

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Кемеровский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Червов Виталий Олегович

**КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ
ЭНДОМЕТРИОЗА С ПРИМЕНЕНИЕМ ОЦЕНКИ УРОВНЯ
АНТИТЕЛ К ЭНДО- И ЭКЗОБИОТИКАМ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор мед. наук, профессор
Артымук Наталья Владимировна

Кемерово – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ЭНДОМЕТРИОЗ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФАКТОРАХ РИСКА, ПАТОГЕНЕЗЕ, ПРОГНОЗИРОВАНИИ, ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	11
1.1. Современные представления о патогенезе эндометриоза	12
1.2. Роль половых стероидов, эндо- и экзобиотиков в патогенезе эндометриоза.....	15
1.3. Факторы риска и к прогнозированию эндометриоза	25
1.4. Современные подходы к лечению и профилактике эндометриоза....	31
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1. Дизайн и методология исследования.....	37
2.2. Материалы исследования. Общая характеристика материала исследования.....	40
2.3. Методы исследования.....	52
2.3.1. Методы клинического обследования.....	52
2.3.2. Эндоскопические методы	55
2.3.3. Морфологические методы	59
2.3.4. Исследования гормонального статуса и иммунологических показателей	60
2.3.5. Статистические методы.....	63
ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКИЕ, ГОРМОНАЛЬНЫЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОК С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ	66
3.1. Клиническая характеристика пациенток с наружным генитальным эндометриозом.....	66
3.2. Уровень антител к стероидным гормонам (прогестерону, эстрадиолу) и к химическому канцерогену – бензо[а]пирену, у женщин с наружным генитальным эндометриозом.....	73

3.3. Корреляционные взаимосвязи между содержанием эндо- и экзобиотиков, клиническими проявлениями эндометриоза и степенью его тяжести.....	80
ГЛАВА 4. ФАКТОРЫ РИСКА, КОМПЛЕКСНАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ПРОГРАММА ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА И НЕКОТОРЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЕЕ ВНЕДРЕНИЯ.....	85
4.1. Комплексная программа прогнозирования эндометриоза.....	86
4.2. Сравнительная оценка информативности клинико-anamnestических факторов, иммунологических маркеров в диагностике и прогнозировании эндометриоза.....	89
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	93
ВЫВОДЫ.....	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	99
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	102

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Эндометриоз поражает от 6% до 10% женщин репродуктивного возраста, и является наиболее частой причиной синдрома хронической тазовой боли [148].

Эндометриоз оказывает существенное влияние на качество жизни многих пациентов, вызывая не только патогномичные симптомы заболевания, но и негативное эмоциональное воздействие субфертильности на семейные пары, стресс относительно рецидива заболевания и неопределенность в отношении повторных операций или долгосрочной медикаментозной терапии [130].

Кроме того, эндометриоз является экономической проблемой для системы здравоохранения. Недавнее крупномасштабное многоцентровое исследование экономических издержек эндометриоза выявило существенные прямые и косвенные затраты, при этом ежегодные расходы на здравоохранение сопоставимы с расходами других распространенных хронических заболеваний, таких как сахарный диабет и ревматоидный артрит [156].

Задержка в диагностике является серьезной проблемой для своевременного начала лечения наружного генитального эндометриоза (НГЭ). Лечение часто не начинается до тех пор, пока болезнь не прогрессирует в течение многих лет. Задержка в диагностике и раннем начале лечения обусловлена, в частности, отсутствием неинвазивных диагностических тестов для выявления эндометриоза [78].

В среднем до 9 лет проходит между клинической манифестацией симптомов эндометриоза и постановкой диагноза, в зависимости от структуры системы здравоохранения в различных странах. Было подсчитано, что женщины с диагностированным НГЭ, теряют в среднем 10,8 часов работы в неделю, главным образом из-за снижения эффективности выполнения своих трудовых обязанностей [73, 135]. Поэтому эндометриоз имеет большое значение, как, непосредственно, с точки зрения его потенциально негативного воздействия на

большое число женщин, страдающих этим заболеванием, так и косвенно на систему здравоохранения и общество [73].

Характер индивидуальных предрасполагающих факторов для развития эндометриоза остается неясным [91].

По последним данным литературы, существует целый ряд исследований, поддерживающих возможную связь между ксенобиотиками и эндометриозом [54, 70, 159]. Связь между ксенобиотиками и развитием НГЭ является правдоподобной в свете множества биологических действий, обнаруженных для ксенобиотиков, включая их способность изменять синтез половых гормонов, модулировать их рецепторы или действовать как агонисты или антагонисты стероидных гормонов [159].

Ряд ксенобиотиков связываются и активируют эстрогеновые рецепторы α и проявляют дозозависимый эффект агонист/антагонист на передачу сигналов эстрогеновых рецепторов, которые необходимы для ангиогенной и воспалительной реакции при развитии эндометриозных гетеротопий [111].

В современной литературе недостаточно информации о роли ксенобиотиков, в частности полициклических ароматических углеводородов, как наиболее распространенных токсикантов, в патогенезе НГЭ, что диктует необходимость проведения комплексного исследования для выявления факторов риска и иммунологических маркеров эндометриоза.

Степень разработанности темы

Изучены различные клиничко-anamнестические и экологические факторы риска развития наружного генитального эндометриоза [150]. Проведен ряд исследований об участии ксенобиотиков в патогенезе эндометриоза [88]. Однако отсутствуют неинвазивные методы диагностики и прогнозирования данного заболевания. Недостаточно данных о возможности прогнозирования НГЭ на основе клиничко–anamнестических и иммунологических показателей [165].

Таким образом, изучение гормональных и иммунологических особенностей у женщин с НГЭ, создание комплексной компьютерной системы прогнозирования

эндометриоза позволит более дифференцировано подходить к формированию группы риска для проведения профилактических мероприятий и расширенного мониторинга. Персонафицированный подход, в свою очередь, будет способствовать предупреждению развития заболевания, своевременному началу медикаментозной терапии и адекватному отбору на оперативное вмешательство.

Цель исследования – разработать систему прогнозирования наружного генитального эндометриоза на основании определения антител IgA и IgG к эстрадиолу, прогестерону и бензо[а]пирену.

Задачи исследования:

1. Установить клиничко-anamнестические особенности у пациенток с гистологически верифицированным наружным генитальным эндометриозом.

2. Определить уровень антител к стероидным гормонам (прогестерону, эстрадиолу) и к гормоноподобному ксенобиотику – бензо[а]пирену у женщин с наружным генитальным эндометриозом.

3. Выявить взаимосвязь между содержанием эндо- и экзобиотиков, клиническими проявлениями эндометриоза и степенью его распространенности.

4. Оценить факторы риска наружного генитального эндометриоза.

5. Разработать комплексную компьютерную программу прогнозирования наружного генитального эндометриоза, внедрить, оценить эффективность.

6. Научная новизна

Расширены представления о патогенезе и факторах риска наружного генитального эндометриоза.

Впервые выявлено, что клиничко-anamнестическими факторами риска эндометриоза является активное и пассивное курение.

Впервые установлено, что иммунологическими особенностями женщин с диагностированным эндометриозом являются наличие повышенного уровня антител класса IgA и IgG к эстрадиолу, прогестерону и ксенобиотику бензо[а]пирену.

Обнаружено отсутствие взаимосвязи между данными показателями и степенью тяжести клинических проявлений, а также распространенностью эндометриоза.

Впервые выявлено, что факторами риска наружного генитального эндометриоза являются наличие антител IgA-бензо[а]пирен, IgA-эстрадиол, IgA-прогестерон > 5 УЕ, антител IgG-бензо[а]пирен, IgG-эстрадиол > 9 УЕ и IgG-прогестерон > 8 УЕ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическое значение работы состоит в установлении клинико–анамнестических и иммунологических особенностей женщин с наружным генитальным эндометриозом.

Установлено, что клинико – анамнестическими особенностями женщин с НГЭ являются: низкая масса тела (ИМТ < 22 кг/м²), активное и пассивное курение, отягощенный семейный анамнез по раку молочной железы и эндометриозу, раннее наступлением менархе (< 13 лет), короткий менструальный цикл (< 28 дней), длительные (> 5 дней) обильные и болезненные менструации, ранний половой дебют (< 18 лет). Иммунологическими маркерами наружного генитального эндометриоза являются: уровни антител IgA-бензо[а]пирен, IgA-эстрадиол, IgA-прогестерон > 5 УЕ, IgG-бензо[а]пирен, IgG-эстрадиол > 9 УЕ, IgG-прогестерон > 8 УЕ.

Обнаружено что, стадии эндометриоза не коррелируются с клиническими проявлениями заболевания, а именно с интенсивностью внеменструальных, менструальных болей и диспареурией.

Изучены факторы риска развития наружного генитального эндометриоза. Установлено, что наиболее чувствительным (64,9%) среди клинико–анамнестических показателей и иммунологических маркеров является раннее наступление менархе (< 13 лет), а наиболее специфичным (80,0%) - уровень IgG-прогестерон > 9 УЕ.

С помощью метода бинарной логистической регрессии отобраны 8 наиболее значимых факторов, совокупность которых определяет риск развития

наружного генитального эндометриоза: активное и пассивное курение (наличие курящих лиц при совместном проживании), отягощенный наследственный анамнез по раку молочной железы, индекс массы тела $< 22 \text{ кг/м}^2$, возраст менархе < 13 лет, наличие первичной дисменореи, уровень IgG к бензо[а]пирену $> 8 \text{ УЕ}$ ($p=0,019$) и IgG к прогестерону $> 9 \text{ УЕ}$ ($p=0,003$). Разработана компьютерная программа «Клинико-anamнестический и иммунологический прогноз НГЭ». При тестировании программы на независимой выборке из 200 женщин чувствительность программы составила 77,5%, а специфичность – 86,9%. Применение комплексной программы прогнозирования НГЭ способствовало ранней диагностике эндометриоза.

Методология и методы исследования

Для достижения поставленной цели проведено ретроспективное исследование «случай–контроль», где были определены клиничко–anamнестические и иммунологические особенности женщин с наружным генитальным эндометриозом.

С помощью метода бинарной логистической регрессии, на основе полученных данных была разработана компьютерная программа «Клинико–anamнестический и иммунологический прогноз НГЭ», которая в последующем была оценена на независимой выборке.

Внедрение результатов в практику

На основании проведенного исследования разработана компьютерная программа «Клинико–anamнестический и иммунологический прогноз НГЭ».

Результаты исследования внедрены в работу женских консультаций Кемеровской области и в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.

Положения, выносимые на защиту:

1. Клиничко–anamнестическими особенностями пациенток с наружным генитальным эндометриозом помимо общеизвестных, таких как: низкий индекс массы тела ($\text{ИМТ} < 22 \text{ кг/м}^2$); ранний возраст менархе (< 13 лет); ранний половой дебют < 18 лет; отягощенный семейный анамнез по раку

молочной железы (ОШ=3,1) и эндометриозу (ОШ=3,6); продолжительность менструального цикла менее 28 дней и менструации более 5 дней; болезненные (ОШ=9,6) и обильные (ОШ=2,5) менструации является активное (ОШ=4,2) и пассивное (ОШ=3,1) курение. Интенсивность дисменореи, диспареунии и межменструальных болей не зависит от степени распространения эндометриоза.

2. Пациентки с наружным генитальным эндометриозом характеризуются более высоким уровнем антител IgA и IgG к эстрадиолу, прогестерону и бензо[а]пирену относительно женщин без этого заболевания. Установлено, что факторами риска наружного генитального эндометриоза, является наличие антител IgA-бензо[а]пирен, IgA-эстрадиол, IgA-прогестерон > 5 УЕ, антител IgG-бензо[а]пирен, IgG-эстрадиол > 9 УЕ и IgG-прогестерон > 8 УЕ.
3. Разработанная с применением бинарной логистической регрессии компьютерная программа прогнозирования наружного генитального эндометриоза, основанная на оценке совокупности клинико-анамнестических факторов (активное и пассивное курение, отягощенный наследственный анамнез по раку молочной железы, индекс массы тела < 22 кг/м², возраст менархе < 13 лет, наличие первичной дисменореи) и двух иммунологических маркеров (IgG-бензо[а]пирен > 8 УЕ и IgG-прогестерон > 9 УЕ), обладает чувствительностью 77,5% и специфичностью 86,9% при апробации на независимой выборке и способствует более ранней диагностики эндометриоза.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные положения диссертационной работы были доложены на Научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Проблемы медицины и биологии» (Россия, Кемерово, 2017, 2018), Научно-практической конференции в рамках дня специалиста «Эндометриоз: решенные и нерешенные проблемы» (Россия, Кемерово, 2017), Форуме

Университетской Науки-2017г. «Научное медицинское прогнозирование: Молекулярно- генетические аспекты, триггеры патогенеза, ятрогенные влияния» (Россия, Москва, 2017), Международном конгрессе - 17th- World Congress of the Academy of Human Reproduction (Италия, Рим, 2017), Международном конгрессе - The 26th World Congresson Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI) (Великобритания, Лондон, 2018).

Апробация диссертационной работы проведена на кафедральном совещании кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России (Кемерово, 2019).

Публикации по теме диссертации

По материалам выполненных исследований, проведенных на тему диссертации, опубликовано 12 печатных работах, из них 5 – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, зарегистрирована 1 программа прогнозирования для ЭВМ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 122 странице машинописного текста, содержит 30 таблиц и иллюстрирована 25 рисунками. Работа состоит из 4 глав, введения, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 183 источников, из которых 36 отечественных и 147 иностранных авторов.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен анализ литературы, подбор пациентов, включенных в исследование, и выполнено комплексное клиническое обследование: сбор анамнеза, объективный осмотр, анализ лабораторных данных и их результатов. Во всех случаях было проведено хирургическое лечение лично автором или с его участием. Статистическая обработка и анализ полученных данных, оформление диссертации, подготовка публикаций по материалам диссертации в печать выполнены автором самостоятельно.

ГЛАВА 1 ЭНДОМЕТРИОЗ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФАКТОРАХ РИСКА, ПАТОГЕНЕЗЕ, ПРОГНОЗИРОВАНИИ, ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Эндометриоз - хроническое, доброкачественное, эстроген-зависимое воспалительное заболевание, характеризующееся имплантацией и ростом эктопической ткани эндометрия (эндометриальных желез и стромы), вне полости матки [6, 97, 153].

Эндометриоз поражает преимущественно органы малого таза: яичники, париетальную и висцеральную брюшину, связочный аппарат матки, маточные трубы, толстый кишечник, аппендикс. Так же эндометриозидные гетеротопии могут быть обнаружены в плевральной полости, на печени, мочевом пузыре, в области послеоперационных рубцов [18, 78].

Существуют три типа эндометриозидных поражений: 1) поверхностные перитонеальные и яичниковые гетеротопии, 2) эндометриомы (эндометриозидные кисты яичников), 3) глубокий инфильтративный эндометриоз (сложные узелки, состоящие из эндометриозидной, жировой и фиброзной ткани) [57, 98].

Точную распространенность эндометриоза трудно определить, поскольку в большинстве случаев эндометриоз протекает бессимптомно или субклинически [37]. По последним данным литературы, распространенность эндометриоза колеблется от 2 до 50% у женщин репродуктивного возраста. У женщин с бесплодием распространенность составляет от 20 до 50%. При этом у женщин с жалобами на хроническую тазовую боль наружный генитальный эндометриоз выявляется в 71-87% случаях [61].

Провести достоверную оценку заболеваемости эндометриозом сложно, так как единственным надежным способом диагностики является визуализация эндометриозидных гетеротопий во время диагностической лапароскопии и последующем гистологическом подтверждении диагноза [155].

Самым распространенным клиническим проявлением у женщин, страдающих наружным генитальным эндометриозом, является тазовая боль,

несмотря на это патофизиологические механизмы формирования боли недостаточно понятны, и многие женщины с эндометриозом могут не предъявлять данную жалобу [61].

Боль чаще всего имеет циклический характер, но может также быть постоянной, изнуряющей. Боль обычно начинается непосредственно перед менструацией и продолжается в течение всего менструального цикла. Дисменорея и глубокая диспареуния являются наиболее частыми жалобами на боль при распространенности 80% и 30%, соответственно [78].

Дизурия, дисхезия и межменструальная боль в области малого таза менее распространены и связаны с вовлечением в патологический процесс мочевого пузыря и/или толстого кишечника. Боль также может локализоваться в поясничной области, промежности, внутренней поверхности бедра. Неоднородность клинических проявлений затрудняет определение точной этиологии боли [61].

Следующим наиболее распространенным симптомом является бесплодие. Ежемесячный коэффициент плодовитости в нормальных парах составляет 15-20%, тогда как ежемесячный коэффициент плодовитости у инфертильных женщин с наружным генитальным эндометриозом составляет 2-10% [4, 35].

Другими более редкими симптомами эндометриоза являются: аномальные маточные кровотечения, диарея, запор и синдром хронической усталости [61].

Таким образом, эндометриоз - это заболевание, которое поражает большое количество женщин репродуктивного возраста, отрицательно влияя на их физическое, психологическое и социальное состояние, что значительно снижает качество жизни у этой категории пациентов [155].

1.1.Современные представления об этиологии и патогенезе наружного генитального эндометриоза.

Существует множество теорий развития НГЭ. Теория целомической метаплазии предполагает, что эндометриоз развивается в результате трансформации мезотелиальных клеток в клетки эндометриоидных гетеротопий. Теория лимфатического и гематогенного распространения долгое время считалась объяснением дистанционного возникновения болезни. Согласно этой теории, отслоившиеся клетки эндометрия попадают в венозное сосудистое русло матки и с током крови метастазируются в отдаленные участки тела. Теория эмбрионального покоя предполагает, что эндометриоидные гетеротопии возникают из клеток, оставшихся от миграции мюллеровых протоков во время эмбриогенеза. После специфического стимула, в период полового созревания, они активируются под действием половых стероидов. В настоящее время вышеперечисленные теории представляют лишь исторический интерес [59].

В последнее время наиболее популярными для исследования остаются генетическая теория и теория стволовых клеток.

Считается, что клетки эндометрия / клетки-предшественники из базального слоя эндометрия могут мигрировать через ретроградную менструацию, лимфатическое или сосудистое (гематогенное распространение стволовых клеток, полученных из костного мозга) русло в брюшную полость, с последующим развитием в эндометриоидные гетеротопии, так как стволовые клетки обладают повышенной пролиферативной способностью и возможностью дифференцироваться в различные типы клеток [31, 152].

Теория стволовых клеток дает объяснение исключениям, которые другие теории не могут предложить, и демонстрирует большой потенциал как теорию, описывающую патогенез эндометриоза [38].

Генетическая основа развития эндометриоза предложена в сообщениях о семейной агрегации, высоком риске эндометриоза у лиц с заболеванием в первой линии родства и наблюдениях эндометриоза у близнецов [162].

Большое количество исследований связано с генетическими полиморфизмами как факторами, которые способствуют развитию

эндометриоза. Эндометриоз имеет полигенный способ наследования, который, включает несколько локусов, и некоторые хромосомные области [39].

Унаследованные, а также приобретенные генетические факторы могут предрасполагать женщин к прикреплению эктопических клеток эндометрия к мезотелию и способствовать уклонению их от воздействия иммунной системы [59].

Выявлены различия в ряде генов и их экспрессии между пациентами с эндометриозом и без него [120]. Гены, которые вовлечены в патогенез эндометриоза, кодируют ферменты детоксикации, полиморфизм в рецепторе эстрогена и специфические функциональные aberrации клеток иммунной системы [46].

Наиболее широко принятой теорией патогенеза эндометриоза является теория ретроградной менструации Sampson J. A. Эта теория предполагает, что менструальная кровь с фрагментами эндометрия попадает в брюшную полость через маточные трубы во время менструации, а затем имплантируются в брюшину и/или на органы малого таза [151].

Не смотря на то, что у 76-90% здоровых женщин наблюдается явление ретроградной менструации, что подтверждается выполнением лапароскопии во время менструации или в перименструальный период, большой объем менструальной крови, обнаруженной в полости малого таза у пациенток с эндометриозом по сравнению со здоровыми женщинами, может увеличить риск имплантации эндометриодных поражений [38, 162].

Harirchian P. и соавт. (2012) в своем исследовании на моделях приматов, индуцировали эндометриоз путем инокуляции аутологичных менструальных продуктов, имитируя ретроградные менструации в брюшную полость бабуинов и макаков. При одной прививке менструальных фрагментов ткани эндометрия непосредственно в полость таза до 46% животных показали развитие эндометриодных гетеротопий, тогда как у 100% животных развились перитонеальные эндометриодные поражения после двух последовательных циклов прививки менструальных фрагментов ткани эндометрия. Эти поражения

были гистологически и клинически похожи на эктопические эндометриоидные гетеротопии человека [95].

Другие доказательства, подтверждающие теорию Sampson J. A., исходят из наблюдения того, что факторы, препятствующие нормальной менструации, такие, как врожденные аномалии развития гениталий, неперфорированная девственная плева и ятрогенный стеноз цервикального канала, увеличивают объем ретроградной менструации, и, следовательно, риск развития эндометриоза [59]. В моделях приматов экспериментально индуцированный стеноз цервикального канала для увеличения объема ретроградной менструации также вызвал развитие эндометриоза [162].

В то время как у женщин увеличение объема ретроградной менструации может предрасполагать к развитию эндометриоза, они так же должны иметь фундаментальные различия в генетических, иммунологических и биохимических факторах, которые будут способствовать развитию заболевания [1, 28, 38].

Несмотря на многочисленные доказательства, подтверждающие теорию Сампсона, она не может объяснить редкие случаи эндометриоза, диагностированные при отсутствии функционирующей матки [5, 47].

Таким образом, на сегодняшний момент нет единого мнения об этиологии формирования наружного генитального эндометриоза, что в свою очередь может говорить о мультифакториальной природе развития данного патологического процесса.

1.2 Роль половых стероидов, эндо- и экзобиотиков в патогенезе эндометриоза

Стероидные гормоны играют центральную роль в этиологии эндометриоза [141].

Считается, что, подобно эутопическому эндометрию, рост очагов наружного генитального эндометриоза регулируется стероидными гормонами яичников. Эстроген является основным стимулятором для роста и

дифференцировки, как эндометрия в полости матки, так и для эктопических гетеротопий, которые имеют повышенную чувствительность к эстрогену, тем самым усугубляя развитие эндометриоза [46, 162].

В нормальных физиологических условиях эндометрий человека находится под циклической регуляцией эстрогенов и прогестерона, при этом поверхностный, функциональный слой эндометрия подвергается пролиферации, дифференцировке и десквамации, если не происходит имплантация оплодотворённой яйцеклетки в полости матки. Однако клеточные компоненты эктопических эндометриоидных поражений по-разному реагируют на стероидные гормоны яичников, по сравнению с нормальным эндометрием [38, 91].

Эстрадиол (ЭС), биологически активная форма эстрогена, играет решающую роль в восстановлении эндометрия после менструации. Пролиферация клеток эндометрия и восстановление сосудистой сети функционального слоя эндометрия обусловлены действиями эстрадиола, взаимодействующего с его ядерными рецепторами, ER- α и ER- β . Эстрадиол синтезируется, главным образом, в яичниках, а также в надпочечниках и адипоцитах жировой ткани [91, 94, 181].

Dyson M.T. et al. (2014), в своем исследовании продемонстрировали высокую экспрессию ER- β в ткани эндометриоза из-за гипометилирования промоторной области. Они также идентифицировали RAS-подобный ингибитор роста эстрогена (RERG) как ключевую ферментативную мишень передачи эстрадиола через ER- β [79]. Этот фермент регулирует многочисленные факторы, связанные с прогрессированием эндометриоза, включая пролиферацию клеток и апоптозную резистентность [128]. Использование в терапии эндометриоза ингибиторов и агонистов эстрогеновых рецепторов также подтверждает роль эстрогеновых рецепторов (ER) в патогенезе развития эндометриоза [64, 138, 181].

Ароматаза P450 (aromP450) представляет собой фермент, который катализирует превращение андростендиона в эстрон, а затем, ферментом 17 β -

гидроксистероиддегидрогеназы 1-го типа (17β - HSD11 β) дополнительно катализирует превращение эстрона в эстрадиол [38].

В эндометрии здоровых женщин активность аромP450 не обнаруживается. При этом у женщин с диагностированным наружным генитальным эндометриозом, как эндометрии, так и в эндометриозных очагах регистрируется высокая активность этого фермента, что способствует большей продукции эстрадиола. Способность гетеротопий синтезировать эстрадиол *de novo*, в дополнение к производству ферментов, необходимых для его синтеза, может способствовать имплантации фрагментов эндометрия в брюшной полости [38, 84].

У женщин с эндометриозом яичники экспрессируют более высокие уровни ароматазы и активируемый пролифератором пероксисом гамма - рецептор со-активатор 1 альфа (PPARGC1A), чем эктопический эндометрий [164]. Активация гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPARG) ингибирует рост и выживание эндометриозных клеток человека путем подавления передачи сигналов биосинтеза эстрадиола и простагландина E2 (PGE2) [110].

В дополнение, у женщин с эндометриозом, к усиленному локальному синтезу эстрадиола, как в эктопическом эндометрии, так и в эктопических эндометриозных очагах, формируется толерантность к прогестерону. Прогестерон, который в основном вырабатывается во время секреторной фазы менструального цикла, ингибирует действие эстрогена и подготавливает эндометрий к имплантации. Процесс децидуализации, во время которого эпителиальные и стромальные клетки эндометрия начинают дифференцироваться, обеспечивается прогестероном. Подобно эстрогену, прогестерон взаимодействует с двумя рецепторными изоформами: PR-A и PR-B, каждый из которых имеет различные функции [29, 38].

В исследовании Parente V.C. et al. (2011), генная абляция PR-A приводила к структурным аномалиям матки и яичников у мышей, тогда как удаление PR-B не влияло на репродуктивную систему [141].

В другом исследовании Burney R.O. et al. (2007), у женщин с эндометриозом эндометрий демонстрировал ослабленный ответ на прогестерон, поскольку гены, чувствительные к PR, не подавляются в эндометрии женщин с эндометриозом по сравнению со здоровыми женщинами в ранней секреторной фазе менструального цикла, что указывает на наличие фенотипа устойчивости к прогестерону у этих женщины [60].

В более позднем исследовании, посвященном различению изоформ PR, обнаружены повышенные уровни PR-A в поражениях эндометриоза и эндометрии у женщин с эндометриозом и показано состояние PR-A, независимо от менструальной фазы [49].

Кроме того, транскрипты PR-A и PR-B производятся из одного гена с более коротким транскриптом PR-A, чем PR-B, что приводит к тому, что PR-A становится трансрецептором PR-B и других ядерных рецепторов. Интересно, что эндометриозидные очаги не имеют PR-B, а транскриптор PR-A едва выражен. Это свидетельствует о том, что устойчивость к прогестерону при эндометриозе может лежать на молекулярном уровне [14, 26, 38].

Снижение реакции на прогестерон дополнительно подтверждается в исследовании Vulun S.E. et al. (2006), в котором показано снижение чувствительности эндометриальных стромальных клеток к прогестерону путем измерения уровней мРНК пролактина, который обычно индуцируется прогестероном. Обработка эндометриальных стромальных клеток с помощью медроксипрогестерона ацетата (МРА), синтетического варианта прогестерона, приводила к значительно более низким уровням мРНК пролактина, по сравнению с эндометриальными стромальными клетками эндометрия [56].

Развитие толерантности к прогестерону обеспечивает повышенную локальную концентрацию эстрадиола в связи с невозможностью прогестерона активировать 17β -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа (17β -HSDT2), который катализирует дезактивацию эстрадиола в эстрон [65].

Таким образом, исследования показывают, что, в отличие от эндометрия, резистентность прогестерона распространена в эктопических

эндометриоидных гетеротопиях, что может способствовать увеличению концентрации локального эстрадиола и прогрессированию эндометриоза [13, 17, 30, 38].

Этиология эндометриоза до настоящего времени не известна. Однако большинством авторов подтверждается, что эндометриоз является эстрогензависимым заболеванием, а, следовательно, влияние гормоноподобных ксенобиотиков, преимущественно ксеноэстрогенов, может быть одним из факторов патогенеза этого заболевания [62, 88].

Ксенобиотики относятся к экзогенным факторам воздействия, которые могут нанести ущерб здоровью людей и/или окружающей среде. Индустриализация нашего общества максимизирует использование этих веществ и представляет собой реальную проблему для общественного здравоохранения [48, 87, 96, 108, 109].

Эти химические вещества способны нарушать нормальную регуляцию эндокринной системы организма. Они могут имитировать, блокировать или модулировать синтез, высвобождение, транспортировку, метаболизм и связывание или элиминацию природных гормонов [62, 171].

Среди гормонально активных ксенобиотиков выделяют подгруппу – ксеноэстрогенов. Они могут влиять на уровни эндогенных гормонов, либо имитировать действие эстрогена и связываться с различными рецепторами эстрогенов ($ER\alpha$ и/или $ER\beta$), которые функционируют как активированные лигандом транскрипционные факторы и модифицируют характер экспрессии специфических генов-мишеней [20, 58]. Ксеноэстрогены широко используются в сельском хозяйстве, производстве различных материалов, продуктов питания и товаров бытового назначения, таких как смолы, текстиль, пластмассы, косметика. Они могут также возникать как побочные продукты промышленных процессов. Многие ксеноэстрогены являются стойкими органическими загрязнителями (СОЗ) и биоаккумулируются в липидах. Поэтому воздействие этих веществ в популяциях людей в низких дозах является повсеместным, стойким и часто встречается в сложных смесях [44, 85].

В окружающей среде присутствуют сотни ксенобиотиков, обладающих гормональной активностью. Наиболее широко распространенными и представляющими научный интерес являются следующие вещества: фталаты, фенолы, различные пестициды, полициклические ароматические углеводороды, парабены и еще ряд различных химических соединений [62].

Фталаты представляют собой семейство диэфиров фталевой кислоты, обычно используемых в качестве пластификаторов для смягчения и повышения гибкости пластиковых изделий из поливинилхлорида [105]. Фталаты с низкой молекулярной массой используются в продуктах личной гигиены (парфюмерия, косметика) или в качестве упаковочного материала в фармацевтической промышленности. Фталаты с высокой молекулярной массой, как правило, используются в поливинилхлоридных полах и настенных покрытиях, пищевой упаковке и медицинских устройствах. Поскольку эти соединения нековалентно связаны с продуктами, в которых они используются, они могут выщелачивать и загрязнять продукты, обработанные или хранящиеся в пластмассовых изделиях [88].

Фенолы широко распространены в потребительских продуктах, упаковке и косметических продуктах, а также используются в пищевых продуктах и лекарственных средствах [88].

Основной представитель - бисфенол-А, представляет собой ароматическое органическое соединение, которое содержится в пластмассах, используемых для упаковки пищевых продуктов, эпоксидных смол (внутреннее покрытие на металлических контейнерах и баках для напитков) [44]. Бисфенол-А (БА) - это один из самых распространенных химических веществ, производимых во всем мире. Основной путь воздействия на человека - это прием пищи и напитков, содержащих БА [149].

Пестициды представляют собой химические соединения, используемые в сельском хозяйстве для борьбы с организмами, которые обладают пагубными свойствами на сельскохозяйственные культуры [171]. Среди пестицидов наибольший клинический интерес представляют хлорорганические пестициды

(ХОП), такие как гексахлорбензол (ГХБ), дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ), хлордан и гексахлорциклогексан (ГХГ), из-за их стойкой и биоаккумулятивной природы, гормоноподобных свойств, а также их неблагоприятного воздействия на здоровье человека [125].

Парабены представляют собой семейство сложных эфиров N-гидроксibenзойной кислоты и были впервые введены в середине 1920-х годов в качестве консерванта в фармацевтических продуктах. Сегодня использование парабенов расширилось до косметических средств, продуктов питания и промышленных товаров, что привело к более широкому распространению [51].

Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) представляют собой большую группу органических соединений с двумя или более конденсированными ароматическими кольцами. Эти ксенобиотики не встречаются в окружающей среде в виде отдельных соединений - они всегда состоят из многокомпонентной смеси. Основными источниками этих веществ являются промышленные процессы, связанные с сжиганием нефти и угля (производство кокса, алюминия или переработка каменноугольной смолы), а также сжигание угля и древесины в муниципальном секторе, выхлопные газы различных типов двигателей, особенно дизельных и табачный дым. ПАУ присутствуют в окружающей среде повсеместно, в атмосферном воздухе, водоемах, почве, осадках, в термически обработанных пищевых продуктах (жаренное, выпечка, гриль), а также в фармацевтических продуктах на основе каменноугольной смолы, которые наносят на кожные покровы [80].

Одним из основных представителей ПАУ является бензо[а]пирен. Кроме того, в семейство ПАУ входят диоксины, полихлорированные бифенилы и фураны. Диоксины в основном являются результатом сжигания отходов. Они имеют длительный период полувыведения и накапливаются в окружающей среде, в тканях живых организмов [161, 177].

Полихлорированные бифенилы (ПХБ) представлены в природе в 209 различных изомерах, образующихся в результате сложных промышленных процессов. Они были запрещены с 1970-х годов, но из-за их стабильности в

окружающей среде они аккумулируются в жировой ткани, живых организмах и в пищевых продуктах [174].

Кроме того, к гормоноподобным ксенобиотикам относятся перфторированные соединения, они представляют собой большое количество химических веществ, присутствующих в промышленности и повседневных потребительских продуктах. Этот класс химических соединений очень устойчив к деградации и может сохраняться в окружающей среде и в пищевой цепи [89].

В отдельную группу входят фитоэстрогены - это природные вещества, полученные из растений, которые имеют особенность имитировать действие эстрогенов на их рецепторы. Основными источниками являются изофлавоны, из которых наиболее распространенным является генистеин и лигнаны [157].

В настоящее время описано несколько механизмов, посредством которых гормоноподобные ксенобиотики могут модулировать эндокринную систему и потенциально оказывать вредное воздействие на здоровье человека [62].

Общепринятая парадигма для рецептор-опосредованных ответов включает в себя связывание гормонов с его рецептором на поверхности клетки, цитоплазме или ядре, за которой следует сложная серия событий, приводящих к изменениям экспрессии генов [88]. Основными ядерными рецепторами, участвующими в действии гормоноподобных ксенобиотиков, являются рецепторы эстрогенов (ER α и ER β), рецепторы прогестерона (PR), рецепторы андрогена (AR), цитоплазматический ариловый углеводородный рецептор (AhR) и прегнан-Х (одиночный ядерный рецептор). AhR перекрестно связывается с ядерными рецепторами стероидов, чтобы инициировать совершенно новые ответы, они могут варьироваться в зависимости от статуса (активированный или нет) ER или AR. Прегнан-Х является специфичной мишенью для некоторых фталатов, он действует как «датчик» для регулирования активности лиганда – специфических рецепторов [62].

Таким образом, ксенобиотики могут изменять экспрессию гормональных рецепторов и / или их способность связывать их эндогенные лиганды. Другой механизм характеризуется возможностью определенных ксенобиотиков изменять

экспрессию и / или активность ферментов, необходимых для синтеза и / или катаболизма половых стероидов яичников [76].

Механизм включает ингибирование синтеза гормонов, транспорта или метаболизма и активацию рецептора посредством фосфорилирования рецепторов или высвобождение клеточных комплексов, необходимых для гормонального действия. В случае синтеза гормонов были проведены значительные исследования ингибиторов ароматазы, которые могут предотвратить трансформацию андрогенов в эстрогены через систему цитохрома P450 [119].

Другим многофакторным эффектом гормоноподобных ксенобиотиков является воздействие на гипоталамо-гипофизарную систему. Так, например, происходит подавление синтеза лютеинизирующего гормона, вызванное ингибированием гонадотропного релизинг гормона (ГнРГ) и пролактина [144].

Некоторые гормоноподобные ксенобиотики могут вызывать эпигенетические изменения, что, в свою очередь, может привести к трансгенерационным эффектам [67, 170]. Эпигенетические изменения описаны как наследственные изменения в экспрессии генов, которые не связаны с изменениями последовательности ДНК. Существует несколько возможных механизмов эпигенетического изменения, включая метилирование остатков цитозина в ДНК, посттрансляционную модификацию гистонов и измененную экспрессию микроРНК [170].

Эти эпигенетические изменения часто вызывают фенотипические проявления в организме, которые могут появляться сразу или после длительного воздействия ксенобиотиков. Если воздействие гормоноподобных химических веществ происходит в пренатальном периоде развития, с формированием эпигенетических изменений, это может привести к моделированию эпигенома в зародышевой линии и возможности передавать эти изменения последующим поколениям. Когда влияние ксенобиотиков приводит к эпигенетическим изменениям в постнатальном периоде, изменения внутри индивидуума происходят в соматических клетках и являются перманентными, не передающимися последующим поколениям [147, 158].

В последние годы активно изучается влияние ксенобиотиков на риск развития эндометриоза [88].

В проспективном исследовании случай-контроль, проведенном в Корее, установлено, что женщины с тяжелыми стадиями эндометриоза имели значительно более высокие уровни МЭГФ и ДЭГФ в плазме, чем женщины с малыми формами заболевания [104]. В другом исследовании случай-контроль показано, что у женщин с эндометриозом уровень общего монобутилфталата в моче был значительно выше, чем в группе сравнения [99]. В исследовании Bick Louis G.M. et al. (2013), показано, что шесть метаболитов фталата были связаны с 2-х кратным увеличением вероятности диагноза эндометриоз [55].

Изучение случаев заболеваемости женщин в северо-западной части Тихого океана США показало, что концентрации некоторых пестицидов, в том числе мирекса, в сыворотке крови положительно связаны с наружным генитальным эндометриозом [169].

Исследование женщин в возрасте 18-40 лет, подвергшихся лапароскопии, показало значительную связь между высоким содержанием ароматических фунгицидов и повышенным риском эндометриоза [69]. Кроме того, исследование Wang Y. et al. (2010), показало, что 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-N-диоксин (ТХДД) увеличивает экспрессию тимуса, экспрессируемого хемокином, и способствует повышению инвазивности стромальных клеток эндометрия, увеличивая экспрессию матричной металлопротеиназы-2 и -9, что, в свою очередь, способствует возникновению и прогрессированию эндометриоза [175].

Исследование случай-контроль, проведенное в Италии, показало положительную связь между диоксиноподобными ПХБ и повышенным риском эндометриоза [142].

Кроме того, недавнее исследование Martínez-Zamora M.A. et al. (2015), показало, что общая эквивалентность и концентрация диоксинов и ПХБ были выше у пациентов с глубоким инфильтративным эндометриозом по сравнению с контрольной группой женщин без эндометриоза [115].

При попадании в организм гормоноподобные ксенобиотики, в частности бензо[а]пирен, из-за своей структурной схожести со стероидными гормонами (рисунок 1.1), имитируют их биологическое действие. Следовательно, воздействие бензо[а]пирена может способствовать развитию и прогрессированию эндометриозных гетеротопий.

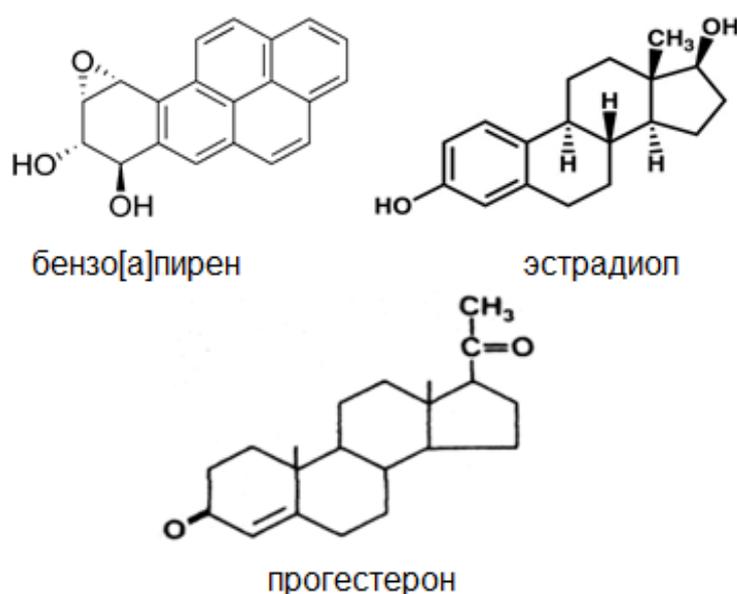


Рисунок 1.1- Химическая структура бензо[а]пирена, эстрадиола и прогестерона

Таким образом, изучение влияния АТ к –ЭС, –ПГ и ПАУ (БП) при наружном генитальном эндометриозе является актуальным исследованием, которое позволит оценить влияние окружающей среды и выявить дополнительные факторы риска развития заболевания, что будет способствовать более дифференцированному подходу к прогнозированию эндометриоза.

1.3 Факторы риска и подходы к прогнозированию эндометриоза

Одной из важных проблем эндометриоза является отсутствие не инвазивных методов диагностики данного заболевания, что ведет к отсрочке в

постановке диагноза и назначения лечения. Поэтому важной задачей является выявление пациенток высокого риска развития эндометриоза, но для этого необходимо знать факторы риска, способствующие повышению восприимчивости к эндометриозу [126]. Однако, несмотря на высокую распространенность эндометриоза среди женщин репродуктивного возраста, факторы риска или маркеры развития заболевания остаются в значительной степени неизвестными [93, 150].

Эндометриоз поражает преимущественно женщин репродуктивного возраста, относительно редко встречается у дошкольников и у женщин в постменопаузе [92]. У женщин репродуктивного возраста наибольшая заболеваемость была обнаружена в возрасте 35-44 лет (0,4%) (относительный риск (RR) = 6,3), независимо от симптомов заболевания. Это по сравнению с женщинами в возрасте 25-34 лет (RR - 4.0) и 45-54 (RR - 4,5), соответственно [37].

Образ жизни современной женщины и социально-экономические условия так же рассматриваются как возможные факторы риска развития эндометриоза [7, 146].

В исследовании Parazzini F. et al. (2012), было выявлено, что диагноз эндометриоза чаще встречается у более образованных женщин [140].

Chung F.F. et al. (2005), обнаружили, что работа в ночную смену влияет на секрецию эстрогенов и связана с нарушением менструального цикла, а также с повышенным риском развития эндометриоза [68].

В другом исследовании Marino J.L. et al. (2008) показали, что любая работа в ночную смену повышает риск эндометриоза на 50% [114].

Johnson C.Y. et al. (2015), в своем исследовании выявили, что женщины, работающие бортпроводниками, имеют более высокий риск развития эндометриоза, чем женщины в других профессиональных группах, но при этом в исследовании не удалось выявить конкретные факторы профессионального риска [101].

Среди возможных биологических факторов риска развития эндометриоза, рассматривалась его ассоциация с индексом массы тела [93, 126, 180].

В исследовании Moini A. et al. (2013), у инфертильных иранских женщин ИМТ показал обратную корреляцию с эндометриозом, у бесплодных женщин с ожирением был более низкий риск развития эндометриоза ($p < 0,001$) [126].

Метанализ, проведенный Yong L. et al. (2017), показал, что более высокий ИМТ связан с более низким риском эндометриоза [180].

Одним из возможных объяснений этого обратного отношения может быть тот факт, что ановуляторный и нерегулярный менструальный цикл, вторичный по отношению к высокоэстрогенному уровню у женщин с ожирением, может привести к снижению объема ретроградной менструации [126].

Среди изученных экзогенных факторов риска эндометриоза в некоторых исследованиях была рассмотрена роль курения табака и приема алкоголя [52, 139].

По данным метаанализа, проведенным Parazzini F. et al. (2013), выявлена связь между потреблением алкоголя и риском эндометриоза. Сводная оценка составила 1,24 (95% ДИ, 1,12-1,36) для любого (редкого, умеренного, регулярного) потребления алкоголя против женщин, не употребляющих алкоголь [139].

Результаты исследований влияния курения на эндометриоз противоречивы [178]. Так, в исследовании Chapron C. et al. (2010), сообщили, что курение не является независимым фактором риска эндометриоза у населения женщин с гистологически подтвержденным эндометриозом [63].

В метаанализе, проведенном Bravi F. et al. (2014), не удалось идентифицировать связь между курением табака и эндометриозом. Однако, учитывая возможные ограничения данного исследования, авторы сообщают о необходимости дальнейших исследований для более точной оценки взаимосвязи и потенциального эффекта курения при различных типах эндометриоза [52].

По данным современной литературы, эндометриоз рассматривается как сложный процесс, вызванный взаимодействием между собой несколькими факторами, в том числе генетическими [129].

В исследовании Moini A. et al. (2013), выявлено что, наличие семейной истории эндометриоза является независимым фактором риска, при этом, по данным авторов, положительная семейная история увеличила риск развития эндометриоза в 9,7 раза [126].

Эти данные согласуются с исследованиями, проведенными Matalliotakis I.M. et al. (2008) и Mamdouh H.M. et al. (2011), где так же полученные результаты свидетельствуют о том, что семейная история заболевания увеличивает риск развития эндометриоза [113, 129].

В другом исследовании было обнаружено, что дочери женщин с эндометриозом показали повышенный риск развития эндометриоза в 2,12 раза по сравнению с дочерьми женщин без эндометриоза. Несмотря на этот повышенный риск, дочери женщин с эндометриозом демонстрировали те же результаты беременности, что и дочери женщин без эндометриоза [74].

Ряд авторов, изучая семейный анамнез, выявили ассоциацию между некоторыми онкологическими процессами у родственников и повышенным риском развития эндометриоза [116, 117].

Данные исследования Matalliotakis I.M. et al. (2008), свидетельствуют о повышенном риске развития эндометриоза, связанным с семейной историей рака молочной железы среди женщин с данным заболеванием. Положительная семейная история рака молочной железы была обнаружена в (26,7%) 94/352 группе эндометриоза и в (5%) 9/180 контролей (ОШ = 6,9 (95% ДИ, 3,4-14,1), $p < 0,001$) [118].

В более позднем исследовании, была выявлена ассоциация между эндометриозом и семейным анамнезом рака яичников, толстой кишки и предстательной железы. Общий риск пациентов с эндометриозом и положительный семейный анамнез онкологического процесса составил 7,7 ((95% ДИ, 3,8-15,7), $p < 0,001$) [117].

В последнее время коморбидные заболевания, такие как миома матки, доброкачественные объемные образования яичников, рассматриваются как фактор риска эндометриоза [66].

Коморбидность лейомиомы может быть объяснена высокой распространенностью этого заболевания у женщин репродуктивного возраста. Недавнее ретроспективное исследование показало, что у 87,1% пациентов с основной проблемой симптоматических миом, которые жаловались на аномальное маточное кровотечение, также был поставлен диагноз подтвержденного гистологией эндометриоза [133].

По последним данным литературы, сообщается о частоте сопутствующих лейомиом и эндометриозе в пределах от 12% до 20% на основании двух ранее опубликованных исследований более 3600 пациентов и 605 участников соответственно [86, 168].

По данным исследования Melo A.S. et al. (2010), женщины с наружным генитальным эндометриозом ассоциированы с более высоким уровнем сывороточного липопротеина низкой плотности, что может способствовать повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с эндометриозом [107, 122].

Поскольку ретроградная менструация считается доминирующей теорией развития эндометриоза, возможна тесная связь между менструальными характеристиками и риском развития эндометриоза [93]

В настоящее время большинство исследований свидетельствуют о том, что, раннее менархе (<11 лет) увеличивает риск развития эндометриоза [45, 126, 150, 178].

Недавний метаанализ, проведенный Wei M. et al. (2016), показал, что длина менструального цикла меньше или равна 27 дням, может увеличить риск развития эндометриоза, тогда как продолжительность цикла больше или равная 29 дням может снизить риск заболевания [176].

Что касается объема менструальной кровопотери, то умеренное и тяжелое менструальное кровотечение у женщин с высокой частотой ассоциировано с наружным генитальным эндометриозом [126].

Наличие у женщин таких жалоб, как циклическая тазовая боль, дисменорея, диспареуния, отсутствие наступления беременности, может рассматриваться как фактор риска развития заболевания. Перечисленные жалобы являются патогномоничными для эндометриоза и их взаимосвязь с заболеванием подтверждается многочисленными исследованиями [11, 45, 78, 126].

Таким образом, выявление факторов риска эндометриоза будет способствовать разработке мер профилактики заболевания, а также новых способов прогнозирования и неинвазивной диагностики.

Многочисленные исследования продемонстрировали значительные экономические расходы, связанные с эндометриозом [165]. Более того, эндометриоз оказывает значительное социальное и психологическое воздействие на жизнь женщин в нескольких областях, включая качество жизни, интимные отношения, репродуктивные планы, образование, работу и эмоциональное благополучие [15, 73, 75].

Несмотря на то, что было определено несколько мер и / или инструментов для прогнозирования эндометриоза, не было создано ни одного эффективного метода, который был бы практичным для использования в качестве инструмента скрининга в клинической практике [2, 34, 165].

Ряд прогностических методов проводились в формате интервью и опирались на переменные лабораторных данных или физикального осмотра [82, 134].

Некоторые методы включают сложный математический подсчет и не могут быть представлены как эффективный скрининг пациентов [179].

Хорошую диагностическую точность продемонстрировал только метод, разработанный Fedele L. et al. (2007), на основе модифицированной версии анкеты Американской Урологической Ассоциации (AUASI) для предварительной хирургической диагностики эндометриоза мочевого пузыря. В частности, три

пункта, касающиеся обструктивных симптомов в стандарте AUASI, были заменены пунктами, специфичными для эндометриоза, предназначенными для оценки симптомов раздражения, особенно во время перименструального периода [83].

Существующие на основе симптомов инструменты для скрининга эндометриоза имеют ограниченную клиническую пользу и не подходят для работы, в основном из-за их длины, сложности оценки или неадекватной проверки [33, 165].

Таким образом, необходимо создание новых методов прогнозирования, основанных не только на клинических проявлениях эндометриоза, но и на основе оценки имеющихся факторов риска заболевания.

1.4 Современные подходы к лечению и профилактике эндометриоза

В настоящее время наиболее эффективным методом лечения признается комбинированная терапия с использованием хирургических методов удаления очагов эндометриоза с предоперационной и/или последующей медикаментозной терапией [9, 22, 40, 103].

Преимущества и недостатки каждого метода должны быть тщательно взвешены до начала лечения с учетом индивидуальных особенностей каждого клинического случая. Это позволит свести до минимума отрицательные результаты, и, напротив, максимально достичь положительных. До сих пор остается дискуссионным вопрос о критериях выбора самого эффективного препарата для применения в комбинированном лечении генитального эндометриоза, который был бы, в то же время, наиболее безопасным в каждом индивидуальном случае [3, 8, 112].

Медицинское руководство первой линии включает препараты, которые имеют благоприятный профиль безопасности и умеренную стоимость, хорошо переносятся пациентом и эффективны при лечении. Препараты второй линии

используются лишь, когда терапия КОК или диеногестом не эффективна [23, 182].

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК), которые включают этинилэстрадиол (ЕЕ) и различные прогестины, используются для лечения эндометриоза, в группе пациенток, не планирующих беременность [143, 182].

Непрерывная схема приема КОК снижает частоту рецидивов дисменореи после хирургической терапии по сравнению с контрацептивной схемой [132, 183].

Из прогестинов производные 19-нортестостерона имеют менее выраженный андрогенный эффект и предлагают лучшие профили безопасности [21, 42].

В рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) диеногест значительно уменьшает боль, связанную с эндометриозом, в той же мере, как и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов (GnRHа), как в начальной, так и послеоперационной терапии, но без отрицательного профиля побочных эффектов GnRHа [41, 42, 90, 163].

В исследованиях Tanmahasamut P. et al. (2012), а так же Imai A. et al. (2014), левоноргестрел, используемый во внутриматочной системе, после хирургического лечения, значительно уменьшал дисменорею, диспареунию и нециклическую боль в области таза по сравнению с выжидательной тактикой [100, 167].

Некоторые методы лечения направлены на создание гипоестрогенного состояния у женщин с эндометриозом [91].

К этой группе препаратов относятся: антагонисты и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов (GnRH-ant; GnRHа), синтетические андрогены и ингибиторы ароматазы. Лечение GnRHа снижает чувствительность организма к гонадотропинам. Это уменьшает боль и размер эндометриоидных гетеротопий по сравнению с плацебо [53, 112].

В многоцентровом РКИ, сравнивающим GnRHа с КОК, как этап послеоперационной терапии, обнаружено, что обе группы повышают показатели качества жизни [90].

Несмотря на то, что GnRHа доказали свою эффективность, они обладают серьезными побочными эффектами, в том числе снижают минеральную плотность

костной ткани, поэтому максимальная длительность терапии ограничивается 6-ю месяцами [112, 182].

Напротив, GnRH-ant ингибируют рецепторы гонадотропина, уменьшая дисменорею и диспареунию по сравнению с плацебо [81, 131].

Даназол- синтетический андроген, ингибирует выброс лютеинизирующего гормона, он также увеличивает уровень свободного тестостерона, вызывая нежелательные побочные эффекты, включая гирсутизм, изменения тембра голоса, увеличение массы тела и появление угревой сыпи. Даназол эффективно уменьшает боль в области таза по сравнению с плацебо и столь же эффективен, как и другие гормональные препараты, но многочисленные ограничения по побочным эффектам, ограничивают его применение [143, 182].

Что касается ингибиторов ароматазы, из-за серьезных побочных эффектов их следует назначать только женщинам, для которых другие методы лечения оказались неэффективными. Для селективных модуляторов рецепторов прогестерона (SPRM) требуется больше клинических испытаний, для оценки эффективности терапии и профиля безопасности. Для ингибиторов гистондеацетилазы на сегодняшний день доступно только два небольших экспериментальных исследования. Преимущества селективных модуляторов рецепторов эстрогенов (SERM) и иммуномодуляторов пока не продемонстрированы в крупных клинических испытаниях [91, 182].

До настоящего времени вопросы эффективного лечения наружного генитального эндометриоза остаются спорными. Однако большинство практикующих врачей едины во мнении, что оно должно быть комбинированным [6].

Хирургические вмешательства могут выполняться роботизировано, лапароскопически или в виде открытой (лапаротомической) операции [77].

Лапароскопия является «золотым» стандартом для диагностики и лечения эндометриоза, с чувствительностью 69% и специфичностью 83%, когда визуальные данные коррелируют с гистологическим диагнозом эндометриоза [71].

Лапароскопическая хирургия направлена на лечение структурных причин боли и субфертильности, связанных с эндометриозом, и восстановление нормальной анатомии путем уничтожения или удаления всех видимых эндометриотических поражений и восстановления поврежденных органов и других объектов [50].

Лапароскопическое удаление перитонеальных гетеротопий эндометриоза может быть достигнуто с помощью различных методов, включая иссечение очагов и их абляцию с использованием различной энергии (моно – и биполярная коагуляция, лазерная абляция (СО₂), аргонная абляция) [77].

Эндометриоидные кисты яичников были предметом многочисленных дискуссий в отношении соответствующего хирургического лечения, а именно: удаление или дренаж кисты. Кокрановский обзор показал, что лапароскопическое удаление стенки эндометриоидной кисты связано с уменьшением рецидива дисменореи, диспареунии и тазовой боли [77].

Исходя из имеющихся данных, лапароскопическая цистэктомия яичников является предпочтительным методом лечения, со значительно сниженным риском рецидива заболевания [71].

Достижение гемостаза после цистэктомии не показало отрицательного эффекта на овариальный резерв [154]. Эффекты биполярной электрокоагуляции по сравнению с наложением швов после лапароскопического удаления эндометриомы не имели существенной разницы по уровню АМГ, между двумя группами [166].

По последним данным литературы, пациенткам с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, у которых диагностируется эндометриоидная киста одного или обоих яичников, рекомендовано планирование беременности с использованием ВРТ (ЭКО), без предварительного хирургического лечения [71].

Хирургическое лечение тяжелых форм эндометриоза, с вовлечением в патологический процесс кишечника и мочевого пузыря, необходимо с позиции многодисциплинарного группового подхода с привлечением общих хирургов и урологов [77].

Комбинированные оральные контрацептивы и прогестины, подавляя овуляцию и уменьшая объем менструальной кровопотери или вовсе отменяя менструацию или теоретически могут снизить риск ретроградной менструации и имплантации клеток эндометрия в брюшину органов малого таза. Поэтому можно предположить, что долгосрочное использование этих препаратов можно использовать для профилактики развития наружного генитального эндометриоза [36, 172].

Кроме того, эндометриоз имеет тенденцию к рецидиву после хирургического лечения. В качестве примера, риск рецидива кисты после удаления эндометриомы яичников составляет ~ 10% в год в течение первых 5 лет [106]. Кроме того, из-за хирургического повреждения овариального резерва вероятность беременности после повторной операции по поводу рецидивирующего эндометриоза существенно снижается [71].

Большинство исследований продемонстрировали преимущества послеоперационного лечения КОК или прогестинами, по сравнению с отсутствием лечения, независимо от режима приема препаратов [10, 106, 160, 167].

Как следствие, послеоперационное лечение следует рассматривать в течение длительного периода времени, даже в течение многих лет или до планирования беременности, а не в течение нескольких месяцев [27, 32, 43, 124].

Мета-анализ, основанный на результатах трех когортных исследований и одного РКИ, продемонстрировал 8%-ный риск рецидива эндометриомы у долгосрочных «всегда» пользователей КОК по сравнению с 34%-ным риском у «никогда» пользователей КОК [173].

Еще три недавних когортных исследования подтвердили вышеуказанные результаты [72, 136, 137]. В частности, в течение 5-летнего периода наблюдения Ouchi N. et al. (2014), идентифицировали рецидивирующую эндометриому у 50% женщин, которые не применяли лечение после операции, тогда как рецидивы не выявлялись у женщин, которые использовали в непрерывном режиме КОК или диеногест [137]. Интересно, что Cucinella G. et al. (2013), не наблюдали

значительных различий в профилактическом эффекте КОК, содержащих три разных прогестина, а именно дезогестрел, гестоден и диеногест, тем самым подтверждая, что механизм, ответственный за предотвращение рецидива эндометриоза, заключается в ингибировании овуляции независимо от соединения, через которое этот эффект достигается [72].

Таким образом, в настоящее время вопрос о наиболее эффективном подходе к профилактике развития эндометриоза и снижению риска его рецидива после оперативного лечения остается дискуссионным. Однако, большинство исследователей склонны считать, что ведущими медикаментозными методами являются длительный прием КОК или прогестинов.

Резюме

Наружный генитальный эндометриоз остается актуальной проблемой современной гинекологии, поражая примерно 10% женщин репродуктивного возраста и до 50% infertильных женщин, а это каждая десятая женщина в практике акушера-гинеколога. Кроме того, НГЭ является одной из самых распространенных причин тазовой боли и отрицательно влияет на качество жизни женщины и ее социально- бытовую адаптацию.

Несмотря на наличие многочисленных противоречий в отношении механизмов, ответственных за патогенез и прогрессирование заболевания, установлено, что эндометриоз является эстрогензависимым заболеванием. Также установлено, что у женщин с НГЭ имеет место усиленный локальный синтез эстрадиола, как в эндометрии, так и в экстрагенитальных очагах эндометриоза, формируется толерантность к прогестерону. Большое количество исследований свидетельствуют о том, что факторы окружающей среды тесно связаны с развитием эндометриоза, в частности доказано влияние различных гормоноподобных ксенобиотиков как этиологического фактора развития и прогрессирования заболевания. Предполагается, что ксенобиотики могут блокировать или модулировать синтез, высвобождение, транспортировку,

метаболизм и связывание или элиминацию природных гормонов, а также способствовать образованию АТ к эндогенным стероидам, приводя к специфическим иммунным реакциям. Однако до настоящего времени не в полной мере установлены механизмы влияния эндо- и экзобиотиков на развитие эндометриоза. В связи с чем является актуальным изучение роли формирования АТ к стероидным гормонам и ксенобиотикам, в частности бензо[а]пирену, как маркеру ПАУ (наиболее распространенная группа ксенобиотиков, загрязняющих окружающую среду), в формировании НГЭ, что позволило бы расширить представления о патогенезе заболевания, а также выделить дополнительные факторы риска.

В настоящее время установлены некоторые клиничко-анамнестические факторы риска заболевания, такие, как дефицит массы тела, короткий менструальный цикл, ранее наступление менархе, а также наличие патогмоничных симптомов (синдром хронической тазовой боли, альгодисменорея, гиперполименорея, диспареуния, инфертильность). Однако до настоящего времени не разработано комплексной компьютерной программы прогнозирования заболевания, обладающей высокой чувствительностью и специфичностью.

Таким образом, оценка факторов риска НГЭ, включая определение уровня АТ к стероидным гормонам и бензо[а]пирену, с последующей разработкой комплексной компьютерной программы прогнозирования являются актуальными задачами, решение которых будет способствовать более дифференцированному подходу в формировании групп риска по развитию заболевания и применению профилактических мероприятий.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн и методология исследования

Исследование проводилось на базе гинекологического отделения Государственного автономного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Областной клинический перинатальный центр им. Л.А. Решетовой» (директор – д.м.н. Ликстанов М.И.) с 2016 по 2018 годы и одобрено Этическим Комитетом ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. Исследование проведено в 2 этапа (рисунок 2.1).

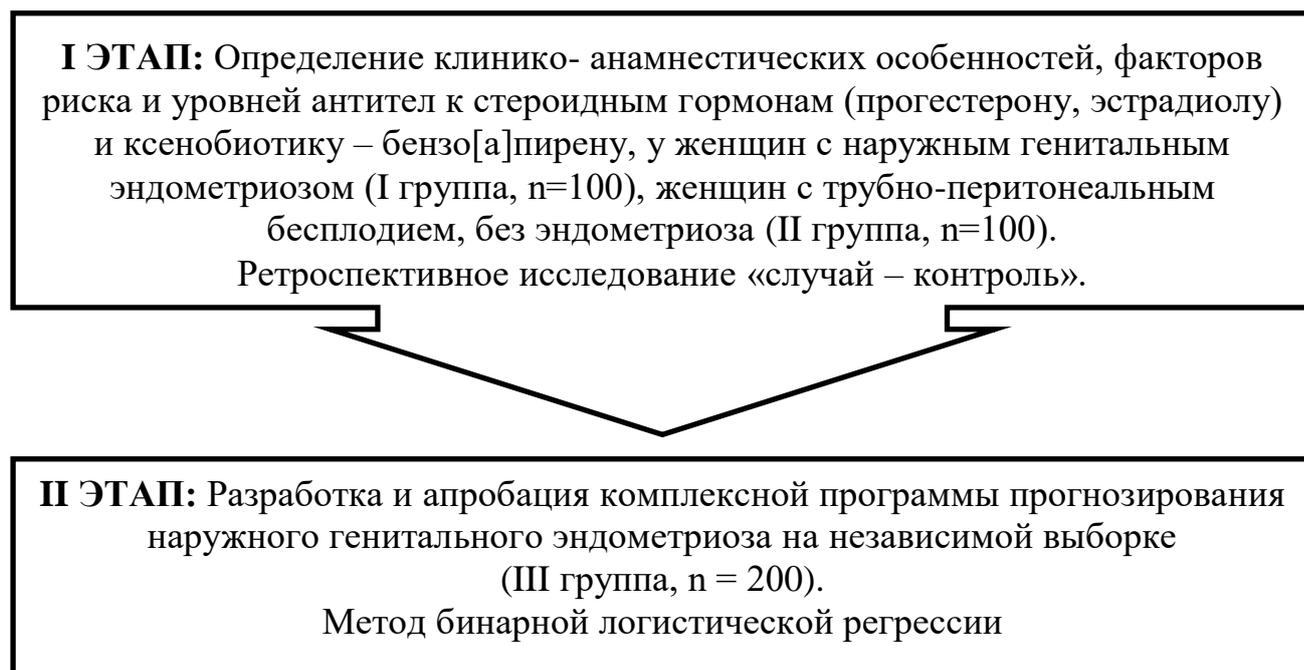


Рисунок 2.1 – Схема дизайна исследования

На **I этапе** работы с целью определения клиничко-анамнестических, гормональных, иммунологических особенностей и факторов риска наружного генитального эндометриоза методом целенаправленной выборки проведено ретроспективное исследование случай–контроль (2016–2018 годы). На данном этапе обследовано 100 женщин с диагностированным при помощи лапароскопической операции наружным генитальным эндометриозом (I группа) и 100 женщин, оперированных по поводу бесплодия трубно-перитонеального генеза, у которых во время операции очагов НГЭ выявлено не было (II группа). Произведена оценка уровней гормонов (ЭС, ПГ); АТ к ЭС, – ПГ и БП. Сыворотка крови была забрана у 200 женщин.

Критерии включения в I группу: репродуктивный возраст (18-45 лет); верифицированный интраоперационно диагноз НГЭ, подтвержденный гистологическим исследованием; добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из I группы: возраст моложе 18 и старше 45 лет; экстрагенитальный эндометриоз; психические заболевания; декомпенсация хронических соматических заболеваний; острые инфекционные заболевания или обострение их хронических форм; отказ от участия в исследовании.

Критерии включения во II группу: репродуктивный возраст (18-45 лет); отсутствие очагов НГЭ; бесплодие трубно-перитонеального генеза; добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из II группы: возраст моложе 18 и старше 45 лет, эндометриоз любой локализации; активный воспалительный процесс со стороны органов малого таза; наличие ИППП на момент исследования; психические заболевания; декомпенсация хронических соматических заболеваний; острые инфекционные заболевания или обострение их хронических форм; отказ от участия в исследовании.

На **II этапе** на основе полученной информационной базы разработана компьютерная программа прогнозирования наружного генитального эндометриоза с использованием бинарной логистической регрессии. Построена модель прогнозирования, основанная на клинико-анамнестических факторах и иммунологических маркерах. Информативность разработанной программы прогнозирования наружного генитального эндометриоза была оценена проспективно на независимой выборке из 200 женщин (III группа).

Критерии включения в III группу: репродуктивный возраст (18-45 лет); добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из III группы: возраст моложе 18 и старше 45 лет; психические заболевания; декомпенсация хронических соматических заболеваний; острые инфекционные заболевания или обострение их хронических форм; отказ от участия в исследовании.

2.2 Материалы исследования. Общая характеристика материала исследования

Общая характеристика пациенток I и II групп. Средний возраст в I группе составил $31,6 \pm 4,8$ лет, во II группе – $31,8 \pm 6,5$ лет ($p=0,853$).

Основные антропометрические показатели женщин I и II групп представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Основные антропометрические показатели

Показатель	I группа (n=100)		II группа (n=100)		P
	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	
Рост (см)	165,0	160,0-170,0	164,0	159,0-168,0	0,060
Масса тела (кг)	58,0	52,0-64,3	64,0	56,0-75,3	<0,001
ИМТ (кг/м ²)	20,9	19,2-22,8	24,2	21,1-27,3	<0,001

При изучении антропометрических показателей женщин исследуемых групп выявлено, что женщины с НГЭ имели статистически значимо меньшую массу тела, чем пациентки II группы. Что коррелируется со значением индекса массы тела (ИМТ). Медиана показателя ИМТ в I группе статистически значимо ниже.

Социальная характеристика женщин I и II групп представлена в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Социально-бытовой статус обследуемых женщин I и II групп.

Показатель	Группы женщин				χ^2	P	ОШ [95% ДИ]
	I (n=100)		II (n=100)				
	Абс.	%	Абс.	%			

Семейное положение							
Замужем	75	75,0	69	69,0	0,893	0,345	1,3[0,7-2,5]
Вне брака	25	25,0	31	31,0			0,7[0,4-1,3]
Образование							
Среднее	3	3,0	8	8,0	4,625	0,099	0,3[0,1-1,3]
Средне-специальное	28	28,0	36	36,0			0,7[0,4-1,2]
Высшее	69	69,0	56	56,0			1,7[0,9-3,1]
Место жительства							
Город	86	86,0	76	76,0	3,249	0,071	1,9[0,9-4,0]
Деревня/ поселок/ село	14	14,0	24	24,0			0,5[0,2-1,1]
Печное отопление							
Да	18	18,0	9,0	9,0	3,468	0,063	2,2[0,9-5,2]
Нет	82	82,0	91	91,0			
Социальный статус (трудовая занятость)							
Учащиеся	0	0	5	5,0	5,255	0,072	-
Трудоустроенные	90	90,0	84	84,0			1,7[0,7-3,9]
Безработные	10	10,0	11	11,0			0,9[0,4-2,2]
Место работы							
Офисное помещение	64	64,0	63	63,0	5,779	0,448	1,0[0,6-1,8]
Производственное помещение (легкая; пищевая пром.)	6	6,0	7	7,0			0,8[0,3-2,6]
Уличные условия	3	3,0	3	3,0			1,0[0,2-5,1]
Заводские	5	5,0	1	1,0			5,2[0,6-45,4]

условия (промышленные объекты)							
Медработники	9	9,0	5	5,0			1,8[0,6-5,8]
МВД/ военные	3	3,0	5	5,0			0,6[0,1-2,5]
Наличие вредных условий труда							
Да	16	16,0	10	10,0	1,592	0,207	1,7[0,7-3,9]
Нет	84	84,0	90	90,0			

При анализе социально-бытовых характеристик, таких как условия проживания, семейное положение, уровень образования, трудовая занятость и условия труда женщин в исследуемых группах не было выявлено статистически значимых различий.

Анализ вредных привычек у женщин в I и II группах отражен в таблице 2.3.

Таблица 2.3- Вредные привычки

Показатель	Группы женщин				χ^2	P	ОШ [95% ДИ]
	I (n=100)		II (n=100)				
	Абс.	%	Абс.	%			
Употребления алкоголя							
Нет	46	46,0	43	43,0	0,349	0,840	0,8[0,5-1,5]
Часто	0	0	0	0			-
Эпизодически	20	20,0	19	19,0			1,1[0,5-2,1]
Очень редко	34	34,0	38	38,0			0,8[0,4-1,5]
Курение							
Активное	27	27,0	8	8,0	12,502	<0,001	4,2[1,8-9,9]

Пассивное (наличие курящих лиц при совместном проживании)	47	47,0	22	22,0	13,829	<0,001	3,1[1,7-5,8]
---	----	------	----	------	--------	--------	--------------

При анализе вредных привычек выявлено, что пациенты I группы курят статистически значимо чаще, кроме того пациентки I группы, достоверно чаще являются пассивными курильщиками, проживая совместно с курящими родственниками ($p < 0,001$).

Таблица 2.4- Характеристики курения

Показатель	I группа (n=27)		II группа (n=8)		P
	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	
Длительность курения (лет)	6,0	5,0-8,0	9,5	7,3-10,5	0,105
Интенсивность курения (штук/сутки)	10,0	7,0-10,0	10,0	7,3-10,5	0,483

Характеристики курения такие, как интенсивность и длительность, в исследуемых группах, не имели статистически значимых различий (таблица 2.4).

Особенности наследственного анамнеза в отношении онкологических заболеваний, представлены в таблице 2.5.

Таблица 2.5- Отягощенная наследственность по онкологическим заболеваниям

Локализация	Группы женщин				χ^2	P	ОШ [95% ДИ]
	I (n=100)		II (n=100)				
	Абс.	%	Абс.	%			
Онкологические заболевания у родственников							

Пищевод	1	1,0	6	6,0	3,701	0,055	0,2[0,1-1,3]
Желудок	2	2,0	5	5,0	1,332	0,249	0,3[0,1-2,0]
Толстый кишечник	2	2,0	4	4,0	0,687	0,408	0,5[0,1-2,7]
Легкие	6	6,0	1	1,0	3,701	0,055	6,3[0,7-53,4]
Молочные железы	19	19,0	7	7,0	6,366	0,012	3,1[1,2-7,8]
Яичники	1	1,0	3	3,0	1,020	0,313	0,3[0,03-3,2]
Матка	0	0	2	2,0	2,020	0,156	-
Шейка матки	0	0	1	1,0	1,005	0,317	-
Мочевыделите льная система	1	1,0	6	6,0	3,701	0,055	0,2[0,1-1,3]

При изучении наследственности по онкологическим заболеваниям у родственников первой линии обследуемых пациенток, выявлено статистически значимое отличие в частоте встречаемости рака молочной железы среди родственниц женщин с НГЭ, по сравнению с группой контроля ($p=0,012$).

Особое внимание уделялось выяснению семейного анамнеза по наличию эндометриоза у ближайших родственников первой линии, женщин I и II групп. Семейный анамнез НГЭ представлен в таблице 2.6.

Таблица 2.6- Семейный анамнез НГЭ у обследованных женщин

Показатель	Группы женщин	χ^2	P	ОШ [95%
------------	---------------	----------	---	---------

	I (n=100)		II (n=100)				ДИ]
	Абс.	%	Абс.	%			
Эндометриоз у ближайших родственников							
Матери и/или сестры	16	16,0	5	5,0	6,438	0,011	3,6[1,2-10,3]

При анализе семейного анамнеза НГЭ, было обнаружено, что женщины I группы статистически значимо чаще имели родственников с диагностированным эндометриозом, по сравнению с группой контроля ($p=0,011$).

Особенности соматического анамнеза женщин I и II групп представлены в таблице 2.7.

Таблица 2.7- Частота экстрагенитальных заболеваний у обследованных женщин

Заболевание	Группы женщин				χ^2	P	ОШ [95% ДИ]
	I (n=100)		II (n=100)				
	Абс.	%	Абс.	%			
ССС	4	4,0	3	3,0	5,052	0,654	1,3[0,3- 6,2]
ЖКТ	18	18,0	14	14,0			1,3[0,6-2,9]
Эндокринной системы	6	6,0	9	9,0			0,6[0,2- 1,9]
Крови	7	7,0	7	7,0			1,0[0,3- 2,9]
ОДА	3	3,0	0	0			-

Респираторной системы	7	7,0	5	5,0			1,4[0,4- 4,6]
МВС	7	7,0	7	7,0			1,0[0,3- 2,9]
Нет соматических заболеваний	48	48,0	55	55,0			0,7[0,4- 1,3]

Структура соматических заболеваний в исследуемых группах статистически значимо не различались.

Основные характеристики менструального цикла (МЦ) у женщин I и II групп отражены в таблице 2.8.

Таблица 2.8- Основные характеристики МЦ у обследованных женщин

Показатель	I группа (n=100)		II группа (n=100)		P
	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	
Возраст менархе (лет)	12,0	12,0-13,0	13,0	12,0-14,0	<0,001
Длительность менструаций (дней)	5,0	4,8-7,0	5,0	4,0-5,0	0,033
Длительность МЦ (дней)	28,0	27,0-29,0	28,0	28,0-30,0	0,002

При изучении особенностей менструального цикла, было выявлено, что средний возраст менархе в I группе статистически значимо ниже, в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$). При этом длительность менструального кровотечения достоверно больше у женщин с НГЭ ($p = 0,033$), а продолжительность цикла статистически значимо больше у женщин II группы ($p = 0,002$). Регулярный менструальный цикл у 100% женщин с НГЭ, в группе сравнения у 96 % ($p = 0,121$).

Таблица 2.9- Характеристика менструаций у женщин в исследуемых группах

Показатель	Группы женщин				χ^2	P	ОШ [95% ДИ]
	I (n=100)		II (n=100)				
	Абс.	%	Абс.	%			
Обильность менструаций							
Обильные	27	27,0	13	13,0	8,671	0,013	2,5[1,2-5,1]
Умеренные	73	73,0	84	84,0			0,5[0,2- 1,0]
Скудные	0	0	3	3,0			-
Боли во время менструации							
Да	73	73,0	22	22,0	52,150	<0,001	9,6[5,0-18,3]
Нет	27	27,0	78	78,0			

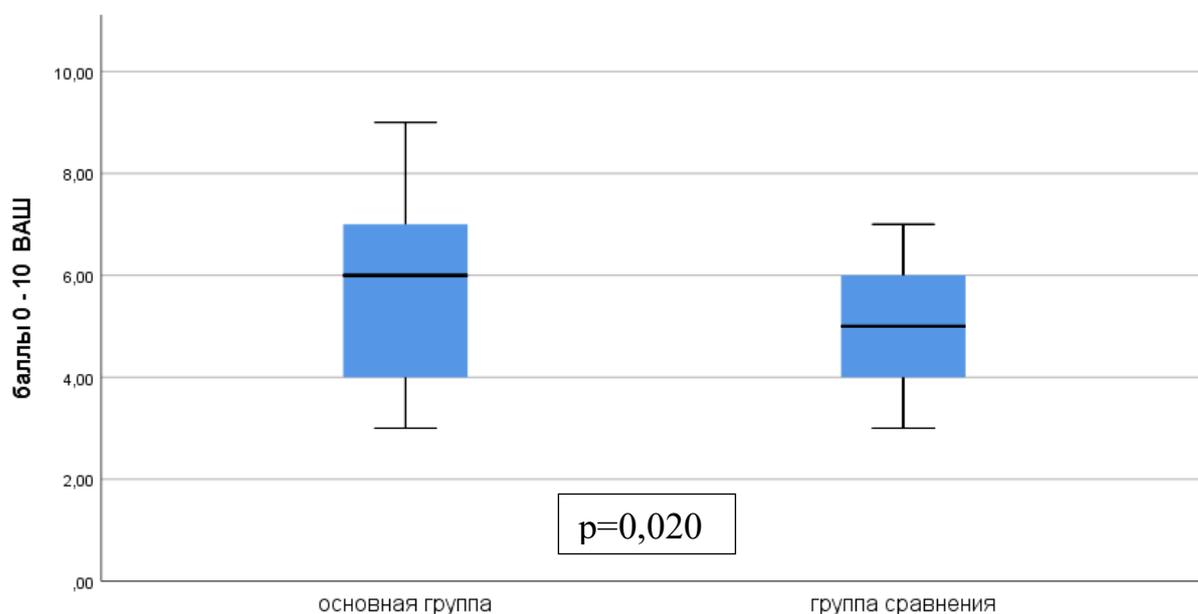


Рисунок 2.2- Интенсивность болевого синдрома во время менструаций в основной и контрольной группах

Пациентки I группы достоверно чаще отмечали наличие болезненных менструаций ($p < 0,001$) и выше интенсивность болевого синдрома ($p = 0,020$). Медиана интенсивности болевого синдрома во время менструаций у пациенток с НГЭ составила 6,0 баллов (интерквартильный размах 4,0-7,0), в группе сравнения 5,0 баллов (интерквартильный размах 4,0-5,8). Также у пациенток с НГЭ статистически значимо чаще менструации носили обильный характер ($p = 0,013$) (таблица 2.9; рисунок 2.1).

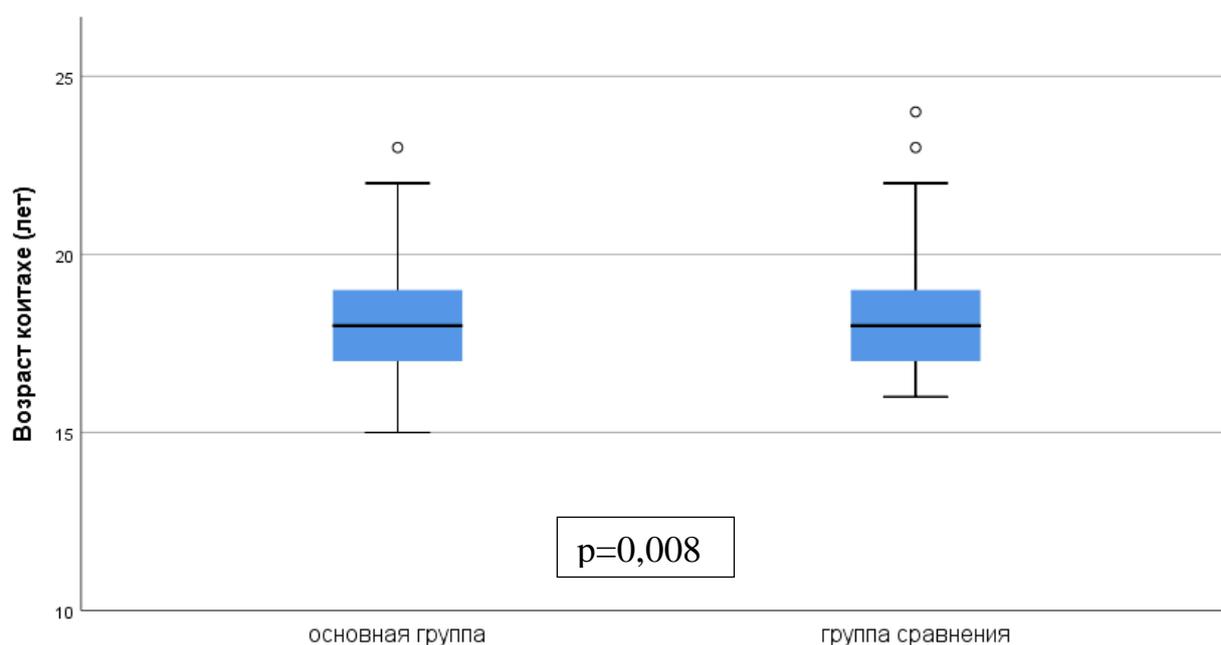


Рисунок 2.3- Возраст начала половой жизни

У пациенток I группы половой дебют отмечен в статистически значимо в более раннем возрасте, чем у женщин II группы ($p = 0,008$). В отношении начала половой жизни медиана в первой группе составила 18,0 лет (интерквартильный размах 17,0-19,0), в группе сравнения - 18,0 лет (интерквартильный размах 17,0-19,0).

Особенности акушерско-гинекологического анамнеза у женщин I и II групп представлены в таблицах 2.10.

Таблица 2.10 – Особенности акушерско–гинекологического анамнеза

Показатель	Группы женщин				χ^2	Р	ОШ [95% ДИ]
	I (n=100)		II (n=100)				
	Абс.	%	Абс.	%			
Повторно беременные	48	48,0	58	58,0	2,007	0,157	1,5[0,8-2,6]
Повторнородящие	29	60,0	36	62,0	0,030	0,862	0,9[0,4-2,0]
Аборт в анамнезе	20	42,0	28	48,0	0,463	0,496	0,7[0,3-1,6]
Самопроизвольные выкидыши в анамнезе	11	23,0	17	29,0	0,552	0,457	0,7[0,2-1,7]
Внематочная беременность в анамнезе	3	6,0	12	21,0	3,397*	0,065	0,2[0,1-0,9]

*Хи-квадрат с поправкой Йейтса

В процессе сбора акушерско-гинекологического анамнеза не было установлено достоверных различий между группами в количестве и исходах беременностей.

Таблица 2.11- Частота применения различных методов контрацепции

Метод контрацепции	Группы женщин				χ^2	Р	ОШ [95% ДИ]
	I (n=100)		II (n=100)				
	Абс.	%	Абс.	%			
Не использовали	45	45,0	79	79,0	25,969*	<0,001	0,2[0,1-0,4]
КОК	18	18,0	8	8,0			2,5[1,0-6,1]
Барьерные методы	28	28,0	12	12,0			2,8[1,3-6,0]
ППК	9	9,0	1	1,0			9,8[1,2-78,8]

*Хи-квадрат с поправкой Йейтса

Пациентки контрольной группы достоверно реже использовали контрацепцию ($p < 0,001$), в частности реже прибегали к барьерным методам контрацепции (таблиц 2.11).

Структура наличия гинекологических заболеваний в анамнезе пациенток исследуемых групп представлена в таблице 2.12.

Таблица 2.12- Структура гинекологических заболеваний

Показатель	Группы женщин				χ^2	P	ОШ [95% ДИ]
	I (n=100)		II (n=100)				
	Абс.	%	Абс.	%			
ВЗОМТ	14	14,0	33	33,0	10,04 0	0,002	0,3[0,1-0,7]
Миома матки	33	33,0	25	25,0	1,554	0,213	1,5[0,8-2,7]
Объемные образования яичников	19	19,0	17	17,0	0,136	0,713	1,1[0,5-2,3]
Полип эндометрия и/или цервикального канала	13	13,0	15	15,0	0,166	0,684	0,8[0,4-1,9]
Гиперплазия эндометрия	14	14,0	10	10,0	0,758	0,384	1,4[0,6-3,5]

Пациентки II группы достоверно чаще имели в анамнезе ВЗОМТ, по сравнению с пациентками I группы ($p = 0,002$). Структура других гинекологических заболеваний у исследуемых групп пациенток не имеет статистически значимых различий.

Анализ перенесенных операций на органах малого таза у исследуемых групп представлен в таблице 2.13.

Таблица 2.13- Структура перенесенных гинекологических операций
у женщин I и II групп

Показатель	Группы женщин				χ^2	P	ОШ [95% ДИ]
	I (n=100)		II (n=100)				
	Абс.	%	Абс.	%			
Удаление кисты яичника	11	11,0	6	6,0	1,029*	0,310	1,9[0,7-5,4]
Миомэктомия	8	8,0	5	5,0	0,329*	0,566	1,6[0,5-5,2]
ДЭК шейки матки	12	12,0	8	8,0	0,889	0,480	1,6[0,6-4,0]
Сальпингоэктомия	5	3,0	12	12,0	2,314*	0,128	0,4[0,1-1,1]
Сальпингостомия	2	2,0	4	4,0	0,687* *	0,683	0,5[0,1-2,7]
Полипэктомия	13	13,0	15	15,0	0,166	0,684	0,8[0,4-1,9]
МВА/выскабливание полости матки и цервикального канала	19	19,0	12	12,0	1,871	0,171	1,7[0,8-3,7]

*Хи-квадрат с поправкой Йейтса

**Точный критерий Фишера

При изучении структуры перенесенных гинекологических операций не выявлено статистически значимых различий у пациенток исследуемых групп.

Структура перенесенных в анамнезе ИППП, пациенток I и II групп, представлена в таблице 2.14.

Таблица 2.14- Структура перенесенных ИППП у женщин I и II групп

Показатель	Группы женщин				χ^2	P	ОШ [95% ДИ]
	I (n=100)		II (n=100)				
	Абс.	%	Абс.	%			

Хламидиоз	13	13,0	27	27,0	6,125	0,013	0,4[0,2-0,8]
Трихомониаз	8	8,0	16	16,0	3,030	0,082	0,4[0,2-1,1]
Гонорея	4	4,0	9	9,0	1,316 *	0,251	0,4[0,1-1,4]
Микоплазмоз	3	3,0	5	5,0	0,521 **	0,721	0,6[0,1-2,5]

*Хи-квадрат с поправкой Йейтса

**Точный критерий Фишера

Анализ структуры перенесенных ранее ИППП показал, что женщины контрольной группы статистически значимо чаще болели хламидийной инфекцией, в сравнении с пациентками основной группы ($p=0,013$).

Таким образом, пациентки с НГЭ в сравнении с женщинами контрольной группы имеют меньшую массу тела и средний показатель ИМТ; чаще являются как активными, так и пассивными курильщиками; имеют отягощенный семейный анамнез по поводу рака молочной железы и эндометриоза. Пациентки с НГЭ характеризуются ранним менархе, коротким МЦ, болезненными обильными менструациями, ранним половым дебютом.

2.3 Методы исследования

2.3.1 Методы клинического обследования

Для сбора информации проведено интервьюирование 200 женщин. Каждому участнику был присвоен индивидуальный порядковый номер. Всем пациенткам проводилось общеклиническое, антропометрическое и специальное гинекологическое исследования.

Клинико-anamнестические данные собраны с помощью специально разработанной для научного исследования анкеты, состоящей из 3 разделов:

1) Общая часть. Возраст, антропометрические данные, уровень образование, семейное положение, условия проживания, профессиональная деятельность и

наличие вредных условий труда, вредные привычки, наличия соматических заболеваний и семейный анамнез онкологических заболеваний у близких родственников.

2) Акушерско-гинекологический анамнез. В данный раздел были включены вопросы, касающиеся характера менструального цикла, половой жизни, используемых методов контрацепции, количества беременностей, родов, аборт и выкидышей. Отмечалось наличие в анамнезе гинекологических заболеваний, ИППП, оперативных вмешательств.

3) Специальная часть. В данный раздел были включены жалобы пациентов (болевого синдром, infertility, диспареуния, дисменорея, маточные кровотечения и т.д.), которые поспособствовали обращению за медицинской помощью. Время появления жалоб и временные интервалы между появлением жалоб, обращением к врачу и постановкой окончательного диагноза. Заданы вопросы относительно наличия эндометриоза у ближайших родственников, наличия эндометриоза в анамнезе и возможном объеме проведенного лечения (гормональная терапия, оперативное или комбинированное лечение).

Для оценки интенсивности болевого синдрома на всем протяжении менструального цикла (во время и вне менструации, овуляторные боли и во время полового акта), использовалась визуально-аналоговая шкала (ВАШ) (Рисунок 2.4).



Рисунок 2.4- Визуально-аналоговая шкала (ВАШ)

Пациенты устанавливали уровень переносимой боли на изображенной линии равной 10 см, 1 см = 1 балл (бальная шкала от 0 до 10 баллов). После чего прикладывалась линейка и фиксировался результат, где 0 – отсутствие болей, 1-3 слабая боль, 4-6 умеренная боль, 7-9 сильная боль, 10 – нестерпимые боли, которые с трудом купируются нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и приводят к социальной дезадаптации на момент приступа.

Всем пациенткам проведено оперативное лечение с использованием видеоэндоскопического оборудования.

Для оценки тяжести НГЭ и распространённости спаечного процесса была использована пересмотренная классификация американского общества фертильности R-AFS (таблица 2.15).

Таблица 2.15- Пересмотренная классификация американского общества фертильности R-AFS (1996)

Органы		Эндометриоз	Менее 1 см	1-3 см	Более 3 см
Брюшина		Поверхностный	1	2	4
		Глубокий	2	4	6
Яичники	Правый	Поверхностный	1	2	4
		Глубокий	4	16	20
	Левый	Поверхностный	1	2	4
		Глубокий	4	16	20
Облитерация позаднематочного пространства		Частичная	4		
		Полная	40		
Спайки			Менее 1/3	1/3-2/3	Более 2/3
Яичники	Правый	Рыхлые	1	2	4
		Плотные	4	8	16
	Левый	Рыхлые	1	2	4
		Плотные	4	8	16
Маточные трубы	Правая	Рыхлые	1	2	4
		Плотные	4*	8*	16
	Левая	Рыхлые	1	2	4
		Плотные	4*	8*	16

Примечание: * - если полностью запаян фимбриальный отдел трубы, то выставляется 16 баллов.

Она основана на подсчете количества гетеротопий, выраженных в баллах:

- стадия I (малые формы) - 1-5 баллов;
- стадия II (лёгкие формы) - 6-15 баллов;
- стадия III (умеренные формы) - 16-40 баллов;
- стадия IV (тяжёлые формы) - более 40 баллов.

После оперативного лечения анкеты пациентов были дополнены данными о ходе и объеме операции. Выставлен окончательный диагноз.

Полученные данные анкетирования заносились в единую компьютерную базу.

2.3.2 Эндоскопические методы

Лапароскопию проводили согласно общепринятой методике. Использовались лапароскопы фирмы «Karl Storz» (Германия). Операцию выполняли под эндотрахеальным наркозом.

В асептических условиях, под эндотрахеальным наркозом, в брюшную полость производилась установка иглы Вериша и последующее формирование карбоперитонеума углекислым газом до уровня 12 мм.рт.ст., после чего, в нижнем полюсе пупочного кольца устанавливался 10 мм троакар для оптической системы видеокамеры.

Под визуальным контролем производилась постановка двух троакаров для инструментов слева и справа в стандартных точках подвздошных областей, диаметром 5-6 мм. Дальнейшая подача углекислого газа и регуляция давления в брюшной полости поддерживалась автоматически при помощи инсуффлятора.

После введения лапароскопа в брюшную полость проводилась ревизия органов брюшной полости (толстого и тонкого кишечника, большого сальника, аппендикулярного отростка, печени) и общий осмотр органов малого таза.

Методика обследования органов малого таза и проводилась в соответствии с рекомендациями Mohamed A. Bedaiwy, (2013) (рисунок 2.5). Метод заключается в топографическом разделении таза на две срединные зоны (зона I и II) и две

парные (правая и левая) боковые зоны (зона III и IV). Зона I - это область между двумя круглыми связками от места их начала на матке до места их вхождение во внутренние паховые кольца. Зона II - это область между двумя крестцово-маточными связками от их начала по задней стенке матки до места их вплетения в крестец сзади. Зона III (парная) - это область между крестцово-маточной связкой (в латеральном направлении) маточной трубой и воронко-тазовой связкой с каждой стороны. Зона IV(парная) является треугольной областью, располагающаяся латерально от маточной трубы и воронко-тазовой связки и медиально от наружных подвздошных сосудов вплоть до круглой связки матки с каждой стороны.

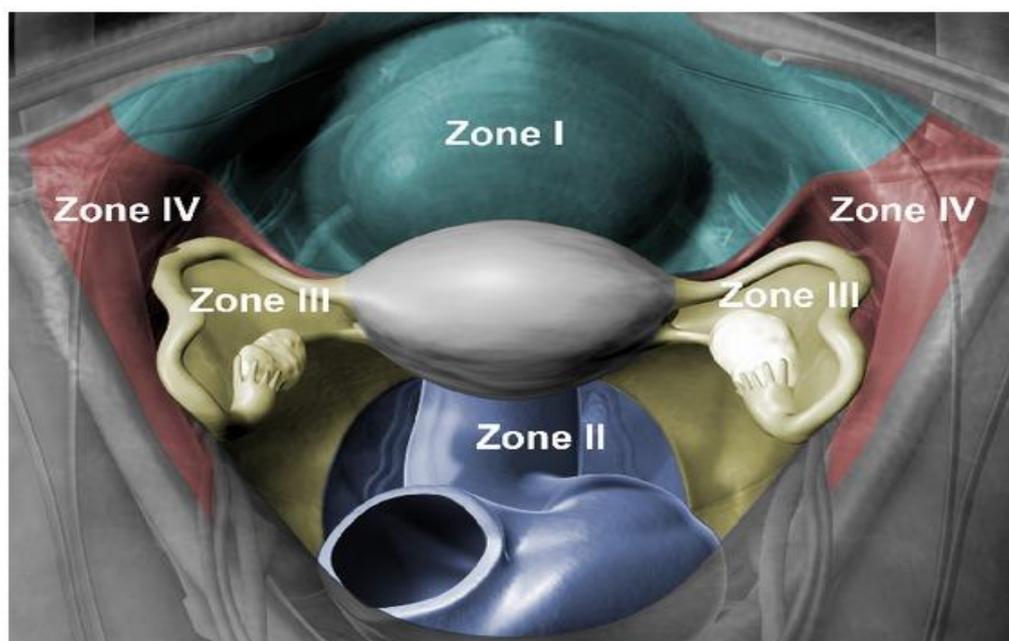


Рисунок 2.5- Стандартизация лапароскопического исследования органов малого таза (MohamedA. Bedaiwy, 2013)

После осмотра органов малого таза, выполняли оперативный прием в зависимости от выявленной патологии (разделение спаек, коагуляция и иссечение очагов эндометриоза, удаление эндометриоидных кист яичников, хромогидротубацию) с использованием эндоскопического оборудования.

Всем пациенткам проводилась биопсия эндометриоидных гетеротопий с последующей морфологической верификацией. Очаги эндометриоза классифицировались как классические («пепельные») и неклассические (Mettler L., 2018).

Классические очаги представлены в виде поверхностных поражений - черных, темно-коричневых или голубоватых складчатых очагов, узелков или небольших кист, содержащих «старую» кровь (рисунок 2.6 и 2.7).



Рисунок 2.6- Классические «пепельные» очаги эндометриоза

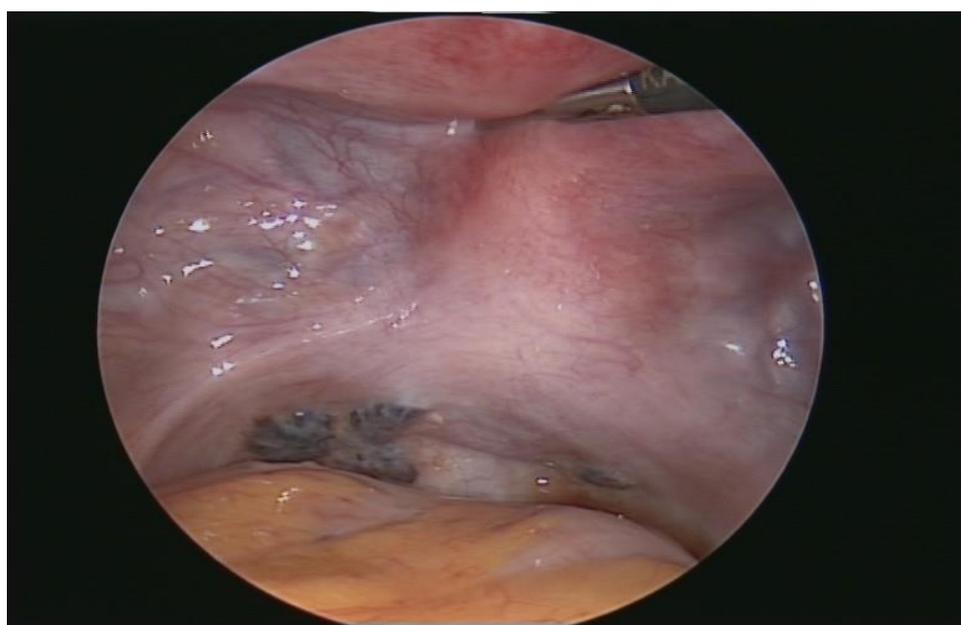


Рисунок 2.7- Классические «пепельные» очаги эндометриоза

Неклассические очаги представлены красными имплантатами (петехиальные, везикулярные, полиповидные) и/или везикулами с серозным содержимым, окруженные различной степенью фиброза (рисунок 2.8 и 2.9).

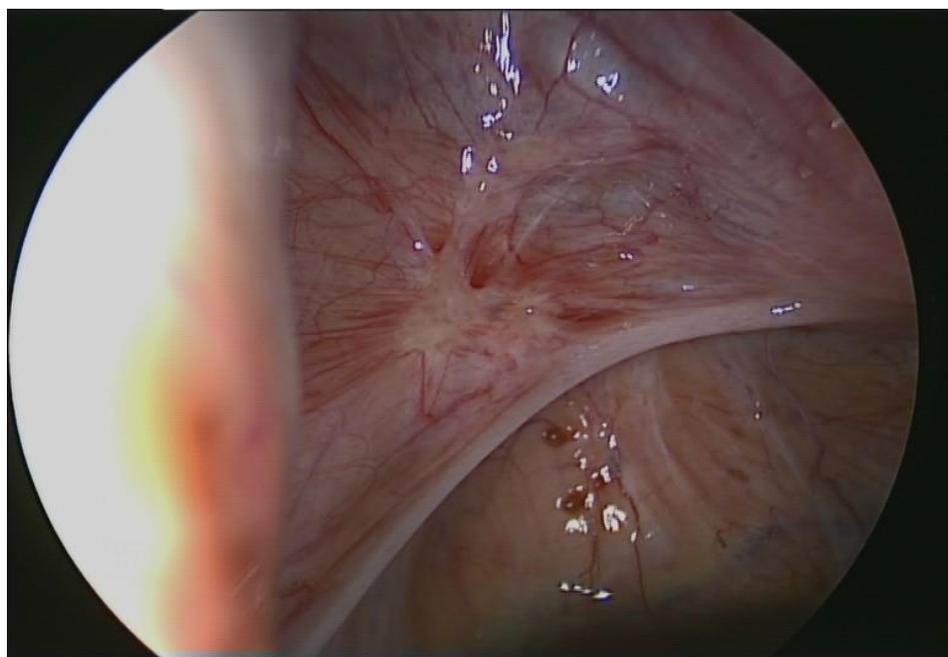


Рисунок 2.8- Неклассические очаги эндометриоза

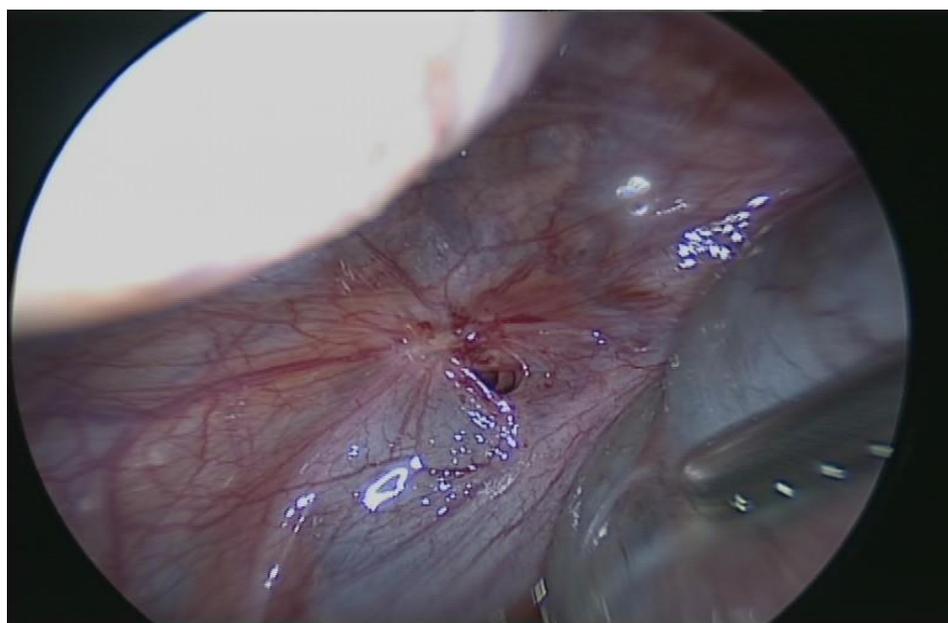


Рисунок 2.9- Неклассические очаги эндометриоза

2.3.3 Морфологические методы

Очаги эндометриоза, оболочки эндометриоидных кист подвергались микроскопическому исследованию (рисунок 2.10 и 2.11).

Основными этапами приготовления гистологического препарата являлись: взятие материала, фиксация объекта 10% формалином, дегидратация спиртами возрастающих концентраций, заливка в парафин, изготовление парафиновых блоков с тканью, резка на микротоме стальными ножами (толщина срезов 4-15 мкм), монтаж срезов на предметное стекло, депарафинизация в ксилоле, окрашивание гематоксилином и эозином, заключение окрашенных срезов в консервирующую среду под покровное стекло.

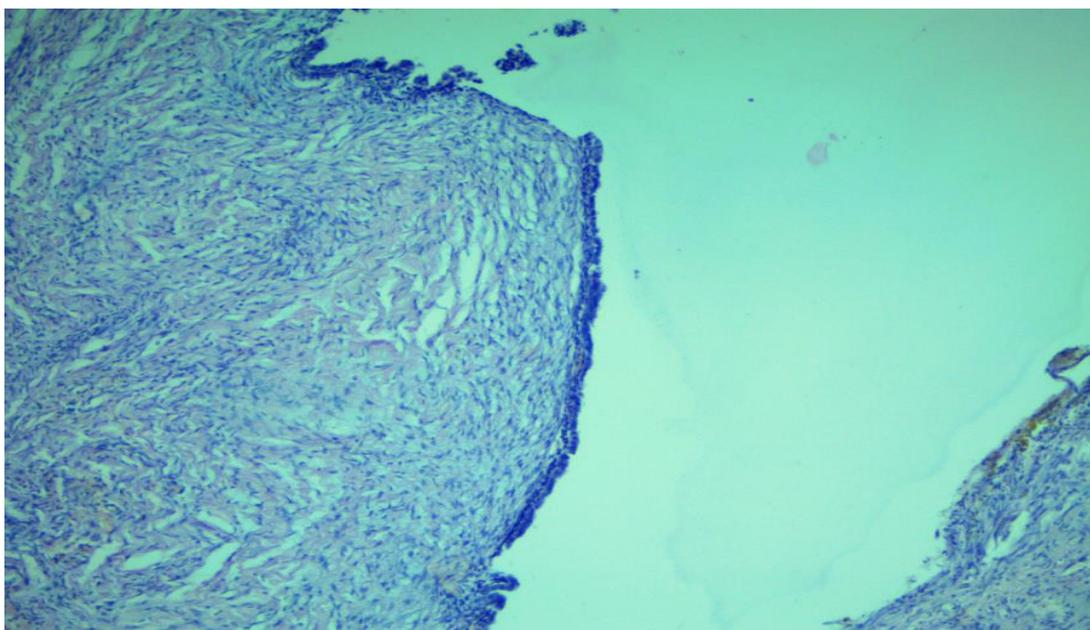


Рисунок 2.10- Стенка эндометриоидной кисты

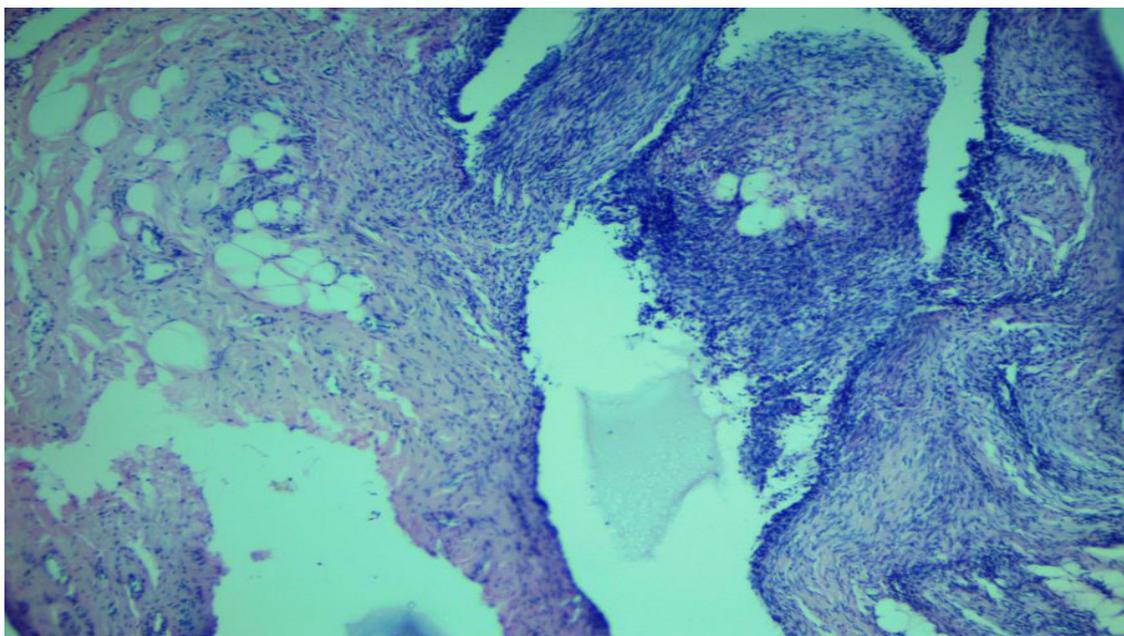


Рисунок 2.11- Очаг эндометриоза тазовой брюшины

Исследование проводилось на базе ГБУЗ «Кемеровское областное патологоанатомическое бюро» (руководитель – к. м. н. А.Ю. Бурого) (n=100).

2.3.4 Исследования гормонального статуса и иммунологических показателей

Перед проведением анестезиологического пособия производился забор венозной крови. Кровь забиралась на 2-5 день менструального цикла.

Забор крови осуществлялся согласно этическим стандартам в соответствии с Хельсинской декларацией 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003г. Все лица, включенные в исследование, дали информированное письменное согласие на участие.

Кровь забирали из периферической вены, затем с целью получения сыворотки проводилось центрифугирование на 2000 оборотах в течение шести минут. Сыворотку отбирали в аликвоты по 500 мкл., замораживали и хранили при -20°C в морозильных камерах (не более 3-х месяцев от забора крови).

Концентрацию эстрадиола (ЭС) и прогестерона (ПГ) определяли с помощью коммерческих наборов «ИммуноФА-Эстрадиол» и «ИммуноФА -Прогестерон» («ИммуноТех», г. Москва) согласно инструкции по применению. Принцип метода основан на конкуренции ЭС/ПГ из измеряемой пробы и ЭС/ПГ, меченного пероксидазой хрена, за центры связывания специфичных к ЭС/ПГ АТ, иммобилизованных на поверхности лунок полистиролового планшета. Количество связавшегося конъюгата выявляли с помощью субстрата 3,3',5,5'-тетраметилбензидина (ТМБ). Интенсивность окраски продуктов ферментативной реакции окисления субстрата обратно пропорциональна концентрации ЭС/ПГ, содержащегося в анализируемом образце.

Для определения уровня гормонов (ЭС и ПГ) в лунки иммунологического полистирольного планшета, сенсibilизированного АТ к гормону (ЭС/ПГ), вносили в дублях калибровочные пробы (по 25 мкл. при определении ЭС и 20 мкл. при определении ПГ), начиная с минимальной концентрации. Затем в остальные лунки планшета вносили в дублях контрольную и исследуемую сыворотки (25 мкл. при определении ЭС и 20 мкл. при определении ПГ). Далее в дублях в лунки вносили по 100 мкл. конъюгата ЭС/ПГ с пероксидазой хрена, перемешивали на шейкере в течение 2–3 минут и инкубировали при 37°C в течение 1 ч.

Конъюгаты гормонов вносили в лунки полистирольного планшета в той же последовательности, что и калибровочные пробы, контрольную сыворотку и исследуемые образцы. После инкубации с конъюгатом планшеты промывали 4 раза натрий-фосфатным буфером (PBS), содержащим Tween 20. После этого в лунки в дублях вносили по 100 мкл. субстратного буфера, содержащего ТМБ, инкубировали 10–15 минут, реакцию останавливали стоп-буфером, внося по 100 мкл. в каждую лунку.

Регистрацию оптической плотности проводили на фотометре («Пикон», Россия) при длине волны 450 нм. Были построены калибровочные графики зависимости оптической плотности от концентрации ЭС/ПГ в калибровочных пробах, рассчитывались средние арифметические значения показателей оптической плотности контрольной сыворотки и исследуемых образцов, затем по

калибровочному графику определяли концентрацию ЭС/ПГ. При построении калибровочного графика и определении содержания ЭС/ПГ в исследуемых образцах с помощью автоматического анализатора иммуноферментных реакций использовался кусочно–линейный метод аппроксимации.

Иммуноанализ IgA и IgG АТ к ЭС, ПГ и бензо [а]пирену (БП) проводили с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа (ИФА). В качестве антигена на полистирольные иммунологические планшеты были иммобилизованы конъюгаты БП, ЭС, ПГ с бычьим сывороточным альбумином (БСА) в концентрации 2 мкг/мл.

Конъюгат БП–БСА был получен по методу ФГБНУ ФИЦ УУХ СО РАН, Института экологии человека СО РАН, г. Кемерово [12].

Конъюгат ЭС–БСА был получен путем присоединения БСА к эстрадиолхинонам, полученным окислением ЭС солью Фреми.

Конъюгат ПГ–БСА был получен путем конъюгации гемиглутарата 21–гидроксипрогестерона и БСА карбодиимидным способом. Сенсibilизацию планшетов проводили при комнатной температуре в течение ночи.

Для оценки фонового связывания с белком в отдельные лунки вносили неконъюгированный БСА. Далее для блокировки свободных мест на пластике во все лунки вносили по 250 мкл. блокирующего раствора (натрий–фосфатный буфер PBS, содержащий 0,5% БСА и 0,05% Tween 20) и инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре.

Сыворотки крови разводили блокирующим раствором: для определения IgA– АТ к БП, ЭС, ПГ сыворотку разводили 1:20, IgG–АТ – 1:100. В лунки вносили по 100 мкл. разведенной сыворотки крови, инкубировали при 37 °С на шейкере в течение 1 ч.

Для проявления связавшихся Ig в лунки вносили по 100 мкл. конъюгата АТ кролика против Ig человека с пероксидазой хрена («Novex», США), инкубировали при 37°С на шейкере в течение 1 ч. После каждого этапа инкубации планшеты промывали 4–5 раз PBS, содержащим 0,05% Tween 20.

Регистрацию адсорбированных на планшете АТ проводили с помощью субстратного буфера, содержащего тетраметилбензидин («Био Тест Системы», Россия), на фотометре («Пикон», Россия) при длине волны 450 нм. Уровни АТ выражали в относительных единицах и вычисляли по отношению связывания АТ с конъюгатом X–БСА (за вычетом фонового связывания с БСА) к БСА по формуле № 2.1.

Формула № 2.1

$$\text{IgA (G)-X} = (\text{OD}_{\text{X-БСА}} - \text{OD}_{\text{БСА}}) / \text{OD}_{\text{БСА}}$$

где X= БП, ЭС, ПГ; $\text{OD}_{\text{X-БСА}}$ – связывание АТ с конъюгатом гаптен – БСА, $\text{OD}_{\text{БСА}}$ – связывание с БСА.

Таким образом, уровень АТ показывает, во сколько раз связывание с гаптенем (БП, ЭС, ПГ) превышает связывание с белком–носителем.

Исследование проводилось на базе лаборатории иммунохимии ФГБНУ ФИЦ УУХ СО РАН, Института экологии человека СО РАН, г. Кемерово (заведующая лабораторией иммунохимии, к. фарм.н. Е.Г. Поленок) (n=400).

2.3.5 Статистическая обработка данных

Для статистической обработки данных использовались пакеты прикладных программ Microsoft Office Excel 2013 (академическая лицензия Open License 62007606), IBM SPSS Statistics Base Campus Value Unit Licensev. 24 (лицензионный договор № 20160805-1 от 30.08.2016 с ЗАО «Predictive Solutions»).

Нормальность распределения признака оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова.

Качественные данные исследования представлялись с использованием абсолютных и относительных показателей (доли, %). При нормальном распределении для описания материала исследования использовались среднее значение (M) и стандартное отклонение (δ) признаков, при распределении

признака, отличного от нормального – медиана (Me) и интерквартильный размах (25–й и 75–й квартили).

Проверка статистической гипотезы о равенстве средних в двух независимых группах по количественным признакам, в случае распределения, отличного от нормального, проводилась с помощью непараметрического критерия Манна Уитни (Mann–Whitney U–test) при уровне значимости $p < 0,05$.

Для оценки статистической значимости качественных признаков использовали анализ таблиц сопряженности (четырёхпольная таблица) - критерий χ^2 Пирсона.

В случае, когда одно из ожидаемых значений составляет от 5 до 9, критерий χ^2 рассчитывался с поправкой Йейтса. При частотах меньше 5 применялся точный метод Фишера. При критическом уровне значимости $p < 0,05$, различия считались статистически значимыми. При использовании точного метода Фишера значение, полученное в ходе расчета критерия, соответствует точному значению уровня значимости p .

Для оценки эффекта воздействия каждого конкретного фактора на риск возникновения НГЭ применяли величину отношения шансов (ОШ).

Взаимосвязи между уровнями специфичных АТ к БП, –ЭС, –ПГ оценивали с помощью коэффициента корреляции рангов Спирмена ρ (при распределении признака, отличного от нормального). Значения коэффициента корреляции изменяются от -1 до 1 . Значения близкие к $1/-1$ характеризуются линейной зависимостью признаков друг от друга; значения, приближающиеся к нулю, характеризуются отсутствием связи между исследуемыми признаками. В зависимости от значения r классификация силы корреляции оценивалась: $|r| \leq 0,25$ – корреляция слабой силы; $0,25 < |r| < 0,75$ – корреляция умеренной силы; $|r| \geq 0,75$ – корреляция сильной силы. В зависимости от знака (+ или –) перед r связь была положительной или отрицательной. При положительном значении r связь прямая, при отрицательном – обратная. Определение доли вариабельности зависимости признаков друг от друга вычисляли с помощью доли объяснимой дисперсии по формуле $r^2 \times 100$ (%).

Для выявления пороговых значений уровней АТ (cut-off) был проведен ROC-анализ и рассчитаны величины AUC, характеризующие прогностическую значимость показателей.

Для создания компьютерной программы прогнозирования использовали бинарную логистическую регрессию. После выявления статистически значимых клиничко-анамнестических факторов, методом бинарной логистической регрессии рассчитывали вероятность наступления события (НГЭ) по формуле № 2.2.

Формула № 2.2

$$p=1/1+b^{-z}$$

где $z=b_1*x_1+b_2*x_2+\dots+b_n*x_n+a$

x_1 – значения независимых переменных;

b_1 – коэффициенты;

a – некоторая константа, в данном случае $a = \dots$

$z = \dots *b_1 + \dots *b_2 + \dots *b_3 + \dots *b_4 + \dots$

Значения p изменяется в пределах от 0 до 1, при $p < 0,5$ (0–0,4999) вероятность наступления события (НГЭ)– низкая; если $p \geq 0,5$ (0,5–1,0), то вероятность наступления события (НГЭ) составляет 99%.

Аналогичным способом, с использованием вышеописанных методов разработана комплексная модель прогнозирования НГЭ на основе наиболее значимых клиничко-анамнестических и иммунологических показателей. С помощью метода логистической регрессии рассчитана вероятность наступления события (НГЭ) по формуле № 2.3.

Формула № 2.3

$$p=1/1+b^{-z}$$

где $z=b_1*x_1+b_2*x_2+\dots+b_n*x_n+a$

x_1 – значения независимых переменных;

b_1 – коэффициенты;

a– константа, в данном случае a= ...

$z = \dots *b_1 + \dots *b_2 + \dots *b_3 + \dots *b_4 + \dots$

ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКИЕ, ГОРМОНАЛЬНЫЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОК С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

3.1 Клиническая характеристика пациенток с наружным генитальным эндометриозом

В рамках проведенного исследования было обследовано 100 пациенток, подвергшихся оперативному лечению на базе гинекологического отделения Государственного автономного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Областной клинический перинатальный центр им. Л.А. Решетовой».

У всех пациенток диагноз НГЭ установлен интраоперационно и подтвержден результатами гистологического исследования. Повторное оперативное вмешательство по поводу рецидива заболевания выполнено у 8,0% пациенток.

При анкетировании исследуемых женщин особое внимание уделялось оценке структуры и характера жалоб.

Жалобы на болевой синдром внизу живота, не связанный с менструальным кровотечением, предъявляли 72,0% женщин. Интенсивность болевого синдрома оценивалась с использованием ВАШ. Наличие слабых болей отметили 43,0% женщин с НГЭ. Жалобы на болевой синдром умеренной интенсивности предъявляли 50,0% исследуемых пациенток. Жалобы на сильные боли внизу живота вне менструаций отмечали 7,0% пациенток. Оценка 10 баллов (нестерпимые боли) по ВАШ в исследуемой группе женщин отсутствовала. Средний балл болевого синдрома по ВАШ составил $3,9 \pm 1,6$ баллов.

Другие распространенные жалобы пациенток были связаны с нарушением менструального цикла. Гиперполименореей отмечали 27,0% женщин с НГЭ. При

этом средняя продолжительность менструального кровотечения составила $7,2 \pm 0,7$ дней. Межменструальные мажущие кровянистые выделения встречались у 5,0% больных. Жалобы на перименструальные кровяные выделения из половых путей предъявляли 26,0% пациенток, до начала менструаций – 15,0%, после – 47,0%, до и после – 38,0%. Дисменорея выявлена у 73,0% женщин. Оценка интенсивности болевого синдрома во время менструаций также была выполнена с использованием ВАШ. Средний балл болевого синдрома по ВАШ составил $5,9 \pm 1,8$ баллов. Структура распределения пациенток относительно интенсивности боли во время менструального кровотечения представлена на рисунке 3.1.

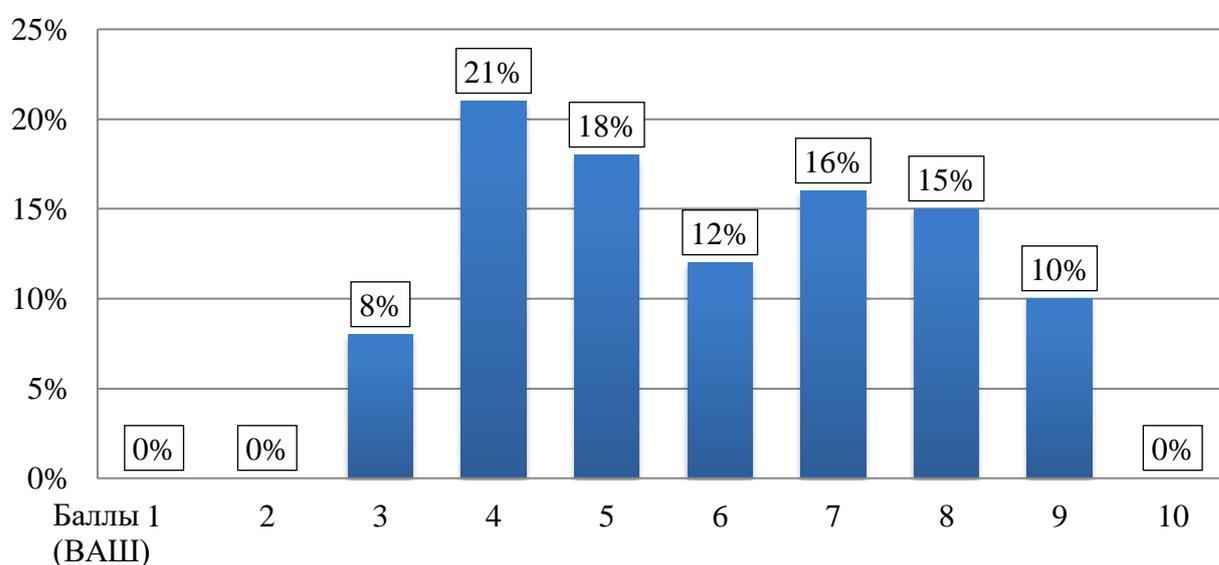


Рисунок 3.1- Частота и степень выраженности дисменореи у пациенток с НГЭ (оценка по ВАШ)

Одной из распространенных жалоб у женщин с НГЭ является наличие овуляторных болей. Боли в середине МЦ отмечали 17,0% исследуемых пациенток. Средний балл болевого синдрома по ВАШ составил $4,5 \pm 1,4$ баллов (рисунок 3.2).

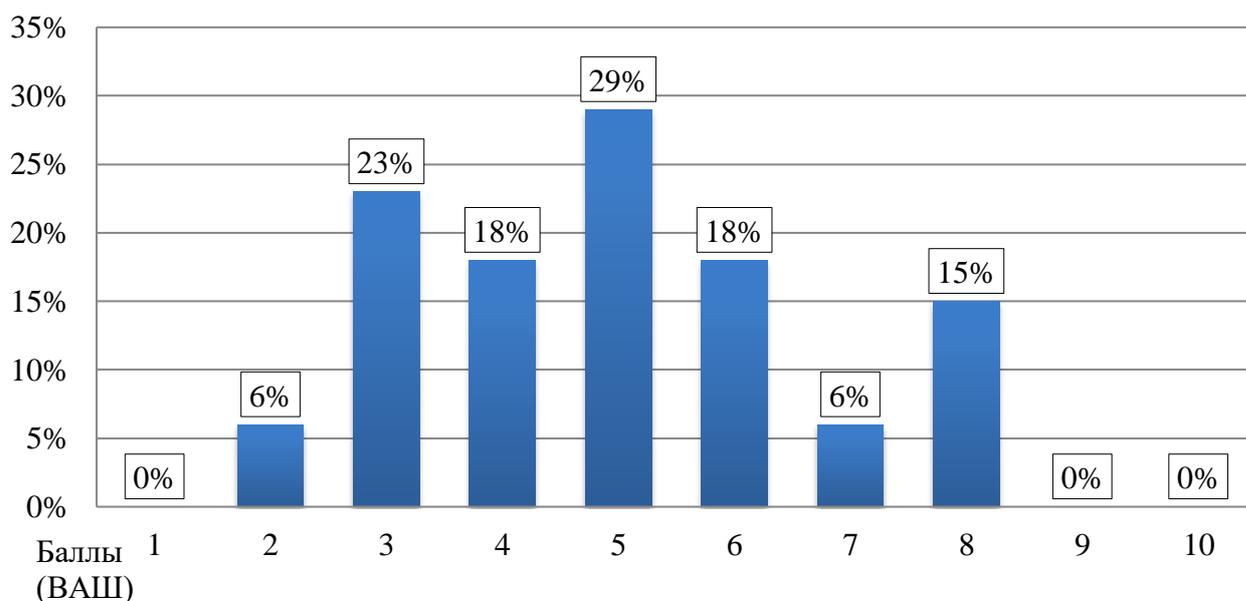


Рисунок 3.2- Частота и степень выраженности овуляторных болей у пациенток с НГЭ (оценка по ВАШ)

Важным клиническим симптомом НГЭ является диспареуния. Жалобы на диспареунию предъявляли 27,0% больных. Средний балл болевого синдрома по ВАШ составил $4,7 \pm 1,4$ баллов. На рисунке 3.3 представлена структура исследуемых пациенток с жалобами на болевые ощущения во время полового акта.

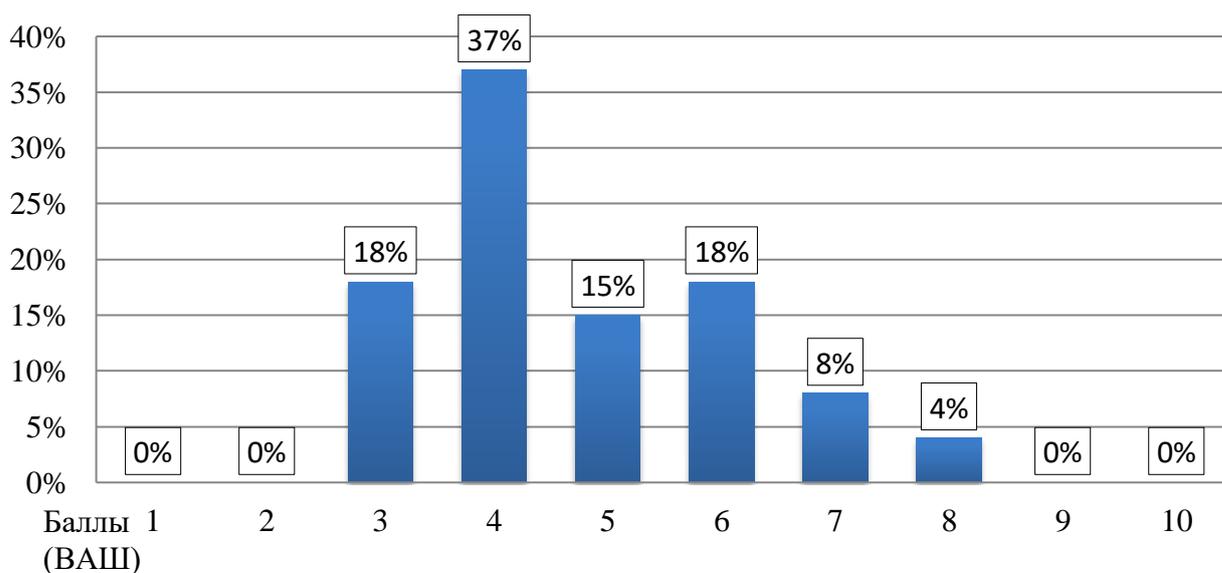


Рисунок 3.3- Частота и степень выраженности диспареунии у пациенток с НГЭ (оценка по ВАШ)

Помимо интенсивности болевого синдрома на протяжении всего менструального цикла у исследуемых женщин также выявлялось наличие иррадиации болевых ощущений в различные анатомические области. Иррадиацию боли отмечали 40,0% пациенток (рисунок 3.4).

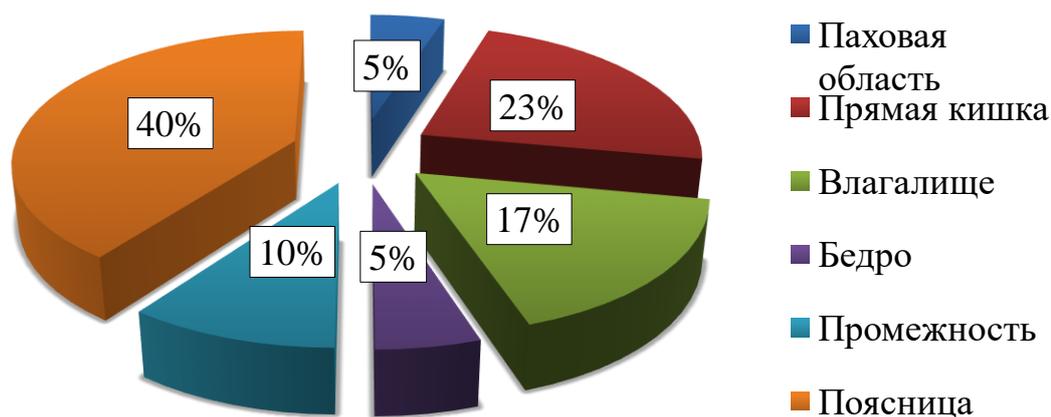


Рисунок 3.4- Иррадиация болей у пациенток с НГЭ

Наиболее часто иррадиация болей наблюдалась в поясничную область (40,0%), прямую кишку (23,0%), влагалище (17,0%).

Одним из основных клинических симптомов НГЭ является бесплодие. Жалобы на отсутствие наступления беременности как минимум в течение 1 года при регулярной половой жизни без контрацепции предъявляли 47,0% обследованных с НГЭ. Из них первичное бесплодие наблюдалось у 57,0% женщин, вторичное - у 43,0% пациенток. Длительность первичного бесплодия у женщин с НГЭ составила $4,8 \pm 2,5$ года, вторичного – $3,5 \pm 2,5$ года.

При анализе акушерско-гинекологического анамнеза было выявлено, что у 20,0% пациенток с НГЭ были беременности. У трех женщин в анамнезе было по 2 беременности. В 35,0% случаев беременность завершилась родами, в 30,0% - самопроизвольным выкидышем/неразвивающейся беременностью на ранних сроках, в 31,0% - медицинским абортom и в 4,0% - трубной беременностью.

Во время анкетирования были определены интервалы между временем появления первых симптомов заболевания, временем первого обращения за медицинской помощью и окончательной постановкой диагноза НГЭ.

Временной интервал от появления жалоб до обращения к врачу в среднем составил 2,0 года (25й квартиль=1,0 год, 75й квартиль=3,0 года). От первого обращения к врачу до установления диагноза - 1,5 года с интерквартильным размахом 1,0-3,0 года. Временной интервал от появления жалоб до установления диагноза составил 3,0 года с интерквартильным размахом 2,0-5,0 лет.

Всем пациенткам было произведено оперативное вмешательство лапароскопическим доступом.

Для оценки тяжести НГЭ и распространённости спаечного процесса была использована пересмотренная классификация американского общества фертильности R-AFS (1996г).

Структура стадий НГЭ у исследуемых пациенток представлена на рисунке 3.5.

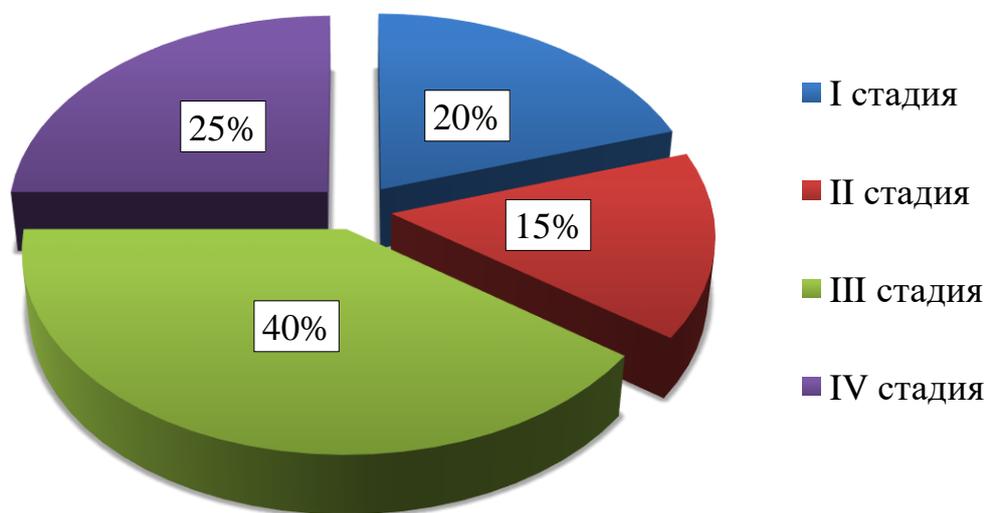


Рисунок 3.5- Стадии НГЭ у исследуемых женщин (R-AFS, 1996)

У обследованных женщин преобладали III (40,0%) и IV стадия (25,0%) эндометриоза.

Эндометриоидные гетеротопии обнаружены на тазовой брюшине в 99,0% случаях, на брюшине Дугласова пространства - у 33,0%, в области пузырно-маточной складки - у 16,0%, диффузно – у 71,0% пациенток.

Очаги эндометриоза в 75,0% случаев располагались на связочном аппарате матки, на крестцово-маточных связках - в 31,0% случаев, круглых связках матки - в 4,0%, широких маточных связках – в 22,0%, в 43,0% случаях выявлено сочетание нескольких областей.

Классические очаги эндометриоза были выявлены у 95,0% исследуемых женщин. Неклассические формы эндометриоидных гетеротопий у 12,0% пациенток.

Эндометриоидные кисты яичников обнаружены у 73,0% пациенток, односторонние - в 45,0% случаев, обоих яичников – в 28,0%.

Во время хирургического этапа у всех пациенток данной группы была выполнена ревизия органов малого таза и брюшной полости. Во время проведения оперативного лечения у 77,0% больных выявлен спаечный процесс органов малого таза (ОМТ).

При выявлении спаечного процесса – выполнялся адгезиолизис. Сальпингоовариолизис с двух сторон выполнен в 54,0% случаев, в 30,0% слева, в 16,0% справа. Утероколонолизис выполнялся в 18,0% случаев.

Эндометриоидные гетеротопии подвергались биполярной коагуляции или иссекались в пределах здоровых тканей эндоскопическими ножницами. Коагуляция очагов эндометриоза проводилась в 100,0% случаев. Иссечение очагов НГЭ выполнено у 66,0% пациенток.

При обнаружении кист яичников в 100,0% случаев выполнялась овариоцистэктомия в пределах здоровой ткани. Гемостаз достигался использованием щадящей биполярной коагуляции и последующим ушиванием ложа кисты яичника синтетическим рассасывающимся шовным материалом («Polysorb»).

Всем пациенткам при наличии маточных труб производилась хромогидротубация раствором индигокармина. Маточные трубы были свободно

проходимы у 96,0% женщин, у 3,0% – было выявлено нарушение проходимости маточных труб с одной стороны с формированием гидросальпинкса, у 1,0% - с двух сторон.

Во всех случаях нарушения проходимости маточных труб выполнена сальпингостомия.

Дополнительно, по поводу наличия миоматозных узлов, у 8,0% больных выполнена миомэктомия.

Дополнительно проведен корреляционный анализ в группе с НГЭ между стадиями эндометриоза, уровнем внеменструальных, менструальных болей и диспареурией по шкале ВАШ (таблица 3.1).

Таблица 3.1- Корреляционный анализ между стадиями и клиническими проявлениями эндометриоза.

Клинические симптомы (интенсивность боли по ВАШ)	коэффициент корреляции Спирмена/ р	Стадии эндометриоза (I, II, III, IV)
Внеменструальные боли	ρ	0,058
	ρ	0,631
Менструальные боли	ρ	0,181
	ρ	0,125
Диспареурия	ρ	0,180
	ρ	0,370

В результате корреляционного анализа статистически значимых связей между указанными выше признаками не выявлено.

Анализируя взаимосвязь между клиническими проявлениями НГЭ и стадиями заболевания было выявлено, что у 5,0% пациенток с тяжелыми формами эндометриоза (III, IV стадии) отсутствовали жалобы на болевой синдром (вне зависимости от фазы менструального цикла). Следовательно, отсутствие у пациенток клинических проявлений НГЭ (болевой синдром) не исключает наличия тяжелых форм заболевания.

Таким образом, пациентки с НГЭ, включенные в исследование, имели патогномичные жалобы, такие, как тазовые боли, в том числе связанные с

менструациями (первичная дисменорея), гипер- и полименорея, диспареуния, бесплодие. Эндометриоидные гетеротопии, у обследованных женщин, локализовались преимущественно на тазовой брюшине, связочном аппарате матки и яичниках с образованием эндометриоидных кист с преобладанием инфильтративных форм эндометриоза (III и IV стадии). Но при этом не было выявлено статистически значимых корреляционных связей между стадиями заболевания и клиническими проявлениями (интенсивностью болевого синдрома). Диагностика НГЭ с верификацией диагноза осуществлялась запоздало, в среднем через 3,0 года после появления симптомов заболевания.

3.2 Уровень антител к стероидным гормонам (прогестерону, эстрадиолу) и к химическому канцерогену - бензо[а]пирену, у женщин с наружным генитальным эндометриозом

Проведен анализ уровня эстрадиола, прогестерона и антител Ig классов А и G к данным гормонам и бензо[а]пирену у 100 пациенток I группы (женщины с гистологически верифицированным эндометриозом) и у 100 женщин II группы (женщины без эндометриоза).

Количественные данные уровней стероидных гормонов и антител Ig классов А и G к ЭС, ПГ и БП у женщин I и II групп представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2- Уровни IgA и IgG к ЭС, ПГ, БП и стероидных гормонов в исследуемых группах

Антитела (УЕ) / Гормоны (нмоль/л)	I группа (n=100)		II группа (n=100)		P
	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	
IgA-БП	6,0	3,9-7,5	3,9	2,5-5,5	<0,001
IgA-ЭС	5,1	3,3-7,5	3,4	2,6-4,9	<0,001
IgA-ПГ	4,9	2,8-7,3	3,5	2,1-5,3	<0,001

IgG-БП	9,8	5,8-14,3	6,1	3,2-8,3	<0,001
IgG-ЭС	9,2	5,8-13,0	6,1	3,9-8,4	<0,001
IgG-ПГ	8,3	4,5-12,7	4,7	2,8-6,9	<0,001
ЭС	491,8	274,4-643,8	518,2	277,4-739,2	0,349
ПГ	1,1	0,7 - 3,9	1,7	0,8-5,3	0,284

У женщин с НГЭ статистически значимо более высокие уровни АТ класса IgA и IgG к эстрадиолу, прогестерону и бензо[а]пирену, чем у пациенток контрольной группы ($p < 0,001$). При этом уровни стероидных гормонов в исследуемых группах не имели статистически значимых различий.

С помощью ROC-анализа определены критические значения – границы между нормой и патологией на основании полученных данных уровней антител к стероидным гормонам и бензо [а]пирену (таблица 3.3).

Таблица 3.3- Частота встречаемости низких (\leq) и высоких ($>$) уровней АТ к БП, ЭС и ПГ у женщин I и II групп

Антитела (УЕ)	I группа (n=100)		II группа (n=100)		$\chi^2 / (P)$	ОШ [95%ДИ]	AUC
	Абс.	%	Абс.	%			
IgA-БП ≤ 5	41	41,0	68	68,0	13,6 (<0,001)	0,3 [0,2-0,6]	0,72
IgA-БП > 5	59	59,0	32	32,0		3,1 [1,7-5,5]	
IgA-ЭС ≤ 5	49	49,0	76	76,0	14,4 (<0,001)	0,3 [0,2-0,6]	0,68
IgA-ЭС > 5	51	51,0	24	24,0		3,3 [1,8-6,0]	
IgA-ПГ ≤ 5	50	50,0	71	71,0	8,4 (0,004)	0,4 [0,2-0,7]	0,69
IgA-ПГ > 5	50	50,0	29	29,0		2,4 [1,4-4,4]	
IgG-БП ≤ 9	48	48,0	84	84,0	27,3 (<0,001)	0,2 [0,1-0,3]	0,74
IgG-БП > 9	52	52,0	16	16,0		5,7 [2,9-11,0]	
IgG-ЭС ≤ 9	47	47,0	80	80,0	22,1 (<0,001)	0,2 [0,1-0,4]	0,73
IgG-ЭС > 9	53	53,0	20	20,0		4,5 [2,4-8,5]	

IgG-ПГ ≤8	46	46,0	87	87,0	35,9 (<0,001)	0,1 [0,1-0,3]	0,77
IgG-ПГ >8	54	54,0	13	13,0		7,9 [3,9-15,9]	

Пороговые значения для АТ IgA-БП, -ЭС, -ПГ составили >5 УЕ, для АТ IgG-БП, -ЭС >9 УЕ, а для IgG-ПГ >8 УЕ.

Для выявленных пороговых значений уровней АТ к стероидным гормонам и БП рассчитаны величины AUC и ОШ. Значение AUC варьируется от 0,68 до 0,77, что является хорошим классификатором и имеет высокий прогностический потенциал, а величина ОШ от 2,4 до 7,9 свидетельствует о том, что повышенный уровень АТ класса IgA и IgG к ЭС, ПГ и БП – являются иммунологическими маркерами НГЭ.

Так как одним из выявленных факторов риска НГЭ является активное и пассивное курение, при этом сигаретный дым является источником гормонально подобных ксенобиотиков, в частности бензо[а]пирена, был произведен анализ уровней АТ к стероидным гормонам и БП и курящих и некурящих женщин I и II групп.

Сравнение уровней антител IgA и IgG к эстрадиолу, прогестерону и бензо[а]пирену у курящих и некурящих женщин с НГЭ представлено в таблице 3.4.

Таблица 3.4- Уровни АТ к ЭС, ПГ и БП у курящих и некурящих женщин I группы

Антитела (УЕ) / Гормоны (нмоль/л)	I группа курящие (n=27)		I группа некурящие (n=73)		P
	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	
IgA-БП	5,9	3,9-8,6	6	3,9-7,4	0,750
IgA-ЭС	6,1	3,2-8,3	5	3,3-7,1	0,576
IgA-ПГ	5,4	3,1-7,1	4,8	2,7-7,4	0,747

IgG-БП	11,6	6,1-14,9	9,4	5,8-14,3	0,715
IgG-ЭС	9,6	5,4-13,5	9,1	5,9-12,5	0,849
IgG-ПГ	7,9	4,5-11,7	8,6	4,5-12,8	0,616
ЭС	516,7	263,4-626,3	489,2	283,7-647,2	0,686
ПГ	1,8	0,7-4,0	0,9	0,7-3,8	0,286

Не выявлено статистически значимых различий в уровнях АТ к стероидным гормонам и бензо[а]пирену у курящих и некурящих женщин с наружным генитальным эндометриозом.

Анализ уровней АТ к ЭС, ПГ и БП у курящих и некурящих женщин в группе сравнения представлен в таблице 3.5.

Таблица 3.5- Уровни АТ к ЭС, ПГ и БП у курящих и некурящих женщин II группы

Антитела (УЕ) / Гормоны (нмоль/л)	II группа курящие (n=8)		II группа некурящие (n=92)		P
	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	
IgA-БП	4,5	3,3-5,9	3,8	2,4-5,5	0,337
IgA-ЭС	4,2	3-5,5	3,4	2,5-4,9	0,291
IgA-ПГ	3,6	2,4-5,7	3,5	2,0-5,3	0,652
IgG-БП	7,3	3,8-10,4	6,0	3,2-8,3	0,300
IgG-ЭС	6,3	5,3-8,3	6,0	3,7-8,4	0,461
IgG-ПГ	6,9	4-8,3	4,4	2,7-6,7	0,139
ЭС	754,0	221,8-878,8	516,7	277,4-719,7	0,735
ПГ	2,6	0,6-20,9	1,7	0,8-4,1	0,841

При анализе уровней АТ к ЭС, ПГ и БП у курящих и некурящих женщин в контрольной группе не выявлено статистически значимых различий.

Проведено сравнение уровней антител классов IgA и IgG к стероидным гормонам и бензо[а]пирену у курящих женщин I и II групп (таблица 3.6).

Таблица 3.6-Уровни АТ к ЭС, ПГ и БП у курящих женщин I и II групп

Антитела (УЕ) / Гормоны (нмоль/л)	I группа курящие (n=27)		II группа курящие (n=8)		P
	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	
IgA-БП	5,9	3,9-8,6	4,5	3,3-5,9	0,151
IgA-ЭС	6,1	3,2-8,3	4,25	3,0-5,5	0,289
IgA-ПГ	5,4	3,1-7,1	3,6	2,4-5,7	0,223
IgG-БП	11,6	6,1-14,9	7,3	3,8-10,4	0,169
IgG-ЭС	9,6	5,4-13,5	6,3	5,3-8,3	0,175
IgG-ПГ	7,9	4,5-11,7	6,9	4,0-8,3	0,421
ЭС	516,7	263,4-626,3	754,0	221,8-878,8	0,509
ПГ	1,79	0,7-4,0	2,6	0,6-20,9	0,915

Сравнительный анализ уровня антител к ЭС, ПГ и БП в исследуемых группах у курящих женщин не выявил статистически значимых различий.

Исследование уровней АТ к эстрадиолу, прогестерону и бензо[а]пирену у некурящих женщин в I и II групп представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7 -Уровни АТ к ЭС, ПГ и БП у некурящих женщин I и II групп

Антитела (УЕ) / Гормоны (нмоль/л)	I группа некурящие (n=73)		II группа некурящие (n=92)		P
	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	
IgA-БП	6,0	3,9-7,4	3,8	2,4-5,5	<0,001
IgA-ЭС	5,0	3,3-7,1	3,4	2,5-4,9	<0,001

IgA-ПГ	4,8	2,7-7,4	3,5	2,0-5,3	0,004
IgG-БП	9,4	5,8-14,3	6,0	3,2-8,3	<0,001
IgG-ЭС	9,1	5,9-12,5	6,0	3,7-8,4	<0,001
IgG-ПГ	8,6	4,5-12,8	4,4	2,7-6,7	<0,001
ЭС	489,2	283,7-647,2	516,7	277,4-719,7	0,359
ПГ	0,9	0,7-3,8	1,7	0,8-4,1	0,140

При исследовании уровней АТ к стероидным гормонам и ксенобиотику бензо[а]пирену у некурящих женщин с НГЭ статистически значимо выше уровни АТ классов IgA и IgG к ЭС, ПГ и БП в сравнении с некурящими пациентками II группы.

Произведен анализ уровней АТ IgA к ЭС, ПГ и БП в зависимости от стадии НГЭ (R-AFS) (таблица 3.8).

Таблица 3.8- Уровни АТ IgA к ЭС, ПГ и БП в зависимости от стадии НГЭ (R-AFS)

Показатель	IgA-БП (УЕ)		IgA-ЭС (УЕ)		IgA-ПГ (УЕ)	
	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅
I стадия (n=20)	6,6	3,9-7,4	6,1	4,2-7,6	4,8	3,6-6,3
II стадия (n=15)	5,0	3,4-6,6	4,1	2,5-6,6	3,0	2,1-5,8
III стадия (n=40)	6,0	3,9-7,9	4,6	3,5-7,9	5,4	2,6-7,7
IV стадия (n=25)	6,4	4,1-7,7	5,6	3,1-7,7	5,4	3,3-7,8
p (I - II)	0,24		0,12		0,08	
p (I - III)	0,66		0,49		0,91	
p (I - IV)	0,82		0,62		0,85	
p (II - III)	0,37		0,28		0,13	
p (II - IV)	0,43		0,29		0,13	
p (III - IV)	0,92		0,82		0,92	

Результаты проведенного исследования показали, что отсутствует статистически значимые различия уровней АТ IgA к ЭС, ПГ и БП в зависимости от стадии НГЭ, но при этом установлена тенденция к увеличению уровня IgA-ЭС.

Уровни АТ IgG к ЭС, ПГ и БП в зависимости от стадии НГЭ (R-AFS) представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9- Уровни АТ IgG к ЭС, ПГ и БП в зависимости от стадии НГЭ (R-AFS)

Показатель	IgG-БП (УЕ)		IgG-ЭС (УЕ)		IgG-ПГ (УЕ)	
	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅
I стадия (n=20)	9,2	5,8-13,4	9,0	5,6-14,9	7,4	4,3-11,7
II стадия (n=15)	8,0	5,7-12,3	8,0	4,3-9,2	5,3	4,1-8,3
III стадия (n=40)	10,3	6,4-15,8	9,4	6,8-13,1	8,9	5,4-13,4
IV стадия (n=25)	10,3	6,2-14,3	10,7	5,2-13,8	10,0	4,5-12,7
p (I- II)	0,71		0,16		0,93	
p (I - III)	0,41		0,90		0,47	
p (I - IV)	0,93		0,95		0,46	
p (II - III)	0,18		0,06		0,01	
p (II - IV)	0,50		0,09		0,04	
p (III - IV)	0,43		0,83		0,97	

Установлено статистически значимое увеличение уровня IgG-БП у пациенток с III стадией заболевания - медиана 8,9 (5,4-13,4) УЕ относительно II стадии – медиана 5,3 (4,1-8,3)УЕ, (p=0,01) и у пациенток с IV стадией - медиана 10,0 (4,5-12,7) УЕ относительно III стадии (p=0,04).

При III и IV стадиях НГЭ зарегистрирована тенденция к наличию более высоких уровней IgG-ЭС и IgG-БП, однако различия не были статистически значимы.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что иммунологическими особенностями НГЭ является повышенное содержание

антител классов IgA и IgG к эстрадиолу, прогестерону и бензо[а]пирену. Факторами риска наружного генитального эндометриоза можно считать наличие антител IgA-БП, -ЭС, -ПГ > 5 УЕ, АТ IgG-БП, -ЭС > 9 УЕ, IgG-ПГ > 8 УЕ.

3.3. Корреляционные взаимосвязи между содержанием эндо- и экзобиотиков и клиническими проявлениями эндометриоза и степенью распространения эндометриоза по шкале R-AFS

Проведен корреляционный анализ в группе с НГЭ между стадиями эндометриоза и уровнем антител, уровнем внеменструальных и менструальных болей по шкале ВАШ и уровнем антител.

Корреляционный анализ уровней АТ к ЭС, ПГ и БП в зависимости от стадий НГЭ и клинических проявлений (интенсивность болевого синдрома) представлен в таблице 3.10.

Таблица 3.10- Корреляционный анализ антител IgA и IgG к ЭС, ПГ и БП, клинических проявлений и стадий НГЭ

Антитела (УЕ)	Коэффициент корреляции Спирмена/ р	Стадия эндометриоза	Внеменструальные боли	Менструальные боли
IgA-БП	ρ	0,012	-0,196	-0,096
	р	0,908	0,098	0,417
IgA-ЭС	ρ	-0,013	-0,190	-0,091
	р	0,897	0,109	0,444
IgA-ПГ	ρ	0,064	-0,150	-0,123
	р	0,529	0,208	0,301
IgG-БП	ρ	0,018	-0,013	-0,001
	р	0,861	0,913	0,992
IgG-ЭС	ρ	0,052	-0,071	-0,031

	p	0,608	0,555	0,797
IgG-ПГ	ρ	0,150	0,035	0,017
	p	0,138	0,772	0,887

Корреляционный анализ антител IgA и IgG к ЭС, ПГ и БП, клинических проявлений и стадий НГЭ показал, что статистически значимых связей указанных выше признаков не выявлено.

Также проведен корреляционный анализ взаимосвязей антител у женщин с НГЭ (таблица 3.11).

Таблица 3.11- Корреляционный анализ антител IgA и IgG к ЭС, ПГ и БП в группе женщин с НГЭ

Антитела (УЕ)	ρ	IgA-БП	IgA-ЭС	IgA-ПГ	IgG-БП	IgG-ЭС	IgG-ЭС
	p						
IgA-БП	ρ	1,000	0,750**	0,582**	0,023	0,057	0,060
	p		p<0,001	p<0,001	0,817	0,574	0,556
IgA-ЭС	ρ	0,750**	1,000	0,667**	0,028	0,139	0,101
	p	p<0,001		p<0,001	0,779	0,168	0,315
IgA-ПГ	ρ	0,582**	0,667**	1,000	0,076	0,201*	0,342**
	p	p<0,001	p<0,001		0,454	0,045	p<0,001
IgG-БП	ρ	0,023	0,028	0,076	1,000	0,831**	0,640**
	p	0,817	0,779	0,454		p<0,001	p<0,001
IgG-ЭС	ρ	0,057	0,139	0,201*	0,831**	1,000	0,734**
	p	0,574	0,168	0,045	p<0,001		p<0,001
IgG-ПГ	ρ	0,060	0,101	0,342**	0,640**	0,734**	1,000
	p	0,556	0,315	p<0,001	p<0,001	p<0,001	

** – Корреляция значима на уровне p<0,001

* – Корреляция значима на уровне p<0,05

Установлена прямая умеренная статистически значимая связь между IgA-ПГ и IgA-БП ($\rho=0,582$, $p<0,001$), IgA-ПГ и IgA-ЭС ($\rho=0,667$, $p<0,001$), IgG-ПГ и IgG-БП ($\rho=0,640$, $p<0,001$), IgG-ПГ и IgG-ЭС ($\rho=0,734$, $p<0,001$), IgG-ПГ и IgA-ПГ ($\rho=0,342$, $p<0,001$).

Между IgG-ЭС и IgA-ПГ выявлена прямая слабая статистически значимая связь ($\rho=0,201$, $p=0,05$).

Корреляция уровней АТ IgA-ЭС и IgA-БП у женщин с НГЭ представлена на рисунке 3.6.

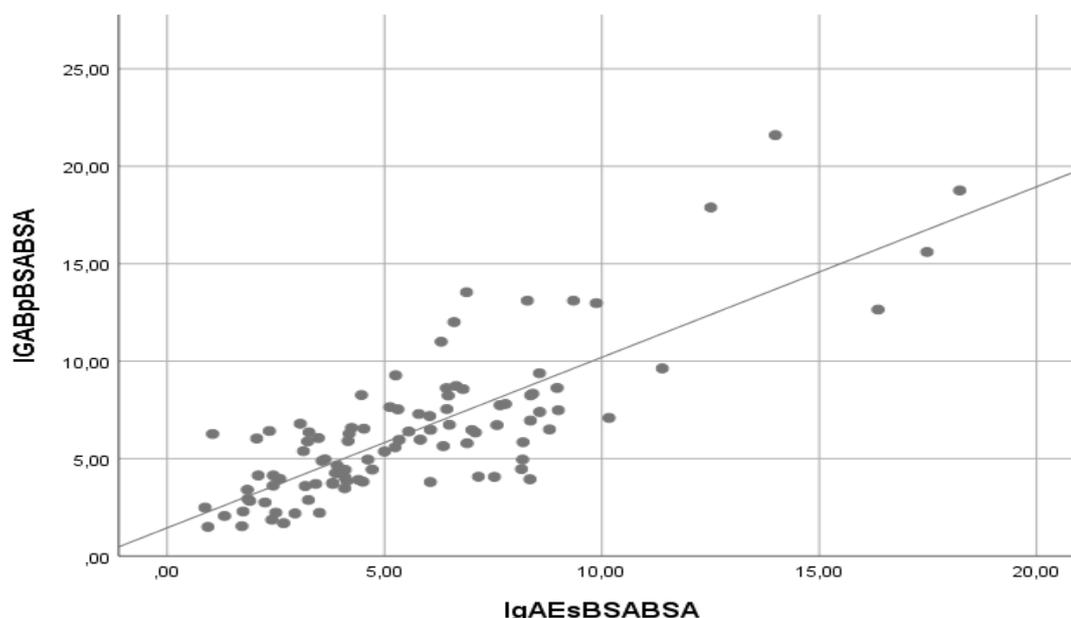


Рисунок 3.6- Корреляция IgA-ЭС/IgA-БП у женщин с НГЭ

Выявлена прямая сильная статистически значимая связь между IgA-ЭС и IgA-БП ($\rho=0,750$, $p<0,001$).

Корреляция уровней АТ IgG-ЭС и IgG-БП у женщин с НГЭ представлена на рисунке 3.7.

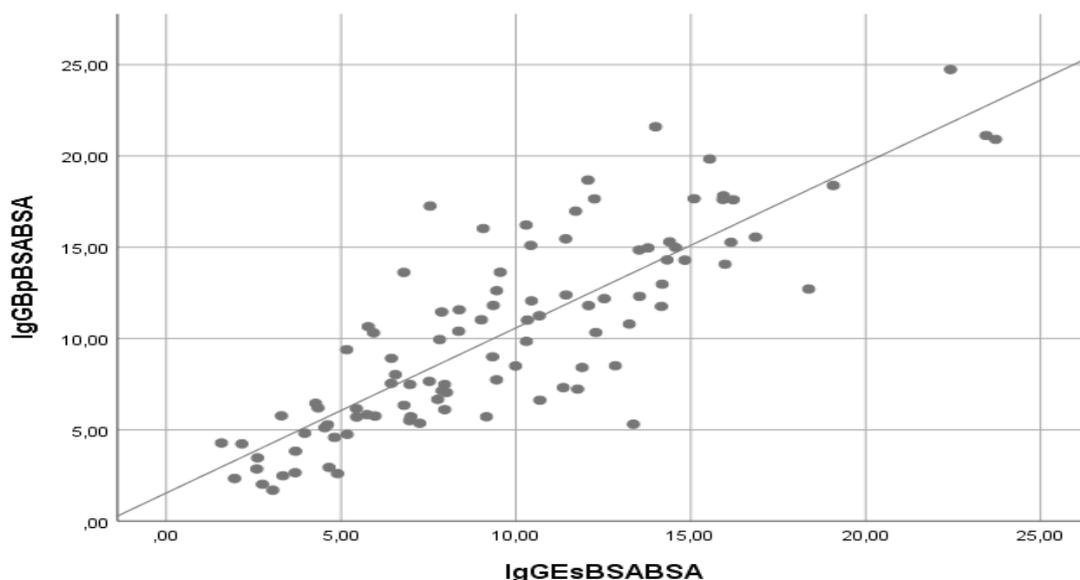


Рисунок 3.7- Корреляция IgG-ЭС/IgG-БП у женщин с НГЭ

Выявлена прямая сильная статистически значимая связь между IgG-ЭС и IgG-БП ($\rho=0,831$, $p<0,001$).

Проведен корреляционный анализ взаимосвязей антител у женщин II группы (таблица 3.12).

Таблица 3.12- Корреляционный анализ антител IgA и IgG к ЭС, ПГ и БП в группе здоровых женщин

Антитела (УЕ)	ρ	IgA-БП	IgA-ЭС	IgA-ПГ	IgG-БП	IgG-ЭС	IgG-ЭС
	p						
IgA-БП	ρ	1,000	0,743**	0,472**	0,151	0,072	0,067
	p		0,000	0,000	0,134	0,478	0,509
IgA-ЭС	ρ	0,743**	1,000	0,692**	0,146	0,198*	0,225*
	p	0,000		0,000	0,147	0,049	0,024
IgA-ПГ	ρ	0,472**	0,692**	1,000	0,009	0,067	0,227*
	p	0,000	0,000		0,930	0,506	0,023
IgG-БП	ρ	0,151	0,146	0,009	1,000	0,791**	0,690**
	p	0,134	0,147	0,930		0,000	0,000

IgG-ЭС	ρ	0,072	0,198*	0,067	0,791**	1,000	0,770**
	p	0,478	0,049	0,506	0,000		0,000
IgG-ПГ	ρ	0,067	0,225*	0,227*	0,690**	0,770**	1,000
	p	0,509	0,024	0,023	0,000	0,000	

** – Корреляция значима на уровне $p < 0,001$

* – Корреляция значима на уровне $p < 0,05$

Установлена прямая умеренная статистически значимая связь между IgA-ЭС и IgA-БП ($\rho=0,743$, $p < 0,001$), IgA-ПГ и IgA-ЭС ($\rho=0,692$, $p < 0,001$), IgA-ПГ и IgA-БП ($\rho=0,472$, $p < 0,001$), IgG-ПГ и IgG-БП ($\rho=0,690$, $p < 0,001$).

Между IgG-ЭС и IgA-ЭС выявлена прямая слабая статистически значимая связь ($\rho=0,198$, $p=0,049$), а также между IgG-ПГ и IgA-ЭС ($\rho=0,225$, $p=0,024$), IgG-ПГ и IgA-ПГ ($\rho=0,227$, $p=0,023$).

Корреляция уровней IgG-ЭС и IgG-БП у женщин II группы представлена на рисунке 3.8.

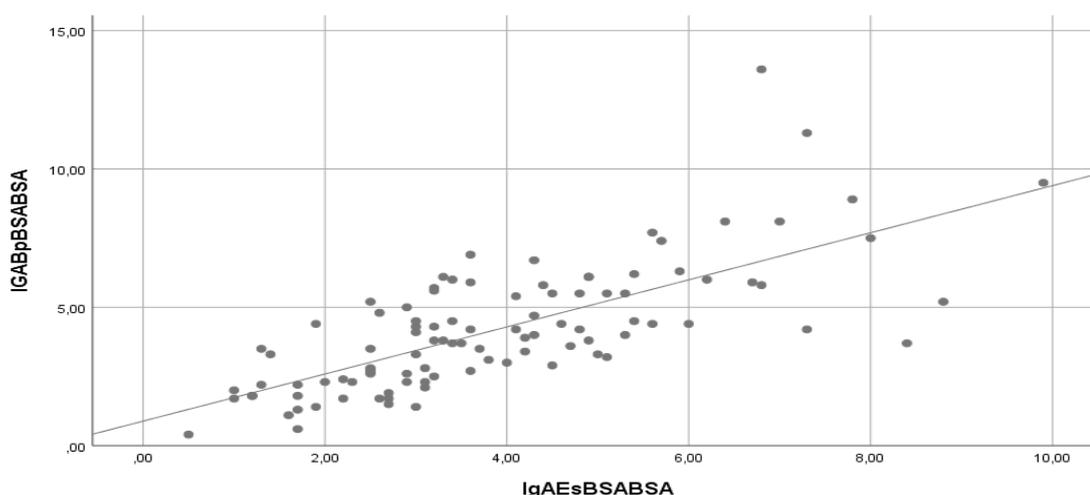


Рисунок 3.8- Корреляция IgG-ЭС/IgG-БП у женщин II группы

Выявлена прямая сильная статистически значимая связь между IgG-ЭС и IgG-БП ($\rho=0,791$, $p < 0,001$).

Корреляция уровней IgG-ЭС и IgG-ПП у женщин II группы представлена на рисунке 3.9.

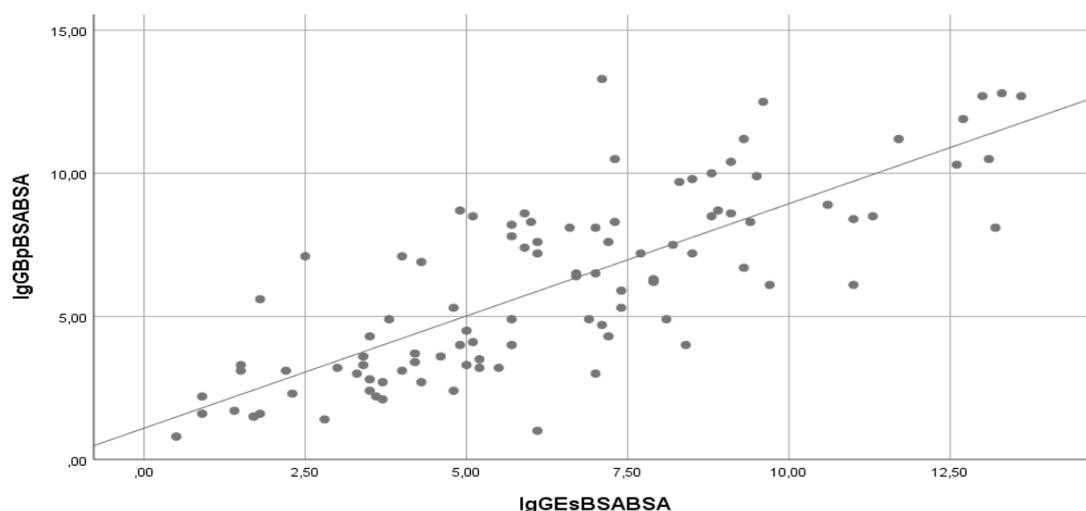


Рисунок 3.9- Корреляция IgG-ЭС/IgG-ПП у женщин II группы

Выявлена прямая сильная статистически значимая связь между IgG-ЭС и IgG-ПП ($\rho=0,770$, $p<0,001$).

Таким образом, в результате проведенного исследования, не выявлено статистически значимых корреляционных взаимосвязей между содержанием эндо- и экзобиотиков, клиническими проявлениями эндометриоза и степенью распространения эндометриоза. Обнаружены статистически значимые (сильные, умеренные и слабые) прямые корреляционные взаимосвязи между уровнями антител в исследуемых группах. У женщин с НГЭ выявлена прямая сильная статистически значимая связь IgA-ЭС/IgA-БП, IgG-ЭС/IgG-БП ($p<0,001$). У женщин контрольной группы выявлена прямая сильная статистически значимая связь IgG-ЭС/IgG-БП, IgG-ЭС/IgG-ПП ($p<0,001$).

ГЛАВА 4 ФАКТОРЫ РИСКА, КОМПЛЕКСНАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ПРОГРАММА ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА И НЕКОТОРЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЕЕ ВНЕДРЕНИЯ

4.1 Комплексная программа прогнозирования эндометриоза

На основе полученной информационной базы была разработана компьютерная программа с использованием метода логистической регрессии для выделения группы риска развития НГЭ. Вероятность наступления события (развития НГЭ) позволяет прогнозировать метод логистической регрессии в зависимости от значений имеющихся факторов. В результате анализа 83 факторов риска с помощью метода бинарной логистической регрессии были определены 5 наиболее значимых: активное и пассивное курение, ИМТ < 22 кг/м², возраст менархе < 13 лет, первичная дисменорея. Результаты бинарной логистической регрессии в рамках прогнозирования развитие НГЭ представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1- Основные результаты бинарной логистической регрессии, прогнозирующей развитие НГЭ

Показатель	B	Станд. ошибка	Вальд.	P
Курение	-1,731	0,583	8,799	0,003
Пассивное курение	-1,251	0,423	8,748	0,003
ИМТ <22 кг/м ²	-1,522	0,401	14,394	<0,001
Возраст менархе <13 лет	-1,396	0,398	12,338	<0,001
Первичная дисменорея	-2,439	0,407	35,955	<0,001
Константа	3,098	0,463	44,712	<0,001

Программа, основанная на определении клинико–анамнестических факторов «Клинико-анамнестический прогноз НГЭ», обладала чувствительностью - 85,7% и специфичностью - 79,8%.

С целью увеличения специфичности была разработана программа, включающая клинико-анамнестические и иммунологические факторы «Клинико-анамнестический и иммунологический прогноз НГЭ». В результате анализа

факторов риска с помощью метода бинарной логистической регрессии были определены 8 наиболее значимых: курение, пассивное курение, отягощенный наследственный анамнез по РМЖ, ИМТ < 22 кг/м², возраст менархе <13 лет, первичная дисменорея, IgG-БП > 8 УЕ и IgG-ПП > 9 УЕ. Результаты бинарной логистической регрессии в рамках прогнозирования развитие НГЭ представлены в таблице 4.2.

Таблица 4.2- Основные результаты бинарной логистической регрессии, прогнозирующей развитие НГЭ

Показатель	В	Станд. ошибка	Вальд.	Р
Курение	-1,664	0,655	6,449	0,011
Пассивное курение	-1,615	0,508	10,130	0,001
Наследственный анамнез РМЖ	-1,723	0,740	5,423	0,020
ИМТ < 22 кг/м ²	-1,659	0,479	12,021	0,001
Возраст менархе < 13 лет	-1,415	0,446	10,054	0,002
Первичная дисменорея	-2,477	0,483	26,308	<0,001
IgG-БП > 8УЕ	-1,374	0,584	5,536	0,019
IgG-ПП > 9УЕ	-1,670	0,562	8,838	0,003
Константа	4,398	0,650	45,859	<0,001

Программа, основанная на определении клинико–анамнестических факторов и иммунологических маркеров «Клинико-анамнестический и иммунологический прогноз НГЭ», обладала чувствительностью - 82,0% и специфичностью - 82,0%.

Диалоговые окна программы прогнозирования НГЭ «Клинико-анамнестический прогноз НГЭ» на основе совокупности клинико–анамнестических факторов представлены на рисунке 4.1.

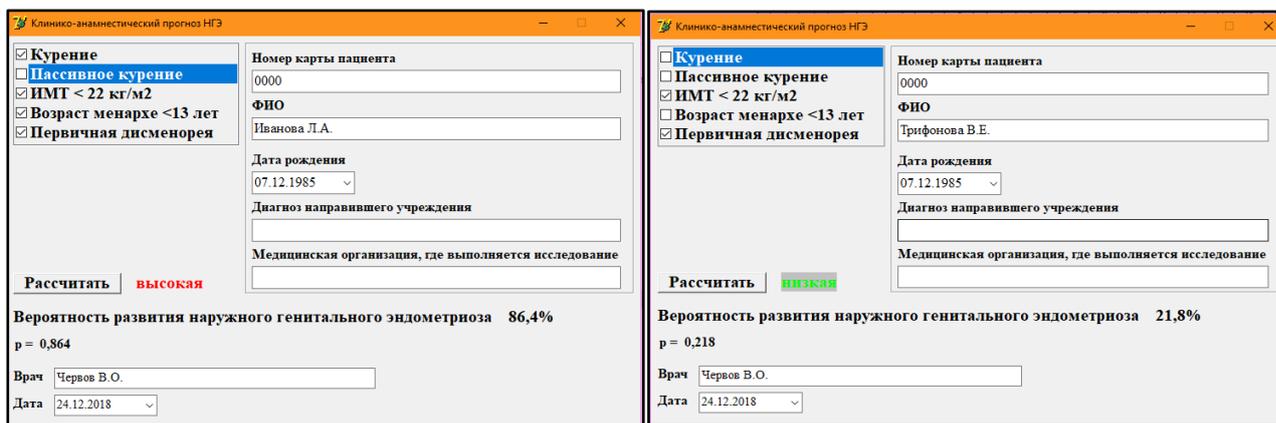


Рисунок 4.1- Диалоговые окна компьютерной программы «Клинико – анамнестический прогноз НГЭ»

Диалоговые окна программы прогнозирования НГЭ на основе совокупности клинико-анамнестических и иммунологических факторов «Клинико-анамнестический и иммунологический прогноз НГЭ» представлены на рисунке 4.2.

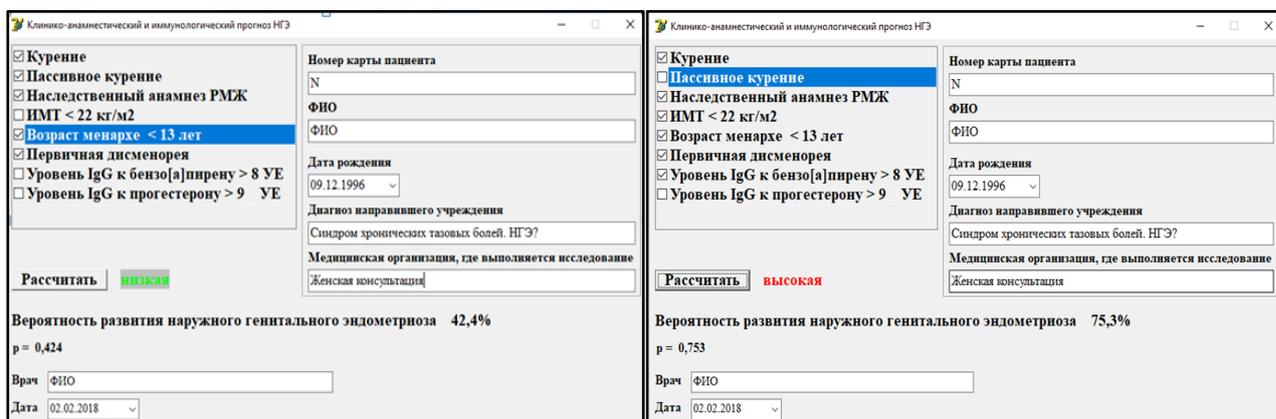


Рисунок 4.2- Диалоговые окна компьютерной программы «Клинико – анамнестический и иммунологический прогноз НГЭ»

Таким образом, разработанная программа прогнозирования развития НГЭ «Клинико-анамнестический и иммунологический прогноз НГЭ», основанная на определении клинико-анамнестических факторов и иммунологических маркеров наружного генитального эндометриоза, обладает высокой чувствительностью - 82,0% и специфичностью - 82,0%.

4.2 Сравнительная оценка информативности клинико-анамнестических факторов, иммунологических маркеров в диагностике и прогнозировании эндометриоза

На основании определения клинико-анамнестических факторов, иммунологических маркеров и компьютерной программы прогнозирования, проведен сравнительный анализ их информативности.

Программа «Клинико-анамнестический прогноз НГЭ», основанная на определении клинико-анамнестических факторов, обладала высокой чувствительностью (85,7%) и специфичностью (79,8%). Сравнительная оценка каждого фактора программы приведена на рисунке 4.3.

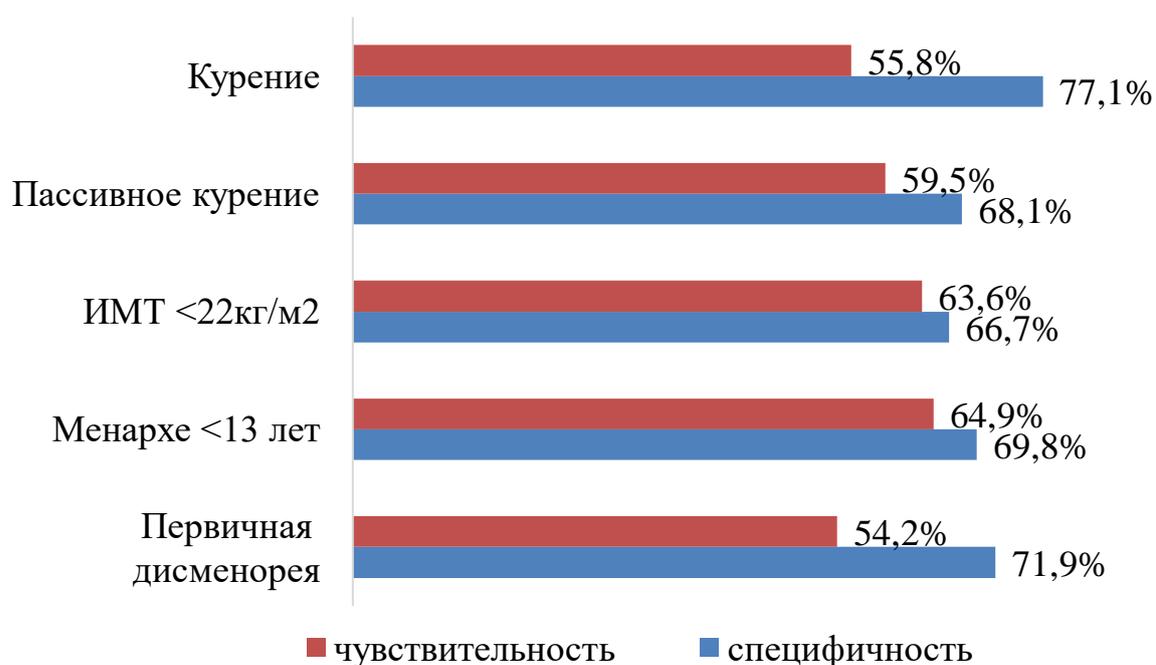


Рисунок 4.3- Сравнительная характеристика информативности прогнозирования НГЭ на основе отдельных клинико-анамнестических факторов

Такой фактор, как менархе менее 13 лет, обладал наибольшей чувствительностью (64,9%). Фактором, обладающим наименьшей чувствительностью (54,2%), была первичная дисменорея. Наименьшей специфичностью (66,7%) обладал такой фактор, как ИМТ менее 22 кг/м².

Программа «Клинико-anamнестический и иммунологический прогноз НГЭ», основанная на определении клинико-anamнестических факторах и иммунологических маркерах, обладала высокой чувствительностью 82,0% и специфичностью 82,0%.

На рисунке 4.4 приведен сравнительный анализ информативности клинико-anamнестических и иммунологических факторов для прогнозирования НГЭ.

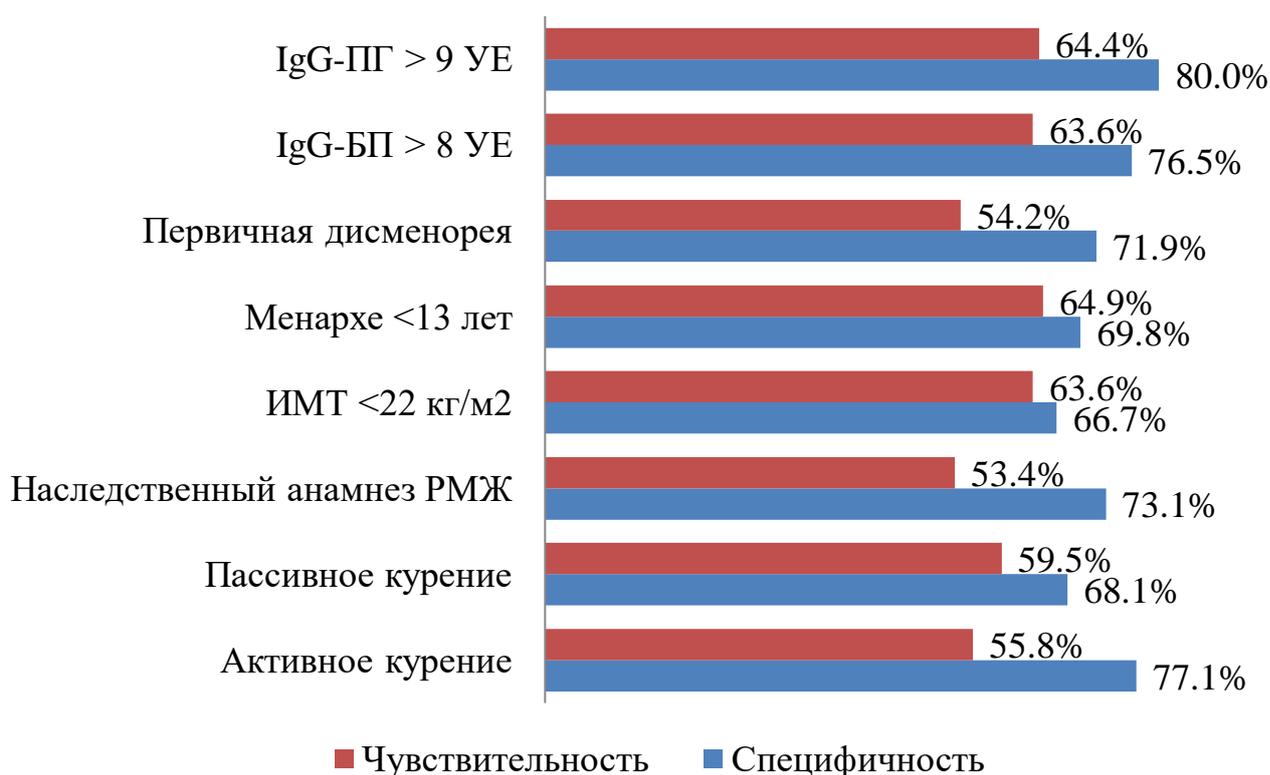


Рисунок 4.4- Сравнительная характеристика информативности прогнозирования НГЭ на основе отдельных клинико-anamнестических и иммунологических факторов

На рисунке 4.4 показано, что чувствительность отдельных иммунологических факторов варьирует от 63,6% до 64,9%, а специфичность от 66,7% до 80,0%.

Программа «Клинико-anamнестический и иммунологический прогноз НГЭ» тестирована на независимой выборке (200 женщин) – III группа. Отбор пациентов проводился среди женщин, обратившихся за консультативной помощью на

поликлинический прием к акушеру-гинекологу отделения охраны репродуктивного здоровья ГАУЗ КО ОКПЦ им. Л.А. Решетовой, методом сплошной выборки. Всем пациенткам независимой выборки впоследствии было выполнено оперативное вмешательство лапароскопическим доступом. Медиана возраста независимой выборки составила 32,0 года с интерквартильным размахом 25,0 – 38,0 лет. Активно курили 37,0% женщин, пассивное курение отметили 46,0% женщин. Медиана ИМТ независимой выборки составила 20,8 кг/м² (интерквартильный размах 19,47 – 21,57 кг/м²). Медиана возраста менархе составила 12,0 лет (интерквартильный размах 11-13 лет). Дисменореей страдали 51,5% женщин. Медиана уровня IgG-БП составила 7,10 УЕ с интерквартильным размахом 3,08 – 9,25 УЕ, уровня IgG-ПП – 8,69 УЕ с интерквартильным размахом 4,50 – 11,07 УЕ.

Результаты тестирования программы на независимой выборке приведены в таблице 4.3.

Таблица 4.3- Тестирование программы «Клинико – анамнестический и иммунологический прогноз НГЭ» на независимой выборке

Клинико-анамнестические и иммунологические факторы	Признак есть	Признака нет	Всего
НГЭ есть	31	21	52
НГЭ нет	9	139	148
Всего	40	160	200

Чувствительность данного способа прогнозирования развития НГЭ составила 77,5%, а специфичность – 86,9%.

Дополнительно, у пациенток с верифицированным диагнозом НГЭ (n=52) из группы независимой выборки, были оценены временные интервалы между временем появления первых симптомов заболевания, временем первого обращения за медицинской помощью и окончательной постановкой диагноза НГЭ. Временной интервал от появления жалоб до обращения к врачу составил 1,5

года (25й квартиль=1,0 год, 75й квартиль=3,0 года). От первого обращения к врачу до установления диагноза – 0,5 лет с интерквартильным размахом 0,5-1,0 года. Временной интервал от появления жалоб до установления диагноза составил 2,0 года с интерквартильным размахом 1,5-3,5 лет. У пациенток I группы, соответственно, 2,0 года (25й квартиль=1,0 год, 75й квартиль=3,0 года) и 3,0 года с интерквартильным размахом 2,0-5,0 лет ($p < 0,001$).

Применение программы прогнозирования НГЭ на независимой выборке, способствовало более ранней диагностике заболевания, за счет уменьшения временного интервала между первым обращением за медицинской помощью и окончательной верификацией диагноза.

Таким образом, программа прогнозирования развития НГЭ «Клинико-анамнестический и иммунологический прогноз НГЭ», основанная на определении некоторых клинико-анамнестических и иммунологических факторов, может быть рекомендована к рутинному применению для выделения групп высокого риска развития НГЭ и более дифференцированному подходу к проведению профилактических мероприятий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндометриоз является одной из самых распространенных форм нарушений репродуктивной системы женщины, проявляясь синдромом хронической тазовой боли, дисменореей, диспареунией и бесплодием [78].

Несмотря на то, что были изучены многочисленные аспекты патофизиологии НГЭ, этиология развития заболевания до сих пор остается неясной, а практические достижения в прогнозировании, профилактике или лечении эндометриоза до настоящего времени остаются малоэффективными.

Одной из важных проблем НГЭ является отсутствие неинвазивных методов диагностики данного заболевания, что ведет к отсрочке в постановке диагноза и назначения лечения [126]. Поэтому важной задачей является выявление пациенток высокого риска развития эндометриоза, в связи, с чем особую значимость приобретает поиск совокупности факторов и маркеров НГЭ для прогнозирования данного заболевания, что позволит начать профилактические мероприятия и/или своевременное лечение.

В результате проведенного исследования при оценке 83 клинико–анамнестических показателей выявлено 12 статистически значимых фактора влияющих на риск развития НГЭ, а именно низкая масса тела и показатель ИМТ ($p < 0,001$), активное (ОШ=4,2) и пассивное (ОШ=3,1) курение, отягощенный наследственный анамнез по РМЖ (ОШ=3,1) и по эндометриозу (ОШ=3,6), раннее менархе ($p < 0,001$) и ранний дебют половой жизни ($p < 0,001$), короткий менструальный цикл ($p = 0,002$), болезненные (ОШ=9,6) длительные ($p = 0,033$) и обильные менструальные выделения (ОШ=2,5). Перечисленные факторы риска ранее выделялись и другими авторами [45, 74, 93, 126, 150, 178, 180].

В последние годы активно изучается влияние ксенобиотиков на риск развития НГЭ. Большинство авторов подтверждается, что эндометриоз является эстрогензависимым заболеванием, а, следовательно, влияние гормоноподобных ксенобиотиков, может быть одним из факторов патогенеза этого заболевания [88].

Связь между воздействием ксенобиотиков на организм и развитием наружного генитального эндометриоза (НГЭ) представляется достоверной в связи с множеством биологических действий, обнаруженных у ксенобиотиков, включающих способность изменять синтез половых гормонов, модулировать их рецепторы и действовать как агонисты и/или антагонисты стероидных гормонов [78].

Одними из самых распространенных ксенобиотиков, обладающих гормоноподобным действием, являются полициклические ароматические углеводороды (ПАУ). Основным представителем ПАУ является бензо[а]пирен. Автомобильные выхлопы, табачный дым, промышленные выбросы, сжигание отходов, каменного и древесного угля содержат большое количество БП, который в последующем оказывает воздействие на человека [80]. Исследования на животных моделях, показали, что БП обладает гормоноподобными свойствами. В исследовании Rekhadevi P. et al., (2014), выявлено, что человеческий организм способен метаболизировать БП, продукты которого, если они накапливаются в тканях органов-мишеней, таких как яичники и матка, могут вызывать нарушение функционирования репродуктивной системы и быть возможным триггером таких патологических процессов как наружный генитальный эндометриоз [145].

Предполагается, что активное и пассивное курение является источником повышенного поступления ксенобиотиков [80]. Компоненты дыма влияют на стероидогенез, что приводит к нарушению синтеза эстрадиола и дефициту синтеза прогестерона. Каждая сигарета является источником примерно 52—95 нанограмм (0,05—0,09 мкг) бензо[а]пирена, что многократно превышает ПДК БП во вдыхаемом воздухе. Потребление БП для людей, которые курят пачку сигарет в день составляет около 0,1 мкг/сут [145].

В проведенном исследовании, женщины с НГЭ статистически значимо чаще курили, а также чаще являлись пассивными курильщицами ($p < 0,001$), что может быть расценено как детерминантный фактор развития эндометриоза.

По последним данным литературы, результаты исследований влияния курения на эндометриоз противоречивы [178]. Так в исследовании Chapron C. et

al. (2010), отмечено, что курение не является фактором риска у женщин с гистологически подтвержденным НГЭ [63]. Кроме того, в метаанализе, проведенном Bravi F., et al. (2014), не удалось идентифицировать связь между курением и НГЭ. Однако, учитывая возможные ограничения данного исследования, авторы сообщают о необходимости дальнейших исследований для более точной оценки взаимосвязи и потенциального эффекта курения при различных типах эндометриоза [52]. В ранее проведенных исследованиях была выявлена взаимосвязь между повышенным содержанием АТ к эндо- и экзобиотикам, в частности к бензо[а]пирену, и риском возникновения различных патологических состояний со стороны органов женской репродуктивной системы, таких, как рак молочной железы, дородовое излитие околоплодных вод при недоношенной беременности, привычное невынашивание, врожденные пороки развития плода [16, 19, 24].

В настоящем исследовании было выявлено, что женщины с НГЭ имеют статистически значимо более высокие уровни АТ класса IgA и IgG к эстрадиолу, прогестерону и бензо[а]пирену, что является следствием специфической иммунологической реакции воздействия гормоноподобных ксенобиотиков на организм женщины. При этом выявлены пороговые значения уровней АТ, для IgA-БП, IgA-ЭС и IgA-ПГ > 5 УЕ, для IgG-БП, IgG-ЭС >9 УЕ и IgG-ПГ >8 УЕ. Превышение показателей порогового значения АТ рассматриваются как иммунологические маркеры НГЭ.

По последним данным литературы, было представлено несколько мер и / или инструментов для прогнозирования НГЭ, однако, не было создано ни одного эффективного метода, который был бы практичным для использования в качестве инструмента скрининга заболевания в клинической практике [165].

В данном исследовании, в результате анализа факторов риска с помощью метода бинарной логистической регрессии были определены 8 наиболее значимых, совокупность которых с высокой вероятностью определяет риск развития НГЭ: активное курение, пассивное курение (наличие курящих лиц при совместном проживании),отягощенный наследственный анамнез по раку

молочной железы (РМЖ), индекс массы тела ИМТ < 22 кг/м², возраст менархе < 13 лет, наличие первичной дисменореи, уровень IgG-бензо [а]пирен > 8 УЕ и IgG- прогестерон > 9 УЕ.

На основании полученных анамнестических и иммунологических данных была разработана компьютерная программа прогнозирования НГЭ. Программа может быть использована для выявления групп высокого риска развития НГЭ с целью своевременной организации медицинской помощи и устранения управляемых факторов риска.

Таким образом, в результате проведенного исследования разработан комплексный подход к прогнозированию НГЭ, основанный на компьютерном анализе клинико–анамнестических факторов и иммунологических маркеров с целью формирования групп высокого риска развития эндометриоза. Разработанная компьютерная программа «Клинико-анамнестический и иммунологический прогноз НГЭ», обладает достаточно высокой прогностической ценностью при апробации на независимой выборке (чувствительность 77,5%, специфичность – 86,9%). Применение комплексной программы прогнозирования НГЭ способствует ранней диагностике эндометриоза.

ВЫВОДЫ

1. Пациентки с наружным генитальным эндометриозом характеризуются низким индексом массы тела ($\text{ИМТ} < 22 \text{ кг/м}^2$) ($p < 0,001$); ранним возрастом менархе (< 13 лет) и половым дебютом (< 18 лет); активным ($\text{ОШ}=4,2$) и пассивным ($\text{ОШ}=3,1$) курением; отягощенным семейным анамнезом по раку молочной железы ($\text{ОШ}=3,1$) и эндометриозу ($\text{ОШ}=3,6$); продолжительностью менструального цикла менее 28 дней ($p=0,002$) и менструации более 5 дней ($p=0,033$); болезненными ($\text{ОШ}=9,6$) и обильными ($\text{ОШ}=2,5$) менструациями.
2. Иммунологическими особенностями пациенток с наружным генитальным эндометриозом является более высокий уровень антител класса IgA и IgG к половым стероидам (эстрадиолу, прогестерону) и бензо[a]пирену относительно группы сравнения ($p < 0,001$). Пороговые значения для антител IgA–эстрадиол, IgA–прогестерон, IgA–бензо[a]пирен составляют > 5 УЕ, для антител IgG–бензо[a]пирен, IgG–эстрадиол > 9 УЕ, а для IgG–прогестерон > 8 УЕ. Не установлена диагностическая ценность кратности превышения пороговых значений уровней АТ к ЭС, ПГ и БП.
3. Установлено отсутствие статистически значимых корреляционных связей между уровнем антител IgA и IgG к эстрадиолу, прогестерону и бензо[a]пирену и стадиями эндометриоза по классификации R-AFS, а также клиническими проявлениями наружного генитального эндометриоза (степень выраженности болевого синдрома согласно визуальной аналоговой шкалы боли). Интенсивность болевого синдрома (дисменореи, межменструальных болей, диспареунии) у пациенток с наружным генитальным эндометриозом не зависит от степени распространенности заболевания.
4. С помощью метода бинарной логистической регрессии определены 8 наиболее значимых факторов, совокупность которых определяет риск

развития эндометриоза: активное курение ($p=0,011$), пассивное курение ($p=0,001$), отягощенный наследственный анамнез по раку молочной железы ($p=0,020$), индекс массы тела $< 22 \text{ кг/м}^2$ ($p=0,001$), возраст менархе < 13 лет ($p=0,002$), наличие первичной дисменореи ($p<0,001$), уровень IgG к бензо[а]пирену $> 8 \text{ УЕ}$ ($p=0,019$) и IgG к прогестерону $> 9 \text{ УЕ}$ ($p=0,003$).

5. Разработанная компьютерная программа «Клинико–анамнестический и иммунологический прогноз НГЭ» обладает высокой чувствительностью 77,5% и специфичностью – 86,9% на независимой выборке, ее применение способствует более ранней (на 2,5 года) диагностике эндометриоза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью профилактики развития наружного генитального эндометриоза целесообразно проведение коррекции модифицируемых факторов риска данного заболевания: исключения активного и пассивного курения; нормализация индекса массы тела (22,0-24,9 кг/м²).
2. Для выявления групп высокого риска по наличию наружного генитального эндометриоза у женщин репродуктивного возраста целесообразно применение разработанной компьютерной программы «Клинико-анамнестический и иммунологический прогноз НГЭ».
3. При выявлении у пациенток 70,0 и более баллов по разработанной компьютерной программе «Клинико-анамнестический и иммунологический прогноз НГЭ» и наличии клинических проявлений наружного генитального эндометриоза (дисменорея, синдром хронических тазовых болей, бесплодие) целесообразно решение вопроса в пользу проведения диагностической лапароскопии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АТ – антитела
- БП (Bp) – бензо[а]пирен
- БСА – бычий сывороточный альбумин
- ВАШ – визуально-аналоговой шкалы боли
- ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза
- ВМК – внутриматочный контрацептив
- ВМС – внутриматочная терапевтическая система
- ДЭГФ – диэтилгексилфталат
- ДЭК – диатермоэлектрокоагуляция
- ИМТ – индекс массы тела
- ИППП – инфекции передающиеся половым путем
- ИФА – иммуноферментный анализ
- КОК – комбинированные оральные контрацептивы
- МВА – мануальная вакуум аспирация
- МВС – мочевыделительная система
- МЦ – менструальный цикл
- МЭГФ – моноэтилгексилфталат
- НГЭ – наружный генитальный эндометриоз
- НПВП – нестероидными противовоспалительными препаратами
- ОДА – опорно–двигательный аппарат
- ОМТ – органы малого таза
- ПАУ – полициклические ароматические углеводороды
- ПГ (P) – прогестерон
- ППК – прерванный половой контакт
- ПХБ – полихлорированные бифенилы
- СОЗ – стойкие органические загрязнители
- ССС – сердечно-сосудистая система
- УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭВМ – Электронно-вычислительная машина

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

ЭС (E2) – эстрадиол

ЭШМ – эрозия шейки матки

ER – рецептор эстрогена

GnRHа – агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов

PGE2 – простагландин E2

PR – рецептор прогестерона

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян, Л.В. Молекулярные аспекты патогенеза эндометриоза / Л.В. Адамян, Я.Б. Азнаурова // Проблемы репродукции. -2015. -№ 2. -С. 66-77.
2. Адамян, Л.В. Биомаркеры эндометриоза – современные тенденции / Л.В. Адамян, Я.Б. Азнаурова // Проблемы репродукции. -2018. -Т. 24, № 1. -С. 57-62.
3. Адамян, Л.В. Эффективность комплексного подхода к лечению болевого синдрома и психоэмоциональных нарушений у женщин с наружным генитальным эндометриозом / Л.В. Адамян, Ж.Р. Гарданова, Е.Л. Яроцкая и др. // Проблемы репродукции. -2016. -Т. 22, № 2. -С. 85-93.
4. Адамян, Л.В. Этиопатогенез эндометриоза ассоциированного бесплодия (обзор литературы) / Л.В. Адамян, Я.О. Мартиросян, А.В. Асатурова // Проблемы репродукции. -2018. -Т. 24, № 2. -С. 28-33.
5. Адамян, Л.В. Проблема эндометриоза у девочек-подростков (обзор литературы) / Л.В. Адамян, Е.В. Сибирская, Н.О. Тарбая // Проблемы репродукции. -2016. -Т. 22, № 3. -С. 71-76.
6. Адамян, Л.В. Сравнительный анализ эффективности диеногеста и лейпрорелина в комплексном лечении генитального эндометриоза / Л.В. Адамян, М.М. Сонова, О.Н. Логинова и др. // Проблемы репродукции. - 2013. -№ 4. -С. 33-38.
7. Адамян, Л.В. Медицинские и социальные аспекты генитального эндометриоза / Л.В. Адамян, М.М. Сонова, Е.С. Тихонова и др. // Проблемы репродукции. -2011. -№ 6. -С. 78-81.
8. Артымук, Н.В. Современные возможности медикаментозного контроля эндометриоза / Н.В. Артымук, О.А. Тачкова, Л.Н. Данилова // Доктор РУ. - 2015. -№11 (112). -С.39-44.
9. Беженарь, В.Ф. Сравнение эффективности различных схем гормономодулирующей терапии после хирургического лечения наружного

- генитального эндометриоза / В.Ф. Беженарь, М.И. Ярмолинская, Е.Н. Байлюк и др. // Проблемы репродукции. -2015. -№21 (4). -С.89-98.
- 10.Борисова, А.В. 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.
- 11.Веропотвелян, Н.П. Эндометриоз у пациенток, страдающих бесплодием, и его лечение / Н.П. Веропотвелян, А.С.Сагань // Здоровье женщины. -2013. - № 9 (85). -С. 157-161.
- 12.Глушков, А. Н. Сывороточные антитела к бензо[а]пирену и хромосомные aberrации в лимфоцитах периферической крови у рабочих углеперерабатывающего предприятия / А.Н. Глушков, Е.Г. Поленок, Т.П. Аносова и др. // Российский иммунологический журнал. -2011. -Т. 5, № 1. - С. 39–44.
- 13.Гутикова, Л.В. Значение матриксных металлопротеиназ в патогенезе генитального эндометриоза / Л.В. Гутикова, М.А. Павловская // Журн. Гродненского гос. мед. ун-т. -2016. -№ 4. -С. 43 - 49.
- 14.Денисова, В.М. Особенности экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов при наружном генитальном эндометриозе / В.М. Денисова, М.И. Ярмолинская, В.О. Полякова и др. // Молекулярная медицина. -2014. -№5. - С. 29-32.
- 15.Дятлова, А.С. Эндометриоз и эндометриоидные гетеротопии: от теории происхождения к молекулярным маркерам диагностики / А.С. Дятлова, Н.С. Линькова, В.О. Полякова и др. // Успехи современной биологии. -2017. -Т. 137, № 5. -С. 458-467.
- 16.Елизарова, Н.Н. Пороговые значения антител к эстрадиолу, прогестерону и бензо[а]пирену как факторы риска преждевременного излития околоплодных вод при недоношенной беременности / Н.Н. Елизарова, Н.В. Артымук, Е.Г. Поленок и др. // Мать и Дитя в Кузбассе. -2016; № 17(4). -С. 23-27.

17. Карева, Е.Н. Молекулярные механизмы действия прогестерона в эндометрии / Е.Н. Карева, А.А. Соломатина, Л.Х. Бехбудова и др. // Молекулярная медицина. -2016. -Т. 14, №3. -С. 9-16.
18. Колотовкина, А.В. Морфофункциональные особенности эндометрия у больных эндометриозом ассоциированным бесплодием (обзор литературы) / А.В. Колотовкина, Е.А. Калинина, Е.А. Коган // Consilium Medicum. -2012. - № 4. -С. 74-79.
19. Красильникова, К.С. Особенности образования антител к ксено- и эндобиотикам у женщин с врожденными пороками развития плода / К.С. Красильникова, Е.Г. Поленок, Т.П. Аносова и др. // Клиническая лабораторная диагностика. -2012; -№4. -С. 24-25.
20. Лизнева, Д.В. Влияние ксеноэстрогенов, фитоэстрогенов, лекарственных эстрогенов на репродуктивное и соматическое здоровье человека (обзор литературы) / Д.В. Лизнева // Проблемы репродукции. -2012. -№ 4.-С.16.
21. Назаренко, Т.А. Современные подходы к применению прогестинов у женщин репродуктивного возраста / Т.А. Назаренко, Э.Р. Дуринян, Н.А. Ревешвили и др. // Вестник репродуктивного здоровья. -2010. -№3(4). -С. 6-8.
22. Новикова, Е.И. Новые подходы к лечению наружного генитального эндометриоза / Е.И. Новикова, С.В. Баринов, С.И. Мозговой и др. // Омский науч. вестн. -2012. -№ 1. -С. 46-48.
23. Орлова, С.А. Современные тенденции медикаментозного лечения эндометриоза / С.А. Орлова, В.Е. Балан, Е.А. Левкович // Медицинский совет. -2015. -№20. -С. 28-33.
24. Поленок, Е.Г. Антитела к ксено- и эндобиотикам у больных раком молочной железы / Е.Г. Поленок, М.П. Аносов, К.С. Красильникова и др. // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. -2012; - №14(5-2). -С. 440-443.

25. Пономаренко, И.В. Молекулярные основы этиопатогенеза и клиники эндометриоза / И.В. Пономаренко, О.А. Конева, О.Б. Алтухова // Научные ведомости. -2016. -№19(240). -С. 11-16.
26. Прохорова, М.В. Метаболиты эстрогенов у пациенток с наружным генитальным эндометриозом / М.В. Прохорова, И.Б. Манухин, М.А. Геворкян и др. // Проблемы репродукции. -2013. -№ 5. -С. 81-84.
27. Пшеничнюк, Е.Ю. Прогнозирование раннего рецидивирования эндометриозных кист яичников после оперативного лечения: факторы риска и профилактики / Е.Ю. Пшеничнюк, А.В. Асатурова, Л.В. Адамян и др. // Проблемы репродукции. -2018. -Т. 24, № 2. -С. 97-107.
28. Тихомиров, А.Л. Новая концепция возможного патогенеза эндометриоза. Обоснование профилактики / А.Л. Тихомиров // РМЖ. -2012. -№ 1. -С. 8.
29. Тихончук, Е.Ю. Частота выявления и структура патологических изменений эндометрия у женщин репродуктивного возраста с генитальным эндометриозом / Е.Ю. Тихончук, А.В. Асатурова, Л.В. Адамян // Акушерство и гинекология. -2016. -№ 12. -С. 87-95.
30. Толибова, Г.Х. Эндометриальная дисфункция у пациенток с бесплодием, ассоциированным с наружным генитальным эндометриозом / Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль, М.И. Ярмолинская М.И. и др. // Журнал акушерства и женских болезней. -2017. -Т. 66, № 5. -С. 84-85.
31. Фархат, К.Н. Эндометриоз: роль стволовых клеток в развитии заболевания (обзор литературы) / К.Н. Фархат, А.М. Савилова, З.Н. Макиян и др. // Проблемы репродукции. -2016. -Т. 22, № 1. -С. 20-27.
32. Федотчева, Т.А. Роль гестагенов в лечении эндометриоза / Т.А. Федотчева, Н.Л. Шимановский // Проблемы Эндокринологии. - 2018. -Т. 64, №1. -С. 54-61.
33. Хачатрян, А.М. Инфильтративный эндометриоз мочевыводящих путей: механизмы роста и прогрессирования. Кликоморфологическое и иммуногистохимическое исследование / А.М. Хачатрян, Е.А. Коган, В.Д. Чупрынин и др. // Акушерство и гинекология. -2016. -№ 6. -С. 78-86.

34. Щукина, Н.А. Современный взгляд на диагностику и лечение эндометриоза / Н.А. Щукина, С.Н. Буянова // Рус. мед. журн. -2014. -№ 14. -С. 1002-1005.
35. Ярмолинская, М.И. Значение генитального эндометриоза в патогенезе бесплодия / М.И. Ярмолинская, В.М. Денисова // Журн. акушерства и женских болезней. -2013. -Т. 62, № 6. -С. 67-77.
36. Ярмолинская, М.И. Возможности терапии диеногестом 2 мг у больных наружным генитальным эндометриозом / М.И. Ярмолинская, М.С. Флорова // Проблемы репродукции. -2017. -Т. 23, № 1. -С. 70-79.
37. Abbas, S. Prevalence and incidence of diagnosed endometriosis and risk of endometriosis in patients with endometriosis-related symptoms: findings from a statutory health insurance-based cohort in Germany / S. Abbas, P. Ihle, I. Koster et al. // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. -2012. -Vol. 160. -P. 79-83.
38. Ahn, S.H. Pathophysiology and Immune Dysfunction in Endometriosis [Electronic Resource] / S.H. Ahn, S.P. Monsanto, C. Miller et al. // BioMed Research International. -2015. -Vol. 2015. -P. 795976. -doi:10.1155/2015/795976 (date accessed: 12.07.2015).
39. Albertsen, H.M. Genome-wide association study link novel loci to endometriosis [Electronic Resource] / H.M. Albertsen, R. Chettier, P. Farrington et al. // PLOS ONE. -2013. -Vol. 8, №3. -e58257. -doi:10.1371/journal.pone.0058257 (date accessed: 05.03.2013).
40. Alkatout, I. Combined surgical and hormone therapy for endometriosis is the most effective treatment: prospective, randomized, controlled trial / I. Alkatout, L. Mettler, C. Beteta et al. // J. Minim Invasive Gynecol. -2013. -Vol. 20, №4. -P. 73–81.
41. Andres, Mde. P. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review / Mde.P. Andres, L.A. Lopes, E.C. Baracat et al. // Arch Gynecol Obstet. -2015. -Voi. 292. -P. 523-529.
42. Angioni, S. New trends of progestins treatment of endometriosis / S. Angioni, V. Cofelice, A. Pontis et al. // Gynecol Endocrinol. -2014. -Voi. 30. -P. 769-773.

43. Angioni, S. Pain control and quality of life after laparoscopic en-block resection of deep infiltrating endometriosis (DIE) vs. incomplete surgical treatment with or without GnRHa administration after surgery / S. Angioni, A. Pontis, M. Dessole et al. // Arch Gynecol Obstet. -2015. -Vol. 291. -P. 363-370.
44. Arrebola, J.P. Human exposure to p,p'-dichlorodiphenyldichloroethylene (p,p'-dde) in urban and semi-rural areas in southeast Spain: A gender perspective / J.P. Arrebola, M.F. Fernandez, N. Olea et al. // The Science of the Total Environment. -2013. -Vol. 458-460. -P. 209-216.
45. Ashrafi, M. Evaluation of Risk Factors Associated with Endometriosis in Infertile Women / M. Ashrafi, S.J. Sadatmahalleh, M.R. Akhoond et al. // International Journal of Fertility & Sterility. -2016. -Vol. 10, №1. -P. 11-21.
46. Augoulea, A. Pathogenesis of endometriosis: the role of genetics, inflammation and oxidative stress / A. Augoulea, A. Alexandrou, M. Creatsa M et al. // Archives of Gynecology and Obstetrics. -2012. -Vol. 286, № 1. -P. 99-103.
47. Aznaurova, Y.B. Molecular aspects of development and regulation of endometriosis [Electronic Resource] / Y.B. Aznaurova, M.B. Zhumataev, T.K. Roberts et al. // Reproductive Biology and Endocrinology. -2014. -Vol. 12-50. -doi:10.1186/1477-7827-12-50 (date accessed: 13.06.2014).
48. Barnes, S.K. Pathways linking the early environment to long-term health and lifespan / S.K. Barnes, S.E. Ozanne // Prog Biophys Mol Biol. -2010. -Vol. 106, №1. -P. 323-336.
49. Bedaiwy, M.A. Abundance and Localization of Progesterone Receptor Isoforms in Endometrium in Women With and Without Endometriosis and in Peritoneal and Ovarian Endometriotic Implants / M.A. Bedaiwy, W. Dahoud, Y. Skomorovska-Prokvolit et al. // Reprod Sci. -2015. -Vol. 22. -P. 1153-1161.
50. Berlanda, N. Role of surgery in endometriosis-associated subfertility / N. Berlanda, P. Vercellini, E. Somigliana et al. // Seminars in Reproductive Medicine. -2013. -Vol. 31. -P. 133-143.
51. Błędzka, D. Parabens. From environmental studies to human health / D. Błędzka, J. Gromadzińska, W. Wąsowicz // Environ Int. -2014. -Vol. 67. -P. 27-42.

- 52.Bravi, F. Tobacco smoking and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis [Electronic Resource] / F. Bravi, F. Parazzini, S. Cipriani et al. // BMJ Open. -2014. -Vol. 4, №12. -P. e006325. -doi:10.1136/bmjopen-2014-006325 (date accessed: 22.12.2014).
- 53.Brown, J. An overview of treatments for endometriosis / J. Brown, C. Farquhar // JAMA. -2015. -Vol. 313. -P. 296-297.
- 54.Buck Louis, G.M. Environmental influences on female fecundity and fertility / G.M. Buck Louis, C.D. Lynch, M.A. Cooney // Semin Reprod Med. -2006. -Vol. 24. -P. 147-155.
- 55.Buck Louis, G.M. Bisphenol A and phthalates and endometriosis: the Endometriosis: Natural History, Diagnosis and Outcomes Study / G.M. Buck Louis, C.M. Peterson, Z. Chen et al. // Fertil Steril. -2013. -Vol. 100. -P. 162-169.
- 56.Bulun, S.E. Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol / S.E. Bulun, Y.H. Cheng, P. Yin et al. // Molecular and Cellular Endocrinology. -2006. -Vol. 248. -P. 94-103.
- 57.Bulun, S.E. Endometriosis / S.E. Bulun // N Engl J Med. -2009.-Vol. 360. -P. 268-278.
- 58.Bulzomi, P. Environmental endocrine disruptors: Does a sex-related susceptibility exist? / P. Bulzomi, M. Marino //Front Biosci (Landmark Ed). -2011. -Vol. 16. -P. 2478-2498.
- 59.Burney, R.O. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis / R.O. Burney, L. Giudice // Fertility and Sterility. -2012. -Vol. 98. -P. 511-519.
- 60.Burney, R.O. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis / R.O. Burney, S. Talbi, A.E. Hamilton et al. // Endocrinology. -2007. -Vol. 148. -P. 3814-3826.
- 61.Carpinello, O.J. Endometriosis [Electronic Resource] / O.J. Carpinello, L.W. Sundheimer, C.E. Alford et al. // MDText.com.Inc. -2017. -URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278996/> (date accessed: 22.10.2017).

62. Caserta, D. Impact of endocrine disruptor chemicals in gynaecology / D. Caserta, L. Maranghi, A. Mantovani // Human Reproduction Update. -2008. -Vol.14. -P. 59-72.
63. Chapron, C. Smoking habits of 411 women with histologically proven endometriosis and 567 unaffected women / C. Chapron, C. Souza, D. Ziegler et al. // Fertil Steril. -2010. -Vol. 94. -P. 2353–2355.
64. Chen, S. Lipoxin A4 regulates expression of the estrogen receptor and inhibits 17 β -estradiol induced p38 mitogen-activated protein kinase phosphorylation in human endometriotic stromal cells / S. Chen, R.F. Wu, L. Su et al. // Fertil Steril. -2014. -Vol. 102. -P. 264-271.
65. Cheng, Y.H. Stromal cells of endometriosis fail to produce paracrine factors that induce epithelial 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene and its transcriptional regulator Sp1: a mechanism for defective estradiol metabolism [Electronic Resource] / Y.H. Cheng, A. Imir, V. Fenkci et al. // American Journal of Obstetrics & Gynecology. -2007. -Vol. 196, №4. -P. 391.e1-391.e8. -doi: 10.1016/j.ajog.2006.12.014 (date accessed: 01.04.2007).
66. Choi, E.J. Comorbidity of gynecological and non-gynecological diseases with adenomyosis and endometriosis / E.J. Choi, S.B. Cho, S.R. Lee et al. // Obstetrics & Gynecology Science. -2017. -Vol. 60, №6. -P. 579-586.
67. Christensen, B.C. Epigenomics in environmental health / B.C. Christensen, C.J. Marsit // Front Genet. -2011. -Vol. 2. -P. 84.
68. Chung, F.F. The associations between menstrual function and life style/working conditions among nurses in Taiwan / F.F. Chung, C.C. Yao, G.H. Wan // J Occup Health. -2005. -Vol. 47. -P. 149-156.
69. Cooney, M.A. Organochlorine pesticides and endometriosis / M.A. Cooney, G.M. Buck Louis, M.L. Hediger et al. // Reprod Toxicol. -2010. -Vol. 30. -P. 365-369.
70. Crain, D.A. Female reproductive disorders: the roles of endocrine-disrupting compounds and developmental timing / D.A. Crain, S.J. Janssen T.M. Edwards et al. // Fertil Steril. -2008. -Vol. 90. -P. 911-940.

71. Cranney, R. Update on the diagnosis, surgical treatment and fertility results for women with endometrioma / R. Cranney, G. Condous, S. Reid // *Acta Obstet Gynecol Scand.* -2017. -Vol. 96. -P. 633-643.
72. Cucinella, G. Oral contraceptives in the prevention of endometrioma recurrence: does the different progestins used make a difference? / G. Cucinella, R. Granese, G. Calagna et al. // *Arch Gynecol Obstet.* -2013. -Vol. 288. -P. 821-827.
73. Culley, L. The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review / L. Culley, C. Law, N. Hudson et al. // *Hum Reprod Update.* -2013. -Vol. 19, №6. -P. 625-639.
74. Dalsgaard, T. Reproductive prognosis in daughters of women with and without endometriosis / T. Dalsgaard, M.V. Hjort Hansen, D. Hartwel et al. // *Human Reproduction.* -2013. -Vol. 28, №8. -P. 2284-2288.
75. De Graaff, A.A. WERF EndoCost Consortium. Simoens S. The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey / A.A. De Graaff, T.M. D'Hooghe, G.A. Dunselman et al. // *Hum Reprod.* -2013. -Vol. 28, №10. -P. 2677-2685.
76. Diamanti-Kandarakis, E, Bourguignon J-P, Giudice LC, et al. Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement / E. Diamanti-Kandarakis, J-P. Bourguignon, L.C. Giudice et al. // *Endocrine Reviews.* -2009. -Vol. 30, №4. -P. 293-342.
77. Duffy, J.M. Laparoscopic surgery for endometriosis [Electronic Resource] / J.M. Duffy, K. Arambage, F.J. Correa et al. // *Cochrane Database Syst Rev.* -2014. -Vol. 4, №3. -CD011031. -doi: 10.1002/14651858.CD011031.pub2 (date accessed: 19.03.2014).
78. Dunselman, G.A.J. ESHRE guideline: management of women with endometriosis / G.A.J. Dunselman, N. Vermeulen, C. Becker et al. // *Human Reproduction.* -2014. -Vol. 29, №3. -P. 400-412.
79. Dyson, M.T. Genome-wide DNA methylation analysis predicts an epigenetic switch for GATA factor expression in endometriosis [Electronic Resource] /

- M.T. Dyson, D. Roqueiro, D. Monsivais et al. // PLoS Genet. -2014. -Vol. 10, №3. -e1004158. -doi:10.1371/journal.pgen.1004158 (date accessed: 06.03.2014).
- 80.Ewa, B. Polycyclic aromatic hydrocarbons and PAH-related DNA adducts / B. Ewa, M-Š. Danuta // Journal of Applied Genetics. -2017. -Vol. 58, №3. -P. 321-330.
- 81.Ezzati, M. Elagolix, a novel, orally bioavailable GnRH antagonist under investigation for the treatment of endometriosis-related pain / M. Ezzati, B.R.Carr // Womens Health (Lond Engl). -2015. -Vol. 11. -P. 19-28.
- 82.Fasciani, A. Endometriosis index: a software-derived score to predict the presence and severity of the disease / A. Fasciani, F. Repetti, G.A. Binda et al. // J Endometriosis. -2010. -Vol. 2, №2. -P. 79-86.
- 83.Fedele, L. Evaluation of a new questionnaire for the presurgical diagnosis of bladder endometriosis / L. Fedele, S. Bianchi, S. Carmignani et al. // Hum Reprod. -2007. -Vol. 22, №10. -P. 2698-2701.
- 84.Figueira, P.G.M. Stem cells in endometrium and their role in the pathogenesis of endometriosis / P.G.M. Figueira, M.S. Abrão, G. Krikun et al. // Annals of the New York Academy of Sciences. -2011. -Vol. 1221, №1. -P. 10-17.
- 85.Fucic, A. Environmental exposure to xenoestrogens and oestrogen related cancers: Reproductive system, breast, lung, kidney, pancreas, and brain [Electronic Resource] / A. Fucic, M. Gamulin, Z. Ferencic et al. // Environmental health: a global access science source. -2012. -Vol. 11, №1. -S8. -doi:10.1186/1476-069X-11-S1-S8 (date accessed: 28.06.2012).
- 86.Fuldeore, M. Healthcare utilization and costs in women diagnosed with endometriosis before and after diagnosis: a longitudinal analysis of claims databases / M. Fuldeore, H. Yang, E.X. Du et al. // Fertil Steril. -2015. -Vol. 103. -P. 163-171.
- 87.Gascon, M. The built environment and child health: an overview of current evidence / M. Gascon, M. Vrijheid, M.J. Nieuwenhuijsen // Curr Environ Health Rep. -2016. -Vol. 3, №3. -P. 250-257.

88. Gore, A.C. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals [Electronic Resource] / A.C. Gore, V.A. Chappell, S.E. Fenton et al. // *Endocrine Reviews*. -2015. -Vol. 36, №6. -E1-E150. -doi:10.1210/er.2015-1010 (date accessed: 06.11.2015).
89. Grandjean, P. Perfluorinated Alkyl Substances: Emerging Insights Into Health Risks / P. Grandjean, R. Clapp // *New Solut.* -2015. -Vol. 25. -P. 147-163.
90. Granese, R. Gonadotrophin-releasing hormone analogue or dienogest plus estradiol valerate to prevent pain recurrence after laparoscopic surgery for endometriosis: a multi-center randomized trial / R. Granese, A. Perino, G. Calagna et al. // *Acta Obstet Gynecol Scand.* -2015. -Vol. 94. -P. 637-645.
91. Greene, A.D. Endometriosis: Where are We and Where are We Going? [Electronic Resource] / A.D. Greene, S.A. Lang, J.A. Kendzioriski et al. // *Reproduction* (Cambridge, England). -2016. -Vol. 152, №3. -R63-R78. -doi:10.1530/REP-16-0052 (date accessed: 10.05.2016).
92. Haas, D. Endometriosis: a premenopausal disease? Age pattern in 42,079 patients with endometriosis / D. Haas, R. Chvatal, B. Reichert et al. // *Arch Gynecol Obstet.* -2012. -Vol. 286. -P. 667-670.
93. Han, J.Y. Menstrual characteristics in Korean women with endometriosis: a pilot study / J.Y. Han, E.J. Lee, B.C. Jee et al. // *Obstetrics & Gynecology Science.* -2018. -Vol. 61, №1. -P. 142-146.
94. Han, S.J. Estrogen Receptor beta Modulates Apoptosis Complexes and the Inflammasome to Drive the Pathogenesis of Endometriosis / S.J. Han, S.Y. Jung, S.P. Wu et al. // *Cell.* -2015. -Vol. 163. -P. 960-974.
95. Harirchian, P. Lesion kinetics in a non-human primate model of endometriosis / P. Harirchian, I. Gashaw, S.T. Lipskind et al. // *Human Reproduction.* -2012. -Vol. 27. -P. 2341-2351.
96. Haruty, B. Reproductive health and the environment: Counseling patients about risks / B. Haruty, J. Friedman, S. Hopp et al. // *Cleve Clin J Med.* -2016. -Vol. 83. -P. 36-72.

97. Hickey, M. Endometriosis [Electronic Resource] / M. Hickey, K. Ballard, C. Farquhar // *BMJ*. -2014. -Vol. 348. -g1752. -doi: 10.1136 / bmj.g1752 (date accessed: 19.03.2014).
98. Hsu, A.L. Invasive and noninvasive methods for the diagnosis of endometriosis / A.L. Hsu, I. Khachikyan, P. Stratton // *Clin Obstet Gynecol*. -2010. -Vol. 53. -P. 413-419.
99. Huang, P.C. Association between phthalate exposure and glutathione S-transferase M1 polymorphism in adenomyosis, leiomyoma and endometriosis / P.C. Huang, E.M. Tsai, W.F. Li et al. // *Hum Reprod*. -2010. -Vol. 25. -P. 986-994.
100. Imai, A. Levonorgestrel-releasing intrauterine device used for dysmenorrhea: five-year literature review / A. Imai, K. Matsunami, H. Takagi et al. // *Clin Exp Obstet Gynecol*. -2014. -Vol. 41. -P. 495-498.
101. Johnson, C.Y. Occupational risk factors for endometriosis in a cohort of flight attendants / C.Y. Johnson, B. Grajewski, C.C. Lawson et al. // *Scandinavian journal of work, environment & health*. -2016. -Vol. 42, №1. -P. 52-60.
102. Keyhan, S. An Update on Surgical versus Expectant Management of Ovarian Endometriomas in Infertile Women [Electronic Resource] / S. Keyhan, C. Hughes, T. Price et al. // *BioMed Research International*. -2015. -Vol. 2015. -204792. -doi:10.1155/2015/204792 (date accessed: 09.07.2015).
103. Kim, S.A. Study of dienogest for dysmenorrhea and pelvic pain associated with endometriosis / S.A. Kim, M.J. Um, H.K. Kim et al. // *Obstet. Gynecol. Sci*. -2016. -Vol. 59, №6. -P. 506-511.
104. Kim, S.H. Increased plasma levels of phthalate esters in women with advanced-stage endometriosis: a prospective case-control study / S.H. Kim, S. Chun, J.Y. Jang et al. // *Fertil Steril*. -2011. -Vol. 95. -P. 357-359.
105. Koch, H.M. Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP): human metabolism and internal exposure-- an update and latest results / H.M. Koch, R. Preuss, J. Angerer // *Int J Androl*. -2006. -Vol. 29. -P. 155-165.

106. Koga, K. Prevention of the recurrence of symptom and lesions after conservative surgery for endometriosis / K. Koga, M. Takamura, T. Fujii et al. // *Fertil Steril*. -2015. -Vol. 104. -P. 793-801.
107. Kvaskoff, M. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? / M. Kvaskoff, F. Mu, K.L. Terry et al. // *Hum Reprod Update*. -2015. -Vol. 21. -P. 500-516.
108. Landrigan, P.J. Children's health and the environment: an overview / P.J. Landrigan, A. Miodovnik // *Mt Sinai J Med*. -2011. -Vol. 78. -P. 1-10.
109. Le Cann, P. Indoor environment and children's health: recent developments in chemical, biological, physical and social aspects / P. Le Cann, N. Bonvallot, P. Glorennec et al. // *Int J Hyg Environ Health*. -2011. -Vol. 215. -P. 1-18.
110. Lebovic, D.I. PPARgamma activation inhibits growth and survival of human endometriotic cells by suppressing estrogen biosynthesis and PGE2 signaling / D.I. Lebovic, S.K. Kavoussi, J. Lee et al. // *Endocrinology*. -2013. -Vol. 154. -P. 4803-4813.
111. Lemaire, G. Activation of alpha- and beta- estrogen receptors by persistent pesticides in reporter cell lines / G. Lemaire, W. Mnif, P. Mauvais et al. // *Life Sci*. -2006. -Vol. 79. -P. 1160-1169.
112. Leone Roberti Maggiore, U. Urinary incontinence and bladder endometriosis: conservative management [Electronic Resource] / U. Leone Roberti Maggiore, S. Ferrero, S. Salvatore // *Int Urogynecol J*. -2014. -Sep 3. -doi.org/10.1007/s00192-014-2487-6 (date accessed: 03.09.2014).
113. Mamdouh, H.M. Epidemiologic determinants of endometriosis among Egyptian women: a hospital-based case-control study / H.M. Mamdouh, M.M. Mortada, I.F. Kharboush et al. // *J Egypt Public Health Assoc*. -2011. -Vol.86. -P. 21-26.
114. Marino, J.L. Shift work, hCLOCK T3111C polymorphism, and endometriosis risk / J.L. Marino, V.L. Holt, C. Chen et al. // *Epidemiology*. -2008. -Vol. 19. -P. 477-484.

115. Martínez-Zamora, M.A. Increased levels of dioxin-like substances in adipose tissue in patients with deep infiltrating endometriosis / M.A. Martínez-Zamora, L. Mattioli, J. Parera et al. // *Hum Reprod.* -2015. -Vol.30. -P. 1059-1068.
116. Matalliotakis, I.M. Familial aggregation of endometriosis in the Yale Series / I.M. Matalliotakis, A. Arici, H. Cakmak et al. // *Arch Gynecol Obstet.* -2008. -Vol.278. -P. 507-511.
117. Matalliotakis, I.M. Endometriosis related to family history of malignancies in the Yale series / I.M. Matalliotakis, H. Cakmak, G.D. Krasonikolakis et al. // *Surgical Oncology.* -2010. -Vol. 19, №1. -P. 33-37.
118. Matalliotakis, I.M. The familial risk of breast cancer in women with endometriosis from Yale series / I.M. Matalliotakis, H. Cakmak, N. Mahutte et al. // *Surg Oncol.* -2008. -Vol. 17, №4. -P. 289-293.
119. Matsui, K. P450 aromatase inhibition assay using a competitive ELISA / K. Matsui, S. Nishii, M. Oka. // *J Pharm Biomed Anal.* -2005. -Vol. 38. -P. 307-312.
120. May, K.E. Endometrial alterations in endometriosis: a systematic review of putative biomarkers / K.E. May, J. Villar, S. Kirtley et al. // *Human Reproduction Update.* -2011. -Vol. 17, №5. -P. 637-653.
121. McLachlan, J.A. Endocrine disrupters and female reproductive health / J.A. McLachlan, E. Simpson, M. Martin // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* -2006. -Vol. 20. -P. 63-75.
122. Melo, A.S. Unfavorable lipid profile in women with endometriosis / A.S. Melo, J.C. Rosa-e-Silva, A.C. Rosa-e-Silva et al. // *Fertil Steril.* -2010. -Vol. 93. -P. 2433-2436.
123. Mendola, P. Science linking environmental contaminant exposures with fertility and reproductive health impacts in the adult female [Electronic Resource] / P. Mendola, L.C. Messer, K. Rappazzo // *Fertil Steril.* -2008. -Vol. 89. -e81-e94. -doi:10.1016/j.fertnstert.2007.12.036 (date accessed: 01.02.2008).
124. Mettler, L. Impact of medical and surgical treatment of endometriosis on the cure of endometriosis and pain [Electronic Resource] / L. Mettler, R.Ruprai, I.

- Alkatout // Biomed Res Int. -2014. -Vol.2014. -264653. -doi:10.1155/2014/264653 (date accessed: 15.12.2014).
125. Mitro, S.D. Cumulative Chemical Exposures During Pregnancy and Early Development / S.D. Mitro, T. Johnson, A.R. Zota // Curr Environ Heal reports. -2015. -Vol. 2, №4. -P. 367-378.
126. Moini, A. Risk factors associated with endometriosis among infertile Iranian women / A. Moini, F. Malekzadeh, E. Amirchaghmaghi et al. // Archives of Medical Science : AMS. -2013. -Vol. 9, №3. -P.506-514.
127. Mok-Lin, E.Y. Endometriosis in a patient with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome and complete uterine agenesis: evidence to support the theory of coelomic metaplasia [Electronic Resource] / E.Y. Mok-Lin, A. Wolfberg, H. Hollinquist et al. // J Pediatr Adolesc Gynecol. -2010. -Vol. 23. -e35–e37. -doi:10.1016/j.jpag.2009.02.010 (date accessed: 08.07.2008).
128. Monsivais, D. ERbeta- and prostaglandin E2-regulated pathways integrate cell proliferation via Ras-like and estrogen-regulated growth inhibitor in endometriosis / D. Monsivais, M.T. Dyson, P. Yin et al. // Mol Endocrinol. -2014. -Vol. 28. -P. 1304-1315.
129. Montgomery, G.W. The search for genes contributing to endometriosis risk / G.W. Montgomery, D.R. Nyholt, Z.Z. Zhao et al. // Human Reproduction Update. -2008. -Vol. 14, №5. -P. 447-457.
130. Moradi, M. Impact of endometriosis on women's lives: a qualitative study [Electronic Resource] / M. Moradi, M. Parker, A. Sneddon et al. // BMC Women's Health. -2014. -Vol. 14, №123. -doi:10.1186/1472-6874-14-123 (date accessed: 04.10.2014).
131. Munoz-Hernando, L. Endometriosis: alternative methods of medical treatment / L. Munoz-Hernando, J.L. Munoz-Gonzalez, L. Marqueta-Marques et al. // Int J Womens Health. -2015. -Vol. 7. -P. 595-603.
132. Muzii, L. Continuous versus cyclic oral contraceptives after laparoscopic excision of ovarian endometriomas: a systematic review and metaanalysis / L.

- Muzii, C. Di Tucci, C. Achilli et al. // *Am J Obstet Gynecol.* -2015. -Vol. 214, №2. -P. 203-211.
133. Nezhat, C. Strong association between endometriosis and symptomatic leiomyomas [Electronic Resource] / C. Nezhat, A. Li, S. Abed et al. // *JLS.* -2016. -Vol. 20, №3. -e2016,00053. -doi:10.4293/JLS.2016.00053 (date accessed: 01.06.2016).
134. Nnoaham, K.E. World Endometriosis Research Foundation Women's Health Symptom Survey Consortium Developing symptom-based predictive models of endometriosis as a clinical screening tool: results from a multicenter study / K.E. Nnoaham, L. Hummelshoj, S.H. Kennedy et al. // *Fertil Steril.* -2012. -Vol. 98, №3. -P. 692-701.
135. Nnoaham, K.E. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries / K.E. Nnoaham, L. Hummelshoj, P. Webster et al. // *Fertil Steril.* -2011. -Vol. 96, №2. -P. 366-373.
136. Ota, Y. Long-term administration of dienogest reduces recurrence after excision of endometrioma / Y.Ota, M. Andou, S. Yanai et al. // *J Endometriosis.* -2015. -Vol. 7. -P. 63-67.
137. Ouchi, N. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision: risk factors and prevention / N. Ouchi, S. Akira, K. Mine et al. // *J Obstet Gynaecol Res.* -2014. -Vol. 40. -P. 230-236.
138. Palmer, S.S. Bentamapimod (JNK Inhibitor AS602801) Induces Regression of Endometriotic Lesions in Animal Models / S.S. Palmer, M. Altan, D. Denis et al. // *Reprod Sci.* -2015. -Vol. 23, №1. -P. 11-23.
139. Parazzini, F. A metaanalysis on alcohol consumption and risk of endometriosis [Electronic Resource] / F. Parazzini, S. Cipriani, F. Bravi et al. // *Am J Obstet Gynecol.* -2013. -Vol. 209, №2. -e1-10. -doi:10.1016/j.ajog.2013.05.039 (date accessed: 23.05.2013).
140. Parazzini, F. Endometriosis: epidemiology, and etiological factors / F. Parazzini, P. Vercellini, C. Pelucchi et al. // *Endometriosis: Science and Practice.* Oxford, UK: Wiley-Blackwell. -2012. -P. 19-26.

141. Parente, B.C. The effect of hormones on endometriosis development / B.C. Parente, A.M. Bentes De Souza, B. Bianco et al. // *Minerva Ginecologica*. -2011. -Vol. 63, №4. -P. 375-386.
142. Porpora, M.G. Endometriosis and organochlorinated environmental pollutants: a case-control study on Italian women of reproductive age / M.G. Porpora, E. Medda, A. Abballe et al. // *Environ Health Perspect*. -2009. -Vol. 117. -P. 1070-1075.
143. Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion / S. Pfeifer, R. Reindollar, J. Goldberg et al. // *Fertil Steril*. -2014. -Vol. 101. -P. 927-935.
144. Rayner, J.L. Adverse effects of prenatal exposure to atrazine during a critical period of mammary gland growth / J.L. Rayner, R.R. Enoch, S.E. Fenton // *Toxicol Sci*. -2005. -Vol. 87. -P. 255-266.
145. Rekhadevi, P. Metabolism of the environmental toxicant benzo(a)pyrene by subcellular fractions of human ovary / P. Rekhadevi, D. Diggs, A. Huderson et al. // *Human & experimental toxicology*. -2014. -Vol. 33, №2. -P. 196-202.
146. Ricci, E. Physical activity and endometriosis risk in women with infertility or pain: Systematic review and meta-analysis [Electronic Resource] / E. Ricci, P. Viganò, S. Cipriani et al. // *Leischik. R, ed. Medicine*. -2016. -Vol. 95, №40. -e4957. -doi:10.1097/MD.0000000000004957 (date accessed: 07.10.2016).
147. Rissman, E.F. Minireview: transgenerational epigenetic inheritance: focus on endocrine disrupting compounds / E.F. Rissman, M. Adli // *Endocrinology*. -2014. -Vol. 155. -P. 2770-2780.
148. Rogers, P.A.W. Research Priorities for Endometriosis: Recommendations From a Global Consortium of Investigators in Endometriosis / P.A.W. Rogers, G.D. Adamson, M. Al-Jefout et al. // *Reproductive Sciences*. -2017. -Vol. 24, №2. -P. 202-226.
149. Saal vom, F.S. Evidence that bisphenol A (BPA) can be accurately measured without contamination in human serum and urine, and that BPA causes

- numerous hazards from multiple routes of exposure / F.S. Saal vom , W.V. Welshons // *Molecular and Cellular Endocrinology*. -2014. -Vol. 398. -P. 101-113.
150. Saha, R. Reproductive and Lifestyle Factors Associated with Endometriosis in a Large Cross-Sectional Population Sample / R. Saha, R. Kuja-Halkola, P. Tornvall et al. // *Journal of Women's Health*. -2017. -Vol. 26, №2. -P. 152-158.
151. Sampson, J. A. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity / J. A. Sampson // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. -1927. -Vol. 14. -P. 422-469.
152. Sasson, I.E. Stem cells and the pathogenesis of endometriosis / I.E. Sasson, H.S. Taylor // *Annals of the New York Academy of Sciences*. -2008. -Vol. 1127. -P. 106-115.
153. Scutiero, G. Oxidative Stress and Endometriosis: A Systematic Review of the Literature [Electronic Resource] / G. Scutiero, P. Iannone, G. Bernardi et al. // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. -2017. -Vol. 2017. -7265238. -doi:10.1155/2017/7265238 (date accessed: 19.09.2017).
154. Shah, D.K. Effect of surgery for endometrioma on ovarian function. J. Minim / D.K. Shah, R.B. Mejia, D.I. Lebovic // *Invasive Gynecol*. -2004. -Vol. 21, №2. -P. 203-209.
155. Sheveleva, T. Innovative approach in assessing the role of neurogenesis, angiogenesis, and lymphangiogenesis in the pathogenesis of external genital endometriosis / T. Sheveleva, V. Bejenar, E. Komlichenko et al. // *Gynecological Endocrinology*. -2016. -Vol. 32, №2. -P. 75-79.
156. Simoens, S. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres / S. Simoens, G. Dunselman , C. Dirksen et al. // *Hum Reprod* . -2012. -Vol. 5. -P. 1292-1299.
157. Sirotkin, A.V. Phytoestrogens and their effects / A.V. Sirotkin, A.H. Harrath // *Eur J Pharmacol*. -2014. -Vol. 741. -P. 230-236.

158. Skinner, M.K. Epigenetic transgenerational actions of environmental factors in disease etiology / M.K. Skinner, M. Manikkam, C. Guerrero-Bosagna // Trends Endocrinol Metab. -2010. -Vol. 21. -P. 214-222.
159. Smarr, M.M. Endocrine disrupting chemicals and endometriosis / M.M. Smarr, K. Kannan, G.M. Buck Louis// Fertility and Sterility. -2016. -Vol. 106, №4. -P. 959-966.
160. Somigliana, E. Postoperative medical therapy after surgical treatment of endometriosis: from adjuvant therapy to tertiary prevention / E. Somigliana, P. Vercellini, P. Vigano et al. // J Minim Invasive Gynecol. -2014. -Vol. 21. -P. 328-334.
161. Sorg, O. AhR signalling and dioxin toxicity / O. Sorg // Toxicol Lett. -2014. -Vol. 230. -P. 225-233.
162. Sourial, S. Theories on the Pathogenesis of Endometriosis [Electronic Resource] / S. Sourial, N. Tempest, D.K. Hapangama // International Journal of Reproductive Medicine. -2014. -Vol. 2014. -179515. -doi:10.1155/2014/179515 (date accessed: 12.02.2014).
163. Strowitzki, T. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program / T. Strowitzki, T. Faustmann, C. Gerlinger et al. // Int J Womens Health. -2015. -Vol. 7. -P. 393-401.
164. Suganuma, I. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma, coactivator 1alpha enhances local estrogen biosynthesis by stimulating aromatase activity in endometriosis / I. Suganuma, T. Mori, F. Ito et al. // J Clin Endocrinol Metab. -2014. -Vol. 99. -P. 1191-1198.
165. Surrey, E. Patient-completed or symptom-based screening tools for endometriosis: a scoping review / E. Surrey, C.M. Carter, A.M. Soliman et al. // Archives of Gynecology and Obstetrics. -2017. -Vol. 296, №2. -P. 153-165.
166. Takashima, A. Effects of bipolar electrocoagulation versus suture after laparoscopic excision of ovarian endometrioma on the ovarian reserve and outcome of in vitro fertilization / A. Takashima, N. Takeshita, K. Otaka et al. // J. Obstet. Gynaecol. Res. -2013. -Vol. 39, №7. -P. 1246-1252.

167. Tanmahasamut, P. Postoperative levonorgestrel-releasing intrauterine system for pelvic endometriosis-related pain: a randomized controlled trial / P. Tanmahasamut, M. Rattanachaiyanont, S. Angsuwathana et al. // *Obstet Gynecol.* -2012. -Vol. 119. -P. 519-526.
168. Uimari, O. Do symptomatic endometriosis and uterine fibroids appear together? / O. Uimari, I. Järvelä, M. Ryyänen // *J Hum Reprod Sci.* -2011. -Vol. 4. -P. 34-38.
169. Upson, K. Organochlorine pesticides and risk of endometriosis: findings from a population-based case-control study / K. Upson, A.J. De Roos, M.L. Thompson et al. // *Environ Health Perspect.* -2013. -Vol. 121. -P. 1319-1324.
170. Uzumcu, M. Epigenetic mechanisms in the actions of endocrine-disrupting chemicals: gonadal effects and role in female reproduction / M. Uzumcu, A.M. Zama, E. Oruc // *Reprod Domest Anim.* -2012. -Vol.47, №4. -P. 338-347.
171. Vabre, P. Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data / P. Vabre, N. Gatimel, J. Moreau et al. // *Environmental Health.* -2017. -Vol. 16. -P. 37.
172. Vercellini, P. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis / P. Vercellini, L. Buggio, N. Berlanda et al. // *Fertility and Sterility.* -2016. -Vol. 106, №7. -P. 1552-1571.
173. Vercellini, P. Long-term adjuvant therapy for the prevention of postoperative endometrioma recurrence: a systematic review and meta-analysis / P. Vercellini, S. de Matteis, E. Somigliana et al. // *Acta Obstet Gynecol Scand.* -2013. -Vol. 92. -P. 8-16.
174. Vorkamp, K. An overlooked environmental issue? A review of the inadvertent formation of PCB-11 and other PCB congeners and their occurrence in consumer products and in the environment / K. Vorkamp // *Sci Total Environ.* -2016. -Vol. 541. -P. 1463-1476.
175. Wang, Y. Abnormal regulation of chemokine TECK and its receptor CCR9 in the endometriotic milieu is involved in pathogenesis of endometriosis by way

- of enhancing invasiveness of endometrial stromal cells / Y. Wang, J. Yu, X. Luo et al. // *Cell Mol Immunol*. -2010. -Vol. 7. -P. 51-60.
176. Wei, M. Length of Menstrual Cycle and Risk of Endometriosis: A Meta-Analysis of 11 Case- Control Studies [Electronic Resource] / M. Wei, Y. Cheng, H. Bu et al. // *Medicine*. -2016. -Vol. 95, №9. -e2922. -doi.org/10.1097/MD.0000000000002922 (date accessed: 07.03.2016).
177. White, S.S. An overview of the effects of dioxins and dioxin-like compounds on vertebrates, as documented in human and ecological epidemiology / S.S. White, L.S. Birnbaum // *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. -2009. -Vol. 27. -P. 197-211.
178. Yasui, T. Risk Profiles for Endometriosis in Japanese Women: Results From a Repeated Survey of Self-Reports / T. Yasui, K. Hayashi, K. Nagai et al. // *Journal of Epidemiology*. -2015. -Vol. 25, №3. -P. 194-203.
179. Yeung, P. Development of a symptom-based, screening tool for early-stage endometriosis in patients with chronic pelvic pain / P. Yeung, C. Bazinet, J.A. Gavard // *J Endometriosis*. -2014. -Vol. 6, №4. -P. 174-189.
180. Yong, L. Association between body mass index and endometriosis risk: a meta-analysis / L. Yong, Z. Weiyuan // *Oncotarget*. -2017. -Vol.8, №29. -P. 46928-46936.
181. Zhao, Y. Dual suppression of estrogenic and inflammatory activities for targeting of endometriosis / Y. Zhao, P. Gong, Y. Chen et al. // *Sci Transl Med*. -2015. -Vol. 7. -P. 271-279.
182. Zito, G. Medical treatments for endometriosis-associated pelvic pain [Electronic Resource] / G. Zito, S. Luppi, E. Giolo et al. // *Biomed Res Int*. -2014. -Vol. 2014. -191967. -doi:10.1155/2014/191967 (date accessed: 07.08.2014).
183. Zorbas, K.A. Continuous versus cyclic oral contraceptives for the treatment of endometriosis: a systematic review / K.A. Zorbas, K.P. Economopoulos, N.F. Vlahos // *Arch Gynecol Obstet*. -2015. -Vol. 292. -P. 37-43.