зависимости от наличия рецидива, клинических признаков эндометриоза и лапароскопических данных пациенток с эндометриозом

Пациентки с эндометриозом, n=70	Пациенты абс, %	Уровень СА- 125 Ед/мл	Р	Уровень СА-19-9 Ед/мл	Р
<b>Рецидив эндометриоза</b>					
Рецидив НГЭ	17 (21,25)	40,8±23,8	0,7458	8,47±9,24	0,6291
Рецидив ЭЯ	11 (15,7)	65,4±13,2	<b>0,0217</b>	14,52±2,75	<b>0,0737</b>
Рецидив ГЭ	6 (8,6)	85,6±21,3	<b>0,0136</b>	13,21±1,34	<b>0,0236</b>
<b>Интраоперационные данные</b>					
Отсутствие спаек	28 (40)	32,1±25,17	0,7295	6,921±2,82	0,6348
Спаечный процесс 1-2 степени	24 (34,2)	36,8±29,2	0,5731	7,483±3,23	0,8274
Спаечный процесс 3-4 степени	18 (25,7)	46,3±17,5	0,3820	8,824±2,45	0,9573
<b>Размер очага</b>					
Менее 3,0 см	43 (61,4)	45,24±23,47	0,8356	8,264±3,24	0,3744
3,0-5,0 см	13 (18,6)	65,96±23,45	<b>0,02175</b>	9,28±1,393	0,2843
Более 5,0 см	22 (31,4)	89,56±45,35	<b>0,0172</b>	9,937±3,23	0,2484

**Примечание:** Данные представлены как абсолютное число пациенток, %,  $\chi^2$  тест; Медиана, 25-75 процентиля, Манна-Уитни тест.

Оценка диагностической ценности СА -125 и СА 19-9 у пациенток с ГИЭ была проведена на основании ROC-анализа. По результатам анализа для определения уровня сывороточного уровня СА-125 лучшая точка отсечения составила 22 Ед/мл с чувствительностью – 79,2 % и специфичностью – 63,2%

(ДИ: 0,6498–0,931). При ROC анализе СА 19 –9 у пациенток с ГИЭ лучшая точка отсечения составила 11.08 Ед/мл с чувствительностью – 62 % и специфичностью – 76,2% (ДИ: 0,5648 to 0,8783) (рисунок 10). Сывороточный уровень СА 19–9 при эндометриозе остается в пределах референсных значений, но при этом статистически значимо выше по сравнению с уровнем у женщин без эндометриоза.

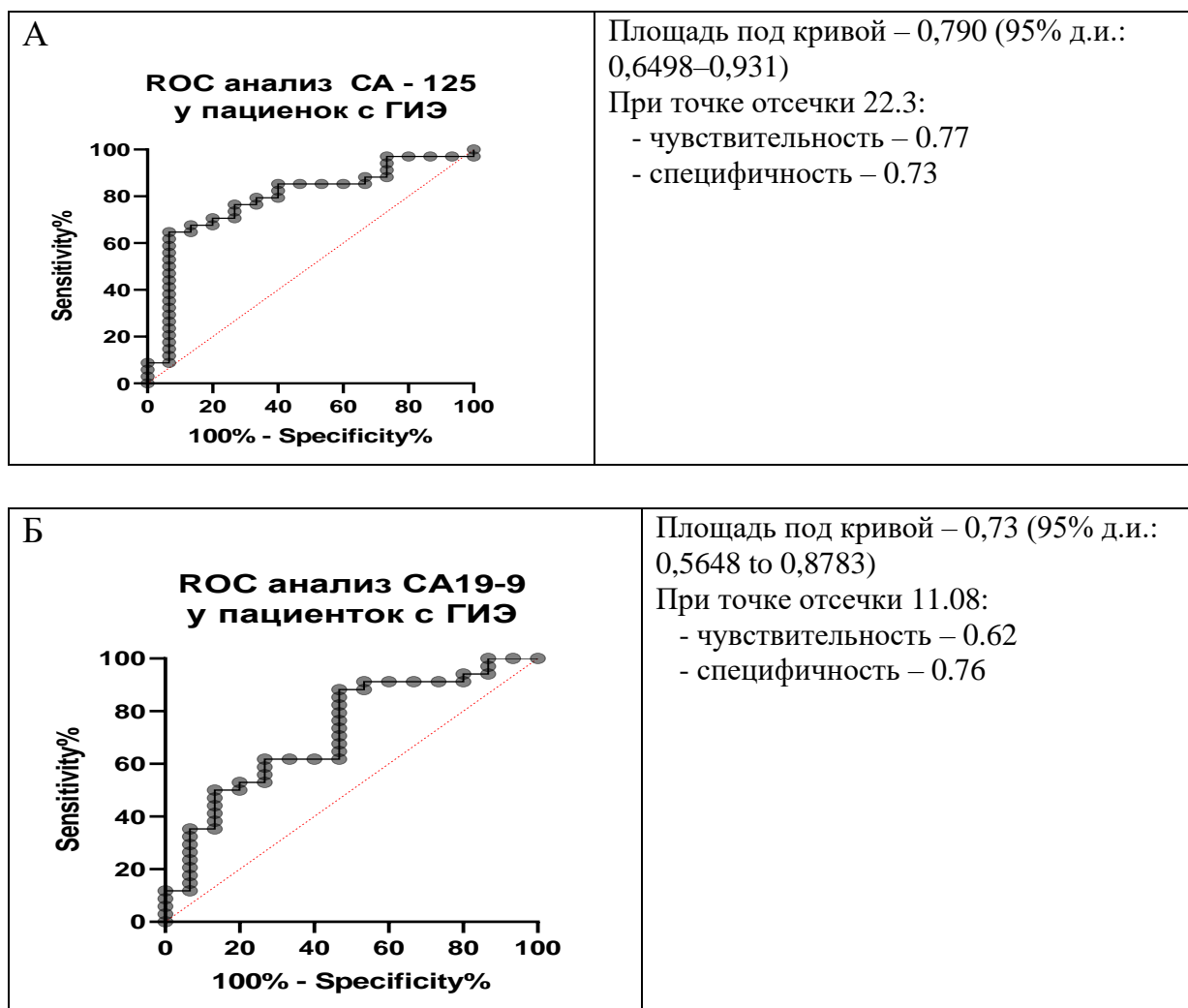


Рисунок 10. А - ROC-анализ сывороточного уровня СА-125 у пациенток с ГЭ (полная оценка) (\*p= 0,0013, AUC= 0,7902); Б - ROC-анализ сывороточного уровня СА 19-9 у пациенток с ГЭ (полная оценка) (\*p= 0,0142, AUC= 0,7302);

### 3.4 Данные осмотра и инструментальных методов обследования пациенток с эндометриозом

При бимануальном исследовании женщин основной группы с эндометриозом у 50,0% пациенток с РЦЭ и у 47,0% с КРЭ был выявлен

инфильтрат позади шейки матки в виде плотного и бугристого образования. Медианный размер инфильтрата позади шейки матки у пациенток с КРЭ был описан значительно больше (медиана размера 3,0 см, от 3,0 до 5,0 см), чем в группе с РЦЭ (медиана размера 2,0 см, от 1,25 до 3,0 см). Возможно, это обусловлено тем, что КРЭ в большинстве случаев описывается как инфильтрат позади шейки матки, прорастающий стенку кишки. По данным ректального осмотра у 23,3 % пациенток с КРЭ было выявлено плотное экзоректальное инфильтративное, болезненное при осмотре образование.

При анализе данных трансвагинального УЗИ ОМТ очаги перитонеального эндометриоза были описаны как гетерогенные образования на брюшине малого таза, которые были выявлены у 15,0% пациенток с ПЭ, у 10,0% – с РЦЭ и у 13,3% – с КРЭ. Эндометриомы яичников диагностированы у 40,0% женщин с ГИЭ.

Таблица 14. Данные трансвагинального УЗИ органов малого таза пациенток исследуемых групп

Клинические подгруппы	ПЭ (n=20)	ГЭ		Пациентки без эндометриоза (n= 20)	P
		РЦЭ (n= 20)	КРЭ (n= 30)		
	1	2	3	4	5
Длина тела матки, см	4,9 (4,8-5,1)	5,1 (4,65-5,850)	5,2 (4,78-5,67)	5,1 (4,20-6,47)	>0,05
Переднезадний размер матки, см	3,600 (3,40-4,10)	4,000 (3,55-4,27)	3,914 (3,39-4,48)	3,850 (2,95-5,32)	>0,05
Ширина матки, см	5,200 (4,82-5,50)	5,100 (4,85-5,92)	5,139 (4,72-5,84)	4,800 (4,30-5,70)	>0,05
М-эхо, см	0,6500 (0,50-1,07)	0,7600 (0,60-0,90)	0,7000 (0,40-1,17)	0,7000 (0,41-0,92)	P > 0,05
ДМЦ	12,50 (7,75-20,75)	8,500 (7,00-16,25)	14,00 (7,25-23,25)	11,00 (6,00-17,00)	>0,05
Правый яичник, P1, см	3,050 (2,75-3,70)	3,300 (2,40-4,70)	3,300 (2,95-4,07)	3,800 (3,30-4,00)	>0,05
Правый яичник, P2, см	1,700 (1,50-2,45)	1,600 (1,300-2,40)	2,150 (1,90-2,775)	2,300 (1,90-2,50)	<b>P<sub>1-4</sub>=0,0077</b>
Правый яичник, P3, см	2,000 (1,72-2,00)	2,300 (1,70-2,50)	2,450 (1,80-3,025)	2,500 (2,00-2,80)	<b>P<sub>1-4</sub>=0,0077</b>
Объем правого яичника, см <sup>3</sup>	7,050 (4,12-14,0)	8,100 (3,05-13,48)	5,200 (1,500-7,10)	11,40 (8,75-12,65)	<b>P<sub>3-4</sub>=0,0357</b>
Киста справа, абс/%	-	4 (20,0)	6 (20,0)	-	-
Левый яичник, P1, см	3,150 (2,72-3,47)	3,100 (2,20-4,27)	2,600 (2,20-3,700)	3,700 (2,90-4,30)	>0,05
Левый яичник, P2, см	1,900 (1,75-2,20)	1,675 (1,50-2,55)	1,500 (1,10-2,50)	2,000 (1,60-2,70)	>0,05
Левый яичник, P3, см	2,000 (1,00-2,00)	1,800 (1,46-2,07)	1,500 (1,10-2,10)	2,200 (1,80-2,90)	<b>P<sub>2-4</sub>=0,0487</b> <b>P<sub>3-4</sub>=0,0160</b>
Объем левого яичника, см <sup>3</sup>	7,100 (5,70-10,30)	4,500 (2,300-7,60)	4,000 (2,80-6,080)	7,600 (2,850-13,75)	<b>P<sub>2-4</sub>=0,0419</b> <b>P<sub>3-4</sub>=0,0280</b>
Киста слева, абс/%	1 (5,0)	5 (25,0)	6 (20,0)	-	>0,05
НГЭ, абс/%	3 (15,0)	2 (10,0)	4 (13,3)	-	>0,05

РЦЭ, абс/%	2 (10,0)	4 (20,0)	16 (53,3)	-	>0,05
РЦЭ с инвазией прямой кишки	-	-	3 (10,0)	-	-
КРЭ	-	1 (5,0)	2(6,67)		
Аденомиоз, абс/%	2 (10,0)	5 (25,0)	8 (26,7)	-	>0,05
Параовариальная киста, абс/%	2 (10,0)	2 (10,0)	1 (3,3)	-	
Варикозное расширение вен параметрий, абс/%	-	1 (5,0)	3 (13,3)	2 (10,0)	>0,05
Спасечный процесс малого таза, абс/%	1 (5,0)	1 (5,0)	6 (20,0)	1 (5,0)	>0,05

**Примечание:** Данные представлены как абсолютное число пациенток, % ( $\chi^2$  тест); данные представлены как медиана, 25-75 перцентили (Манна-Уитни тест).

Эндометриоидный инфильтрат позади шейки матки был описан как зона пониженной эхогенности (гипоэхогенное образование) и у 20,0% пациенток с РЦЭ был резко болезненный при надавливании УЗ датчиком. У 20,0% пациенток с КРЭ и 5,0% с РЦЭ отмечены УЗ признаки поражения стенки кишки. КРЭ был описан как узловое образование с прорастанием в стенку кишки.

По результатам данных **МРТ исследования** органов малого таза поверхностные эндометриоидные очаги на брюшине были описаны как эндометриоидные гетеротопии. Инфильтраты или гипоинтенсивные очаги неправильной формы, фиксирующие соседние органы были отмечены у 25,0% больных с РЦЭ. У 10,0% пациенток с КРЭ выявлена деформация кишки, у 20,0% - сужение просвета кишки. Колоректальный эндометриоидный инфильтрат был чаще расположен на сигмовидной кишке (60,0%) и реже на прямой (40,0%). У 86,6% пациенток с КРЭ отмечено прорастанием стенки кишки: мышечного слоя – у 53,3%, серозного – у 6,67%, подслизистого и слизистого слоя кишки – у 13,3 % (рисунок 11).

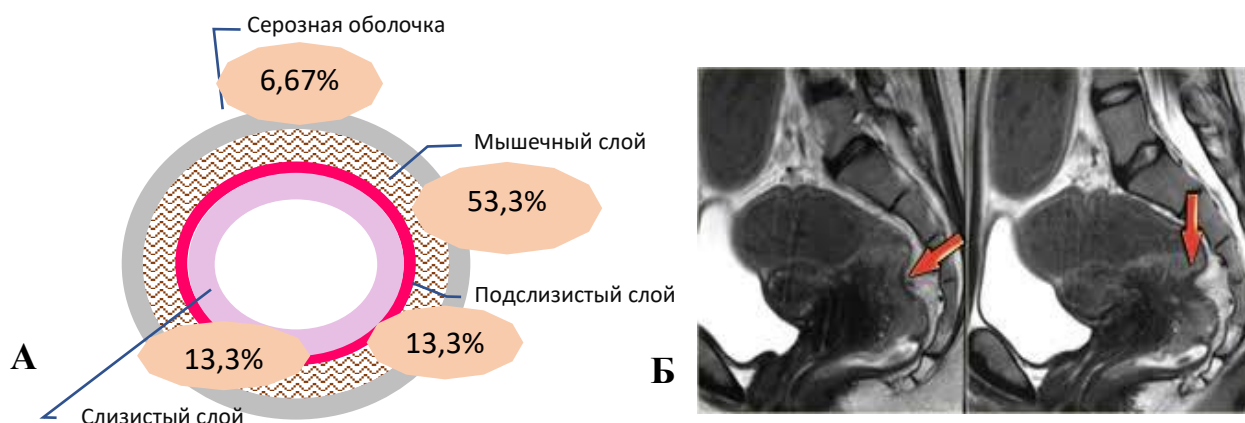


Рисунок 11. Глубина поражения стенки кишки эндометриоидным инфильтратом по данным МРТ. А - Поперечный срез кишки, Б - МРТ картина КРЭ. Стрелки указывают на прорастание эндометриоидного инфильтрата в мышечный слой толстой кишки.

По данным **колоноскопии** с одновременным гистологическим исследованием взятого биоптата у 16,7% пациенток с КРЭ эндометриоидный инфильтрат прорастал подслизистый слой ректосигмоидного отдела толстой кишки, у 3,33% слизистый. При колоноскопии эндометриоидный инфильтрат определялся в виде экзоректального образования, полусферической формы, незначительно сужающее и деформирующее просвет кишки до 1/3 части. Диаметр образования в среднем составил  $2,13 \pm 1,17$  см (от 1,0 до 3,0 см). При инструментальной пальпации образование на кишке имело плотную или плотноэластическую консистенцию, слизистая над образованием гиперемирована, фиксированная, шероховатая, без сосудистого рисунка, местами слизистая втянута в образование в виде пупковидных втяжений с радиальной исчерченностью.

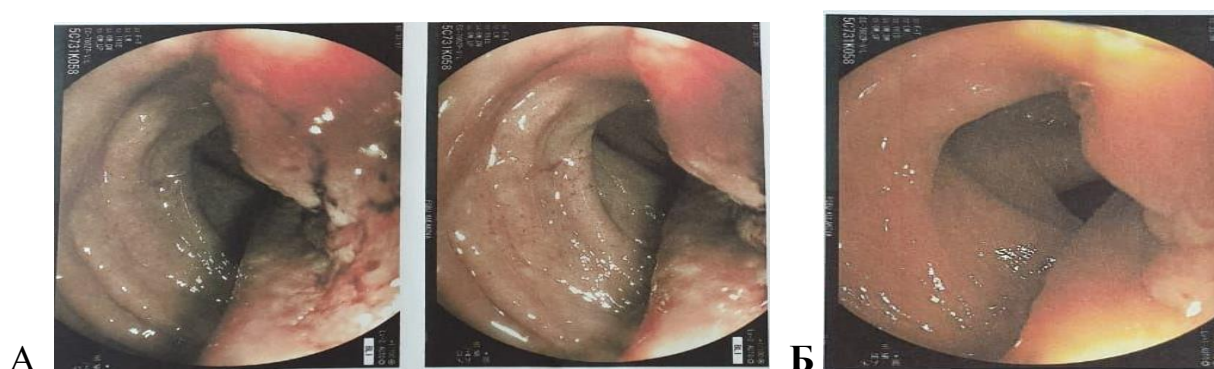
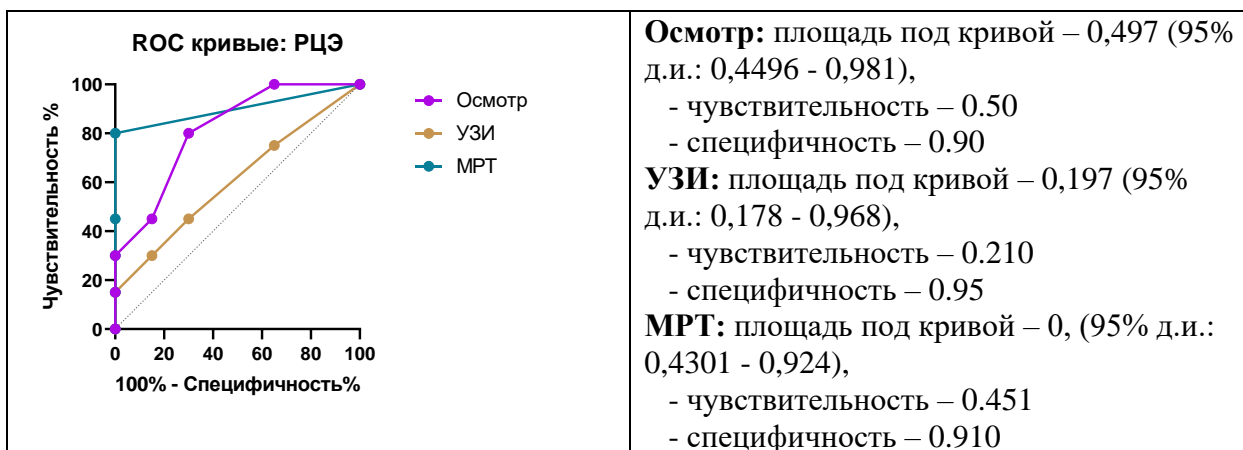
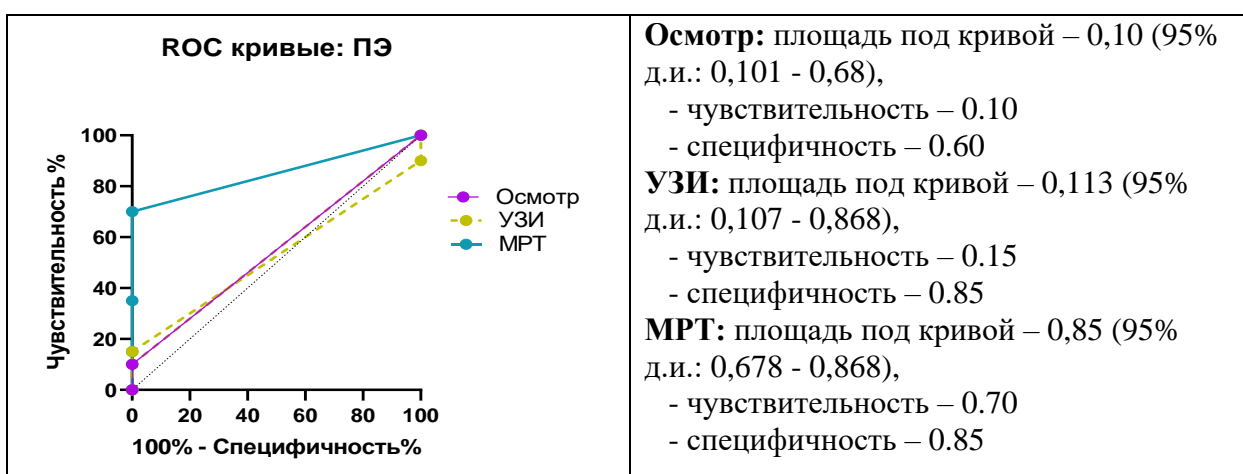


Рисунок 12. Диагностическая колоноскопия. Эндометриоидный инфильтрат, прорастающий слизистый (А) и подслизистый слой (Б) толстой кишки

По итогам инструментальных методов исследования проведен сравнительный анализ данных осмотра, УЗИ, МРТ, колоноскопии с данными лапароскопического и гистологического методов исследования с оценкой чувствительности и специфичности каждого из них.

У пациенток с ПЭ по данным осмотра не представляется возможным выявить поверхностные очаги на брюшине малого таза, поэтому только в 10,0% случаев в виду наличия болезненных КМС был установлен диагноз

эндометриоз брюшины малого таза. Выявлено, что наиболее чувствительным методом для диагностики ПЭ и КРЭ является МРТ органов малого таза (чувствительность метода составила 70,0 и 85,0 % соответственно), для РЦЭ – бимануальный осмотр (чувствительность 50,0%, специфичность 90,0%). Специфичность колоноскопического исследования достигает 90,0%, однако чувствительность составила 30,0%, так как серозное и мышечное расположение инфильтрата невозможно оценить при данном методе исследования (рисунок 13). В связи с чем информативность колоноскопии является значимым при использовании в комплексе с МРТ исследованием.



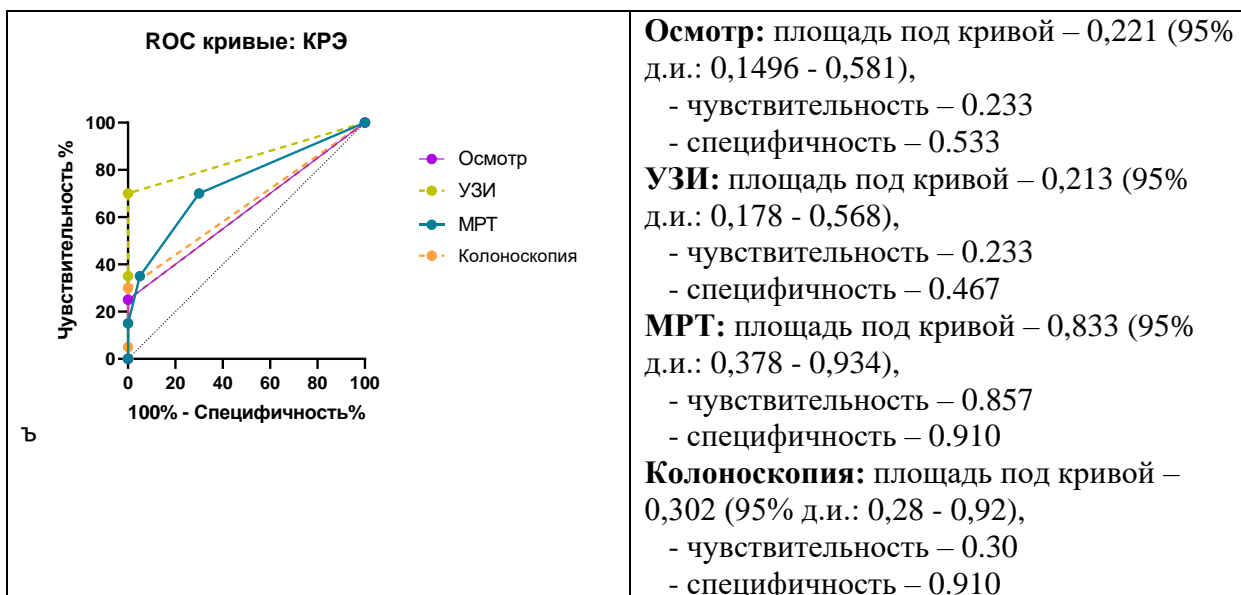


Рисунок 13. Чувствительность и специфичность методов исследования в группах (ПЭ, РЦЭ и КРЭ).

Таким образом, каждый метод визуализации, взятый индивидуально, даёт более низкие коэффициенты совпадений с данными лапароскопии и гистологического исследования, в сравнении с сочетанием методов (УЗИ+МРТ+колоноскопия), что может дать более высокую точность диагностики ГЭ.

### 3.5 Хирургическое лечение пациенток с эндометриозом

После определения объема оперативного вмешательства на основании проведенных исследований пациентки были подготовлены к операции. Оперативное вмешательство всем женщинам выполнено лапароскопическим доступом под эндотрахеальным наркозом. В связи с наличием спаечного процесса брюшной полости и малого таза 4 степени в 10% случаев была применена открытая лапароскопия по Хассону. Для восстановления нормальной анатомии полости малого таза на первом этапе произведен адгезиолизис, затем оценивались состояние органов малого таза и брюшной полости, наличие или отсутствие патологии какого-либо органа. Большинству пациенток обратившихся с жалобами на отсутствие беременности для

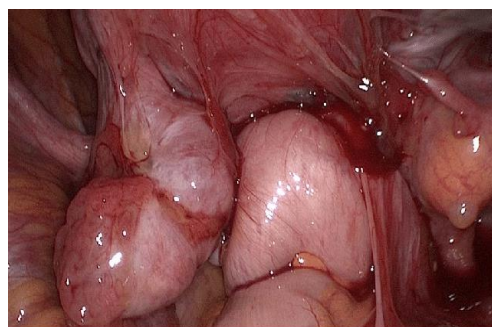


исключения трубного фактора бесплодия проводилась хромогидротубация (ХГТ). Выявлено, что у 45,0 % женщин с ПЭ и у 30,0 % с РЦЭ обе трубы были проходимы. При гистероскопии отмечено неравномерное утолщение эндометрия у 15,0% пациенток с РЦЭ, полип эндометрия – у 25,0% с ПЭ и у 10,0% с РЦЭ.

У всех пациенток с эндометриозом были обнаружены поверхностные очаги эндометриоза брюшины малого таза в виде красных или чёрных очагов на белом фоне или без него, иногда «белые» поражения встречались без васкулярной активности (Рисунок 14, а). Очаги были иссечены и коагулированы (Таблица 16). У 65,0% пациенток с ГЭ наблюдалась облитерация Дугласова пространства эндометриоидным инфильтратом, включающим брюшину Дугласова пространства, боковые стенки таза, заднюю стенку матки, сигмовидную или прямую кишку (Рисунок 15 Б). В связи с этим было произведено разделение спаек, мобилизация яичников, матки, сигмовидной и прямой кишки.



А



Б

Рисунок 14. Типы эндометриоза: А-Перитонеальный эндометриоз, Б-ГЭ.

В 43,3% случаев в группе пациенток с КРЭ производилось вскрытие и вылушивание эндометриоидных кист, которое встречалось значительно чаще по сравнению с группой женщин с РЦЭ (43,3% против 5,0% соответственно, при  $p=0,0031$ ). Для улучшения визуализации операционного поля, доступа к параректальным пространствам и стенкам малого таза, идентификации мочеточников проводилась мобилизация яичников с временной фиксацией их к передней брюшной стенке. После этого был прослежен ход мочеточников

слева и справа до уровня кардинальных связок. В связи с вовлечением стенок мочеточников в инфильтрат на протяжении более чем на 3,0 см произведен уретеролиз у 20,0% пациенток с КРЭ.

Инфильтрат позади шейки матки был иссечен у 76,7% с КРЭ и у всех пациенток с РЦЭ. Резекция влагалища производилась у 16,7% пациенток с КРЭ ввиду прорастания его слизистой. У пациенток с КРЭ после мобилизации толстой кишки проводился кишечный проб для визуализации границы между эндометриоидным поражением и здоровой тканью стенки кишки. Свободное прохождение кишечного проба указывало на отсутствие врастания в мышечный слой кишки. 26,7% пациенткам с КРЭ при поражениях серозной оболочки проводился «шейвинг» («сбривание»). При поражениях мышечной (14,0%), подслизистой (20,0%) и слизистой (14,0%) оболочки кишки производилась резекция кишки (прямой - 23,3%, сигмовидной – 20,0% и ректосигмоидного отдела толстой кишки – 30,0%). На расстоянии менее 15 см и не ниже 7 см от уровня ануса проводилась дисковидная резекция кишки у 53,3% пациенток с КРЭ. В 26,7% случаев проводилась сегментарная (циркулярная) резекция кишки. Следующим этапом было наложение анастомоза с помощью сшивающего аппарата «конец в бок» в 13,3% случаев, «конец в конец» - в 46,7% и «бок в бок» - в 6,7%. Герметичность анастомоза проверялась путем наполнения толстой кишки 300,0 мл раствора метиленового синего.

Таблица 16. Объем хирургического вмешательства пациенток основной группы

Клинические подгруппы	ПЭ, n=20 абс/%	ГЭ		P <sub>1-2</sub>	P <sub>2-3</sub>	P <sub>1-3</sub>
		РЦЭ, n= 20 абс/%	КРЭ, n= 30 абс/%			
	1	2	3	4	5	6
Адгезиолизис	11/55,0	8/40,0	23/76,7	0,8838	<b>0,0089</b>	<b>0,0026</b>
Сальпингоовариолизис	-	-	2/6,67	-	-	-
ХГТ						
Коагуляция очагов эндометриоза брюшины	15/75,0	15/75,0	15/50,0	>0,9999	0,743	0,347
Иссечение очагов эндометриоза брюшины	20/100,0	15/75,0	15/50,0	<b>0,0168</b>	0,676	<b>0,033</b>
Иссечение очагов КМС	8/40,0	6/30,0	10/30,0	0,5073	0,804	0,630

Иссечение РЦЭ	-	20/100,0	23/76,7	-	<b>0,019</b>	-
Резекция яичника	-	1/5,0	13/43,3	-	<b>0,003</b>	-
Резекция влагалища	-	-	5/16,7	-	-	-
Аппендэктомия	-	-	2/6,67	-	-	-
Шейвинг кишки	-	-	8/26,7	-	-	-
Резекция прямой кишки			7/23,3	-	-	-
Резекция сигмовидной кишки			6/20,0	-	-	-
Резекция ректосигмоидного отдела толстой кишки	-	-	9/30,0	-	-	-
Анастомоз «конец в бок»	-	-	4/13,3	-	-	-
Анастомоз «конец в конец»	-	-	14/46,7	-	-	-
Анастомоз «бок в бок»	-	-	2/6,7	-	-	-
Протективная сигмостома	-	-	4/13,3	-	-	-
Уретеролиз	-	1/5,0	6/20,0	-	0,1343	-
Резекция мочевого пузыря	-	-	2/13,3	-	-	-
Цистоскопия	-	1/5,0	8/26,7	-	0,0507	-
Дренирование малого таза	-	3/15,0	17/56,7	-	<b>0,0032</b>	-

**Примечание:** Данные представлены как абсолютное число пациенток, %;  $\chi^2$  тест.

Учитывая травматичность операции, низкое расположение анастомоза, резекцию влагалища и высокий риск развития несостоятельности анастомоза у 13,3% пациенток с КРЭ была сформирована протективная колостома.

Дренирование брюшной полости и малого таза проводилось по показаниям в 15,0% случаев в группе с РЦЭ и в 56,7% случаев в группе с КРЭ.

У женщин с КРЭ средняя продолжительность операции составила  $162,0 \pm 77,8$  минут и объемом интраоперационной кровопотери 150,0 мл (125,0-275,0 мл), что было значимо выше в отличие от пациенток других групп ( $p < 0,0001$ ). Данный факт указывает на сложность проведенного оперативного лечения у пациенток с КРЭ (рисунок 15).

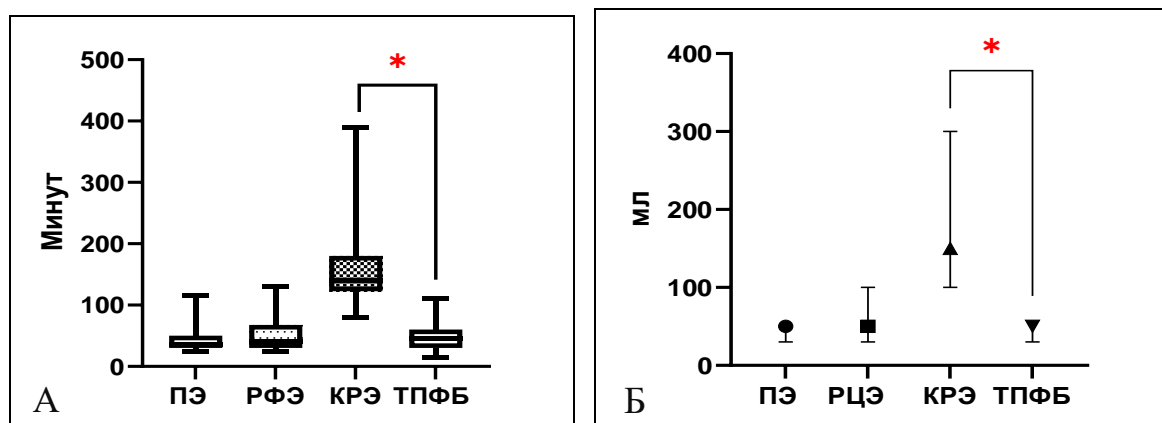


Рисунок 15. Длительность оперативного вмешательства (мин.) (А) и объём интраоперационной кровопотери (мл) (Б).

Таким образом, оперативное лечение женщин с ГЭ требует особого подхода для каждой пациентки, исходя из степени тяжести эндометриоза. При вовлечении в процесс соседних органов необходимы мультидисциплинарные бригады с привлечением хирурга, проктолога и уролога. Хирургическое лечение у пациенток с ГИЭ, особенно КРЭ резко отличается от группы ПЭ и РЦЭ по объёму, сложности, продолжительности и объёму интраоперационной кровопотери проводимых операций. Поэтому данные виды операций должны производиться только в лечебных учреждениях 3 уровня, оснащённых высокотехнологичным оборудованием и специалистами, владеющими техникой нестандартных оперативных вмешательств.

### **Особенность течения послеоперационного периода**

У 13,3% (4/30) пациенток с КРЭ наблюдались послеоперационные осложнения. В одном из случаев у пациентки на первые сутки после резекции ректосигмоидного отдела толстой кишки с наложением аппаратного анастомоза конец в конец выявлено кровотечение из кишечного анастомоза. По данным УЗИ отмечена свободная жидкость в полости малого таза, в клиническом анализе крови - снижение гемоглобина до 71 г/л. Была произведена релапароскопия, ревизия брюшной полости малого таза, наложение швов в области ректосигмоанастомоза, реинфузия аутоэритроцитов в объёме 200,0 мл. С таким же объёмом операции в другом случае у пациентки на пятые сутки были отмечены кровянистые выделения из прямой кишки во время акта дефекации. Произведена консервативная гемостатическая терапия. У одной пациентки с КРЭ после операции резекции заднего свода влагалища, двустороннего уретеролиза, резекции кишки с наложением межкишечного анастомоза конец-в-бок на 6 сутки была отмечена боль внизу живота. По данным УЗИ выявлена свободная жидкость в брюшной полости (300 мл), расширение мочеточников (каликопиелозктазия), на

экскреторной урографии отмечен контраст в брюшной полости. Установлен диагноз: Перфорация мочеточника. Проведена релапаротомия, реимплантация мочеточника. У другой пациентки с КРЭ на 10 сутки было отмечено повышение температуры тела до 37,7, увеличение общего количество лейкоцитов до 9,77 в периферической крови. После лабораторно-инструментальных методов обследования (УЗИ, МРТ) был поставлен диагноз послеоперационный воспалительный инфильтрат малого таза. Пациентке выполнена релапароскопия, цистоскопия, санация и дренирование малого таза, антибактериальная терапия, гемотрансфузия.

Все осложнения были классифицированы как хирургические осложнения II -III степени (по классификации Clavien-Dindo).

В послеоперационном периоде проводился мониторинг показателей общеклинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови и коагулограммы в динамике. Особое внимание уделялось показателям С-реактивного белка (СРБ), лейкоцитов и относительных нейтрофилов в периферической крови являющиеся индикаторами раннего септического осложнения. Следует отметить, что у пациенток с ГЭ на 1-2 сутки после операции отмечен рост количество лейкоцитов до  $12,73 \cdot 10^9/L$ , нейтрофилов 75,8%, повышение концентрации С-реактив белка до  $78,9 \pm 9,54$  с постепенным снижением в последующие дни. Статистически значимой разницы в данных показателях между группами не было выявлено,  $p \geq 0,05$ .

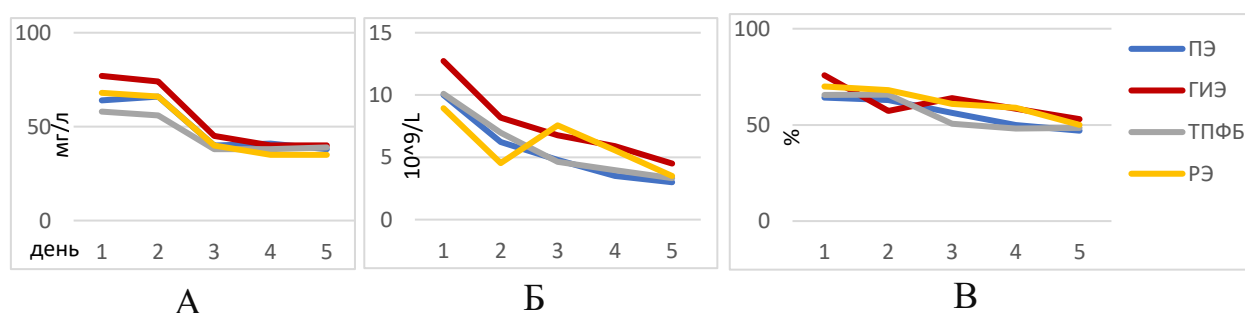


Рисунок 16. Динамика уровня СРБ в сыворотке крови (А), лейкоцитов (Б) и нейтрофилов (отн /%) (В) венозной крови у пациенток исследуемых групп послеоперационном периоде

Средний койко-день в группе с КРЭ составил в среднем  $9,23 \pm 7,24$  дня (от 4 до 20 дней) и был значимо длиннее по сравнению с группой пациенток без эндометриоза ( $2,6 \pm 1,09$  дней), с ПЭ ( $2,9 \pm 1,52$  дней) и с РЦЭ ( $3,33 \pm 1,61$  дней) ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, в связи с высоким риском развития интра- и постоперационных осложнений при ГИЭ, в раннем послеоперационном периоде необходимо тщательное динамическое наблюдение за общим состоянием больного, показателями общеклинических исследований и при необходимости проведения дополнительных инструментальных методов обследования. Пациентки с оперативными вмешательствами на кишке входят в группу высокого риска послеоперационных осложнений, таких как внутреннее/наружное кровотечение, септические осложнения, повреждения соседних органов.

В послеоперационном периоде особое внимание уделяется уровню СРБ в сыворотке крови, так как его значение свыше 100 мг/л является достоверным маркером развития ранних септических осложнений. Нами была отмечена закономерность повышения количества лейкоцитов, абсолютное число нейтрофилов и концентрации СРБ в периферической крови на 1-2 сутки после операции с последующим постепенным снижением. В этот момент очень важно отличить защитную реактивность организма от ранних септических осложнений. Дополнительные методы (осмотр, наличие жалоб, температура свыше 38,0, УЗИ и МРТ данные) помогут выявить той или иной вид послеоперационных осложнений.

### **Результаты патоморфологического исследования**

Диагностическая точность лапароскопической визуализации сравнивалась с гистологическим подтверждением эндометриоза.

Поверхностные эндометриоидные очаги брюшины малого таза макроскопически представляли собой фрагменты мягкой или плотноватой ткани, кусочками фиброзной, фиброзно - жировой ткани размерами от 0,3 до 3,5 см белесовато-серого (30,0%), серого (15,0%) или серо-жёлтого (20,0%)

цвета, указывающие на более старые или «неактивные» очаги. Также активные очаги в виде белесовато - коричневого (25,0%) и серо-коричневого (15,0%) цвета.

Микроскопически в фиброзной ткани определялись очаги эндометриоидных гетеротопий, состоящие из железистого и стромального компонентов. В 55,0% случаев обнаруживались активные очаги с преобладанием стромального компонента с полнокровными сосудами и свежими кровоизлияниями. В 10,0% случаев отмечались только стромальная структура без железистого эпителия. В 35,0% случаев железистый компонент был представлен железами различной формы и величины, покрытые эндометриальным железистым эпителием, морфологически сходным с эутопическим эндометрием в разных фазах менструального цикла.

Очаги ГИЭ макроскопически представляли собой фрагмент ткани размерами от 0,5 до 7 см, плотный, бугристый белесоватой, белесовато-серой окраски волокнистой структуры, с неровной поверхностью, наличием мелкоочечных кистозных полостей. Микроскопически обнаруживались железы эндометриального типа с окружающей цитогенной стромой в фиброзно - жировой, фиброзно- мышечной ткани с полнокровными сосудами. В активных формах также наблюдалось преобладание стромы над железистым компонентом, выраженная васкуляризация с цитогенной стромой и железами, выстланными эпителием пролиферирующего типа. «Неактивные» очаги ГИЭ состояли из склерозированной цитогенной стромы, с деформированными железами по типу кистозно-расширенных, выстланных атрофичным или дистрофически измененным эпителием. По количеству «активных» и «неактивных» очагов статистически значимое различие в подгруппах ГИЭ не выявлено,  $p > 0,05$ .



Рисунок 17. Сравнительная количественная оценка «активных» и «неактивных» очагов инфильтрата в группах с РЦЭ и ГИЭ, %

Длина эндометриoidных инфильтратов позади шейки матки у пациенток была в среднем  $2,5 \pm 0,93$  см (от 1 до 4,5 см), длина колоректального инфильтрата составила в среднем  $5,54 \pm 2,29$  см (от 3 до 10 см).

КРЭ макроскопически представлял собой участок кишки с неравномерно утолщенной стенкой за счет гипертрофии мышечных волокон и деформацией и/или сужением просвета кишки различной степени. В области инфильтрата на слизистой оболочке кишки отмечалось сглаживание внутренних складок. Также имело место нарушение гистологической архитектоники стенки кишки за счет формирования эндометриoidных гетеротопий с окружающим их гипертрофированным мышечным валиком, что приводит к нарушению синхронной работы гладкомышечного компонента стенки кишки и, как следствие, нарушению функциональной моторики кишки, что клинически может проявляться диспареунией и функциональными расстройствами ЖКТ.

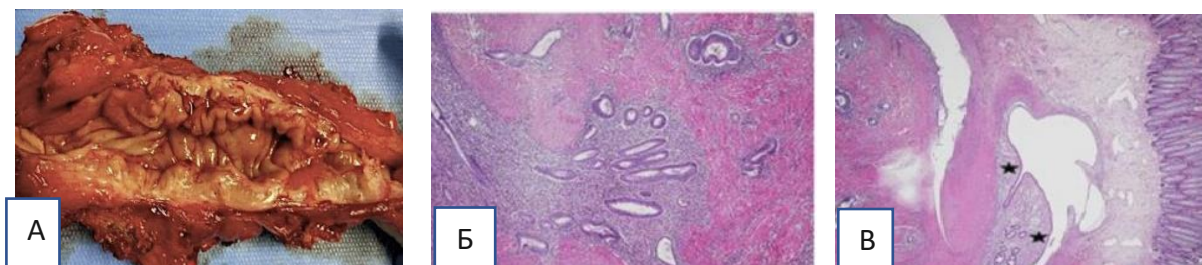


Рисунок 18. Макро- и микроскопические изображения колоректального эндометриоза с разной степенью прорастания в стенку кишки: А - макроскопическое изображение поражение толстой кишки эндометриoidным инфильтратом; Б – очаги эндометриоза, прорастающие в мышечный слой



кишки В – очаги эндометриоза, прорастающие в подслизистую оболочку кишки (звездочки).

Гистологическое исследование даёт заключительный диагноз эндометриоза, так как макроскопически эндометриоидные инфильтраты похожи на опухолевый процесс. Ключевым признаком, подтверждающий КРЭ является наличие эндометриоидных стромы и желез с признаками воспаления, фиброза и сверхплазии мышечного слоя стенки кишки.

### **3.5 Результаты ИГХ исследования экспрессии эфриновых рецепторов**

Многие факторы, используемые сегодня в качестве мишени для терапии рака, могут проявить себя аналогично и при эндометриозе учитывая общность патогенетических механизмов. По данным многочисленных исследований установлено, что многие эфриновые рецепторы из семейства рецепторных тирозинкиназ проявляют специфические особенности экспрессии в раковых клетках различной локализации – их экспрессия может быть аномально повышенной, или, наоборот, сниженной [209]. В связи с чем согласно поставленным задачам мы провели сравнительное исследование экспрессии рецепторов Eph типа A1, A2, A3 в железистых клетках нормального эндометрия, в эутопическом и эктопическом эндометрий у пациенток с эндометриозом и у больных с РЭ.

#### **3.5.1. Результаты ИГХ исследования экспрессии рецептора Eph A1 в железистых клетках эу- и эктопического эндометрия пациенток с ГЭ**

Эфриновый рецептор A1 (EphA1) играет важную роль в морфогенезе организма, обеспечивая процессы пролиферации, инвазии и миграции клеток и тканей [120]. Известно, что во многих раковых клетках EphA1 сверхэкспрессируется и его подавление тормозит рост опухоли. Так как эндометриоз имеет много общих свойств с раком нашей задачей было исследовать экспрессию рецептора в эпителиальных клетках эутопического и

эктопического эндометрия при разных формах эндометриоза: перитонеальный, ретроцервикальный и колоректальный. Так как не было выявлено значимых различий в экспрессии рецептора при РЦЭ и КРЭ, результаты были объединены в одну группу ГИЭ (рисунок 21). В качестве контроля были взяты железистые клетки эндометрия женщин без эндометриоза и раком эндометрия (РЭ). Результаты этих исследований представлены в (табл. 18).

В эутопическом эндометрии у пациенток без эндометриоза экспрессия рецептора EphA1 значимо более высокая в секреторной фазе, чем в пролиферативной (17,0 и 10,0 у.е., соответственно,  $p=0.00003$ ). На рисунке 23 представлены фотографии, иллюстрирующие это различие.

Уровень экспрессии рецептора в раковых клетках значимо превосходит экспрессию в клетках нормального эндометрия в секреторной фазе (26,0 у.е.,  $p=0.002$ ), что говорит о сверхэкспрессии EphA1 в раковых клетках.

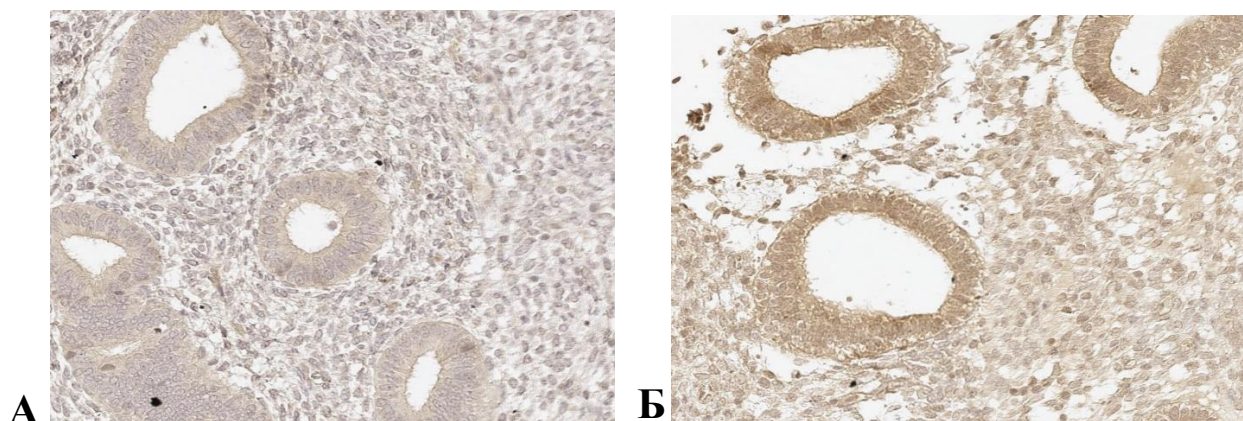


Рисунок 19. Экспрессия рецептора EphA1 в нормальном эндометрии в фазе пролиферации (А) и секреции (Б). Ув. 200.

При поверхностном эндометриозе экспрессия EphA1 в железистых клетках эндометрия практически не отличалась от таковой в нормальных клетках. В то же время в очагах на брюшине при ПЭ, не было значимого изменения экспрессии в секреторной фазе, но повышение экспрессии зарегистрировано в пролиферативной фазе менструального цикла в сравнении с нормальным эндометрием у женщин без эндометриоза в той же фазе (15,0 у.е. и 10,0, соответственно,  $p=0.03$ ).

У пациенток с ГИЭ в эутопическом эндометрии, в очагах на брюшине и в очагах инфильтративного эндометриоза как в пролиферативной, так и секреторной фазах зарегистрирован значительно повышенный уровень экспрессии EphA1 по сравнению эндометрием в группе женщин без эндометриоза. Наиболее высокий уровень экспрессии, значимо не отличающийся от экспрессии в раковых клетках, выявлен в очагах ГИЭ (28.0 у.е. в пролиферативной и 30.5 у.е. в секреторной фазах).

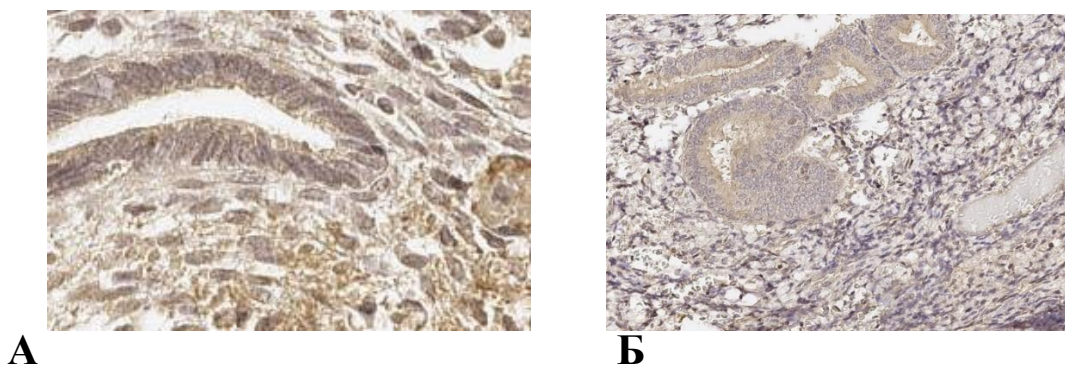


Рисунок 20. Экспрессия рецептора EphA1 в железистых клетках колоректального инфильтрата (А) и в железистых клетках рака эндометрия (Б). Ув. 200.

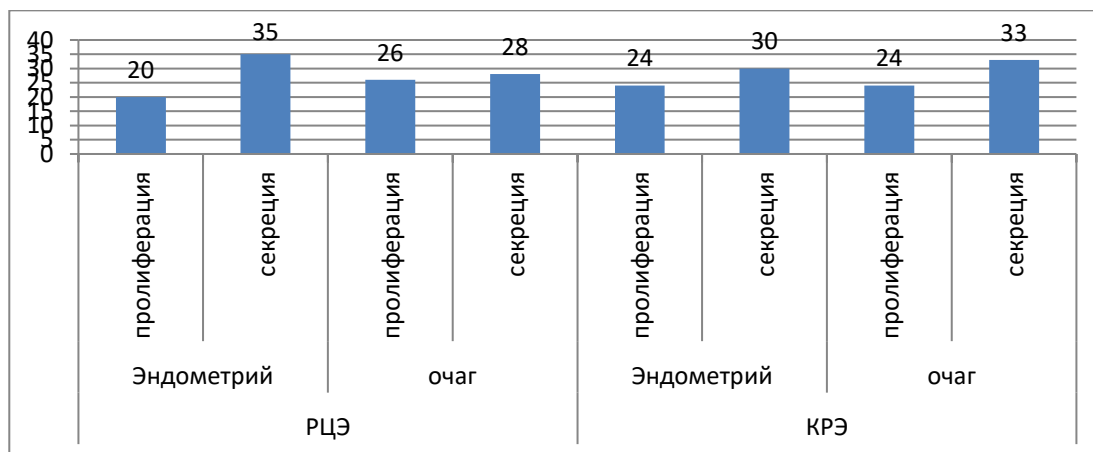


Рисунок 21. Экспрессия рецептора EphA2 в железистых клетках эутопического и эктопического эндометрия у пациенток с РЦЭ и КРЭ.

Таблица 19. Экспрессия EphA1 в железистых эндометриальных клетках у женщин без и с эндометриозом и раком эндометрия.

Патология	Ткань	Фаза МЦ	Медиана/квартиль	Кол-во <sup>4)</sup> (а/б)	Р
Без эндометриоза (ТПФБ)	эндометрий	Пролиферация	10 (5;17)	10/60	0.00003 <sup>1)</sup>
		Секреция	17 (9;31.5)	13/80	
РЭ	эндометрий	Нет менструации	26.0 (17;30)	10/58	0,00003 <sup>1)</sup> 0.002 <sup>2)</sup>
ПЭ	эндометрий	Пролиферация	8 (2;13,5)	4/19	>0,05 <sup>1)</sup> 0.00001 <sup>3)</sup>
		Секреция	15 (8;25)	5/25	0.03 <sup>1)</sup>

					>0,05 <sup>2)</sup> 0,006 <sup>3)</sup>
	очаг на брюшине	Пролиферация	15 (8.8;23.8)	6/38	0,03 <sup>1)</sup> 0,0012 <sup>3)</sup>
		Секреция	15 (11;20)	3/17	0,02 <sup>1)</sup> >0,05 <sup>2)</sup> 0,006 <sup>3)</sup>
ГИЭ	эндометрий	Пролиферация	18 (11;28.3)	19/112	0,00001 <sup>1)</sup> 0,006 <sup>3)</sup>
		Секреция	23 (18;39.3)	11/68	0,009 <sup>1)</sup> 0,0001 <sup>2)</sup> >0,05 <sup>3)</sup>
	очаг на брюшине	Пролиферация	23.5 (18;37.8)	8/46	0,003 <sup>1)</sup> >0,05 <sup>3)</sup>
		Секреция	15 (11.5;21.5)	3/12	0,002 <sup>1)</sup> >0,05 <sup>2)</sup> >0,03 <sup>3)</sup>
	ГИЭ	Пролиферация	28 (16.8;37)	26/156	0,002 <sup>1)</sup> >0,05 <sup>3)</sup>
		Секреция	30.5 (20.8;38.5)	14/84	0,00003 <sup>1)</sup> 0,0001 <sup>2)</sup> >0,05 <sup>3)</sup>

Примечание: <sup>1)</sup> – достоверность по отношению к норме в пролиферативной фазе; <sup>2)</sup> - достоверность по отношению к норме в секреторной фазе; <sup>3)</sup> - достоверность по отношению к раку эндометрия; <sup>4)</sup> - количество измеренных: а – желез, б – клеток.

На рисунке 22 приведены результаты ROC-анализа, оценивающие различие экспрессии EphA1 в пролиферативной фазе для диагностики эндометриоза. Представленные результаты показывают, что при уровне экспрессии рецептора выше 12.5 у.е. (уровень отсечки) с диагностической точностью (0.773) может быть поставлен диагноз ГИЭ. Чувствительность диагностики составила 0,808, специфичность – 0,737.

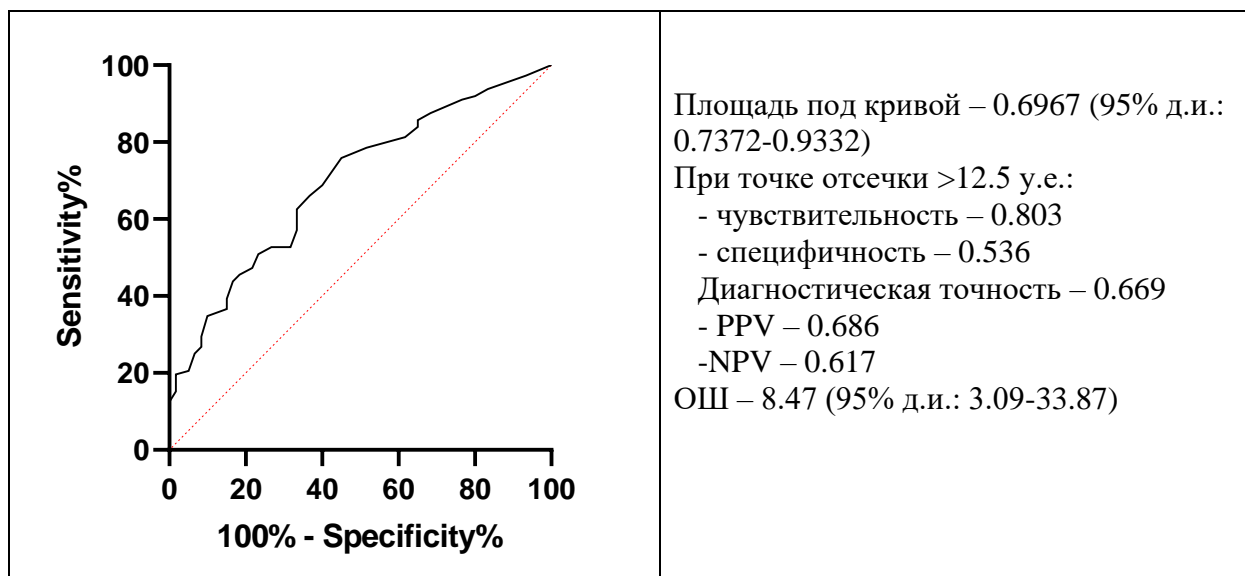


Рисунок 22. ROC-кривая и результаты логистического регрессионного анализа для диагностики ГИЭ по уровню экспрессии EphA1 на внешней

мембране железистых клеток эутопического эндометрия в пролиферативной фазе.

Таким образом, экспрессия EphA1 в норме значимо более высокая в секреторной фазе, чем в пролиферативной, что, по-видимому, обусловлено особенностью реакции экспрессии рецептора на гормональные различия в этих фазах менструального цикла. В очагах эндометриоза происходит значимое повышение экспрессии рецептора, особенно в пролиферативной фазе цикла. Более того, при ГИЭ и в поверхностных очагах на брюшине и в очагах ретроцервикального и колоректального эндометриоза выявлена сверхэкспрессия EphA1, значимо не отличающаяся от экспрессии в раковых клетках, как пролиферативной, так и секреторной фазах менструального цикла. Результаты проведенного ROC-анализа, оценивающие различие экспрессии EphA1 в биопсийном материале из эндометрия в пролиферативную фазу менструального цикла позволяет диагностировать глубокий эндометриоз.

### **3.5.2. Результаты ИГХ исследования экспрессии рецептора Eph A2**

EphA2 сверхэкспрессируется при всех исследованных типах рака, включая как мезенхимальные опухоли, такие как меланома и глиома, так и эпителиальные опухоли, включая простату, молочную железу, яичники, легкие, толстую кишку, пищевод, желудок, шейку матки и др. и рак мочевого пузыря [203]. В то же время нет публикаций по экспрессии EphA2 в эндометриозных клетках, имеющих много общих характеристик с раком. В связи с этим нашей задачей было исследовать экспрессию рецептора в железистых клетках эутопического и эктопического эндометрия в отсутствие эндометриоза, при разных формах эндометриоза (ПЭ, РЦЭ и КРЭ) и при раке эндометрия. Так как не было выявлено значимых различий в экспрессии рецептора при РЦЭ и КРЭ, в связи с чем результаты были объединены в одну группу ГИЭ (рисунок 23, таблица 20).

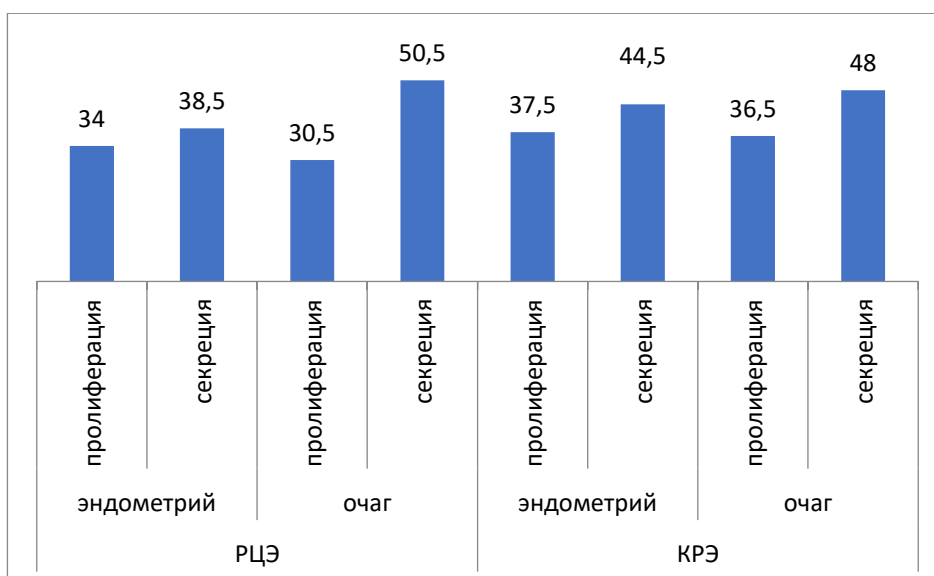


Рисунок 23. Экспрессия рецептора EphA2 в железистых клетках аутопического и эктопического эндометрия у пациенток с РЦЭ и КРЭ.

Таблица 20. Экспрессия EphA2 в железистых клетках эндометрия у женщин без и с эндометриозом и раком эндометрия.

		Фаза МЦ	Медиана (квартиль)	Кол-во <sup>4</sup> (а/б)	P
Норма (ТПФБ)	эндометрий	Пролиферация	40.0 (27;49)	16/107	
		Секреция	18,0 (12;30)	9/51	<b>0.00003<sup>1)</sup></b>
РЭ	эндометрий	Нет менструации	51.0 (41;59,5)	11/66	<b>0,00029<sup>1)</sup></b>
ПЭ	эндометрий	Пролиферация	34.5 (26.3;48.3)	12/72	>0,05 <sup>1)</sup> <b>0.048<sup>2)</sup></b>
		Секреция	50.0 (32;59)	10/58	<b>0.048<sup>1)</sup></b> <b>0.0001<sup>2)</sup></b> >0,05 <sup>3)</sup>
	очаг на брюшине	Пролиферация	26.5 (22.3;34)	10/59	>0,05 <sup>1)</sup> <b>0.01<sup>3)</sup></b>
		Секреция	46.0 (31.3;68.5)	8/49	<b>0.02<sup>1)</sup></b> <b>0.0002<sup>2)</sup></b> >0,05 <sup>3)</sup>
ГИЭ	эндометрий	Пролиферация	36.5 (29;44)	120/120	>0,05 <sup>1)</sup> <b>0.03<sup>3)</sup></b>
		Секреция	48.0 (35;62)	16/95	<b>0.009<sup>1)</sup></b> <b>0.0001<sup>2)</sup></b> >0,05 <sup>3)</sup>
	очаг на брюшине	Пролиферация	30.0 (20.5;43)	4/24	0,03 <sup>1)</sup> <b>0.03<sup>3)</sup></b>
		Секреция	45 (31.5;54)	7/43	<b>0.0016<sup>1)</sup></b> <b>0.0001<sup>2)</sup></b> >0,05 <sup>3)</sup>
	ГИЭ	Пролиферация	32.5	19/114	0,02 <sup>1)</sup>

		(21;45.8)		<b>0.01<sup>3)</sup></b>
	Секреция	51,0 (40;66)	15/104	<b>0.00003<sup>1)</sup></b> <b>0.0001<sup>2)</sup></b> >0,05 <sup>3)</sup>

Примечание: <sup>1)</sup> – достоверность по отношению к норме в пролиферативной фазе; <sup>2)</sup> - достоверность по отношению к норме в секреторной фазе; <sup>3)</sup> - достоверность по отношению к раку эндометрия; <sup>4)</sup> - количество измеренных: а – желез, б – клеток.

Медиана значения экспрессии EphA2 в железистых клетках эндометрия у женщин без эндометриоза в пролиферативной фазе составила 40,0 у.е. и была значимо выше, чем в секреторной – 18.0 у.е. Это различие наглядно представлено на рисунке 24.

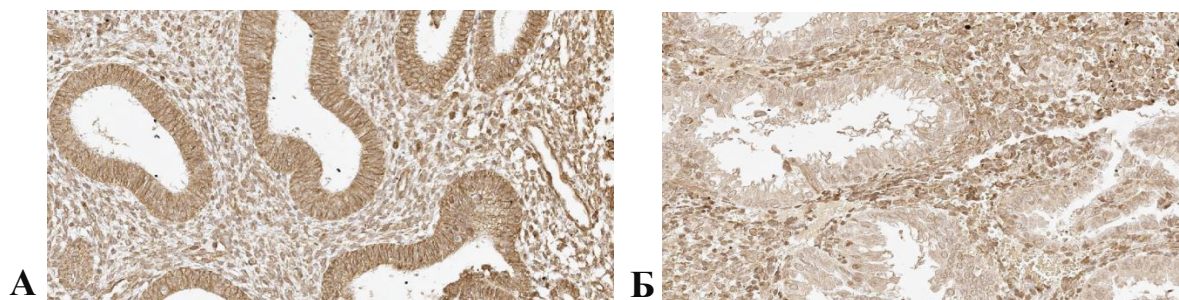


Рисунок 24. Экспрессия EphA2 в железистых клетках эндометрия женщин без эндометриоза в фазе пролиферации (А) и секреции (Б). Ув. 200.

Однако в группах с эндометриозом наблюдалась обратная картина - более высокая экспрессия EphA2 в железистых клетках была в секреторной, чем в пролиферативной фазах и такое различие выявлялось и в эутопической и в эктопической эндометриоидной ткани независимо от степени тяжести эндометриоза (26.5-36.5 у.е. в пролиферативной фазе и 41.0-50.0 у.е. в секреторной). При этом в секреторной фазе экспрессия EphA2 в железистых клетках как в эутопического, так и эктопического эндометрия была значимо выше, чем в клетках нормального эндометрия в секреторной фазе. Особый интерес представляет, тот факт, что экспрессия EphA2 при эндометриозе была значимо ниже и в эутопической и в эктопической эндометриоидной ткани в пролиферативной фазе, чем в железистых клетках нормального эндометрия в той же фазе цикла (26.5-36.5 у.е. и с 40,0 у.е., соответственно).

Уровень экспрессии EphA2 в железистых клетках уже не менструирующего и пораженного раком эндометрия значимо превосходил

экспрессию в пролиферирующих и тем более секретирующих клетках нормального эндометрия. Это доказывает, что EphA2 сверхэкспрессирован в пораженных раком железистых клетках эндометрия, аналогично тому, что было установлено и при других видах рака [82]. На рисунке 25 (А и Г) представлены фотографии, иллюстрирующие это различие.

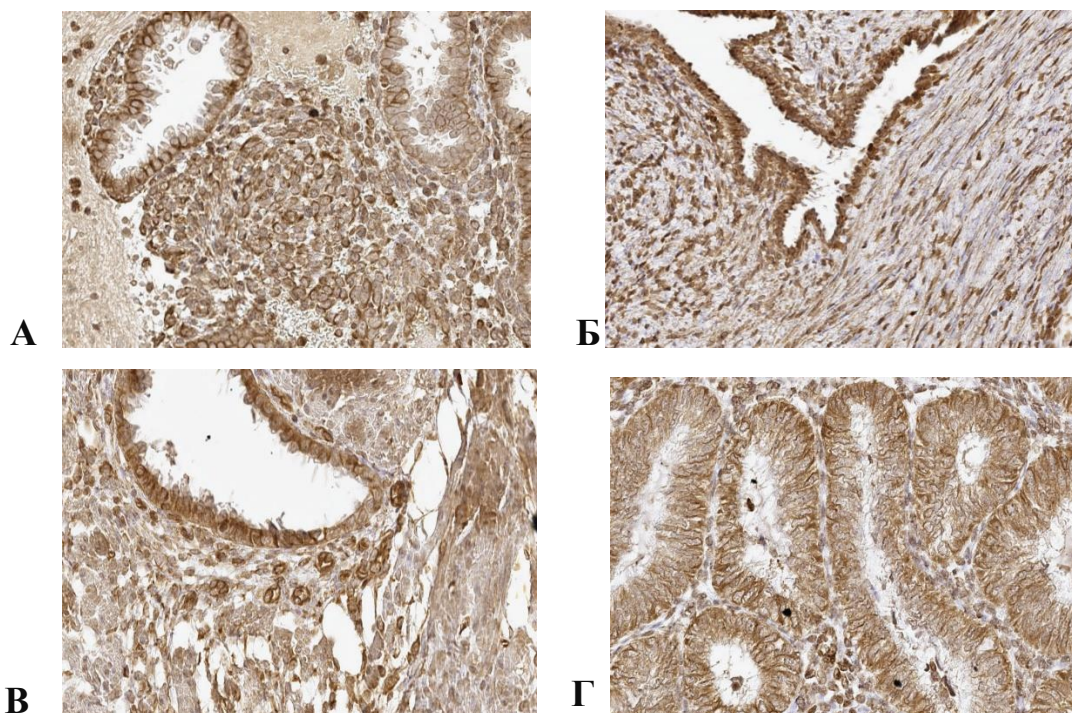


Рисунок 25. Экспрессия EphA2 рецептора в железистых клетках: аутопического эндометрия (А), эктопического эндометрия на брюшине (Б) и на кишке (В) в секреторной фазе ГИЭ; Г - Экспрессия EphA2 в железистых клетках рака эндометрия.

В то же время экспрессия EphA2 в железистых клетках аутопического и эктопического эндометрия при эндометриозе в секреторной фазе значимо не отличалась от экспрессии в раковом эндометрии (45-51 по сравнению с 51 в раковых клетках), но была значимо выше, экспрессии не только в секреторной, но и пролиферативной фазах нормального эндометрия. Эти данные доказывают, что и при поверхностной и глубокой инфильтративной формах эндометриоза в секреторной фазе идет сверхэкспрессия EphA2 в железистых клетках как аутопического, так и эктопического эндометрия.



На рисунке 26 приведены результаты ROC-анализа, оценивающие различие экспрессии EphA2 в секреторной фазе для диагностики эндометриоза. Представленные результаты показывают, что при уровне экспрессии рецептора выше 27.5 у.е. (уровень отсечки) с высокой диагностической точностью (0.816) может быть поставлен диагноз эндометриоз пациенткам с бесплодием. Чувствительность диагностики составила 0.924, специфичность – 0.709.

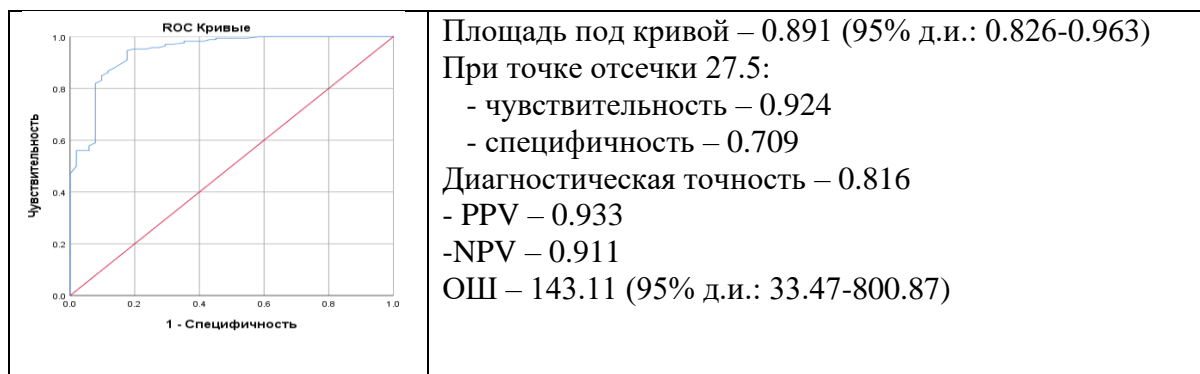


Рисунок 26. Диагностическая точность выявления эндометриоза на основе логистического регрессионного анализа результатов экспрессии EphA2 в биоптатах из матки в секреторной фазе.

Таким образом, экспрессия EphA2 рецептора в группе женщин без эндометриоза в железистых клетках в пролиферативной фазе выше, чем в секреторной фазе. Обратная картина наблюдается при эндометриозе – более высокий уровень экспрессии в секреторной, чем в пролиферативной фазах эутопического и эктопического эндометрия. Практически одинаковый и значимо более высокий уровень по сравнению с нормой был выявлен как у пациенток с раком эндометрия, так и у женщин с эндометриозом в секреторной фазе, что указывает на сверхэкспрессию рецептора в этих клетках. Проведенный логистический регрессионный анализ показал, что при уровне экспрессии EphA2 на поверхности железистых клеток эндометрия более 27.5 у.е. с чувствительностью 0.924 и специфичностью 0.709 может быть поставлен диагноз эндометриоз.

### 3.5.3. Результаты ИГХ исследования экспрессии Eph A3 в железистых клетках эндометрия при эндометриозе

Уровень экспрессии EphA3 в железистых клетках нормального эндометрия оказался значимо выше в секреторной фазе менструального цикла, чем в пролиферативной, что может говорить об отсутствии прямой связи активности данного рецептора с пролиферативными процессами в эндометрии (28.0 и 20.0 у.е., соответственно,  $p=0.04$ ). Данный факт согласуется с тем, что в раковых железистых клетках эндометрия также не было выявлено повышенной экспрессии EphA3 – 20.0 у.е. При этом экспрессия рецептора в раковых железах была на уровне экспрессии в пролиферативной фазе и ниже, чем в секреторной фазе нормального эндометрия. На рисунке 27 представлены фотографии, иллюстрирующие эти различия.

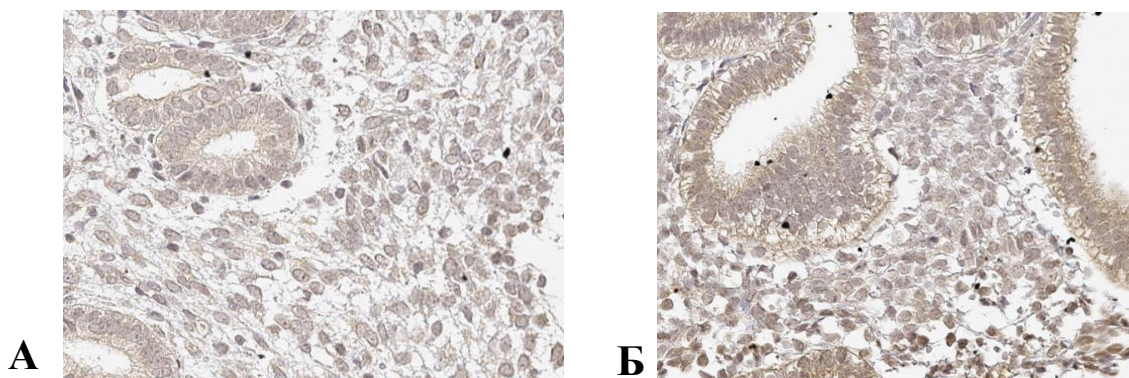


Рисунок 27. Экспрессия EphA2 в железистых клетках эндометрия женщин без эндометриоза в фазе пролиферации (А) и секреции (Б). Ув. 200.

Так как не было выявлено значимых различий в экспрессии рецептора при РЦЭ и КРЭ (рисунок 28), результаты были объединены в одну группу ГИЭ. В эутопическом эндометрии в пролиферативной фазе и при ПЭ и при ГИЭ уровень экспрессии EphA3 значимо не отличался от экспрессии в нормальном эндометрии в той же фазе менструального цикла (26.0 и 21.0, соответственно). В то же время в секреторной фазе в железистых клетках эутопического эндометрия экспрессия рецептора и при ПЭ, и при ГИЭ была значимо выше, чем в секреторной фазе нормального эндометрия (52.0 и 39.5

у.е. в сравнении с 28.0 у.е., соответственно). На рисунке 29 продемонстрированы фотографии, иллюстрирующие эти различия.

В очагах эктопического эндометрия и при ПЭ и при ГИЭ экспрессия EphA3 была значимо повышена в обеих фазах менструального цикла, что указывает на сверхэкспрессию EphA3 в тканях эктопического эндометрия, которая была одинаково высокая независимо от тяжести заболевания (31.0 и 33.0 у.е. в пролиферативной фазе и 39.5 и 34.0 у.е. в секреторной). При ГИЭ экспрессия рецептора в железистых клетках эктопического эндометрия брюшины также была повышенной по сравнению с нормой (26.0 у.е. в пролиферативной и 30.0 в секреторной фазе), хотя это различие не было значимым.

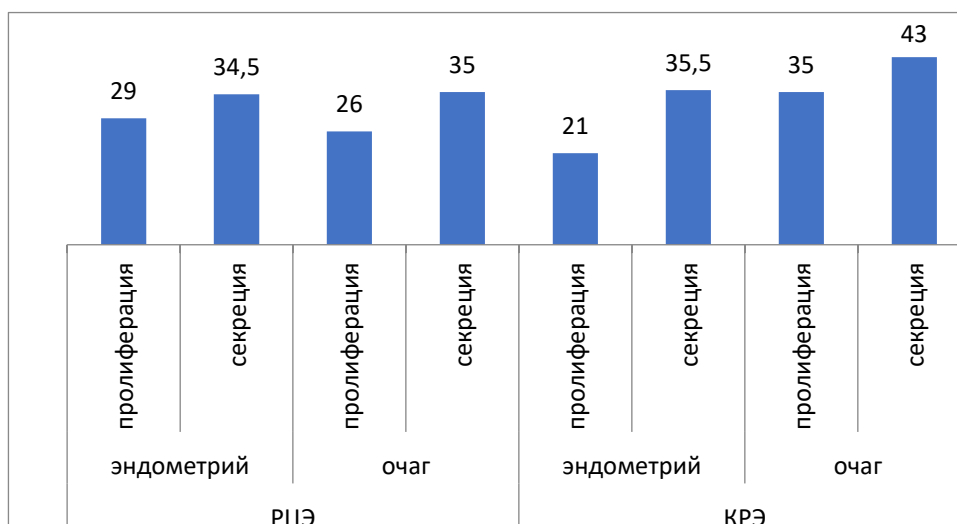


Рисунок 28. Экспрессия EphA3 рецептора в железистых клетках аутопического и эктопического эндометрия женщин с РЦЭ и КРЭ.

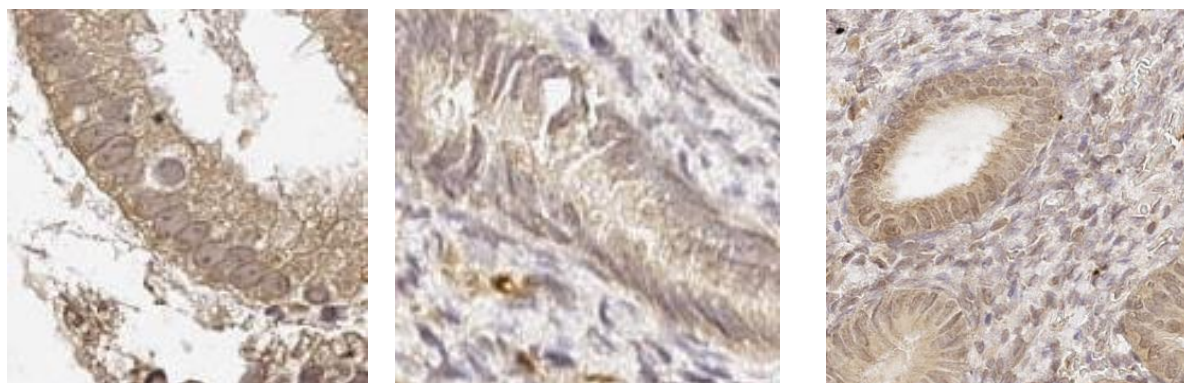


Рисунок 29. Экспрессия рецептора EphA3 в железистых клетках инфильтрата РЦЭ (А), колоректального инфильтрата (Б) и в железистых клетках рака эндометрия (В). Ув. 200.

Таблица 21. Экспрессия EphA3 в железистых клетках эндометрия у женщин без и с эндометриозом и раком эндометрия.

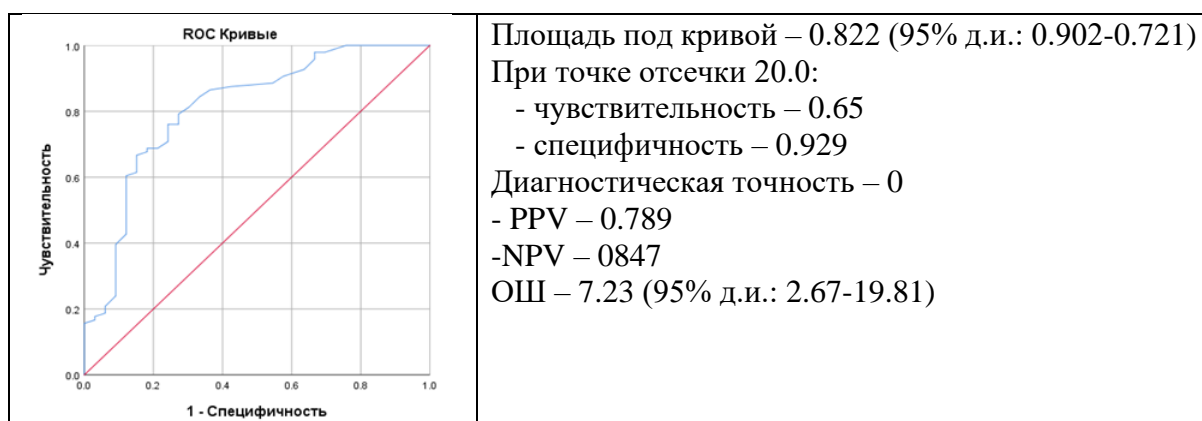
Группы	Орган	Фаза МЦ	Медиана (квартиль)	Кол-во <sup>4)</sup> (а/б)	P
Норма (ТПФБ)	эндометрий	Пролиферация	20 (12;27)	3/13	
		Секреция	28 (19.5;34.3)	6/32	0,04 <sup>1)</sup>
РЭ	эндометрий	Нет менструации	20.0 (17;30)	6/27	>0,05 <sup>1)</sup> >0,05 <sup>2)</sup>
ПЭ	эндометрий	Пролиферация	26 (19;33,5)	6/27	>0,05 <sup>1)</sup> >0,05 <sup>3)</sup>
		Секреция	52 (43.3;58)	4/18	0,00006 <sup>1)</sup> 0,00001 <sup>2)</sup> 0,006 <sup>3)</sup>
	очаг на брюшине	Пролиферация	31 (19.5;40.5)	7/31	0,01 <sup>1)</sup> 0,0012 <sup>3)</sup>
		Секреция	39.5 (27;45)	4/21	0,0005 <sup>1)</sup> 0,006 <sup>2)</sup> 0,006 <sup>3)</sup>
ГИЭ	эндометрий	Пролиферация	21 (17;28)	8/42	>0,05 <sup>1)</sup> >0,05 <sup>3)</sup>
		Секреция	35 (23.5;41)	12/79	0,001 <sup>1)</sup> 0,02 <sup>2)</sup> 0,02 <sup>3)</sup>
	очаг на брюшине	Пролиферация	26.0 (19;31)	7/35	>0,05 <sup>1)</sup> >0,05 <sup>3)</sup>
		Секреция	30 (16;44)	5/25	>0,05 <sup>1)</sup> >0,05 <sup>2)</sup> >0,05 <sup>3)</sup>
	ГИЭ	Пролиферация	33 (24;44)	21/112	0,001 <sup>1)</sup> 0,02 <sup>3)</sup>
		Секреция	34 (19.5;47.5)	14/83	0,004 <sup>1)</sup> 0,04 <sup>2)</sup> 0,02 <sup>3)</sup>

Примечание: <sup>1)</sup> – достоверность по отношению к норме в пролиферативной фазе; <sup>2)</sup> - достоверность по отношению к норме в секреторной фазе; <sup>3)</sup> - достоверность по отношению к раку эндометрия; <sup>4)</sup> - количество измеренных: а – желез, б – клеток.

Проведенные исследования показали, что в нормальной эндометрии экспрессия EphA3 в железистых клетках не коррелирует с пролиферативной активностью ткани. Продемонстрировано, что в секреторной фазе менструального цикла экспрессия рецептора значимо выше, чем в пролиферативной. По-видимому, экспрессия EphA3 не связана с пролиферацией ткани и определяется ее функциональным состоянием

характерным для фазы секреции, а в частности, активацией адгезивных и инвазивных функций, необходимых для закрепления эмбриона.

На рисунке 30 приведены результаты ROC анализа данных сравнения экспрессии на железистых клетках в секреторной фазе EprA3 при ГИЭ и раке эндометрия. Эти данные показали, что на основании уровня экспрессии с высокой диагностической точностью (0.840) можно дифференцировать эти два заболевания:



**Рис. 30.** Диагностическая точность дифференциации между ГИЭ раком эндометрия на основе ROC анализа результатов экспрессии EprA3 в секреторной фазе эутопического эндометрия.

## ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

Несмотря на широкое распространение и непрерывное изучение такого загадочного заболевания, как эндометриоз, патогенетические механизмы возникновения и развития остаются до конца не изученным, а способы диагностики и лечения достаточно неэффективными [24].

Наиболее грозной формой данной патологии является ГИЭ, при котором наблюдается прорастание эндометриоидных очагов в подлежащие органы и ткани зачастую сопровождающееся нарушением функции пораженных смежных органов. Эндометриоз не имеет патогномичных признаков или симптомов, поэтому его трудно диагностировать. Точно так же в настоящее время не существует удовлетворительной терапии для всех пациентов с эндометриозом. В нашем исследовании у пациенток с эндометриозом проведена оценка клиничко - анамнестических данных, результатов лабораторно - инструментальных методов обследования, хирургического лечения, течения послеоперационного периода и проведена попытка поиска новых бомаркёров, играющих роль в патогенетических механизмах развития ГИЭ.

По данным литературы наиболее частыми клиническими проявлениями эндометриоза являются боль в области таза и бесплодие. Как сообщают Pedro Asién и соавт. (2019) для ГИЭ особенно характерна циклическая боль в области таза, дисменорея, перивульварная боль, хроническая нециклическая боль в области таза, диспареуния, дисхезия и дизурия [24]. В нашем исследовании также было отмечено, что пациентки с эндометриозом значимо чаще (34,0%) имели циклический характер болей, по сравнению с женщинами без эндометриоза, из них у пациенток с ГИЭ был отмечен чаще, чем у женщин с ПЭ (64,0% против 5,0% соответственно). Гастроинтестинальные симптомы среди пациенток, страдающих эндометриозом, описанные в литературе, включают боли в животе, вздутие живота, тошноту, запор, рвоту, жидкий стул [182]. Malin Ek и соавт. (2015) в своем когортном исследовании выявили, что 85,0% пациенток с эндометриозом проявляют жалобы, связанные с

желудочно-кишечным трактом [110]. В нашем исследовании почти 70,0% пациенток с ГИЭ отмечали гастроинтестинальные симптомы, такие как, болезненный акт дефекации, жидкий и/или учащенный стул, кровь в кале и у 18,0% - имелись дизурические расстройства. Данные факты явились поводом для их неоднократного обращения за амбулаторной помощью к колопроктологу, гастроэнтерологу и хирургу. Как отмечают Jun Woo Bong и соавт. (2019), именно в это момент очень важным является проведение дифференциальной диагностики ГЭ с поражением кишки (КРЭ) с другими заболеваниями [126]. По мнению Seaman Н.Е. и соавт. (2008) наличие гастроинтестинальных симптомов делает постановку диагноза КРЭ затрудненным, поскольку эти симптомы также характерны для пациентов с другими патологиями, такие как синдром раздраженного кишечника, синдром солитарной язвы прямой кишки, воспалительное заболевание кишечника, колоректальный рак, ишемический колит и метастатическая опухоль [73].

Предоперационная диагностика эндометриоза, размер и локализация эндометриоидных инфильтратов и степень поражения соседних органов с помощью разных методов исследования на сегодняшний день привлекает всё больше внимание. Как утверждают Саид Данеш Ш., В.Д.Чупрынин и соавт. (2018) предоперационная оценка ГИЭ играет ключевую роль в принятии решения об объеме операции [16].

На начальном этапе исследования бимануальное гинекологическое обследование является одним из наиболее важных методов диагностики ГИЭ. Чувствительность и специфичность бимануального исследования для выявления ГИЭ составляет 89,7% и 84,5% соответственно. В нашем случае при бимануальном влагалищном осмотре у 50,0% пациенток с РЦЭ и у 47,0% с КРЭ был выявлен инфильтрат позади шейки матки в виде плотного и бугристого образования. По данным бимануального ректального осмотра у 23,3% пациенток с КРЭ было выявлено плотное экзоректальное инфильтративное, слегка болезненное образование. Несмотря на то, что

данный метод является довольно субъективным, он обладает достаточной ценностью, позволяя планировать дальнейшее обследование пациенток [5].

Среди инструментальных методов диагностики эндометриоза в настоящее время широко используют УЗИ и МРТ ОМТ, колоноскопию (при подозрении на поражение кишечника). УЗИ при ГИЭ малоинформативно. По данным Nisenblat и соавт. (2016) чувствительность и специфичность трансвагинального УЗИ в диагностике ГИЭ достигает 79% и 94% соответственно [121]. По результатам нашего исследования мы выявили более низкую чувствительность метода для ГИЭ. Возможно, это обусловлено тем, что пациентки проходили УЗИ ОМТ в клиниках, не специализирующихся на данном заболевании.

Для более точной оценки степени ГИЭ с вовлечением кишечника, мочевого пузыря или мочеточника рекомендуется провести МРТ исследование [92, 22]. Согласно данным Bazot M. и соавт. (2004), МРТ дает более чёткую информацию не только о степени инвазии эндометриоидного инфильтрата в стенку кишки и шейку матки, вовлечение слизистой оболочки в патологический очаг, а также степень и протяжённость сужения просвета кишки [59]. В нашем исследовании по МРТ данным у пациенток с КРЭ была выявлена деформация кишки (10,0%), сужение просвета кишки (20%), прорастание мышечного (53,3%) и серозного (6,67%), подслизистого и слизистого (26,6%) слоев стенки кишки.

По данным Wolthuis A.M. и соавт. (2014) чувствительность и специфичность МРТ для выявления ГИЭ составляет около 90% [40]. В нашем случае чувствительность данного метода совпадает с данными литературы и для КРЭ составляет 86,7%.

Хотя колоноскопия является тестом первой линии при оценке кровотечения из толстой кишки, она мало полезна при диагностике кишечного эндометриоза, поскольку инфильтрация поражения в слизистую оболочку редка, а серозное и мышечное расположение инфильтрата невозможно оценить при данном методе исследования. Как утверждают L. Zannoni и соавт.



(2017), колоноскопия является более полезным методом для исключения других заболеваний, а не для подтверждения ГИЭ [51]. В нашем исследовании по данным колоноскопии с одновременным гистологическим исследованием взятого биоптата у 30,0% пациенток с КРЭ был диагностирован эндометриоидный инфильтрат поражающий подслизистый и слизистой слой ректосигмоидного отдела толстой кишки. При колоноскопии эндометриодный инфильтрат определялся в виде экзоректального образования, полусферической формы, незначительно сужающее и деформирующее просвет кишки до 1/3 части.

Также диагностическим критерием эндометриоза является определение молекулярных маркёров, среди которых наиболее распространёнными в клинической практике являются повышение уровня карбогидратных антигенов СА-125 и СА 19-9 [1]. Данный метод имеет уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5) [7]. Повышенный уровень СА-125 может быть ассоциирован с эндометриозом [13]. Hirsch и соавт. (2016) утверждают, что уровень СА-125, составляющий больше 30 Ед/мл, является «высокопрогнозирующим фактором эндометриоза» у пациентов с симптомами боли и/или бесплодием [61]. По результатам проведенного нами Рос - анализа чувствительность и специфичность метода составила 71,0% и 80,0%. Полученные нами результаты наиболее согласуются с данными Dunselman G.A. и соавт. (2014), которые в своем метаанализе пришли к выводу, что эндометриоз может присутствовать, несмотря на нормальный уровень СА-125 (менее 35 МЕ / мл) [92].

Также было проведено оценка предоперационного уровня СА 19-9, являющийся индикатором степени тяжести эндометриоза [105]. Как утверждают Taylor и соавт. (2018) признаки, симптомы и маркеры эндометриоза плохо коррелируют со степенью тяжести заболевания. В отличие от этого, в нашем исследовании предоперационный уровень СА-125 и СА 19-9 повышался по мере степени поражения эндометриозом. Так, у пациенток с ПЭ, РЦЭ и КРЭ медиана СА -125 составила 11,1 Ед/мл, 25,9 Ед/мл

и 36,04 Ед/мл соответственно. Кроме того, у 50,0% пациенток с поражением кишки был отмечен уровень свыше  $>35$  Ед/мл, тогда как данный показатель отсутствовал у женщин с ПЭ и РЦЭ. Точно такая же динамика повышения наблюдалась и в уровнях СА 19-9, где медиана СА 19-9 у пациенток с КРЭ составила 12,0 Ед/мл, что было значимо выше по сравнению с уровнем у женщин с ПЭ (12,0 Ед/мл против 7,7 Ед/мл, при  $p=0,0162$ ). Полученные данные согласуются с результатами исследований Т.Нarada (2002), которые утверждают, что уровень СА19-9 является полезным маркером для определения степени тяжести эндометриоза [215].

Для пациентов с эндометриозом, особенно с инфильтративными формами не существует удовлетворительной терапии. В настоящее время методы лечения эндометриоза противоречивы, так как в основном они способны лишь уменьшить симптомы и прогрессирование заболевания. Как было показано в результатах практических работ ряд авторов (А. Protopapas, 2018; Clayton, R.D., 1999; Reich H., 1998), гистерэктомия с двойной аднексэктомией является единственным действенным хирургическим методом, но он нежелателен молодым пациенткам репродуктивного возраста [36, 57, 174, 178, 181].

Хирургическое лечение ГИЭ сопряжено с техническими сложностями операций в связи с нарушением анатомической архитектоники малого таза и высокими рисками повреждения соседних органов [30]. Для полного и безопасного удаления эндометриоидных имплантов необходимо определение границ их отсечения. Во время операции оценивается степень вовлечения в эндометриоидный инфильтрат различных анатомических образований (мочеточников, сосудов, нервных стволов, определяется границы уровня поражения кишки) [57, 163, 176]. В связи с этим хирургическая бригада должна быть организована в соответствии с потребностями планируемого оперативного вмешательства. Возможно, потребуется привлечь хирурга-колопроктолога и уролога. В связи с вышеизложенным операции у таких больных отличаются сложностью в техническом выполнении и

соответственно большей продолжительностью. Так, по нашим данным у женщин с КРЭ средняя продолжительность операции составила  $162,0 \pm 77,8$  мин., что было значимо больше в отличие от пациенток других групп.

По мнению ряда авторов (Chapron и соавт., 1998; Becker и соавт., 2017), операция не всегда бывает успешной и также связана с клинически значимыми рисками развития интра- и постоперационных осложнений [180, 199]. В нашем исследовании все операции прошли без интраоперационных осложнений. Однако, у 13,3% (4/30) пациентов с КРЭ наблюдались постоперационные осложнения, такие как кровотечение из кишечного анастомоза (6,67%), перфорация мочеточника (3,33%), воспалительный инфильтрат малого таза (3,33%).

Как утверждают Sibiude и соавт., (2014) значимым фактором, свидетельствующим о тяжести течения эндометриоза и оказывающим влияние на качество жизни пациенток с инфильтративными формами, также относится кратность ранее перенесенных хирургических вмешательств по поводу эндометриоза [36]. Анализ полученных нами данных показал, что 45,7% пациенток основной группы в момент поступления в стационар уже имели в анамнезе оперативные вмешательства по поводу эндометриоза. Полученные результаты согласуются с результатами Selçuk I. и соавт (2013) в котором сообщается, что общая частота рецидивов эндометриоза после проведенного оперативного лечения достигает до 67,0% [193].

Кроме того, рецидив эндометриоза кишки наблюдается и после предшествующей колоректальной хирургии. Meuleman С. и соавт., (2011) отмечают рецидив эндометриоза после резекции кишки в 4,7-25% случаев [200]. В нашем исследовании у 7,0% пациенток с КРЭ в анамнезе уже была произведена резекция пораженной эндометриозом кишки с наложением анастомоза, что сопоставимо с данными литературы.

Guo S.W. (2009) в своём исследовании продемонстрировал, что риск рецидива эндометриоза увеличивается, если поражения не были полностью удалены во время предыдущей операции, и что рецидив имеет тенденцию

возникать в том же месте [112]. Неудача хирургического лечения может частично объясняться неоднородностью эндометриоза, но она также коррелирует с такими факторами, как хирургический опыт, сложность каждого случая и анатомическое расположение эндометриоидных имплантов. Хирургическое лечение пациенток с эндометриозом часто сочетается с последующим гормональным лечением, что также является спорным [19].

Согласно Российским клиническим рекомендациям по ведению больных эндометриозом (2020) [7], гормональная терапия может быть использована в качестве эмпирической при лечении пациенток с симптомами, свидетельствующими о высокой вероятности наличия эндометриоза без кистозных (овариальных) форм, а также в качестве противорецидивной терапии после лапароскопического удаления видимых очагов эндометриоза [8]. В нашем исследовании 54,0% пациенток с ГИЭ без предшествующих операций в анамнезе получали гормональную терапию с целью профилактики прогрессирования заболевания (эмпирическая терапия).

В.А. Борисова и соавт. (2018) в своём когортном исследовании отмечают, что своевременное назначение гормональных препаратов (аГнРГ или диеногеста 2 мг) на послеоперационном этапе ассоциировано с минимальным количеством или полным отсутствием рецидивов НГЭ [17]. А. Yamanaka Elvira Brătilă (2017) в своём исследовании выявил низкий процент (5,0%) рецидивирования эндометриоза у пациенток с ГЭ, получавших послеоперационное гормональное лечение [66]. Однако, в нашем исследовании при анализе приёма гормональных препаратов большинство пациенток с эндометриозом (56,0%) после предыдущих оперативных вмешательств получали гормональную терапию, но даже комбинация хирургического лечения с последующей медикаментозной терапией недостаточно влияет на рост резидуальных (остаточных) эндометриоидных имплантов.

Эндометриоз считается доброкачественным заболеванием, но такое агрессивное клиническое течение его тяжелых форм (ГИЭ) с метастатическим

поражением других органов и общностью патогенетических механизмов делает его похожим на рак.

На сегодняшний день не существует единой теории, объясняющие все клинические проявления и патологические особенности эндометриоза. Более того, очевидно разные подтипы эндометриоза (ПЭ, ЭЯ, ГИЭ) могут возникать различными путями [9]. Одна из самых ранних и распространенных теорий эндометриоза (Sampson, 1918) связана с имплантацией в полость таза клеток эндометрия в результате ретроградной менструации, прикрепления к поверхности внутренних органов, активной пролиферацией и дифференцировкой [191]. Данная гипотеза подтверждена большим количеством клинических и экспериментальных исследований. D'Hooghe и соавт. (1994) в своих исследованиях индуцировали эндометриоз на экспериментальных моделях у бабуинов и макак путем имитирования ретроградной менструации в брюшную полость [60]. При однократном введении менструальной ткани эндометрия непосредственно в полость таза у 46,0% животных выявлено формирование эндометриоидных имплантов в полости таза, тогда как после двух последовательных циклов введения ткани менструального эндометрия – у 100,0%. Поскольку ретроградная менструация является одним из основных моментов попадания эндометриальной ткани в брюшную полость и развития эндометриоза, важно определить факторы, которые блокируют менструальный поток и способствуют ретроградному движению менструальной крови [171, 158]. В нашем исследовании при анализе менструального цикла пациенток исследуемых групп было выявлено, что у женщин с ГИЭ чаще наблюдались обильные менструации по сравнению с группой без эндометриоза (64,0% против 35,0% соответственно, при  $p=0,0273$ ). Также обращалось внимание на половой контакт во время менструации, который также способствует обратному регургитированию менструальной крови. Согласно проведенному опроснику, половина пациенток из группы с эндометриозом имели половые контакты в период менструации, тогда как у женщин без эндометриоза частота таких случаев

практически отсутствовала. Полученные данные согласуются с результатами исследований Filer RB и соавт. (1989), которые обнаружили, что у пациенток, которые имели половой акт во время менструации была повышена частота встречаемости эндометриоза [106]. Полученные результаты ещё раз подчеркивают важность теории Сэмпсона в развитии эндометриоза, особенно инфильтративных форм. Подтверждая данную теорию Simões M. и соавт (2015) предполагают, что эндометриоидные импланты поражают прямую и сигмовидную кишку, начиная с серозной оболочки, проникая в просвет кишечника и, наконец, инфильтрируют всю толщу стенки кишки [58].

Однако ретроградная менструация является физиологическим процессом и происходит почти у 90,0% женщин и только у 10,0 % из них он приобретает агрессивный характер, то есть завершается имплантацией и прорастанием клеток эндометрия в подлежащие ткани. Несомненно, попадания клеток эндометрия считается критическим моментом развития эндометриоза. Но для дальнейшего выживания и развития эндометриоидных гетеротопий важны наличие дополнительных факторов и условия, которые совместно приводят к развитию заболевания [114]. В связи с этим изучение молекулярных аспектов развития эндометриоза остаётся одним из перспективных направлений современной медицины и в настоящее время продолжают поиски в данном направлении. Несмотря на доброкачественный клинический исход и нормальные гистологические особенности, эндометриоз может повторять некоторые черты злокачественных новообразований, в том числе инвазия эпителиальной ткани эндометрия в удаленные органы, неконтролируемый рост, нарушенный апоптоз, усиленный ангиогенез [2].

В последние годы накопились эпидемиологические данные, свидетельствующие злокачественной трансформации эндометриоза, в первую очередь в рак яичников эпителиального происхождения, такие, как эндометриоз-ассоциированная карцинома яичников (ЕАОС), светлоклеточная карцинома яичников, эндометриоидная карцинома и серомуцинозные

опухоли [72, 74]. У женщин с эндометриозом, особенно с ГИЭ повышена частота и других злокачественных новообразований, включая рак эндометрия, молочной железы, кишечника, мозга, что, по-видимому, обусловлено схожестью патогенеза и общими экологическими и молекулярными факторами риска, и генетической предрасположенностью [195, 216]. В нашем исследовании не было значимых различий в сопутствующих или перенесённых онкологических заболеваниях у самих пациенток, однако отмечена высокая частота онкологических заболеваний среди наследственных заболеваний родственников первой линии у женщин с эндометриозом (34,0%), что было значимо выше по сравнению с женщинами без него. В структуре онкологических заболеваний у пациенток ГИЭ отмечены в основном рак ЖКТ (34,0%) и рак молочной железы (12,0%). Кроме того, у женщин с ГИЭ в анамнезе значимо чаще встречались фоновые и предраковые заболевания шейки матки по сравнению с женщинами без эндометриоза (36,0% против 10,0%). Данный факт говорит о том, что патогенетические механизмы развития ГИЭ схожи с процессами, наблюдаемые при опухолевом процессе.

Хотя эндометриоз считается доброкачественным заболеванием, ГИЭ может повторять патогенетические механизмы формирования злокачественных новообразований, включая устойчивость к апоптозу, инвазия в удаленные органы, активация ангиогенеза и неконтролируемый рост [108]. Накопленный многолетний опыт, основанный на результатах многочисленных исследований показывает, что многие факторы, используемые сегодня в качестве биомаркеров онкологических заболеваний, могут проявить себя аналогично и при эндометриозе. В этом отношении особый интерес представляют рецепторы Eph, принадлежащие к крупнейшему семейству рецепторных тирозинкиназ, экспрессирующихся на поверхности эпителиальных клеток и являющихся как ключевыми медиаторами процессов эмбрионального развития и правильного функционирования организма взрослого человека, так и биомаркерами и мишенями для терапии злокачественных заболеваний различной локализации.

Эфриновые рецепторы и их лиганды играют важную роль в организации и росте тканей во время эмбрионального развития, а также в поддержании и восстановлении гомеостаза тканей взрослых [118]. 14 рецепторов и 8 лигандов взаимодействуя между собой обеспечивают функционирование множества сигнальных путей, контролирующих разные процессы морфогенеза тканей: клеточное деление, апоптоз, миграцию, адгезию, ангиогенез, формирование и рост нервных волокон и кровеносных сосудов. Однако на сегодняшний день мало известно о роли каждого рецептора и лиганда или их комплекса в обеспечении функции конкретного звена пролиферативного процесса. Все эфриновые рецепторы и их лиганды присутствуют практически во всех клетках и тканях взрослого организма и в зависимости от требования ситуации в конкретное время и конкретной ткани экспрессия каждого из них может быть повышенной или, наоборот, сниженной. Эфрины стоят на защите динамического гомеостаза ткани, и при возникновении патологических процессов происходят разнонаправленные изменения экспрессии рецепторов и лигандов, приводящие к индукции сигнальных путей, необходимых для восстановления нормальной архитектуры и функции ткани. В связи с этим эфрины представляют интерес в качестве терапевтической мишени при многих заболеваниях [212].

Установление роли эфринов в женской репродуктивной системе имеет важное значение для понимания физиологии и патологии этой системы. Сигнальные пути, контролируемые комплексом EРН/эфрин, модулируют фолликулогенез, овуляцию, транспортировку эмбрионов, имплантацию и плацентацию [89]. Отклонение от нормы экспрессии этого комплекса связано с развитием различных патологий женской репродуктивной функции: поликистоз яичников, внематочная беременность, рак яичников или эндометрия, лейомиома матки, эндометриоз, патологические процессы при беременности.

Имеются убедительные доказательства активного взаимодействия женских половых гормонов (ФСГ, ВХГЧ, прогестерона) с эфриновыми



рецепторами [88, 96, 161]. Поэтому различные гормональные нарушения сопровождающиеся нарушением функции репродуктивной системы, могут ассоциироваться с изменением экспрессии системы EPH/эфрин на поверхности клеток пораженных органов.

На сегодняшний день имеются лишь единичные публикации по экспрессии эфриновых рецепторов в клетках рака эндометрия. В нашей работе с использованием ИГХ метода с антителами против рецепторов исследовалась экспрессия EphA1, EphA2 и EphA3 в биопсийном материале эндометрия пациенток с ранней недифференцированной формой рака эндометрия. Результаты исследования выявили повышенную экспрессию EphA1 на внешних мембранах железистых клеток рака эндометрия, и она значимо превышала экспрессию в аналогичных клетках нормального эндометрия как в пролиферативной, так и в секреторной фазах менструального цикла. Выявленная нами повышенная экспрессия EphA1 при раке эндометрия показана впервые, тогда как сверхэкспрессия EphA2 согласуется с данными Kamat A.A. с коллегами, показавшими, что аномально высокая экспрессия EphA2 ассоциирована с тяжелым течением заболевания, повышенной глубиной инвазии миометрия, низкой экспрессией эстрогенового и прогестеронового рецепторов и высокая экспрессия Ki-67 [83].

В то же время не было выявлено повышенной экспрессии EphA3 в раковых клетках, она была на уровне экспрессии рецептора на поверхности аналогичных железистых клеток эндометрия в пролиферативной фазе. В отношении роли EphA3 в канцерогенезе имеются противоречивые данные. Повышенная экспрессия EphA3 выявлялась при раках клеток крови, мозга, желудка [143]. В то же время одними авторами показана повышенное содержание белка EphA3 в клетках рака толстой кишки, тогда как в других работах показана опухоль супрессирующая активность рецептора при его повышенной экспрессии [127]. Опухоль супрессирующая активность EphA3 показана также и при мелкоклеточном раке легкого [67]. Предполагается, что опухоль стимулирующая роль EphA3 возникает только на продвинутых

стадиях солидных опухолях, когда активно развиваются метастазы и необходимо активировать процессы миграции и адгезии [86]. Все это говорит о сложной и недостаточно изученной роли EphA3 при канцерогенезе.

На сегодняшний день имеются лишь единичные работы, посвященные особенностям функционирования эфриновых рецепторов при эндометриозе. Yerlikaya с коллегами показали, что у женщин с эндометриозом экспрессия рецептора EphB4 значительно выше в эктопическом эндометрии, чем в эутопическом [52]. В экспериментах с мышами Rudzitis-Auth J. с коллегами показали, что прямое ингибирование функции гена EphB4 подавляет ангиогенез и рост эндометриоидного поражения [124]. Эти результаты указывают на перспективность использования эфриновых рецепторов в качестве мишени для патогенетической терапии и профилактики рецидивов эндометриоза и, в первую очередь, тяжелых инфильтративных форм. Японскими исследователями было показано, что вне беременности мРНК EphA1 одинаково экспрессируется как в секреторной, так и в пролиферативной фазе цикла [133], тогда как мРНК EphA2 интенсивнее экспрессируется в пролиферативной фазе цикла [25].

В настоящей работе с использованием полуколичественной иммуногистохимии исследовали экспрессию трех эфриновых рецепторов - EphA1, EphA2 и EphA3 на внешней мембране эпителиальных железистых клетках эутопического и эктопического эндометрия в норме и при эндометриозе разной степени тяжести. Выбор этих рецепторов был обусловлен тем, что в отношении их экспрессии в эндометрии, тем более при эндометриозе, имеются лишь единичные работы. Более того, для этих рецепторов показана сверхэкспрессия при многих видах рака и в ряде экспериментов ингибирование экспрессии приводило к торможению роста опухоли и частичному или полному излечению.

Полученные в нашей работе данные показали, что экспрессия EphA1 и EphA3 в норме была значимо более высокой в секреторной фазе, чем в пролиферативной, что, по-видимому, обусловлено особенностью реакции

рецептора на гормональные различия в этих фазах менструального цикла, и в меньшей степени связана с клеточным делением и ростом эндометриальной ткани. При раковых опухолях было показано, что ингибирование синтеза мРНК EphA3 не влияет на клеточную пролиферацию, но приводит к подавлению ангиогенеза, клеточной адгезии и миграции [84, 118, 151]. EphA1 также участвует в формировании адгезивных свойств опухолевых клеток [120].

Наоборот, в нормальной эндометрии экспрессия EphA2 коррелировала с пролиферативной активностью ткани – в фазе пролиферации менструального цикла экспрессия этого рецептора на поверхности железистых клеток была значимо выше, чем в секреторной фазе. Очевидно, в пролиферативной фазе функция EphA2 развивается лиганд-независимым путем, сопровождающееся активацией внутриклеточного сигнального пути PI3K/AKT/mTOR, индуцирующего клеточное деление и ингибирующего апоптоз [203]. В регуляции этого сигнального пути принимают участие также эстрогены и эстрогеновые рецепторы, являющиеся активаторами клеточного размножения новой ткани эндометрия, содержание которых значимо повышены именно в пролиферативную фазу цикла [87, 100, 107, 172]. В секреторной фазе снижается уровень эстрогенов и их рецепторов, но значимо повышается продукция прогестерона, являющегося, как известно, ингибитором клеточного деления [94]. Именно в этой фазе ингибируется сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR, контролируемый лиганд-зависимым действием EphA2, сопровождающееся фосфорилированием рецептора и снижением его содержания на поверхности клеток. Это было подтверждено в нашей работе, показавшей снижение уровня EphA2 на поверхности железистых клеток эндометрия в секреторной фазе.

По-другому себя ведут исследуемые рецепторы при эндометриозе. Экспрессия EphA1 при поверхностном эндометриозе и в эутопическом и внематочном эндометрии была практически на уровне экспрессии в нормальной эндометрии в соответствующих фазах цикла и значимо более

низкой, чем в раковом эндометрии. В то же время при ГИЭ значимо более высокая экспрессия EphA1 выявилась и в эутопическом и в эктопическом эндометрии во всех фазах менструального цикла и была на уровне сверхэкспрессии в эндометрии аденокарциномы.

Если в норме EphA2 экспрессировался в железистых клетках более интенсивно в пролиферативной фазе, то при эндометриозе не зависимо от тяжести заболевания значимо более высокая экспрессия рецептора выявилась в секреторной фазе как в эутопическом, так и в эктопическом эндометрии. При этом экспрессия рецептора в секреторной фазе значимо не отличалась от сверхэкспрессии в раковом эндометрии.

Как и в нормальной эндометрии экспрессия EphA3 при эндометриозе была значимо выше в секреторной фазе по сравнению с пролиферативной. Более того, в секреторной фазе не зависимо от тяжести эндометриоза экспрессия рецептора в железистых клетках значимо превосходила также повышенную экспрессию в секреторной фазе в норме. Поэтому можно заключить, что в секреторной фазе также выявилась сверхэкспрессия EphA3.

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что ГЭ характеризуется агрессивным течением с поражением соседних органов, частыми рецидивами заболевания и проведением многократных оперативных вмешательств, значительно влияющих на качество жизни таких пациенток. Результаты иммуногистохимического исследования показали, что рецепторы EphA1, EphA2 и EphA3 проявляют аномально повышенную экспрессию в эктопических очагах, особенно в секреторной фазе как при поверхностной малой форме заболевания, так и при ГИЭ. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы показать, что по аналогии с раковыми заболеваниями подавление экспрессии этих рецепторов может сопровождаться частичным или полным излечением пациенток от эндометриоза.

## ВЫВОДЫ

1. Характерными клиническими признаками пациенток с глубоким эндометриозом в отличие от женщин с ПЭ, являются кишечные симптомы (66,0%) (болезненный акт дефекации, жидкий стул, учащенный стул, кровь в кале) и дизурические нарушения (18,0%), более длительное течение заболевания и высокая частота рецидивов (56%).
2. Глубокий эндометриоз формируется на фоне фоновых и предраковых заболеваний шейки матки (35,0%), гиперпластических процессов эндометрия (35,0%), высокой доли онкологических заболеваний (34,0%), в том числе рака ЖКТ (30,0%) в наследственном анамнезе по сравнению с пациентками без эндометриоза.
3. У пациенток с глубоким эндометриозом зарегистрировано увеличение сывороточного уровня СА-125 и СА-19-9 по сравнению с пациентками без эндометриоза. Концентрация уровня онкомаркеров зависит от степени тяжести эндометриоза, размера эндометриоидного инфильтрата и коррелирует с рецидивом заболевания.
4. У женщин без эндометриоза экспрессия рецептора EphA2 в эндометрии пролиферативной фазы цикла значимо выше, чем в секреторной, тогда как экспрессия EphA1 и EphA3, наоборот, выше в секреторной, чем в пролиферативной.
5. Рецепторы EphA1 и Eph2 на мембране железистых клеток эндометрия у пациенток с глубоким эндометриозом проявляют сверхэкспрессию, как в эутопическом, так и эктопическом эндометрии, аналогичную уровню экспрессии на клетках рака эндометрия.
6. Проведенный ROC анализ результатов количественного измерения экспрессии эфриновых рецепторов предоставил возможность проводить дифференциальную диагностику эндометриоза. Повышенный по сравнению с нормой уровень экспрессии EphA2 в секреторной фазе цикла как при перитонеальном, так и при глубоком эндометриозе

позволяет с высокой диагностической точностью дифференцировать эндометриоз (ОШ=142.11). Повышенный уровень экспрессии EphA1 по сравнению с ПЭ позволяет с высокой диагностической точностью дифференцировать глубокий эндометриоз (ОШ= 8,47).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациенток с эндометриозом необходимо проводить тщательный сбор анамнеза и выявление клинических проявлений заболевания, таких как кишечные (жидкий/учащенный стул, кровь/слизь в кале, боль при дефекации, метеоризм, тенезмы) и урологические расстройства (учащенное/болезненное мочеиспускание).
2. Пациенткам с эндометриозом рекомендовано исследовать сывороточный уровень СА-125 и СА-19-9 с целью возможности оценки тяжести и рецидивирования заболевания.
3. Для инструментальной диагностики глубокого и перитонеального эндометриоза целесообразно использовать магнито-резонансную томографию.
4. Пациенткам с подозрением на эндометриоз или с диагнозом эндометриоз рекомендовано выполнять иммуногистохимическое исследование экспрессии эфриновых рецепторов в эндометрии. Уровень экспрессии EphA1 выше клинического порога 12,5 у.е свидетельствует о глубоком эндометриозе. Уровень экспрессии EphA2, EphA3 выше 27,5 и 20,0 у.е у пациенток с подозрением на эндометриоз свидетельствует о наличии данной патологии.
5. При выявлении сверхэкспрессии эфриновых рецепторов EphA1, EphA2, EphA3 выше клинического порога в эндометрии рекомендовано МРТ органов малого таза с целью оценки локализации эндометриоидных инфильтратов и определение дальнейшей тактики ведения пациенток с эндометриозом.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АМГ – антимюллеровый гормон

ИГХ – иммуногистохимия

ПЭ – Перитонеальный эндометриоз

ГИЭ – глубокий инфильтративный эндометриоз

УЗИ – ультразвуковое исследование

мРНК – матричная РНК

МРТ – магнитно-резонансная томография

ЭЯ – эндометриома яичников

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

E<sub>2</sub> – эстрадиол

ENZIAN – классификация глубокого инфильтративного эндометриоза

Eph – erythropoietin-producing human hepatocellular receptors

ER- $\alpha$  (estrogen receptor alpha) – эстрогеновый рецептор- $\alpha$

ER- $\beta$  (estrogen receptor beta) – эстрогеновый рецептор- $\beta$

HSD – гидроксистероиддегидрогеназа

MMP – матриксные металлопротеиназы

NGF – фактор роста нервов

R-AFS – пересмотренная классификация Американского общества фертильности

TGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ ) – трансформирующий фактор роста- $\beta$

TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ) – фактор некроза опухоли- $\alpha$

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



## Список литературы

1. Адамян Л.В. Генитальный эндометриоз: дискуссионные вопросы и альтернативные подходы к диагностике и лечению / Л.В. Адамян, Е.Л. Яроцкая // Журнал акушерства и женс. болезней. – 2002. – № 3. – С. 103- 111.
2. Адамян. Л.В. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация / под ред. Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, И.А. Аполихина, В.Ф. Беженарь. – М., 2013. – С 65.
3. Адамян Л.В. Эндометриозы, руководство для врачей / Л. В. Адамян // под ред. Л.В. Адамян, В.И. Кулаков. – М.: Медицина. –1998. – С 320.
4. Адамян Л. В. Эндометриозы: Руководство для врачей / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, Е.Н. Андреева // — М.: Медицина, —2006. - Изд. 2-е, перераб. и доп. – С 416.
5. Актуальные вопросы диагностики глубокого инфильтративного эндометриоза / С.В. Баринов, О.В. Лазарева, Ю.Т. Игнатьев [ и др.] // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2020. – №1(80). – С10-17.
6. Восстановление репродуктивной функции у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием после комплексного лечения / В.И. Кулаков, К.В. Григорян, А.С. Гаспаров [и др.] // Проблемы репродукции. – 1999. – №2.
7. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения. Эндометриоз // РФ. –2020. – С14.
8. Комбинированная терапия распространенных форм генитального эндометриоза с применением ингибиторов ароматазы / М.И. Ярмолинская, А.С. Молотков, А.О. Дурнова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. –2013. – № 62(1). – С 64-70.
9. Молекулярно-биологическая характеристика эутопического и эктопического эндометрия (обзор литературы) / Л.В. Адамян, К.Н. Фархат, З.Н. Макиян // Проблемы репродукции. – 2015. – № 21(5). – С 8-16.
10. Онкологические Аспекты Эндометриоза Гениталий / Т.С. Качалина, А.Н. Зиновьев, М.С. Зиновьева [и др.] // Журнал Леч. Врач. – 2017. – №17. – С 61.

11. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы в Российской Федерации в 2018г / Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент медицинской помощи детям и службы родовспоможения // – Москва. – 2019.
12. Пономарев А. В. Миелоидные супрессорные клетки: общая характеристика / А.В. Пономарев // Иммунология. –2016. –№1.
13. Савельева Г. М. и др. Национальное руководство // Акушерство–М.: Гэотар-Медиа. – 2015.
14. Сонова М. М. Эндометриоз и эндометриоидный рак яичников: что общего? / М. М. Сонова // Опухоли женской репродуктивной системы. –2008. –№ 4. – С 48–5.
15. Стрижаков А. Н. Клинические лекции по акушерству и гинекологии / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов // Москва «МЕДИЦИНА». –2010. – С 261.
16. Трансвагинальная эхография в диагностике локализации очагов глубокого инфильтративного эндометриоза / Ш. Саид Данеш, В.Д. Чупрынин, А.И. Гус, [и др.] // Ж. Гинекология. – 2018. – №20 (5)ю – С 52–55.
17. Факторы риска развития рецидива наружного генитального эндометриоза после оперативного лечения: проспективное когортное исследование / А.В. Борисова, А.В. Козаченко, В.Е. Франкевич [и др.] // Медицинский Совет. – 2018. – №7. – С 32-38.
18. Цицкарева Д.З. Эффективность цитокинотерапии в комбинированном лечении больных с глубоким инфильтративным эндометриозом / Д.З. Цицкарева, М.И. Ярмолинская. С.А. Сельков // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – С 66-68.
19. Щукина Н.А. Современный взгляд на диагностику и лечение эндометриоза / Н.А. Щукина, С.Н. Буянова // РМЖ. Мать и дитя. – 2014. –№14.
20. Эндометриоз-ассоциированные злокачественные опухоли, связанные с глубоким инфильтративным эндометриозом: обзор литературы и клинические наблюдения / К. В. Пучков, А. А. Попов, А. А. Федоров [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2019. —19(4). — Р 42-46.

21. Abdominal wall endometriosis: myofibroblasts as possible evidence of metaplasia: a case report / M.G. Ibrahim, E. Delarue, E. Abesadze [et al.] // *Gynecol Obstet Invest.* — 2017. — Vol 82(1). — P 96-101.
22. Accuracy of magnetic resonance in deeply infiltrating endometriosis: a systematic review and meta-analysis / L.R. Medeiros, L.B. Freitas, D.D. Rosa [et al.] // *Archives of gyn. and obs.* — 2015. — Vol. 291. — №. 3. — P 611-621.
23. Accuracy of transvaginal ultrasound for diagnosis of deep infiltrating endometriosis in the uterosacral ligaments: Systematic review and meta-analysis / Y. Zhou, Y. Su, H.Liu [et al.] // *Journal of Gyn Obs. and Human Rep.* — 2021. — Vol. 50. — № 3.
24. Acién P. Endometriosis: A Disease That Remains Enigmatic / P. Acién, I. Velasco // *ISRN Obstet Gynecol.* — 2013. — P 2149.
25. Activated EphA2 Processing by MT1-MMP Is Involved in Malignant Transformation of Ovarian Tumours In Vivo /Y. Takahashi, M. Hamasaki, M. Aoki [et al.] // *Anticancer Research.* — 2018. — Vol 38 (7) — P. 4257-4266.
26. Activation of the receptor protein tyrosine kinase EphB4 in endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma / G. Berclaz, E. Karamitopoulou, L. Mazzucchelli [et al.] // *Annals of Oncology.* — 2003. — Vol 14. — Is 2. — P. 220-226.
27. Activin A increases invasiveness of endometrial cells in an in vitro model of human peritoneum / M.C. Ferreira, C. A. Witz, L.S. Hammes [et al.] // *Mol Hum Reprod.* — 2008. — Vol 14(5). — P 301-307.
28. Al-Obaidy K.I. Endometriosis with Cystic Degeneration: A Rare Disease of Males // K.I. Al-Obaidy, M.T. Idrees // *Int J Surg Pathol.* — 2019. — Vol 27(3). — P311-314.
29. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification /C. Chapron, A. Fauconnier, M. Vieira [et al.] // *Hum Reprod.* — 2003. — Vol 18(1). — P 157-61.

30. Anatomical landmarks in deep endometriosis surgery in: Minimally Invasive Gynecology / M. Ceccaroni, G. Roviglione, D. Mautone [et al.] // Springer. — 2018. — P 45–59.
31. Apoptosis and expression of Bcl-2 and Bax in eutopic endometrium from women with endometriosis / G.F. Meresman, S. Vighi, R.A. Buquet [et al.] // Fertil Steril. — 2000. — Vol 74. — P 760-766.
32. Apoptosis in endometrial glandular and stromal cells in women with and without endometriosis / W.P. Dmowski, J. Ding, J. Shen [et al.] // Hum Reprod. — 2001. — Vol 16. — P 1802-1808.
33. Apoptosis in endometriosis / A. Agic, S. Djalali, K. Diedrich [et al.] // Gynecol Obstet Invest. — 2009. — Vol 68(4). — P 217-23.
34. Association between endometriosis and cancer: a comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence / E. Somigliana, P. Viganò, F. Parazzini [et al.] // Gynecol Oncol. — 2006. — Vol 101(2). — P 331-41.
35. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies / C.L. Pearce, C. Templeman, M.A. Rossing, [et al.] // Lancet Oncol. — 2012. — Vol 13. — P 385–394.
36. Association of History of Surgery for Endometriosis With Severity of Deeply Infiltrating Endometriosis / J. Sibiude, P. Santulli, Marcellin [et al.] // Obs & Gyn.- 2014. – Vol 124. - Issue 4 - P 709-717.
37. Bałkowiec M. The bimodal role of matrix metalloproteinases and their inhibitors in etiology and pathogenesis of endometriosis / M. Bałkowiec, R. B. Maksym, P. K. Włodarski // Mol Med Rep. — 2018. — Vol 18(3). — P 3123–3136.
38. Biomarkers of endometriosis / A. Fassbender, A. Vodolazkaia, P. Saunders [et al.] // Fertil Steril. — 2013. — Vol 99. — P 1135–45.
39. Bischoff F.Z. Heritability and molecular genetic studies of endometriosis / F.Z. Bischoff and J.L. Simpson // Hum Reprod Update. — 2000. — Vol 6. — P 37-44.

40. Bowel endometriosis: Colorectal surgeon's perspective in a multidisciplinary surgical team / M. A. Wolthuis, C. Meuleman, C. Tomassetti, //World J Gastroenterol. — 2014. — Vol 20(42). — P 15616-23.
41. Bowel Endometriosis: Presentation, Diagnosis, and Treatment / V. Remorgida, S. Ferrero, E. Fulcheri [et al.] // Obstet Gynecol Surv. — 2007. — Vol 62(7). — P 61-70.
42. Bozdog G. Recurrence of endometriosis: risk factors, mechanisms and biomarkers / G. Bozdog // Womens Health. — 2015. — Vol 11:5. — P 693-699.
43. Bowel resection for deep endometriosis: a systematic review / C.D. Cicco, R. Corona, R. Schonman [et al.] // BJOG. — 2011. — Vol 118 (3). — P 285-91.
44. Brosens I. Is neonatal uterine bleeding involved in the pathogenesis of endometriosis as a source of stem cells? / I. Brosens, G. Benagiano // Fertil Steril. — 2013. — Vol 100(3). — P 622–623.
45. Cancer Implications for Patients with Endometriosis / M.A. Wilbur, I.M. Shih, J. H. Segars [et al.] // Semin. Reprod Med. —2017. — Vol 35(1). —P 110-116.
46. Cerebellar endometriosis / D. Sarma, P. Iyengar, T.R. Marotta // AJR Am J Roentgenol. — 2004. — Vol 182. — P 1543–1546.
47. Chen J. Regulation of tumor initiation and metastatic progression by Eph receptor tyrosine kinases / J. Chen //Adv. Canc. Res. – 2012 –Vol 114. – P 1-20.
48. Chen Y. Targeting receptor tyrosine kinase EphB4 in cancer therapy / Y. Chen, H. Zhang, Y. Zhang // Semin Cancer Biol. –2019. –Vol 56:37. – P 46.
49. Clonal lineage from normal endometrium to ovarian clear cell carcinoma through ovarian endometriosis / K. Suda, L.A. Cruz Diaz, K. Yoshihara [et al.] // Cancer Sci. — 2020. — Vol 111(8). — P 3000–9.
50. Comparison of Ki-67 proliferative index between eutopic and ectopic endometrium: A case control study / I. Kahyaoglua, S. Kahyaoglua, O. Moraloglua [et al.] // Taiwanese J of Obs and Gyn. —2012. —Vol 51 — Is 3. — P 393-396.
51. Comparison of transvaginal sonography and computed tomography–colonography with contrast media and urographic phase for diagnosing deep

- infiltrating endometriosis of the posterior compartment of the pelvis: a pilot study / L. Zannoni, S. Del Forno, F. Coppola [et al.] // *Jpn J Radiol.* — 2017. — Vol 35. — P 546–554.
52. Comprehensive study of angiogenic factors in women with endometriosis compared to women without endometriosis / G. Yerlikaya, S. Balendran, K Pröstling [et al.] // *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology.* — 2016. — Vol 204. — P 88–98.
53. Cramer D. W. The epidemiology of endometriosis / D. W. Cramer, S. A. Missmer // *Annals of the New York Academy of Sciences.* — 2002. — Vol 955(1). — P 11–22.
54. Crosstalk of the EphA2 receptor with a serine/threonine phosphatase suppresses the Akt-mTORC1 pathway in cancer cells / N.Y. Yang, C. Fernandez, M. Richter [et al.] // *Cell. Signals.* — 2011. — Vol 23. — P 201-212.
55. Davis A.C. Extrapelvic Endometriosis / A.C. Davis, J.M. Goldberg // *Semin Reprod Med.* — 2017. — Vol 35(1). — P 98-101.
56. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance/ F.J. Cornillie, D. Oosterlynck, J.M. Lauweryns [et al.] // *Fertil. Steril.* — 1990. — Vol 53(6). — P 978-83.
57. Discrepancies between classic anatomy and modern gynecologic surgery on pelvic connective tissue structure: harmonization of those concepts by collaborative cadaver dissection / Y. Yabuki, H. Sasaki, N. Hatakeyama N[et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* — 2005. — Vol 193(1). — P 7-15.
58. Deep endometriosis infiltrating the recto-sigmoid: critical factors to consider before management / M.S. Abrão, F. Petraglia, T. Falcon [et al.] // *Human Reproduction Update.* — 2015. — Vol 21. — Is 3. — P 329–339.
59. Deep pelvic endometriosis: MR imaging for diagnosis and prediction of extension of disease / M. Bazot, E. Darai, R. Hourani [et al.] // *Radiology.* — 2004. — Vol 232(2). — P 379-89.

60. Development of a model of retrograde menstruation in baboons (*Papio anubis*) / T. M. D'Hooghe, C. S. Bambra, M. A. Suleman [et al.] // *Fertility and Sterility*. — 1994. — Vol 62. — P 635–638.
61. Diagnostic accuracy of Cancer Antigen 125 (CA125) for endometriosis in symptomatic women: A multi-center study / M. H. James, M.N. Duffyc, C. S. Deguarad [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. — 2017. —Vol. 210 (3). — P 102-107.
62. Differential expression of EphA5 protein in gastric carcinoma and its clinical significance / W. Zhang, X. Wei, S. Guo [et al.] // *Oncol Lett*. — 2019. —Vol. 17. — N 6. — P 5147-5153.
63. Djokovic D. Angiogenesis as a therapeutic target in endometriosis / D. Djokovic, C. Calhaz-Jorge // *Acta Médica Portuguesa*. — 2014, — Vol 27. — P 489–497.
64. Down-regulation of the progesterone receptor by the methylation of progesterone receptor gene in endometrial cancer cells / Y. Ren, X. Liu, D. Ma [et al.] // *Cancer Genet. Cytogenet.* — 2007. — Vol 175. — P 107–116.
65. E-cadherin-mediated cell-cell adhesion prevents invasiveness of human carcinoma cells / U.H. Frixen, J. Behrens, M. Sachs [et al.] // *J Cell Biol.* —1991. — Vol 113, —P 173-185.
66. Effect of dienogest on pain and ovarian endometrioma occurrence after laparoscopic resection of uterosacral ligaments with deep infiltrating endometriosis / A.Yamanaka, T. Hada, T. Matsumoto [et al.] // *European Journal of Obs. & Gyn. and Rep.Biology*. —2017. — Vol 216. — P 51-55.
67. Effects of cancer-associated EPHA3 mutations on lung cancer / G. Zhuang, W. Song, K. Amato [et al.] // *J Natl Cancer Inst.* — 2012. — Vol 104. — P1182-97.
68. Endometriosis: pathogenesis and treatment / P. Vercellini, P. Vigano, E. Somigliana [et al.] // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2014. — Vol 10. — P 261–275.
69. Endometriosis and cancer / H. Kajiyama, S. Suzuki, M. Yoshihara [et al.] // *Free Radic. Biol Med.* — 2019. — Vol 133. — P 186-192.

70. Endometriosis-associated ovarian cancer: What have we learned so far? / M. Herreros-Villanueva, Chih-Chieh Chenb, Eing-Mei Tsaid // *Clin Chim Acta*. — 2019. — Vol 493. — P 63-72.
71. Endometriosis and endometriosis-associated cancers: new insights in to the molecular mechanisms of ovarian cancer development / A. Dawson, M.L. Fernandez, M. Anglesio [et al.] // *Ecancer*. —2018. — Vol 12. —P 803.
72. Endometriosis and Endometriosis-Associated Ovarian Cancer (EAOC) / T. Pejovic, S. Thisted, M. White M, Nezhat F[et al.] // *Adv Exp Med Biol*. —2020. — №1242. — P 73-87.
73. Endometriosis and its coexistence with irritable bowel syndrome and pelvic inflammatory disease: findings from a national case-control study--Part 2. / H.E. Seaman, K.D. Ballard, J.T. Wright // *BJOG*. —2008. — Vol 115— P1392-6.
74. Endometriosis and risk of ovarian cancer: what do we know? / M. Králíčková, A.S. Laganà, F. Ghezzi [et al.] // *Arch Gyn. Obstet*. —2020. — № 301(1). —P1-10.
75. Endometriosis in a patient with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome / J.K. Troncon, A.C.T. Zani, A.D.D. Vieira // *Case Rep. Obstet. Gynecol*. —2014. — Vol 4.
76. Endometriosis in para-aortic lymph nodes during pregnancy: case report and review of literature / A. Beavis, K. Matsuo, B. Grubbs [et al.] // *Fertil Steril*. — 2011. — Vol 95. — P 13.
77. Endometriotic tissues produce immunosuppressive factors / P. Birman, M. Michard, J. Y. LI [et al.] // *Gynecol Obstet Invest*. —1994. — Vol. 37. — P 43-47.
78. Eph-ephrin A system regulates murine blastocyst attachment and spreading / H. Fujiiwara, K. Tatsumi, K. Kosaka [et al.] // *Hum Reprod*. — 2011. — Vol 26(2). — P299-306
79. Eph/Ephrin signaling in Injury and inflammation / G. C. Mark, M.Michael, M W. Trent [ et al.] // *American J of Path*. — 2012. — Vol 181(5). — P 1493 – 503.
80. EphA2 promotes infiltrative invasion of glioma stem cells in vivo through crosstalk with Akt and regulates stem cell properties / H. Miao, N. W. Gale, H. Guo [et al.] // *Oncogene*. — 2015. — Vol 34. — P 558-567.



81. EphA3 biology and cancer / P.W. Janes, C.I. Slape, R.H. Farnsworth [et al.] // *Growth Factors*. —2014. — Vol 32(6). — P 176-189.
82. EphA2 in cancer / T. Xiao, Y. Xiao. W. Wang [et al.] // *Targeting J Hematol Oncol*. — 2020. — Vol 13(1). — P 114.
83. EphA2 overexpression is associated with lack of hormone receptor expression and poor outcome in endometrial cancer / A.A. Kamat, D. Coffey, W.M. Merritt, E. Nugent [et al.] // *Cancer*. —2009. — Vol 115(12). — P 2684-92.
84. EphA3 contributes to tumor growth and angiogenesis in human gastric cancer cells / X.Y. Lv, J. Wang, F. Huang [et al.] // *Oncol Rep*. —2018. — Vol 40(4). — P 2408-2416.
85. EPHA3 enhances macrophage autophagy and apoptosis by disrupting the mTOR signaling pathway in mice with endometriosis / H. Xu, Y. Gao, Y. Shu [et al.] // *Biosci Rep*. — 2019. — Vol 39(7).
86. EPHA3 regulates the multidrug resistance of small cell lung cancer via the PI3K/BMX/STAT3 signaling pathway/ J. Peng, Q. Wang, H. Liu [et al.] // *Tumour Biol. J. Int. Soc. Onc. Biol. Med*. — 2016. — Vol 37. — P 11959-11971.
87. Ephrin A1 induces intercellular dissociation in Ishikawa cells: possible implication of the Eph-ephrin A system in human embryo implantation / H. Fujii, H. Fujiwara, A. Horie [et al.] // *Hum Reprod*. —2011. — Vol 26(2). — P299-306.
88. Ephrin-A5 is required for optimal fertility and a complete ovulatory response to gonadotropins in the female mouse / A.V. Buensuceso, A.I. Son, R. Zhou [et al.] // *Endocrinology*. —2016. — Vol 157. — P 942–955.
89. Ephrin and Eph receptor signaling in female reproductive physiology and pathology / E.A. Adu-Gyamfi, A. Czika, T.H. Liu [et al.] // *Biol Reprod*. — 2021. — Vol 104(1). — P 71-82.
90. Eph receptor signalling: from catalytic to non-catalytic functions / L.Y. Liang, O. Patel, P. W. Janes [et al.] // *Oncogene*. —2019. — Vol 38(39). — P 6567-6584.
91. Epidermal Growth Factor-Binding Sites, Present in Normal Human and Rat Pituitaries, Are Absent in Human Pituitary Adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol. 65, Is. 2, 1 August 1987, Pag. 275–281.

92. ESHRE guideline: management of women with endometriosis / G.A.J. Dunselman [et al.] // *Human reproduction* (Oxford, England). – 2014. – Vol. 29 – № 3. – P. 400-412.
93. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis / P. Vercellini, L. Buggio, N. Berlanda [et al.] // *Fertil Steril.* —2016. — Vol 106. — P 1552-71.
94. Estrogen metabolizing enzymes in endometrium and endometriosis / H. Dassen, C. Punyadeera, R. Kamps [et al.] // *Hum Reprod.* — 2007. — Vol 22. — P 3148-3158.
95. Estrogen Receptor  $\beta$  Modulates Apoptosis Complexes and the Inflammasome to Drive the Pathogenesis of Endometriosis / S.J. Han, S.Y. Jung, S.Wu -P, [et al.] // *Cell.* — 2015. —Vol 163. — P 960–974.
96. Expression of Eph receptor tyrosine kinases and their ligands in human Granulosa lutein cells and human umbilical vein endothelial cells / Y. Xu, D. Zagoura, C. Keck [et al.] // *Exp Clin. Endoc. Diabetes.* –2006. – №114. – P590–595.
97. Expression of receptor tyrosine kinase EphB4 and its ligand ephrin-B2 is associated with malignant potential in endometrial cancer / N Takai, T Miyazaki, K Fujisawa [et al.] // *Oncology reports.* — Vol 8. — Num 3. — P. 567-573.
98. Expression of the alpha2beta1 and alpha3beta1 integrins at the surface of mesothelial cells: a potential attachment site of endometrial cells / C. A. Witz, A. Takahashi, I.A. Montoya-Rodriguez // *Fertility and Sterility.* – Vol. 74. –P 579–584.
99. Expression of vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 mRNA in patients with endometriosis / X. J. Tan, J.H. Lang, D.Y. Liu [et al.] // *Fertil Steril.* —2002. — Vol. 78(1). — P 148-153
100. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility / L. C. Kao, A. Germeyer, S. Tulac, [et al.] // *Endoc.* —2003. — Vol 44(7). — P 2870–2881.
101. Extracellular matrix remodelling in the endometrium and its possible relevance to the pathogenesis of endometriosis / M. Sillem, S. Prifti, M. Neher [et al.] // *Human Reproduction Update.* — 1998. — Vol 4. — Is 5. — P 730–735.

102. Extragenital endometrial stromal sarcoma arising in endometriosis / J.L. Alcázar, S. Guerriero, S. Ajossa [et al.] // *Gynecol Obstet Invest.* —2012. —Vol 73:4. — P 265-271.
103. Fagotto F. Ephrin-Eph signaling in embryonic tissue separation // F. Fagotto, R. Winklbauer, N Rohani // *Cell Adh Migr.* —2014. — Vol 8(4). — P 308-26.
104. Ferrero S. «Current and emerging treatment options for endometriosis» / S. Ferrero, G. Evangelisti, F. Barra // *Expert Opinion on Pharma.* — 2018. — Vol 19. — P 1109–1125.
105. Fiala L. Oncological markers CA-125, CA 19-9 and endometriosis / L. Fiala, P. Bob, J. Raboch // *Medicine (Baltimore).* — 2018. — Vol 97(51). — e13759.
106. Filer R B. Coitus during menses. Its effect on endometriosis and pelvic inflammatory disease / R.B. Filer, C.H Wu // *J Reprod Med.* — 1989. — Vol 34(11). — P 887-90.
107. Fuentes N. Estrogen receptor signaling mechanisms / N. Fuentes, P. Silveyra. // *Adv Protein Chem Struct Biol.* —2019. — Vol 116. — P135-170.
108. Functional and phenotypic alterations in peritoneal macrophages from patients with early and advanced endometriosis / A. Raiter-Tenenbaum, R.I. Barañao, J.J. Etchepareborda [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* —1998. Vol 261(3). —P147-57.
109. Gabrilovich D. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system / D. Gabrilovich, S. Nagaraj // *Nat. Rev. Immun.*—2009. —№ 9. — P 162– 174.
110. Gastrointestinal symptoms among endometriosis patients—A case-cohort study / M. Ek, B. Roth, P. Ekström [et al.] // *BMC Women's Health.* – 2015. – Vol 1. –P 59.
111. Global evaluation of Eph receptors and ephrins in lung adenocarcinomas identifies EphA4 as an inhibitor of cell migration and invasion / P. Saintigny, S. Peng, L. Zhang [et al.] // *Mol. Cancer Ther.* — 2012. — Vol 11. — P 2021-2032.
112. Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control / S.W. Guo // *Hum Reprod Update.* — 2009. — Vol 15(4). — P 441-61.

113. Hadcock J.R. Regulation of receptor expression by agonists: transcriptional and posttranscriptional controls / J.R. Hadcock, C. C. Malbon // Trends Neurological Sci.- 1991.-Vol 14.- P 242-247.
114. Halme J. Altered maturation and function of peritoneal macrophages: possible role in pathogenesis of endometriosis / J. Halme, S. Becker, S. Haskill // Am J Obstet Gynecol. — 1987. — Vol 156(4). — P 783-9.
115. Hobbs J. Endometriosis of the lung: an experimental and clinical study / J. Hobbs, A. Bortnick // Am J Obstet Gynecol. — 1940. — Vol 40. — P 832–843.
116. Human endometrial epithelial cells express ephrin A1: possible interaction between human blastocysts and endometrium via Eph-ephrin system / H. Fujiwara, S. Yoshioka, K. Tatsumi [et al.] // J Clin Endoc.1 Metab. — 2002. — Vol 87(12). — P5801-7.
117. Human endometrial stromal cells as a source of soluble intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 molecules / E. Somigliana, P. Vigano, B. Gaffuri [et al.] // Hum Reprod. — 1996. — Vol 11. — P1190- 1194.
118. Hypoxia-Controlled EphA3 Marks a Human Endometrium-Derived Multipotent Mesenchymal Stromal Cell that Supports Vascular Growth. C To, RH Farnsworth, ME Vail [et al.] // PLOS ONE. — 2014.
119. Iatrogenic endometriosis harbors somatic cancer-driver mutations / V. Lac, L. Verhoef, R. A-Hernandez [et al.] // Hum Reprod. —2019. — Vol 34(1). — P 69-78.
120. Ieguchi K. Roles of EphA1/A2 and ephrin-A1 in cancer / K. Ieguchi, Y. Maru // Cancer Sci. — 2019. — Vol 110(3). — P 841-848.
121. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis / V. Nisenblat, M. M. Patrick, C. Bossuyt [et al.] // Cochrane Database of Syst. Rev. — 2016. — Vol 2.
122. Incidence of endometriosis by study population and diagnostic method: The ENDO study / G.M. Buck Louis, M.L. Hediger, C.M. Peterson [et al.] // Fertil. Steril. — 2011. — Vol 96. — P 360–365.

123. Induction of endometrial epithelial cell invasion and c-fms expression by transforming growth factor beta / Y.G. Liu, R.R Tekmal, P.A. Binkley [et al.] // *Mol Hum Reprod.* —2009. — Vol 15(10). — P 665-673.
124. Inhibition of erythropoietin-producing hepatoma receptor B4 (EphB4) signalling suppresses the vascularisation and growth of endometriotic lesions / J. Rudzitis-Auth, S.A. Fuß, V. Becker [et al.] // — 2020. —Vol 177(14). — P 3225-3239.
125. Interdisciplinary diagnosis and treatment of deep Infiltrating Endometriosis / I. Alkaut, J-H.Egberts, L. Mettler [et al.] // *Zentralbl Chir.* —2016. —Vol 141(6). — P. 630-638.
126. Intestinal endometriosis: Diagnostic ambiguities and surgical outcomes / J. W. Bong, C. S. Yu, J. L. Lee [et al] // *World J Clin Cases.* —2019. — Vol 7(4). —P 441–451.
127. Investigation of the role of tyrosine kinase receptor EPHA3 in colorectal cancer / E. Andretta, F. Cartón-García, A. Martínez-Barriocanal [et al.] // *Sci Rep.* —2017. — Vol 7. — P 41576.
128. Involvement of ephrin receptor A4 in pancreatic cancer cell motility and invasion / C. Liu, H. Huang, C. Wang [et al.] // *Oncol Lett.* —2014.— Vol7(6). — P 2165-2169.
129. Is there an association between septate uterus and endometriosis? / F. Nawroth, G Rahimi, C Nawroth [et al.] // *Hum Reprod.* —2006. — Vol 21(2). — P 542-4.
130. Jerman L.J. The Role of the Lymphatic System in Endometriosis: A Comprehensive Review of the Literature / L. F. Jerman, A. J. Hey-Cunningham // *Biol Reprod.* — 2015. — Vol 92. — P 64 - 64.
131. Klaunig J.E. Oxidative Stress and Cancer / J.E. Klaunig // *Curr Pharm Des.* — 2018. — Vol 24(40). — P 4771-4778.
132. Klemmt P.A.B. Molecular and Cellular Pathogenesis of Endometriosis / P.A.B. Klemmt, A. Starzinski-Powitz // *Curr Womens Health Rev.* — 2018. — Vol 14(2). — P 106-116.

133. Knockdown of EPHA1 Using CRISPR/CAS9 Suppresses Aggressive Properties of Ovarian Cancer Cells / Y. Cui, B.O Wu, V. Flamini [et al.] // *Anticancer Res.* — 2017. — Vol 37(8). — P 4415-4424.
134. Knockdown of ephrin receptor A7 suppresses the proliferation and metastasis of A549 human lung cancer cells. / R. Li, Y. Sun, A. Jiang [et al.] // *Mol Med Rep.* —2016. — Vol 13(4). — P 3190-6.
135. Koninckx P.R. Implantation versus infiltration: the Sampson versus the endometriotic disease theory / P.R. Koninckx, D. Barlow, S. Kennedy // *Gynecol Obstet Invest.* — 1999. — Vol 47. — P 9-10.
136. Koninckx P.R. Role of the peritoneal cavity in the prevention of postoperative adhesions, pain, and fatigue / P.R. Koninckx, V. Gomel, A. Ussia // *Fertil Steril.* — 2016. — Vol 106(5). — P 998-1010.
137. Kouro T., IL-5- and eosinophil-mediated inflammation: from discovery to therapy / T. Kouro, K. Takatsu // *Int Immun.* — 2009. — Vol 21(12). — P1303-9.
138. Kullander K. Mechanisms and functions of Eph and ephrin signalling / K. Kullander, R. Klein // *Nat. Rev.Mol. Cell Biol.*— 2002. — Vol 3(7). — P 475-486.
139. Laschke, M. W. Anti-angiogenic treatment strategies for the therapy of endometriosis / M. W. Laschke, M.D. Menger // *Human Reproduction Update.* — 2012. — Vol 18. — P 682–702.
140. Leask A. The role of connective tissue growth factor, a multifunctional matricellular protein, in fibroblast biology / A. Leask, D. J. Abraham // *Biochem Cell Biol.* – 2003. – Vol 81. – P 355- 63.
141. Lebovic D.I. Immunobiology of endometriosis / Lebovic D.I., Mueller M.D., Taylor R.N. // *Fertility and sterility.* – 2001. – Vol 75 – № 1. – P 1–10.
142. Levels of oestrogen receptor, progesterone receptor and  $\alpha$ B-crystallin in eutopic endometrium in relation to pregnancy in women with endometriosis / C. Moberg, V. Bourlev, N. Ilyasova // *Hum Fertil (Camb).* — 2015. — Vol 18(1). — P 30-37.

143. London M. Critical role of EphA3 in cancer and current state of EphA3 drug therapeutics// M. London, E. Gallo // *Mol Biol Rep.* – 2020. –Vol 47(7). – P 5523-5533.
144. Loss of BAF250a (ARID IA) in rectovaginal deep-infiltrating endometriosis, endometriomas and involved pelvic sentinel lymph nodes / G.M. Borrelli, M. S. Abrao, E.T. Taube E[et al.] // *Mol Hum Reprod.* – 2016. – Vol 22:5. –P329-337.
145. Loss of the EPH receptor B6 contributes to colorectal cancer metastasis / S. Mateo-Lozano, S. Bazzocco, P. Rodrigues [et al.] // *Sci. Rep.*, – 2017. – Vol 7. – P 43702.
146. Lymphangiogenesis in deep infiltrating endometriosis / S. Keichel, M.L. Barcena de Arellano, U. Reichelt [et al.] // *Hum Reprod.* –2011. – Vol 26(10). – P 2713-20.
147. Malignant transformation of abdominal wall endometriosis with lymph node metastasis: case report and review of literature / F.F. Fargas, G.M. Cusid, F. Tresserra Casas [et al.] // *Gynecol Oncol Case Rep.* –2014. – Vol 8. – P10–13.
148. Matsuzaki S. In vitro effects of a small-molecule antagonist of the Tcf/ $\beta$ -catenin complex on endometrial and endometriotic cells of patients with endometriosis / S. Matsuzaki, C. Darcha C Darcha // *PLoS One.* – 2013. – Vol 8(4). – P e61690.
149. Meta-analysis and systematic review to determine the optimal imaging modality for the detection of rectosigmoid deep endometriosis / B. Gerges,W. Li, M. Leonardi [et al.] // *Ultras Obstet Gynecol.* — 2021. — Vol 58. — P 190-200.
150. Modulation of CA-125 release by inflammatory cytokines in human peritoneal mesothelial and ovarian cancer cells / A.G. Zeimet, F.A. Offner, C. Marth [et al.] // *Anticancer Research.* —1997. —Vol 17(4B). — P 3129-3131.
151. Mostoufizadeh G. H. Malignant tumors arising in endometriosis / G.H. Mostoufizadeh, R.E. Scully // *Clin Obstet Gyn.* —1980. — Vol 23:3. — P 951-963.
152. Murai K. K. «Eph» ective signaling: forward, reverse and crosstalk / K. K. Murai, E. B. Pasquale // *The Com. of Bio.* —2003. — Vol 116 (14). — P 2823—2832.

153. Nagata. The Fas death factor / Nagata and P. Golstein // Science. — 1995. — Vol. 267. — P1449–1456.
154. Nerve-sparing laparoscopic eradication of deep endometriosis with segmental rectal and parametrial resection: the Negrar method. A single-center, prospective, clinical trial / M. Ceccaroni, R. Clarizia, F. Bruni [et al.] // Surg Endosc. — 2012. — Vol 26. — P 2029-2045.
155. NF- $\kappa$ B directly regulates Fas transcription to modulate Fas-mediated apoptosis and tumor suppression / F. Liu, K. Bardhan, D. Yang [et al.] // J Biol.Chem: journal. — 2012. — Vol. 287. — P 25530—25540.
156. Nikas I. Viewing the Eph receptors with a focus on breast cancer heterogeneity / I. Nikas, H.S. Ryu, S. Theocharis // Cancer Lett. —2018. — Vol 434. — P160-171.
157. Nisolle M. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities / Michelle Nisolle, Jacques Donnez // Fertility and Sterility. — 1997. — Vol 68. — Is 4. — P585-596.
158. Niver D. Congenital atresia of the uterine cervix and vagina: three cases / D. Niver, G. Barretie, R. Jewelewicz, // Fer. and steril./ — 1980. —Vol. 33. —No.1.
159. Nuclear factorkappa B is constitutively activated in peritoneal endometriosis/ R. Gonzalez-Ramos, J. Donnez, S. Defre`re [et al.] // Mol Hum Reprod. —2007. — Vol 13(7). — P 503-509.
160. Ota H. Integrin adhesion molecules in the endometrial glandular epithelium in patients with endometriosis or adenomyosis / H Ota, T Tanaka // J Obstet Gynaecol Res. — 1997. — Vol (5). — P 485-91.
161. Over-expression of Eph and Ephrin genes in advanced ovarian cancer: Ephrin gene expression correlates with shortened survival / N.I. Herath, M.D. Spanevello, S. Sabesan // BMC Cancer. —2006. — Vol 6. — P 144.
162. Overexpression of ephrin receptor a2 in the ectopic endometrium of patients with deep infiltrative endometriosis / A.I. Shchegolev, S.Q Muftaydinova, N.M. Fayzullina [et al.] // Virchow's Archive-European Journal of Pathology. — 2019. — T. 475. — №. S1. — S318.



163. Pain and fertility outcomes of nerve-sparing, full-thickness disk or segmental bowel resection for deep infiltrating endometriosis-A prospective cohort study / G. Hudelist, M.K. Aas-Eng, T. Birsan T[et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* — 2018. — Vol 97(12). — P 1438-1446.
164. Parametrial and rectovaginal adenocarcinoma arising from endometriosis / U. Ulrich, K. Rhiem, M. Kaminski [et al.] // *Int J Gynecol Cancer.* —2005. —Vol 5. —P1206-1209.
165. Pathogenesis of bowel endometriosis / P. J Yong, M. A Bedaiwy, F. Alotaibi // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* — 2020. — Vol 6. —S 1521-6934(20). — P 30086-9.
166. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory / P.R. Koninckx, A. Ussia, L. Adamyan [et al.] // *Fertil Steril.* — 2019. — Vol 111(2). — P 327-340.
167. Pathogenesis of endometriosis: The role of defective ‘immunosurveillance / G. Christodoulakos, A. Augoulea, I Sioulas [et al.] // *Eur J Contr Rep Health Care.* — 2001. — Vol 12 (3). — P 194-202.
168. Pathogenetic Mechanisms of Deep Infiltrating Endometriosis / C. Tosti, S. Pinzauti, P. Santulli [et al.] // *Reprod Sci.* — 2015. — Vol 22(9). — P.1053-9.
169. Pitulescu M.E. Eph/ephrin molecules--a hub for signaling and endocytosis / M.E. Pitulescu, R. H. Adams // *Genes Dev.* — 2010. — Vol 24(22). — P 2480-92.
170. Potential implications of chemokines in reproductive function: an attractive idea / C. Simon, P. Caballero – Campo, J.A. Garcia- Velasco [et al.] // *J Reprod Immunol.* —1998. — V 38(2). — P 169–193.
171. Potential role of endometrial stem/progenitor cells in the pathogenesis of early-onset endometriosis / C. E. Gargett, K.E. Schwab, J.J. Brosens [et al.] // *Mol Hum Reprod.* — 2014. — Vol 20(7). — P 591–598.
172. Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? / R.M. Marquardt, T.H. Kim, J.H. Shin[et al.] // *Int J Mol Sci.* — 2019. —Vol 20(15). — P 3822.

173. Protein oxidative stress markers in peritoneal fluid of women with deep infiltrating endometriosis are increased / P. Santulli, S. Chouzenoux, M. Fiorese [et al.] // *Hum Reprod.* —2015. — Vol 30(1). — P 49-60.
174. Protopapas A. Total Laparoscopic Hysterectomy in Patients with Deep Infiltrative Endometriosis: How Different is it, or should be, from the Standard Procedure? / A. Protopapas, T. Grigoriadis, S. Athanasiou // *Clinics in Surgery - Gynecological Surgery.* — 2018. — Vol 3.
175. Pulmonary Endometriosis which Probably Occurred. through Hematogenous Metastasis after Artificial Abortion / K. Fujimoto, H. Kasai, M. Suga [et al.] // *Intern Med.* — 2017. — Vol 56. — P 1405-1408.
176. Puntambekar S. Surgical pelvic anatomy in gynecologic oncology / S. Puntambekar, R. Manchanda // *Int J Gyn. Obstet.* — 2018. — Vol 143. — P 86-92.
177. Real-World Evaluation of Direct and Indirect Economic Burden Among Endometriosis Patients in the United States / M. A. Soliman, E. Surrey, M. Bonafede [et al.] // *Advances in Therapy.* — 2018. — Vol 35. — P 408–423.
178. Recurrent pain after hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy for endometriosis: evaluation of laparoscopic excision of residual endometriosis / R.D. Clayton, J.A. Hawe, J.C. Love [et al.] // *BJOG: An International Journal of Obs. & Gyn.* — 1999. — Vol 106. — P 740-744.
179. Reduction of Circulating Cancer Cells and Metastases in Breast-Cancer Models by a Potent EphA2-Agonistic PeptideDrug Conjugate / A. F. Salem, S. Wang, S. Billet [et al.] // *J Med Chem.* — 2018. — Vol 61(5). — P 2052-2061.
180. Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: a systematic review / C. M. Becker, W.T. Gattrell, K. Gude [et al.] // *Fertil Steril.* — 2017. — Vol 108. — P 125–136.
181. Reich H. , Laparoscopic anterior resection of the rectum and hysterectomy in a patient with extensive pelvic endometriosis / H. Reich, C. Wood, M. Whittaker // *Gynaecological Endoscopy.* — 1998. — Vol 7. — P 79-83.
182. Relevance of gastrointestinal symptoms in endometriosis / P. Maroun, M.J. Cooper, G.D. Reid [et al.] // *J Obstet Gynaecol.* —2009. — Vol 49(4). — P 411–4.

183. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis / J. Halme, M.G. Hammond, J.F. Hulka [et al.] // *Obstetrics and Gynecology*. – 1984 – Vol 64(2). – P 151-154.
184. Risk factors for recurrence of deep infiltrating endometriosis after surgical treatment / A. Daniela, G. Salvatore, P. Marina [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* — 2021. — 25(5). — P. 786-793.
185. Role of major histocompatibility complex class I expression and natural killer-like T cells in the genetic control of endometriosis / C. Semino, S. Barrocci, A. Semino [et al.] // *Fertil Steril*. — 1995. — Vol 64. — P 909-916.
186. Role of colonoscopy in the diagnostic work-up of bowel endometriosis / M. Milone, A. Mollo, M. Musella [et al.] // *World J Gastroenterol*. — 2015. — Vol 21(16). — P 4997-5001.
187. Ruiz A. Pharmacological blockage of the CXCR4-CXCL12 axis in endometriosis leads to contrasting effects in proliferation, migration, and invasion / A. Ruiz, L. Ruiz, M. Colón-Caraballo // *Biol Reprod*. — 2018. — Vol 98(1). — P 4-14.
188. Sampson JA. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation / J. A. Sampson // *Am J Pathol*. — 1927. — Vol 3(2). — P 93-110.
189. Sampson, J.A. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity / J. A. Sampson // *Am. J. Obstet. Gynecol*. — 1927. — Vol 14. — P 422–469.
190. Sampson J. A. The development of the implantation theory for the origin of peritoneal endometriosis / J. Sampson // *Am. J. Obstet. Gynecol*. — 1940. — Vol 40. — P 549–556.
191. Sampson J. A. The escape of foreign material from the uterine cavity into the uterine veins / J. A. Sampson // *Amer. J of Obs. & Gyn*. — 1918. — Vol 2. — P 161.
192. Schenken R.S. Pathogenesis, clinical features, and diagnosis of endometriosis / R.S. Schenken // *BMJ*. Available at: [Uptodate.com](http://Uptodate.com). Accessed. — 2003.

193. Selçuk I. Recurrence of endometriosis; risk factors, mechanisms and biomarkers; review of the literature / I. Selçuk, G. Bozdağ // J Turk Ger Gynecol Assoc. – 2013. – Vol 14(2). – P 98-103.
194. Shen R. Indocyanine Green Fluorescence Angiography and the Incidence of Anastomotic Leak After Colorectal Resection for Colorectal Cancer: A Meta-analysis / R. Shen, Y. Zhang, T. Wang // Dis Colon Rectum. — 2018. Vol 61(10). —P1228- 1234.
195. Site and menstrual cycle-dependent expression of proteins of the tumour necrosis factor (TNF) receptor family, and BCL-2 oncoprotein and phase-specific production of TNF alpha in human endometrium / S. Tabibzadeh, E. Zupi, A. Babaknia [et al.] // Hum Reprod. —1995. — Vol 10(2). — P 277-86.
196. Somigliana E. Treatment of infertility associated with deep endometriosis: definition of therapeutic balances / E. Somigliana, J.A Garcia-Velasco // Fertil Steril. —2015. — Vol 104(4). — P 764-770.
197. Spontaneous apoptosis of endometrial tissue is impaired in women with endometriosis / H.M. Gebel, D.P. Braun, A. Tambur [et al.] // Fertil. Steril. —1998. — Vol 69. — P 1042–1047.
198. Suginami H. A reappraisal of the coelomic metaplasia theory by reviewing endometriosis occurring in unusual sites and instances / H. A. Suginami// Am. J. Obstet. Gynecol. – 1991. – Vol 165(1). – P 214–218.
199. Surgical complications of diagnostic and operative gynaecological laparoscopy: a series of 29,966 cases / C. Chapron, D. Querleu, M.A. Bruhat [et al.] // Hum Reprod. – 1998. – Vol 13. – P 867–872.
200. Surgical treatment of deeply infiltrating endometriosis with colorectal involvement / C. Meuleman, C. Tomassetti, A. D'Hoore [et al.] // Hum Reprod Update. – 2011. – Vol 17(3). – P 311-26.
201. Symptoms before and after surgical removal of colorectal endometriosis that are assessed by magnetic resonance imaging and rectal endoscopic sonograph / I. Thomassin, M. Bazot, R. Detchev [et al.] // Am J Obstet Gynecol. —2004. — Vol 190. — P1264 –1271.

202. Targeting Eph/ephrin system in cancer therapy / A. Lodola, C. Giorgio, M. Incerti [et al.] // *Eur J Med Chem.* –2017. – Vol 142. – P 152-162.
203. Targeting EphA2 in cancer / T. Xiao, Y. Xiao, W. Wang [et al.] // *J Hematol Oncol.* – 2020. – Vol 13(1). – P 114.
204. Ephs and ephrins / H. Taylor, J. Campbell, C.D. Nobes // *Curr Biol.* – 2017. – Vol 27. – P 90–95.
205. Teague, E.M.C.O. The role of microRNAs in endometriosis and associated reproductive conditions / Teague, E.M.C.O.; Print, C.G.; Hull, M.L. // *Hum. Reprod. Update.* — 2010. — Vol 16. — P 142–165.
206. The EphB6 receptor is overexpressed in pediatric T cell acute lymphoblastic leukemia and increases its sensitivity to doxorubicin treatment / A. El Zawily, E. McEwen, B. Toosi B [et al.] // *Sci Rep.* —2017. Vol 7(1). — P14767.
207. The miR-200 family determines the epithelial phenotype of cancer cells by targeting the E-cadherin repressors ZEB1 and ZEB2 / S.-M.M. Park, A.B. Gaur, E. Lengyel // *Genes Dev.* — 2008. — Vol 22. — P 894–907.
208. The mTOR/AKT inhibitor temsirolimus prevents deep infiltrating endometriosis in mice / M. Leconte, C. Nicco, C. Ngo^ [et al.] // *Am J Pathol.* — 2011. — Vol. 179(2). — P 880-889.
209. The Role of the Eph Receptor Family in Tumorigenesis / M. Anderton, E. van der Meulen, M.J. Blumenthal [et al.] // *Cancers.* —2021. — Vol 13(2). — P 206.
210. The World Bank. Population ages 15-64 (% of population) [Internet] — 2017.
211. Theocharis Ephrin (Eph) receptor A1, A4, A5 and A7 expression in human non-small cell lung carcinoma: associations with clinicopathological parameters, tumor proliferative capacity and patients' survival / C. Giaginis, N. Tsoukalas, E. Bournakis [et al.] // *BMC Clin. Pathol.* – 2014. – Vol 14. – P 8.
212. Therapeutic potential of targeting the Eph/ephrin signaling complex / N. Saha, D. Robev, E.O. Mason [et al.] // *Int J Bioch. Cell Biol.* – 2018. – №105. – P123-133.

213. Tumor-derived interleukin-1 promotes lymphangiogenesis and lymph node metastasis through M2-type macrophages / K.Watari, T. Shibata, A. Kawahara [et al.] // PloS one. — 2014. — Vol 9 (6). — P e99568.
214. Ureteral and vesical endometriosis. Two different clinical entities sharing the same pathogenesis / N. Berlanda, P. Vercellini, L. Carmignani [et al] // Obstet Gynecol Surv. —2009. —Vol 64(12). — P830-42.
215. Use of the concomitant serum dosage of CA 125, CA 19-9 and interleukin-6 to detect the presence of endometriosis. Results from a series of reproductive age women undergoing laparoscopic surgery for benign gynaecological conditions / E. Somigliana, P.Vigano, A.S.Tirelli, [et al.] // Human Reproduction. — 2004. — Vol.19. — No.8. — P 1871–1876.
216. Vallvé-Juanico J. The endometrial immune environment of women with endometriosis / J. Vallvé-Juanico, S. Houshdaran, L.C. Giudice // Hum Reprod Update. — 2019. — Vol 25(5). — P 564-591.
217. Vetvicka V. Regulation of apoptotic pathways during endometriosis: from the molecular basis to the future perspectives / V. Vetvicka, A. S. Laganà, F. Maria // Arch Gynecol Obstet. — 2016. — Vol 294(5). — P 897-904.
218. Zhou H. The relevancy of the matrix metalloproteinase system to the pathophysiology of endometriosis / Han-E Zhou, Warren B Nothnick // Front Biosci. — 2005. — Vol 1(10). — P 569-75.

## Приложение 1

### Алгоритм ведения пациенток с глубоким эндометриозом

