МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
«МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ»

На правах рукописи

БАРТО Руслан Александрович

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ В СТАДИРОВАНИИ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
Чечнева М.А.

Москва – 2019 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ……2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ ……3
ВВЕДЕНИЕ……..4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА РАЗВИТИЕ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)...……...14
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ……...40
2.1. МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……...40
2.2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ…….....53
3.1 РЕЗУЛЬТАТЫ АНКЕТИРОВАНИЯ…….....53
3.2 ЭХОГРАФИЧЕСКАЯ КАРТИНА РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА…….59
3.3 ЭХОГРАФИЧЕСКАЯ И ХИРУРГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СТАДИИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА……82
3.4 РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ...…….….87
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА СТЕПЕНИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА И ТЯЖЕСТИ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ В РАЗНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ……..90
ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ……..100
ВЫВОДЫ……..111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……..114
Список литературы ……..116
Приложение 1 Анкета……..136

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

УЗИ – ультразвуковое исследование

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ГнРГ – гонадотропин рилизинг гормон

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

НГЭ – наружный генитальный эндометриоз

КМС – крестцово-маточная связка

DIE – deep infiltrating endometriosis (глубокий инфильтративный эндометриоз)

ОМА – эндометриома

POD – pouch of Douglas (Дугласово пространство)

RVS – rectovaginal septum (ректо-вагинальная перегородка)

USL – uterosacral ligament (маточно-крестцовая связка)

SUP – superficial endometriosis (поверхностный эндометриоз)

DCE MRI – Dynamic Contrast Enhanced MRI (режим динамического контрастно-усиленного МРТ)

EUS – endoscopic transrectal ultrasonography (эндоскопическая трансректальная ультрасонография)

FAOM – focal adenomyosis located in the outer myometrium (очаги узлового аденомиоза локализующиеся в наружных слоях матки)

RIF – Repeated Implantation failure (повторяющаяся имплантационная недостаточность)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В структуре гинекологической заболеваемости эндометриоз занимает третье место после воспалительных заболеваний и миомы матки. Это заболевание диагностируется у 21–40% женщин с бесплодием, в 70–90% является причиной хронической тазовой боли [9]. При этом генитальный эндометриоз составляет 92–94%, экстрагенитальный – 6–8%. Наблюдается омоложение заболевания, все чаще эндометриоз стал выявляться у молодых нерожавших женщин, подростков, описаны случаи выявления эндометриоза даже в детском возрасте и внутриутробно [195]. Так, ежегодная заболеваемость по данным мировой литературы составляет 0,1–0,3% [50]. Распространенность ретроцервикального эндометриоза среди всех локализаций составляет от 0,5% до 6,5%, уступая по частоте только эндометриозу матки и яичников. Данное заболевание обладает опухолевым типом роста, поражает смежные органы, значительно ухудшает качество жизни больных, в ряде случаев приводя к тяжелым осложнениям: прорастанию в кишечник, в мочевой пузырь, развитию кишечной непроходимости, спонтанного пневмоторакса и др.

Важной особенностью эндометриоза является медленное прогредиентное течение заболевания. Когда поражения органов минимальны, клинические проявления отсутствуют. Позднее начало клинических проявлений приводит к тому, что эндометриоз длительное время остается незамеченным, а больные обращаются к врачу уже с тяжелыми распространенными формами заболевания. Так, по данным мировой литературы от первых проявлений заболевания до установления диагноза "эндометриоз" проходит от 1 до 7 лет [155].

Существуют определенные сложности при диагностике эндометриоза, особенно его начальных (малых) форм, которые плохо выявляются на современном этапе [197]. По настоящее время нет единой, принятой во всем мире класси-

фикации эндометриоза, часто они имеют схожие стадии, многие громоздки и сложны для применения на практике. Все это объясняется сложностью диагностики и малой изученностью этиологии и патогенеза заболевания. Так, в 2013 году на втором Европейском конгрессе по эндометриозу в Берлине было признано, что эндометриоз – одна из самых загадочных болезней 21 века. Распространение заболевания по органам малого таза и за его пределы имеет сложный механизм, порой трудно объяснимый (эндометриоз глаза, уха и др.). В настоящее время не определены единые алгоритмы и подходы к его диагностике и дальнейшей тактике ведения, особенно пациенток в молодом возрасте и у нерожавших женщин. Верификация диагноза при распространенном эндометриозе все еще остается прерогативой научных центров и крупных федеральных лечебных учреждений. Все еще остается актуальным вопрос о "золотом стандарте" диагностики при эндометриозе. Многие исследователи ссылаются на приоритет магнитно-резонансной томографии, однако данный метод также обладает низкой чувствительностью и специфичностью при I–II стадии перитонеального эндометриоза [114]. При отсутствии четких алгоритмов обследования при перитонеальном и ретроцервикальном эндометриозе определение степени его распространения и тяжести поражения смежных органов представляет большие сложности, в то время как разработка четкой диагностической схемы позволит существенно упростить этот процесс и улучшить качество обследования.

Степень разработанности темы исследования

Тема является недостаточно разработанной как в отечественной, так и в зарубежной медицинской науке. Существующие диагностические критерии наружного генитального эндометриоза были разработаны в основном для тяжелых распространенных форм заболевания, которые являются крайней стадией процесса с глубоким поражением органов. Клиническая картина в таких случаях имеет развернутую патогномоничную картину, а степень поражения органов (яичники, маточные трубы, брюшина, крестцово-маточные связки и т.д.) максимальная. Существующие рекомендации по ультразвуковой диагностике имеют высокую

чувствительность и специфичность только для распространенных форм эндометриоза (III–IV стадии по rAFS), тогда как начальные процессы заболевания остаются невидимыми для предложенных методов. На данный момент не существует описания ультразвуковой картины начальных стадий наружного генитального эндометриоза, а также не разработаны критерии диагностики при этих формах заболевания.

Цель исследования

Улучшение исходов лечения генитального эндометриоза путем повышения качества оценки степени распространения и стадии заболевания с помощью ультразвуковой диагностики.

Задачи исследования

1. Определить диагностическую ценность клинических критериев, ультразвуковых маркеров и особенности визуализации различных форм наружного генитального эндометриоза.
2. Оценить корреляцию ультразвуковых признаков различных форм наружного генитального эндометриоза путем проведения их верификации при оперативном вмешательстве.
3. Оценить особенности распространения эндометриоза и точность ультразвуковой диагностики в зависимости от стадии распространения в разных возрастных группах.
4. Разработать ультразвуковые критерии различных форм генитального эндометриоза, характерные для каждой стадии.
5. Разработать методику и алгоритм обследования при наружном генитальном эндометриозе с целью правильного определения степени распространения и стадии заболевания.

Научная новизна исследования

В работе проведен анализ диагностических ошибок при ультразвуковом обследовании пациенток с различными формами эндометриоза с оценкой чувствительности и специфичности метода для каждой стадии заболевания по классификации rAFS.

Впервые изучен характер распространения эндометриоза в зависимости от возраста пациенток.

Автором разработан новый алгоритм и предложена методика ультразвуковой диагностики наружного генитального эндометриоза для каждой стадии заболевания (по rAFS).

Впервые описаны новые специфические ультразвуковые признаки начальных форм эндометриоза малого таза, детально изучены и приведены характеристики сонографической картины в зависимости от степени распространения и стадии заболевания.

В исследовании определены возможности ультразвукового исследования в определении степени распространения эндометриоза, произведен анализ качества стадирования до оперативного пособия в сравнении с истинной степенью распространения во время операции, выявлены преимущества и недостатки данного метода диагностики.

Теоретическая и практическая значимость работы

В основу работы положена новая методика обследования пациентов с эндометриозом, детально описана методология ультразвукового выявления и описания очагов наружного генитального эндометриоза с систематическим подходом к описанию выявленных структурных нарушений: по поверхности брюшины, в крестцово-маточных связках, по стенкам кишечника, при поражении мочеточников и т.д. Данная методика может использоваться для последующих научных изысканий у больных не только гинекологического, а, например, урологического или неврологического профиля, у пациентов с хроническими тазовыми болями. В работе произведен анализ распространенности эндометриоза в зависимости от возраста начала заболевания: превалирование крайне тяжелых и распространенных форм в молодом и юном возрасте. Полученные данные позволили сместить фокус клинического интереса в пользу раннего выявления заболевания у молодых нерожавших женщин и подростков, повысило нацеленность ультразвуковой диаг-

ностики на поиск малых маркеров и признаков начальных (малых) стадий эндометриоза.

Проведенное исследование позволило существенно улучшить диагностику наружного генитального эндометриоза, значительно повысило точность и специфичность исследования, улучшило возможность правильного стадирования заболевания, что в свою очередь, привело к возможности сформировать прогноз и рекомендации по лечению, выбрать оптимальную стратегию хирургического пособия. Использование новой методики ультразвукового исследования в сочетании с клиническими данными повышает объективность диагностики и выводит её достоверность на новый уровень. Применение концепции формирования различных форм поражения в различных возрастных группах позволит нацелить диагностический поиск у пациенок молодого возраста на выявление наиболее тяжелых форм поражения.

Методология и методы исследования

Проведено проспективное открытое контролируемое исследование, которое было выполнено в 2 этапа. Первый этап исследования заключался в тщательном изучении ультразвуковых изменений у пациенток с эндометриозом, поступивших на оперативное лечение с обязательной оценкой предполагаемой стадии заболевания по rAFS. На втором этапе во время хирургического пособия проводилась оценка выявленных изменений, степень распространения эндометриоза, также с оценкой стадии заболевания (по rAFS). В конечном итоге произведено сравнение интраоперационной картины с данными ультразвукового исследования полученными на дооперационном этапе, изучением заключений патоморфологических исследований.

В основу исследования легли данные трех групп, в которые были включены 360 пациенток. Основная группа из 260 женщин был разделена на три условные подгруппы: раннего репродуктивного возраста 18–30 лет (60 пациенток), среднего репродуктивного возраста 31–40 лет, (100 пациенток), позднего репродуктивного возраста 41–49 лет (100 женщин). В контрольную группу вошли 100

пациенток без эндометриоза. Для оценки стадии заболевания в исследовании применяли пересмотренную классификацию Американского Общества Фертильности (rAFS). На дооперационном этапе все пациентки прошли ультразвуковое исследование, включающее исследование малого таза, смежных органов и почек.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Неопределенность клинической картины и несоответствие клинических проявлений тяжести поражения тазовых органов при инфильтративном эндометриозе делают визуальные методы диагностики, в частности ультразвуковое исследование, первой линией диагностики. Длительное отсутствие клинических проявлений при начальных стадиях наружного генитального эндометриоза – приводят к поздней диагностике, а первичная дисменорея – является единственным проявлением заболевания.
2. Существуют определенные характерные ультразвуковые маркеры и особенности диагностики различных форм генитального эндометриоза. Для начальных форм заболевания ультразвуковые признаки поражения органов малого таза и брюшины неспецифичны, а чувствительность и специфичность метода низкая. Начальными диагностическими признаками можно считать выявление симптома складчатости, свидетельствующего о наличии адгезии тазовых органов у пациенток без хирургического вмешательства в анамнезе. Следующим критерием следует считать выявление небольших очагов поражения по брюшине в переднем и заднем отделе малого таза до 5 мм, а также выявление «мягких маркеров»: болезненность, напряженность, инфильтрация крестцово-маточных связок, выявление очаговых включений в их проекции. Для умеренных стадий характерно наличие предыдущих признаков в сочетании с эндометриомой яичника любого размера. Выявление эндометриомы яичника в сочетании кишечным поражением характерно для четвертой стадии заболевания. Для четвертой стадии заболевания характерны уро-генитальные осложнения: поражение мочеточников и почек.

3. Качество диагностики зависит от стадии генитального эндометриоза и расположения очагов поражения: чем больше стадия и количество очагов, тем выше точность. Чувствительность метода при глубоком инфильтративном эндометриозе составила 96,7%, специфичность 95,7%. Для поверхностного эндометриоза переднего отдела чувствительность сонографии составила 75%, специфичность 83%, для заднего отдела 85% и 90%, соответственно.
4. Имеются достоверные отличия по локализации и степени поражения в зависимости от возраста пациентки. В молодом возрасте эндометриоз преимущественно поражает яичники и брюшину малого таза, в меньшей степени матку. В более позднем возрасте преимущественно поражается тело матки, с меньшей частотой яичники и брюшина. Эндометриоз кишечника равномерно поражает женщин всех возрастных периодов, однако, увеличение количества изолированных кишечных поражений характеризует большую длительности заболевания. При анализе качества стадирования распространения эндометриоза по rAFS с помощью ультразвукового метода с интраоперационными и патоморфологическим стадиями, чувствительность и специфичность диагностики составила 80–100% во всех возрастных группах, специфичность 90–100%.
5. Отсутствие качественной классификации эндометриоза, учитывающей степень поражения матки, яичников, брюшины и кишечника, мочевых путей, приводит к нарушению правильного стадирования, отсутствию понимания истинной тяжести заболевания. Последовательное ультразвуковое исследование малого таза, мочеточников, почек при эндометриозе по предложенной методике обладает высокой чувствительностью и специфичностью, позволяет оценить истинную тяжесть поражения, объективизировать выбор метода и планирования хирургического лечения.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором лично разработан дизайн научного исследования, проведено анкетирование всех женщин основной группы с помощью самостоятельно разрабо-

танной анонимной анкеты, сбор и анализ анамнеза и клинических проявлений, комплексное физикальное обследование всех пациенток включенных в исследование, ультразвуковое исследование малого таза, смежных органов, почек. Проведено сравнение интраоперационной выявляемости распространенности эндометриоза и морфологической верификации очагов с предварительным эхографическим прогнозом. Проведена статистическая обработка результатов исследования. Лично подготовлены к публикации научные статьи по теме диссертации.

Степень достоверности результатов исследования

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с помощью программ STATISTICA 13.3, включающей все необходимые методы описательной и вариационной статистики. В основу анализа материала были положены непараметрические методы прикладной математический статистики (U-критерии Манна-Уитни, Фишера, Краскела-Уолиса), которые позволяют оценит степень различия даже при маленькой численности групп и не предполагают нормального распределения параметров. Сравнения частот выполняли с аппроксимацией нормального распределения. Достоверность различий данных групп оценивали по критерию Стьюдента. Результаты представлены как среднее стандартное отклонение ($M \pm \sum\Delta$). Критическое значение уровня значимости принимали равным 5% ($p = 0,05$).

Внедрение и апробация диссертации

Разработанная методика ультразвукового исследования малого таза и стадирования эндометриоза внедрена и повседневно используется в клинической практике отделения ультразвуковой диагностики ГБУЗ МО МОНИИАГ, кафедры лучевой диагностики ФУВ МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского, используется в материалах обучающих семинаров для врачей.

Апробация диссертации проведена на заседании Учёного Совета Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области “Мос-

ковский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии” 25 июня 2019 года.

Материалы диссертации доложены и обсуждены

Результаты работы доложены и обсуждены на следующих мероприятиях:

XXV Юбилейная конференция РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра» (9–12 сентября 2015г., Сочи); Научно–практическая конференция: "Эндометриоз — болезнь XXI века" (26 февраля 2016г., Краснодар); Научно – практическая конференция: "Эндометриоз — болезнь XXI века". (27 мая 2016г., Астрахань); Научно-практическая конференция и мастер-класс: "Новое в ультразвуковой диагностике миомы матки и при эндометриозе" (1 июня 2016г., Астана, Казахстан); Научно-практическая конференция: "Эндометриоз — болезнь XXI века" (16 сентября 2016г., Владивосток); Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: уральские чтения» (23–25 марта 2017г., Екатеринбург); Научно-практический семинар: «Эндометриоз и бесплодие» (23 июня 2017г., Санкт-Петербург); Первый международный конгресс посвященный эндометриозу "Endometriosis 2017" (14–16 сентября 2017г., Неаполь, Италия); Всероссийская научно-практическая конференция «Некоторые вопросы оперативной гинекологии» (29–30 сентября 2017г., Махачкала). Научно-практический семинар с мастер-классом: «Ультразвуковая диагностика глубокого инфильтративного эндометриоза и миомы матки». (11 ноября 2017г., Алматы, Казахстан); Первый региональный научно-образовательный форум акушеров-гинекологов и акушерский анестезиологов с международным участием. (17–18 ноября 2017г., Москва); Конференция «Эндометриоз – современные возможности и перспективы» (30 марта 2018г., Ростов-на-Дону); XII Международная научно-практическая конференция «Доказанное и сомнительное в акушерстве и гинекологии» (18–21 апреля 2018г., Кемерово); XXVIII ежегодная международная конференция РАРЧ “Репродуктивные технологии сегодня и завтра» (5–8 сентября 2018г., Уфа); XIX Всероссийский научно-образовательный форум Мать и дитя и VI съезд акушеров-гинекологов России (26–28 сентября 2018г., Москва); VI съезд специалистов

ультразвуковой диагностики Юга России (18–20 октября 2018г., Геленджик); 9-й Международный научный конгресс «Оперативная гинекология – новые технологии» (24–27 октября 2017г., Санкт-Петербург); Научно-практический семинар «Фундаментальные клинические аспекты эндометриоза» (2 ноября 2018г., Томск); Научно-практический семинар «Диагностические и терапевтические аспекты эндометриоза» (28 марта 2019г., Алматы, Казахстан); Научно-практический семинар «Диагностические и терапевтические аспекты эндометриоза» (29 марта 2019г., Нурсултан, Казахстан); Междисциплинарная конференция: «Вопросы ультразвуковой диагностики и лечения генитального эндометриоза, пролапса тазовых органов» (4–5 апреля 2019г, Красноярск); Третий международный семинар по малоинвазивной и роботической хирургии и эндометриозу для эндоскопических хирургов (3–5 июня 2019г., Москва).

Публикации

По результатам выполненных исследований опубликовано 8 научных работ, в том числе 4 работы в научных журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объем диссертации

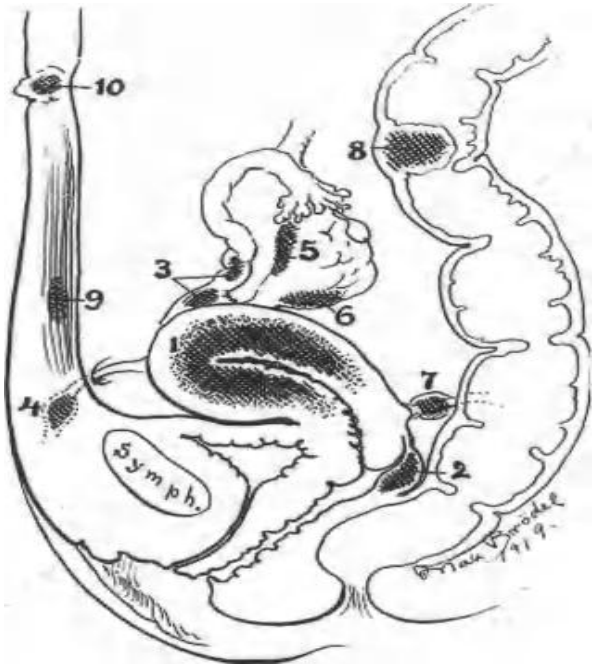
Диссертация написана на русском языке, изложена на 136 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, главы с изложением описания клинической характеристики пациенток, методов исследования и лечебной методики; двух глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 200 источников, из них 8 отечественных и 192 зарубежных, и 1 приложения с самостоятельно разработанной анкетой. Диссертация содержит 14 таблиц и 51 иллюстрацию (рисунков).

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА РАЗВИТИЕ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. История исследования эндометриоза.

Эндометриоз, не смотря на долгую историю изучения патогенеза и клинических аспектов, остается на сегодняшний день одной из самых загадочных и неисследованных болезней [1]. В 1860 году Карл фон Рокитанский исследовал железы эндометрия и стромы в патологических образованиях репродуктивных органов и описал морфологические признаки аденомиоза и эндометриоза [2]. Термин «эндометриоз» в 1892 году предложил Blair Bell [3]. В конце 19 начале 20 века Томас Каллен (Thomas Cullen) показал, что маточная аденомиома, эндометриоз яичников, глубокий эндометриоз являются одним заболеванием, характеризующееся наличием аденомиоматозной ткани за пределами слизистой матки [4].

В 1920 году Томас Каллен нарисовал схему классических очагов поражения таза при эндометриозе, которая представлена на рисунке 1 [5].



Р и с у н о к 1 – Схема классических точек расположения эндометриоидных очагов поражения по Каллен. 1 – миометрий, 2 – ректо-вагинальная перегородка, 3 – фаллопиевые трубы, 4 – круглая связка, 5 – ворота яичника, 6 – поверхность яичника, 7 – крестцово-маточная связка, 8 – кишечник, 9 – брюшная стенка, 10 – пупок.

Джон Альбертсон Сэмпсон (John Albertson Sampson) первый в своих наблюдениях обнаружил у женщин, оперированных во время менструации, кровотечение из очагов поражения на брюшине. Это доказывало, что ткань которую он наблюдал вне матки имела маточное происхождение. В 1927 Sampson предположил, что присутствие клеток эндометрия вне матки было связано с трубной регургитацией и ретроградным забросом крови из матки в брюшную полость с ее последующей диссеминацией по брюшине [6]. Несмотря на почти 100 лет исследований, теория Сэмпсона остается теорией, которую поддерживают только косвенные доказательства. Так как менструальная регургитация и последующая имплантация не смогли до конца объяснить все локализации эндометриоидной ткани, такие как, например, эндометриоз глаза или уха и т.д., были предложены другие механизмы развития данного заболевания. К ним относятся теории перитонеальной метаплазии, диссеминации эндометриоидных гетеротопий по венам или лимфатическим сосудам, теория эмбриональных рудиментов, трансформации костного мозга и стволовых клеток [7]. Однако ни одна из теорий не дает полного объяснения и понимания механизмов развития одной из самых изучаемых и до сих пор до конца неизученных болезней 21 века, такой как эндометриоз.

1.2. Этиология эндометриоза.

Самая известная и широко принятая теория эндометриоза – это заброс менструальной ткани в брюшную полость с ее последующей имплантацией по брюшине. Эту точку зрения подтверждает тот факт, что чаще всего начальные очаги поражения расположены ближе всего к маточным трубам [8]. Кроме того, эндометриоз чаще возникает у женщин с нарушением оттока менструальной крови, например, при атрезии или стенозе шейки матки, поперечной влагалищной перегородке и неперфорированном гимене [9, 10]. Несмотря на то, что женщины с эндометриозом имеют больший объем ретроградного заброса маточной крови, чем у здоровых женщин, ретроградный рефлюкс не всегда приводит к развитию эндометриоза и вероятнее существуют другие механизмы формирования перитонеальных гетеротопий [11]. Так, например, было показано, что ген ингибитора ак-

тиватора плазминогена повышает вероятность имплантации эндометрия после ретроградной менструации [12].

Теория целомической метаплазии эндометриоза предполагает, что в эпителии брюшной полости сохраняются клетки с мультипотентными свойствами, которые при определенных обстоятельствах могут перерастать в эндометриоидную ткань. Это объясняет редкие случаи эндометриоза у девочек препубертатного возраста и женщин с мюллеровой агенезией [12].

Другая теория состоит в том, что ткань эндометрия может транспортироваться в отдаленные органы через лимфатические каналы и сосуды. Этим объясняются редкие случаи эндометриоза не связанного с брюшной полостью [12]. Наконец, новые исследования показывают, что иммунологический компонент также играет ведущую роль в развитии эндометриоза. Так, концентрация макрофагов, лептина, фактора некроза опухоли α и интерлейкина-6 значительно повышена в перитонеальной жидкости у больных с эндометриозом [13,14].

Однако, ни одна из теорий на сегодняшний день не может полностью объяснить все многогранные проявления и аспекты эндометриоза.

1.3. Эпидемиология эндометриоза.

Эндометриоз – заболевание, которое преимущественно поражает женщин репродуктивного возраста. Эндометриоз является эстроген-зависимым заболеванием, распространенным главным образом среди женщин репродуктивного возраста, с самой высокой частотой в молодом возрасте [9]. Истинную распространенность эндометриоза в общей популяции трудно достоверно оценить в виду частого отсутствия симптомов заболевания, а в некоторых странах квалифицированная медицинская помощь может быть недоступна или ограничена. Так, частота эндометриоза среди женщин репродуктивного возраста по данным литературы составляет 5–15% [15, 16], при этом у женщин с бесплодием неясной этиологии эндометриоз диагностируется в 40–60% случаев [17, 18, 19, 20].

Ввиду отсутствия точной статистики распространенности эндометриоза среди населения, нельзя однозначно сказать насколько увеличилась заболевае-

мость за последние десятилетия. Согласно данным исследования, проведенного в США, ежегодное число гистерэктомий по поводу эндометриоза постоянно увеличивалось в течение 20–летнего периода наблюдений с 1965 по 1984 годы [21]. Сведения о распространенности заболевания в различных исследованиях отличаются в 30–40 раз. Работы, которые проанализировали частоту эндометриоза в популяции, показали, что его распространенность составляет около 3–6%, а заболеваемость около 2–7 на 1000 женщин в год. Среди пациенток, перенесших операцию по поводу миомы матки, распространенность эндометриоза составила около 10% [22].

Долгие годы считалось, что эндометриозу подвержены исключительно женщины репродуктивного возраста. Заболевание представляет собой множество клинических симптомов, включая боль, дисменорею, диспареунию, циклическую боль, аномальное маточное кровотечение и бесплодие. По данным литературы распространенность составляет более 70% у пациенток с хроническими тазовыми болями и более 80% женщин при сочетании хронических тазовых болей и бесплодия [23], и может варьировать в зависимости от возраста, расы и социально–экономического статуса определенной популяции [24]. Так, например, при использовании лапароскопии у подростков было выявлено, что распространенность эндометриоза в данной категории намного больше, чем считалось ранее. Минимальный возраст с морфологически подтвержденным случаем эндометриоза был описан в 1980г. и составил 10,5 лет [25].

Различия, отмеченные в исследованиях, могут быть частично объяснены различными показаниями к лапароскопии и лапаротомии [26, 27], вниманием хирургов, выявляющих очаги поражения эндометриозом во время операции [28], а также принципами отбора пациентов с подозрением на эндометриоз, направляемых в специализированные центры [29, 30, 31, 32].

Эндометриоз значительно снижает качество жизни и, соответственно, приводит к снижению трудоспособности. Бесплодие (40%), дисменорея (80%), болевой синдром (70–90%), включающий в себя альгодисменорею, диспареунию, тазовые боли – самые частые причина обращения к врачу [33, 34].

1.4. Факторы риска.

В некоторых исследованиях [35, 36] было показано, что низкая масса тела является фактором риска развития эндометриоза, в то время как, потребление кофеина или алкоголя не влияют на риск появления заболевания [37]. В экспериментах на животных стресс увеличивает риски и тяжесть заболевания [38], а регулярные физические упражнения (более четырех часов в неделю) могут уменьшать риск развития эндометриоза [39].

Некоторые исследования, проведенные в 1990-х годах, показали, что воздействие диоксинов может быть причиной эндометриоза [40]. Исследования, проведенные на приматах, показали, что воздействие диоксина 2,3,7,8-тетрахлордибензо-п-диоксина (TCDD) увеличивает распространенность и тяжесть эндометриоза. Исследования, проведенные на грызунах, также подтверждают роль загрязняющих факторов окружающей среды в патофизиологии эндометриоза [41]. Однако более поздние опыты не подтверждают воздействия вредных веществ на развитие заболевания. Недавний крупный обзор литературы не показал существенных доказательств, подтверждающих связь между диоксинами и эндометриозом [42].

К общепризнанным факторам риска развития эндометриоза относят: раннее менархе, родственник первой линии с эндометриозом, поздняя менопауза, низкий индекс массы тела, аномалии развития мюллеровых протоков, отсутствие детей, длительная менструация (более 5 дней), короткие интервалы кормления грудью, короткие менструальные циклы (менее 28 дней), белая раса (по сравнению с негроидной расой) [9, 24].

Интересны некоторые изолированные данные, подтверждающие возможную связь эндометриоза с пигментными признаками или привычками проводить время на солнце. Неоднократно сообщалось о связи между эндометриозом и меланомой, раком, вызванным ультрафиолетовым облучением [43, 44, 45, 46, 47]. Более того, специфические фенотипические признаки, такие как рыжие волосы, невусы, веснушки и чувствительность к воздействию солнца, чаще встречаются у

женщин с эндометриозом [48, 49, 50]. Однако эти данные все еще скудны и трудны для интерпретации.

Существуют различия в факторах риска между глубоким, овариальным и поверхностным эндометриозом. В последние годы большее внимание уделяется глубокому эндометриозу, который характеризуется более сильной связью с тазовой болью и диспареунией, чем эндометриозу в других анатомических областях. Разные клинические проявления заболевания свидетельствуют о том, что глубокий эндометриоз может затрагивать другие этиопатогенетические механизмы в сравнении с тазовым и овариальным эндометриозом. Таким образом, яичниковый, перитонеальный и глубокий эндометриоз можно рассматривать как потенциально различные состояния с точки зрения как этиопатогенетических механизмов, так и клинических данных. Например, было высказано предположение о том, что глубокие эндометриоидные поражения дугласова кармана происходят путем метаплазии остатков мюллеров протоков, расположенных в ректо-вагинальной перегородке, образуя, таким образом, состояние, отличное от перитонеального эндометриоза [51]. В связи с этим, с точки зрения эпидемиологии, глубокий эндометриоз представляет собой состояние, которое подразумевает факторы риска отличные от эндометриоза других локализаций. В литературе доступны публикации эпидемиологических исследований факторов риска для эндометриоза и его осложнений в разных географических зонах [52, 53, 54]. Таким образом, эпидемиологический профиль женщин с глубоким эндометриозом по сравнению с женщинами с перитонеально-овариальным эндометриозом практически неизвестен, а литературные источники противоречивы в своих выводах.

1.5. Клиническая диагностика эндометриоза.

Клинические проявление эндометриоза представляют собой множество симптомов, включая нециклические боли, дисменорею, диспареунию, аномальные маточные кровотечения и бесплодие, урогенитальные и кишечные расстройства. Маркерами и клиническими симптомами эндометриоза являются: тазовые боли, дисменорея, диспареуния, дисфункциональные маточные кровотечения, же-

лудочно-кишечные расстройства, боли в пояснице, бесплодие, урологические симптомы [55, 56].

Почти 10% женщин репродуктивного возраста страдают от симптомов связанных с эндометриозом, в то время как у 45–50% женщин пораженных эндометриозом проявления отсутствуют [57]. Многие из указанных симптомов являются патогномоничными, некоторые могут быть связанными с другими состояниями, такими как внутрибрюшные спайки, хронические воспалительные заболевания матки и придатков, кисты яичников, аденомиоз, синдром раздраженной толстой кишки или интерстициальный цистит (таблица 1) [58].

Т а б л и ц а 1 – Основные причины хронической боли

Желудочно-кишечные:
функциональные кишечные расстройства
воспалительные заболевания кишечника
опухоли
Психиатрические:
депрессия
соматизация
ипохондрия
соматические мании
Мочевые:
интерстициальный цистит
уретральный синдром
мочекаменная болезнь
Ревматологические:
фибромиалгии
регионарные болевые синдромы

Продолжение таблицы 1

Скелетно-мышечные:
абдоминальные грыжи
Невромы
межпозвоночные грыжи
ортопедические расстройства
Гинекологические:
Эндометриоз
Аденомиоз
миомы матки
спайки
хронические инфекции

Существует широкий спектр симптомов, которые могут быть связаны с эндометриозом, но характер и их количество варьируется в широких пределах. Иногда эндометриоз обнаруживается только при обследовании по поводу бесплодия или во время оперативного вмешательства, несвязанного с эндометриозом [58].

1.6. Боль.

Тазовая боль является наиболее распространенным симптомом эндометриоза [59]. Боли могу беспокоить в любое время в течение всего менструального цикла, и описываются по-разному: боль в спине, давление на прямую кишку, постоянная боль внизу живота, сильные спазмы. При отсутствии выраженных анатомических нарушений раздражение от небольших имплантатов в «критических» местах или от глубоко расположенных очагов может вызвать сильнейшую боль [60]. Напротив, большие эндометриомы яичников могут быть бессимптомными. Известно, что степень заболевания варьирует от наличия нескольких небольших очагов на поверхности органов малого таза до больших эндометриоидных кист с обширным тазовым фиброзом, смещением органов малого таза и выраженным

нарушением анатомии. Было продемонстрировано, что не существует корреляции между степенью заболевания и тяжестью болевой реакции [61, 62, 63].

В большинстве наблюдений боль в области малого таза при эндометриозе может быть хронической, усиливающейся во время менструации и овуляции, в то время как при глубокой инфильтративном эндометриозе (DIE) болевые ощущения имеют более широкие проявления и имеют более распространенный характер. [64, 65].

В частности, тяжелая диспареуния и болезненная дефекация во время менструаций указывают на глубокий инфильтративный эндометриоз [66].

Связь между тазовой болью и эндометриозом представляет собой очень сложный процесс. Недавнее исследование показало, что строение нервных волокон в очагах поражения брюшины имеет высокую плотность, включая чувствительные рецепторы типа C, чувствительные рецепторы Aδ, холинергические и адренергическое нервные волокна [67, 68]. Хотя механизмы стимулирующие увеличение плотности нервных волокон в эндометриоидных поражениях до сих пор неясны, вполне вероятно, что эти нервы играют решающую роль в возникновении боли при эндометриозе.

В дополнение к воспалительной и механической концепции ноцицепции, существуют другие механизмы возникновения боли, которые были выявлены у пациентов с хроническими тазовыми болями, а именно периферическая и центральная сенсибилизация нервных волокон [69].

Эндометриоидные гетеротопии могут инфильтрировать периферические тазовые нервы, вызывая гипералгезию, которая является причиной возникновения мучительной боли при воздействии не болевого стимула. Более того, аномальная модуляция локального ноцицептивного триггера, приводящая к увеличению интенсивности нейронного сигнала, восходящего к коре головного мозга, может также приводить к усилению восприятия боли. Психологические и социальные факторы, в свою очередь, также могут модулировать конечное восприятие боли. Сложность вовлеченных механизмов, участвующих в формировании восприятия

боли, может объяснить чрезвычайную клиническую разнообразность симптомов у женщин с эндометриозом [70].

Связь между субфебрилитетом и стадией заболевания также пока неясна. Фактически, механизм субфертильности может подразумевать смещение органов малого таза за счет спаек и эндометрием с выработкой веществ (например, простагландинов, цитокинов и факторов роста), которые являются «враждебными» к нормальной функции яичников, овуляции, оплодотворению и имплантации [71].

1.7. Дисменорея.

Дисменорея является классическим симптомом эндометриоза. Боль может иррадиировать во влагалище, бедро или промежность. Боль обычно появляется до начала менструации и постепенно увеличивается в течение нескольких дней после ее наступления. Тяжесть и продолжительность боли могут варьироваться от цикла к циклу [72].

1.8. Диспаренурия.

Диспареуния также является распространенным симптомом у пациентов с эндометриозом. Боль связана с локализацией очагов на крестцово-маточных связках, ректовагинальной перегородке, верхушке влагалища, в маточно-прямокишечной ямке, с максимальным усилением боли во время менструации. Пациентки с фиксированной, ретрофлексированной маткой и выраженным спаечным процессом в тазу также могут испытывать боль при глубоком проникновении [72]. Однако Верчеллини и соавт. указывают, что тяжесть глубокой диспареунии, обратно пропорциональна стадии эндометриоза [73].

1.9. Бесплодие.

Известно, что эндометриоз очень часто ассоциируется бесплодием [74]. Однако, на сегодняшний день так и не достигнут консенсус относительно частоты бесплодия у женщин с эндометриозом и механизма, лежащего в основе этой ассоциации [75]. По данным наиболее цитируемых источников, у женщин с эндомет-

риозом бесплодие встречается с частотой около 30–40% [76, 77], а ежемесячный коэффициент плодовитости для пар, где у женщины есть эндометриоз, снижается до 2–10%, по сравнению с 15–20% среди пар без эндометриоза [78, 79].

1.10. Поражение мочевых путей.

Вовлечение мочевых путей у пациентов с эндометриозом встречается реже и наблюдается примерно в 1–2% случаев. Чаще всего поражается мочевой пузырь, за которым следуют мочеточники и почки, в соотношении 40:5:1. Внутренний эндометриоз мочеточника встречается редко, наружный эндометриоз мочеточника, который вызван поражением извне, встречается чаще. У 88% пациентов с поражением мочевых путей был выявлен изолированный внешний эндометриоз мочеточников. Около 11% пациентов имели сочетание наружного и внутреннего эндометриоза мочеточников [80]. Не исключено, что обе формы составляют разные степени одного и того же гистопатогенетического процесса.

Как при эндометриозе яичников, поражение мочеточников чаще наблюдается слева, чем справа. Интересно, что пропорции левостороннего поражений гонад и мочеточников очень похожи (63–64%) [81].

У пациентов с поражением мочеточников преобладают неспецифические симптомы, в некоторых случаях клинические проявления могут отсутствовать. В связи с этим эндометриоз мочеточников длительное время остается незамеченными, а дифференциальная диагностика с другими заболеваниями затруднительна, что несет высокий риск потери функции почек. Carmignani L. и соавт. указывают на высокую частоту бессимптомного поражения мочеточника (56,5%) у пациентов с установленным эндометриозом малого таза, что требует дальнейших исследований в улучшении диагностики для снижения частоты бессимптомной потери почек [82].

По некоторым оценкам, потеря функции почек у пациентов с эндометриозом мочеточника, вызывающим гидронефроз, составляет 25–50% на момент постановки диагноза. Пациентам с ректовагинальными очагами превышающим 3 см в диаметре целессообразно выполнять ультразвуковое исследование почек, внут-

ривенную пиелографию для исключения обструкции мочеточников при планировании оперативного вмешательства [80].

1.11. Диагностика эндометриоза.

Основные клинические симптомы эндометриоза (дисменорея, тазовые боли, диспареуния, бесплодие, меноррагия) не могут служить достоверными критериями диагноза эндометриоза и определения степени распространения поражения. В связи с этим особую актуальность в выявлении заболевания и определении его распространенности приобретают специальные гинекологические, инструментальные, лабораторные и гистологические методы исследования [83].

1.12. Физикальные методы диагностики.

При первичном осмотре диагноз эндометриоз основывается на опросе, клинических данных и на результатах физического обследования. Клинические данные у женщин с эндометриозом варьируют и зависят от местоположения и размера имплантатов [84]. Следует отметить, что часто при физикальном осмотре эндометриоз может быть не обнаружен. Поражения заднего свода влагалища хорошо доступны для визуализации при осмотре в зеркалах. Узлы и инфильтраты хорошо пальпируются при влагалищном исследовании. Вовлечение в инфильтративный процесс тела матки, крестцово-маточных связок или маточно-прямокишечного пространства лучше обнаруживаются при ректальном пальцевом исследовании [85].

Точность физикального осмотра при эндометриозе обычно выше, если выполняется во время менструации, однако выявить степень распространения заболевания это не помогает. Так, Bazot в своем исследовании провел корреляцию результатов физического осмотра с другими неинвазивными диагностическими методами: физическое обследование правильно диагностировало глубокий инфильтративный эндометриоз (DIE) у 81,5% женщин, но изолированное вовлечение крестцово-маточных связок, ректосигмоидного отдела толстой и прямой

кишки, ректовагинальной перегородки было диагностировано в меньшем количестве случаев (68,5%, 40,2%, 25%) [86].

1.13. Биомаркеры.

Открытие маркеров для ранней неинвазивной диагностики эндометриоза и контроля его прогрессирования стало приоритетной задачей для исследования [87]. Количественный анализ уровня антигена рака CA–125 в крови показал ограниченную ценность в диагностике эндометриоза. Уровень рака антигена CA–125 часто повышается у женщин с эндометриозом, но его специфичность в отношении заболевания низкая [88].

Другим маркером опухоли, который был оценен при эндометриозе, является углеводный антиген CA–19-9, который связанный с колоректальной и панкреатической карциномой. Одним из первых, кто сообщил об ассоциации этого маркера с эндометриозом, был Matalliotakis et al. [89]. С того времени в нескольких исследованиях были оценены диагностические свойства CA–19-9, в сравнении с опухолевым маркером CA–125 [90, 91, 92].

Однако, ни уровень CA–125, ни CA–19-9, ни оба маркера в комбинации не имеют адекватных диагностических критериев для диагностики эндометриоза. Не было четко установлено, какие значения отсечения для этих маркеров следует использовать при диагностике эндометриоза. Также остается неустановленным, применимы ли значения уровня этих маркеров, обычно используемые для других заболеваний, особенно рака, для эндометриоза.

Растворимая молекула внутриклеточной адгезии (sICAM)-1 была получена из клеток эндометрия и эндометриоидных имплантатов Vigano et al. [93]. Хотя последующие исследования этого полипептида при эндометриозе показали увеличение его концентрации в сыворотке у женщин с эндометриозом, только одна работа оценила непосредственно уровень sICAM-1 для диагностики и заслуживает краткого упоминания [94]. Из 120 женщин, подвергнутых лапароскопии, авторы не обнаружили статистически значимых различий в уровне sICAM-1 между женщинами с эндометриозом и в группе контроля. Тем не менее, они сообщили,

что у женщин с глубокими перитонеальными поражениями (n = 21), уровень sICAM-1 был значительно повышен в сравнении с другими формами эндометриоза и с группой контроля. Таким образом, авторы сообщают о чувствительности и специфичности данного маркера только для глубоких инфильтративных поражений, которые составляют 19% и 97% соответственно. Для сравнения, уровень маркера CA–125 в этом же исследовании для глубоких инфильтративных поражений имел чувствительность 14% и специфичность 92%. Чувствительность и специфичность обоих маркеров, используемых вместе, составляли 28% и 92%.

Одним из интересных направлений в диагностике эндометриоза является исследование цитокинов. Цитокины представляют собой белки, которые играют неотъемлемую роль в регуляции клеточной пролиферации, активации иммунных клеток, подвижности, адгезии клеток и хемотаксиса. Они секретируются во внеклеточную среду лейкоцитами, макрофагами или другими воспалительными клетками. Так было обнаружено, что уровень интерлейкина IL-6 повышен в перитонеальной жидкости и сыворотке крови у женщин с эндометриозом [95, 96, 97, 98]. В другом исследовании концентрации пептида IL-8 в перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом также была повышена [99]. Повышение уровня IL-8 наблюдается и в сыворотке крови [100, 101]. Однако в другом исследовании, посвященном уровню ИЛ-8, не удалось продемонстрировать различия между пациентками с эндометриозом и группой контроля [97].

Показано, что концентрация фактора некроза опухоли альфа (TNF-α), секретируемого активированными макрофагами, повышена у женщин с эндометриозом [97, 99, 102]. Другие интерлейкины, которые были оценены в меньшем количестве исследований, но также показали повышенные уровни, включают IL-16 и IL-18 [103, 104, 105]. Кроме того, в некоторых исследования такие интерлейкины, как фактора ингибитора миграции макрофагов (MIF), макрофаговый хемотаксический белок-1 (MCP-1), регулятор активации Т-клеток (RANTES), и эпителиальный нейтрофил-активирующий пептид-78 (ENA-78) были повышены у пациентов с эндометриозом, тогда как концентрация интерферона IFN-γ у данных больных была снижена [106, 107, 108, 109, 110].

Одним из перспективных направлений в молекулярной диагностике эндометриоза является липидомный анализ эндометриоидных тканей, который позволяет выявлять агрессивные формы эндометриоза [200].

Несмотря на многочисленные результаты исследований, на сегодняшний день биомаркеры используются в клинической практике только как методы, указывающие на наличие эндометриоза, но не могут служить точными диагностическими тестами, отражающими степень распространения и глубину поражения органов.

1.14. Инструментальная диагностика.

Бесспорно, золотой стандарт диагностики эндометриоза – это лапароскопия и гистологическое подтверждение обнаруженных внематочных эндометриальных клеток. Не смотря на это, трудно представить выполнение лапароскопии всем пациенткам с подозрением на эндометриоз. Более того, при наличии спаечной болезни оценить реальное распространение эндометриоидных очагов в глубину под брюшину при лапароскопии может быть крайне затруднительно или невозможно. Поэтому обязательными являются визуальные методы диагностики, целью которых являются выявление максимального количества имплантатов, а также степень распространения заболевания, что позволит произвести правильное планирования хирургического пособия и информирование пациента о возможных результатах и осложнениях хирургического лечения [111].

Роль ультразвуковой диагностики эндометриоза в течение многих лет занижалась, но недавние исследования позволили лучше понять ценность данного метода. Понятно, что поверхностный эндометриоз можно визуализировать только во время операции. Однако ультрасонография может использоваться как для обнаружения, так и для наблюдения за эндометриозом. Ультразвуковая диагностика глубоких поражений, таких как ректовагинальный или пузырно-маточный эндометриоз, требует более высокого уровня опыта работы [112].

Эндометриоз может быть обнаружен во многих местах по всему тазу, в частности в яичниках, тазовой брюшине, дугласовой ямке (POD), прямой кишке,

ректосигмоидном отделе толстой кишки, ректовагинальной перегородке (RVS), маточно-крестцовых связках (USLs), влагалище и мочевом пузыре. Правильный диагноз с указанием топики поражения является основополагающим в определении оптимальной стратегии лечения. Неинвазивные методы визуализации необходимы для точного определения местоположения и степени эндометриоидных поражений.

Трансвагинальная сонография – это метод визуализации первой линии при диагностике эндометриоза малого таза [113, 114].

1.15. Диагностика эндометриодных кист яичников.

Одним из типичных локализаций наружного генитального эндометриоза являются яичники [115]. Эндометриоз яичников представляет собой либо поверхностный перитонеальный эндометриоз, либо представляет собой эндометриому, образованную инвагинацией коры яичника, запечатанную спайками. Очень плотная адгезия эндометриомы яичника с соседних структурами, такими как ректосигмоидный отдел кишечник и мочеточники, приводит к вовлечению в инфильтративный процесс этих органов. У большинства женщин наличие эндометриоидной кисты представляет собой не изолированное поражение яичника, а значительно большее распространение и вовлечение соседних органов [116].

Трансвагинальная сонография с высокой достоверностью может обнаруживать эндометриоидные кисты яичников с чувствительностью 89%, специфичностью 91%, и считается предпочтительным методом визуализации [117, 118]. При трансвагинальном исследовании характерным признаком эндометриомы яичника является наличие в полости кисты однородного внутреннего содержимого средней эхоплотности, имеющего картину «матового стекла», что помогает дифференцировать эндометриому от других образований яичников [112, 119]. Так, было показало, что 95% эндометрием имеют эти признаки, а их отсутствие, вероятно, связано с особенностями технических факторов при проведении исследования. Тем не менее, наличие диффузных сигналов пониженной эхогенности явно недостаточно для дифференциальной диагностики, так как некоторые геморр-

рагические кисты яичника, доброкачественные новообразования (включая кистозную тератому) и злокачественные опухоли также могут иметь схожие характеристики [120].

Эндометриоидные кисты могу быть одно– или двухсторонние, одно– или многокамерными. Внутренние перегородки встречаются примерно в 10–30%, а внутренняя стенка обычно гладкая [121]. Стенки эндометриомы обычно толстые, могут быть неравномерной толщины, иногда могут содержать гиперэхогенные очаги по внутреннему контуру или иметь пристеночные включения неправильной формы – так называемый «сладж». Если поражение яичников двустороннее, то оба яичника могут спаяться друг с другом и возникает характерная сонографическая картина, которая обычно называется «целующиеся яичники» [112].

Эндометриомы яичников хорошо дифференцируются при трансвагинальной эхографии с другими типами кист. Так, Jermy et al. показали в своем исследовании, что положительная прогностическая ценность данного метода для эндометриомы и дермоидных кист составляет 96,7% и 97,1% соответственно, с ложноположительным результатом 3,8% и 3,0% соответственно [122].

Эндометриомы яичников часто связаны с другими эндометриоидными поражениями, такими как спайки и глубокий инфильтративный эндометриоз (DIE) [123]. Так, наличие «целующихся» яичников предполагает наличие массивных спаек таза. Эндометриоз кишечника и фаллопиевых труб у этих пациентов встречается значительно чаще, чем у пациенток без «целующихся» яичников: 18,5% против 2,5% и 92,6% против 33% соответственно [124]. Спайки могут нарушать нормальную анатомию фаллопиевых труб и вызвать их окклюзию, следствием чего может быть сактосальпинкс. По этим причинам рекомендуется досконально искать при ультразвуковом исследовании и выносить в заключение наличие гидросальпинкса, гематосальпинкса и перитонеальных кист [125].

При наличии эндометриомы предлагается оценка «мягких маркеров», оценивающих наличие эндометриоза в других местах: болезненность и напряженность в зонах, специфичных для поражения эндометриозом, а также фиксирован-

ность яичников. Наличие таких маркеров увеличивает вероятность поверхностного эндометриоза и спаек [126].

В 2002 году первый и всеобъемлющий систематический обзор точности ультразвукового метода в диагностике эндометриоза был опубликован Муром и его коллегами [127]. Исследования показали, что трансвагинальное ультразвуковое исследование может быть основанием для установления диагноза эндометриомы яичника, так и исключать этот диагноз (LR + , 7,6 – 29,8, LR – , 0,1–0,4). Таким образом, трансвагинальное ультразвуковое исследование является основным методом диагностики образований яичников до начала хирургического или терапевтического лечения. Если до начала лечения остаются сомнения по поводу точного характера заболевания или степени его распространения, то в этом случае может быть полезно использование МРТ.

Для подтверждения диагноза эндометриоза может использоваться МРТ. Сообщается, что чувствительность МРТ для обнаружения повреждений более 1 см в диаметре составляет 82%, хотя считается, что использование Т1-взвешенных последовательностей с подавлением жира (FS) улучшает обнаружение. Наличие большого количества продуктов крови в эндометриомах приводит к появлению зон с высокой интенсивностью сигнала Т1, которые подтверждаются применением функции подавления жира. Эта функция МР–изображения является ключом к диагностике эндометриоза. Еще одна полезная МР–картина, появляющаяся на последовательных Т2–взвешенных изображениях при эндометриомах – это внутреннее расслоение продуктов крови, что приводит к расслоению текучей среды с низкой и высокой интенсивностью сигнала, известной как затенение Т2 [128, 129, 130]. Подавление жира (FS) является обязательным, так как помогает дифференцировать эндометриому от тератомы яичника [131] и визуализировать мелкие эндометриомы [132]. Постепенное изменение интенсивности сигнала на Т2–взвешенных изображениях было описано как «затенение» и связано с хроническим кровотечением и накоплением высоких концентраций железа и белка в эндометриомах [133].

Таким образом, резюмируя данные литературы, можно сказать, что первой линией диагностики при эндометриоидных кистах является трансвагинальное ультразвуковое исследование. В сомнительных случаях производятся последовательные исследования в течение нескольких циклах для исключения функциональных изменений в яичниках. При подозрении на более глубокое распространение или сомнительных случаях может быть рекомендована магниторезонансная томография.

1.16. Диагностика поверхностных форм наружного генитального эндометриоза.

Одной из основных проблем, связанных с диагностикой перитонеального эндометриоза, является низкая чувствительность текущих неинвазивных диагностических методов. Золотым стандартом для обнаружения перитонеальных форм заболевания является лапароскопия и/или гистопатология. Во время диагностической лапароскопии перитонеальные имплантаты и трубные спайки хорошо диагностируются даже при минимальном поражении, тогда как, например, эндометриомы яичников определяются только при размере более 2–3 см в диаметре. Диагностическая лапароскопия затруднительна при облитерации дугласова кармана или глубоком поражении ректовагинальной перегородки. При наличии выраженной адгезии между органами может потребоваться оперативная лапароскопия с вскрытием подбрюшинного пространства [134]. Тем не менее, реальная степень заболевания при диагностической лапароскопии, особенно инфильтрация прямой кишки, не может быть точно установлена [135].

По данным литературы перитонеальная форма эндометриоза плохо диагностируется при УЗИ и МРТ в виду низкой чувствительности и специфичности данных методов [136, 137, 138].

Низкая диагностическая ценность МРТ для поверхностного перитонеального эндометриоза, скорее всего, связана с небольшими имплантатами, которые трудно обнаружить на обычной МРТ с большими объемами вокселей. Кроме того, изогнутые внутренние органы, которые могут иметь имплантаты на поверхности,

трудно оценить с более жесткими осевыми, сагиттальными или коронарными МР–плоскостями. Кроме того, разные очаги поражения содержат различные количества эндометриоидных компонентов, а также крови и фиброзных включений, что в результате приводит к выраженным изменениям характеристик МР–сигнала и смешиванию картины изображения. В итоге структуры, такие как кровеносные сосуды, спайки и последствия предыдущей операции, могут быть легко ошибочно приняты за эндометриоидные гетеротопии [139, 140] .

Альтернативой может быть использование динамического контрастно-усиленного МРТ (DCE MRI), основанного на принципе исследования сосудистого компонента в опухолях, но данный метода пока не применялся при эндометриозе [141, 142].

Учитывая данные литературы можно сделать вывод, что на сегодняшний день перитонеальный эндометриоз плохо диагностируется и необходимы исследования в этой области. С большой уверенностью можно предположить смещение научного поиска с визуальных методов диагностики на биохимические, такие как поиск биомаркеров (например, цитокинов и т.д.).

1.17. Диагностика распространенных форм эндометриоза.

Использование только физикального осмотра при инфильтративных формах эндометриоза имеет низкое прогностические значение [143]. Тщательно собранный анализ, внимательное физикальное обследование, дополненное ультразвуковым исследованием, значительно повышает качество диагностики. [144, 145]. Для улучшения неинвазивной диагностики требуются качественные методы визуализации [146].

Первой линией диагностики при глубоком инфильтративном эндометриозе является трансвагинальное ультразвуковое исследование [125]. Hudelist и соавт. в своем метанализе пришли к выводу, что ультразвуковое исследование является точным неинвазивным методом диагностики глубокого поражения эндометриозом ректо-сигмоидного отдела толстой кишки [147].

Эндометриоидные инфильтраты при трансвагинальном сканировании описаны в литературе как гетерогенные, гипоэхогенные несжимаемые образования округлой формы, солидной структуры, возвышающиеся над серозной поверхностью кишки. [137, 148].

Сообщаются успехи эндоскопической трансректальной ультрасонографии (endoscopic transrectal ultrasonography, EUS) в диагностике глубокого инфильтративного эндометриоза. Датчики используемые при EUS, имеют более высокую частоту, чем датчики для трансвагинального исследования, и обеспечивают хорошую детализацию всех слоев стенки кишечника. Однако существенный минус при этом это узкое поле зрения (ограниченный несколькими сантиметрами), что затрудняет исследование смежных органов. Шапрон и соавт. показали, что EUS позволяет диагностировать эндометриоз кишечника с чувствительностью 97,1%, специфичностью 89,4% [149]

Несмотря на высокую точность диагностики, имеются некоторые ограничения в применении EUS. Так, использование данного метода по-прежнему ограничено использованием его только некоторыми научными центрами; отсутствует единая, принятая всеми странами, система сертификации данного оборудования и его экспертиза; высокие затраты для проведения исследования, низкая воспроизводимость исследования. Одним из главных недостатков является невыносимая боль, вызванная обследованием, которая требует последующей седации или общей анестезии. Кроме того, EUS может точно диагностировать поражения задних отделов таза, но при этом имеет низкую чувствительность при эндометриоме и облитерацию Дугласа [149].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) также используется для диагностики глубокого инфильтративного эндометриоза [151]. В исследованиях чувствительность и специфичность МРТ при диагностике глубоком инфильтративном эндометриозе крестцово-маточных связок составили 69,2% и 94,3% соответственно. Вовлечение заднего свода влагалища было диагностировано с чувствительностью 83,3% и специфичностью 88,8%. При диагностике эндометриоза ректовагинальной перегородки чувствительность МРТ составила 76,4% и специфичность

100%. Чувствительность и специфичность при поражении сигмовидной кишки были 75% и 100% соответственно [152–154]. Инфильтрация мочеточников наблюдалась с чувствительностью и специфичностью 66,6% и 100%, мочевого пузыря с чувствительностью и специфичностью 83,3% и 100% [153].

Резюмируя данные литературы, можно сделать вывод, что МРТ обладает низкой чувствительностью, но высокой специфичностью при диагностике глубокого инфильтративного эндометриоза. Тогда как ультразвуковое исследование имеет как высокую чувствительность, так и специфичность. Основным преимуществом МРТ являются высококонтрастное разрешение, многоплановость изображения и большое поле зрения [155].

1.18. Диагностика аденомиоза.

Аденомиоз рассматривается как заболевание эндометриально-миометрального перехода, которое характеризуется наличием гетеротопических эндометриальных желез и стромы в миометрии. Миграция клеток эндометрия в миометрий сопровождается различной степенью мышечной гипертрофии. Аденомиоз следует понимать как двухкомпонентное заболевание, состоящее из эктопически распложенных эндометриальных желез и стромы и мышечных изменений (гипертрофия, гиперплазия и фиброз) [156].

Типичные проявления аденомиоза включают боль, дисменорею и менорраггию [162, 165]. Поскольку эти симптомы также часто встречаются при других гинекологических заболеваниях, сообщаемая точность клинической диагностики аденомиоза колеблется от 2,6% до 26%. Аденомиоз можно обнаружить у 20% женщин перенесших гистерэктомию. Однако примерно в 30% случаев данное заболевание протекают бессимптомно [121].

Диагностика аденомиоза часто затруднена, так как при начальной стадии нет характерных сонографических изменений, а матка сохраняет нормальные размеры. Первые исследования в этой области были проведены с использованием трансабдоминального ультразвукового сканирования и описывали изменения в миометрии при аденомиозе, которые имели «фокальный сотовый» вид с нерегу-

лярным 5–7 мм кистозными включениями [157]. Однако эти данные были подтверждены при гистологическом исследовании только в 50% случаев. По мере увеличения качества техники произошел значительный рост чувствительности и специфичности ультразвуковой диагностики [158].

Появление трансвагинального ультразвукового исследование позволило оценить более тонкие признаки, которые могут указывать на аденомиоз [159]. Так были описаны несколько особенностей, которые могут свидетельствовать об аденомиозе, включая увеличение матки необъясняемое лейомиомами, асимметричное утолщение передней или задней стенки, отсутствие контура вокруг аномального образование в стенке матке, гетерогенные и плохо очерченные включения, а также повышенная эхогенность миометрия и анэхогенные кисты или лакуны в миометрии [159]. Однако по отдельности ни один из этих признаков не специфичен.

Диагностические трудности могут возникать при дифференцировке аденомиоза от миомы, которые могут сосуществовать примерно у 60% женщин. Было предложено несколько особенностей, характерных для аденомиоза, включая выявление образований неправильной формы без четких контуров с меньшей эхоплотностью, чем в неизмененном миометрии, плохую очерченность по наружному контуру узлов, минимальную деформацию серозной оболочки или эндометрия по отношению к размеру поражения, отсутствие затенения по краю узлов, эхогенные узлы и линейная бороздчатость между миометрием и эндометрием, отсутствие циркулярного кровотока на периферии узлов аденомиоза при цветовом допплеровском исследовании [160, 161, 162, 199].

Исследования аденомиоза основаны на оценке изображений без гистологической верификации. Большие различия в интерпретации и использование различных критериев аденомиоза вносят большую путаницу в эти исследования. У женщин с сонографическими критериями аденомиоза и наличием бесплодия была выявлена связь между количеством данных критериев и меноррагией [161, 163]. Эти исследования указывают на наличие большого количества неспецифических изменений в изображении миометрия, которые не являются аденомиозом [164].

В обзоре Champaneria et al., включающим только исследования высокого качества с микроскопической верификацией, общая чувствительность и специфичность трансвагинального ультразвукового исследования с доверительным интервалом 95% составила 72% (65–79) и 81% (77–85), а для МРТ 77% (67–85) и 89% (84–92) соответственно. Таким образом, использование визуальной диагностики дает 23–28% ложноотрицательных и 11–19% ложноположительных результатов у симптомных женщин, подвергнутых гистерэктомии [166].

Существует некоторое совпадение между признаками на МРТ и сонографией [160, 167]: шаровидной формы матка с ровными контурами, асимметричное утолщение стенок миометрия, утолщение переходной зоны более 12 мм [167, 168].

Предложены пороговые значения для измерения переходной зоны (≤8 мм или ≥12 мм с зоной «неопределенности» между 8 и 12 мм), но никто не может подтвердить или исключить аденомиоз (исследования показывают различную чувствительность и специфичность) [167, 168].

С появлением методов визуализации с высоким разрешением аденомиоз можно диагностировать с высокой степенью точности. Трансвагинальное УЗИ может использоваться в качестве основного метода визуализации у пациентов с подозрением на аденомиоз. МРТ может быть зарезервирована для случаев, которые являются трудными или неясными при трансвагинальном ультразвковом исследовании и для пациентов, которые будут подвергаться маточной хирургии.

1.19. Лечение эндометриоза.

Лечение эндометриоза представляет собой сложную проблему. Резюмируя изученную литературу, можно сделать вывод, что до сих пор остаются неясными причины развития эндометриоза, патогенез его развития, механизмы возникновения сопутствующих осложнений (боль, бесплодие, поражение урогенитального тракта, соматизация и т.д.). Такими же запутанными и неясными остаются пути преодоления эндометриоза и его осложнений. Несомненно, хирургические пособия и инструментарий достигли максимальных высот, как по качеству, так и по

объему удаленных очагов и органов. Так, рутинно выполняются обширные иссечения и диссекции эндометриодных очагов, выполняются широкие резекции кишечника с наложением аппаратных анастомозов [169, 170, 171], производится пересадка мочеточников, резекции мочевого пузыря [172, 173, 174], робот-ассистированные операции. Тем не менее, ученые всего мира пришли к выводу, что эндометриоз это хроническое рецидивирующее прогрессирующее заболевание, плохо поддающееся терапии, требующее строгого индивидуального планирования лечения с учетом всех особенностей заболевания у конкретного пациента (индивидуализация лечения). Признано, что эндометриоз имеет низкие риски онкологического перерождения. В связи с этим все чаще лечение эндометриоза начинается с фармакотерапии, а хирургическое лечение можно избежать или отсрочить во все большем числе случаев. Выполнение хирургического пособия должны быть запланировано, но при многих формах эндометриоза все чаще лечение начинают с фармакотерапии (агонисты ГнРг, диеногест и т.д.), которая позволяет острочить операцию на длительное время до нужного времени, а в некоторых случаях избежать ее.

Всемирным Обществом Эндометриоза, было рекомендовано создание экспертных центров для диагостики и лечения больных с распространенными и глубокими стадиями заболевания [175]. Данные рекомендации требуют надежной предоперационной системы отбора пациентов для направления в такие центры – что в свою очередь, требует точной оценки стадии эндометриоза. Этот факт ставит новые задачи для исследователей – разработать новые и улучшить имеющиеся методы визуальной дигностики, в том числе и ультразвуковую диагностику.

1.20. Заключение.

В связи с широким разнообразием форм и степеней распространения эндометриоза, многоликих сочетаний с клиническими признаками других заболеваний, часто бессимптомное течение болезни, проводящее к скрытому и тяжелому поражению репродуктивном системы, имеются объективные трудности в правильной и своевременной диагностике.

Визуальные методы диагностики, особенно ультразвуковое исследование – являются залогом правильного определения стадии и степени распространения эндометриоза, что прямым образом скажется на выборе метода лечения. А учитывая прогрессирующий и рецидивирующий характер заболевания, визуальные методы позволяют контролировать эффективность лечения.

Несмотря на большое количество работ, посвященных диагностике эндометриоза, остается неясным, какие методы являются предпочтительными при сочетанном поражении смежных органов, учитывая, что один и тот же способ визуализации имеет разную прогностическую ценность при поражении рядом расположенных структур. Клиническая диагностика в большинстве случаев не оптимальна, физикальное исследование неспецифично, а маркеры не позволяют оценить топографию поражения. Использование ультразвуковой диагностики и МРТ – в ряде случаев имеют высокую чувствительность и специфичность, но отсутствие четкого алгоритма обследования при эндометриозе приводит часто к противоречивым результатам полученных данных. Так, например, при стадировании распространения можно получить разные, а порой противоречащие заключения разных методов визуализации. Все это послужило поводом, чтобы провести данное исследование, оценить диагностическую ценность ультразвуковых маркеров наружного генитального эндометриоза, на основании которых будет произведена оценка стадии распространения эндометриоза по пересмотренной классификации американского общества фертильности (rAFS) на дооперационном этапе, предложить дополнительные эхографические признаки ретроцервикального и перитонеального эндометриоза, а также разработать алгоритм диагностики, который позволит оценить стадию заболевания до начала лечения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Материалы исследования

Настоящая работа выполнена в ГБУЗ МО МОНИИАГ в период с 07.04.2015 по 07.04.2019г. на базе отделения эндоскопический хирургии (руководитель – д.м.н., профессор А.А. Попов), гинекологической клиники (руководитель – д.м.н., профессор С.Н. Буянова), отделения ультразвуковой диагностики (руководитель – д.м.н., М.А. Чечнева). Гистологические исследования препаратов проводились патологоанатомическим отделением ГБУЗ МО МОНИИАГ под руководством д.м.н. И.В. Бариновой.

В исследование включены 360 пациенток, поступивших на оперативное лечение в ГБУЗ МО МОНИИАГ с 2015 по 2019гг.: 260 пациенток основной группы по поводу эндометриоза, 100 пациенток контрольной – по другим показаниям.

Все пациентки получили устное разъяснение и информацию о виде хирургического доступа, предполагаемом объеме оперативного пособия, возможных осложнениях. Все обследуемые дали согласие на участие в исследовании, протокол которого одобрен этическим комитетом ГБУЗ МО Московский Областной Научно-исследовательский Институт Акушерства и Гинекологии Минздрава Московской области.

Пациентки основной группы были разделены на три подгруппы: 1a – группа раннего репродуктивного возраста, в которую включены пациентки в возрасте от 18 до 30 лет (n = 60), 1b – группа среднего репродуктивного возраста с пациентками от 31 до 40 лет (n = 100), и группа 1c, в которую вошли пациентки позднего репродуктивного периода в возрасте 41–49 лет (n = 100). В контрольную группу вошли 100 пациенток без эндометриоза, поступившие для хирургического лечения по поводу различных нозологий.

Все пациентки основной группы прошли анкетирование, целью которого было выявление длительности заболевания, количества предыдущих операций,

длительности сопутствующих заболеваний (бесплодия и т.д.), количества беременностей, исходов беременностей, выявление количества специалистов, посещенных на этапе установления диагноза.

Критерии включения и исключения

Критерии включения:

1. Пациентки, возрастная группа от 18 до 49 лет, у которых впервые до и/или интраоперационно диагностирован глубокий инфильтративный эндометриоз.
2. Согласие пациентки на оперативное лечение и на участие в научном исследовании.

Критерии исключения:

1. Тяжелая экстрагенитальная патология, являющаяся противопоказанием к оперативному лечению.
2. Злокачественные новообразования любой локализации, при которых объем оперативного вмешательства должен быть расширен.
3. Воспалительные заболевания органов малого таза в стадии обострения.
4. Предыдущие оперативные вмешательства по поводу эндометриоза.
5. Пациентки, имеющие в анамнезе гистерэктомию.

Пациентки основной и контрольной группы были сопоставимы по возрасту. Средний возраст в основной группе (n = 260) составил 37,1 ± 7,3, в группе контроля (n = 100) – 35,9 ± 6,7 лет, соответственно ($p > 0,05$).

Из перенесенных гинекологических заболеваний у обследуемых основной группы наиболее часто встречались эрозия шейки матки (55%), дисфункция яичников (46%), гиперпластические процессы эндометрия (30%), функциональные кисты яичников (27%), воспалительные заболевания придатков матки (21%), лейомиома матки (20%), гидросальпинксы (12%), дермоидные кисты (8%). В контрольной группе по частоте встречаемости по убыванию расположились: воспалительные заболевания (71%), лейомиома матки (67%), эрозия шейки матки (60%), дисфункция яичников (50%), гиперпластические процессы эндометрия

(24%), функциональные кисты яичников (23%), гидросальпинкс (16%), дермоидные кисты (8%).

Таким образом, в исследуемых группах по таким заболеваниями, как эрозия шейки матки, дисфункция яичников, гиперпластические процессы эндометрия и функциональные кисты яичников – различий между группами не выявлено ($p > 0,05$), а между частотой встречаемости миомы матки и воспалительными заболеваниями выявлены статистически значимые различия $p < 0,001$ (таблица 2).

Т а б л и ц а 2 – Перенесенные гинекологические заболевания в основной и контрольной группе

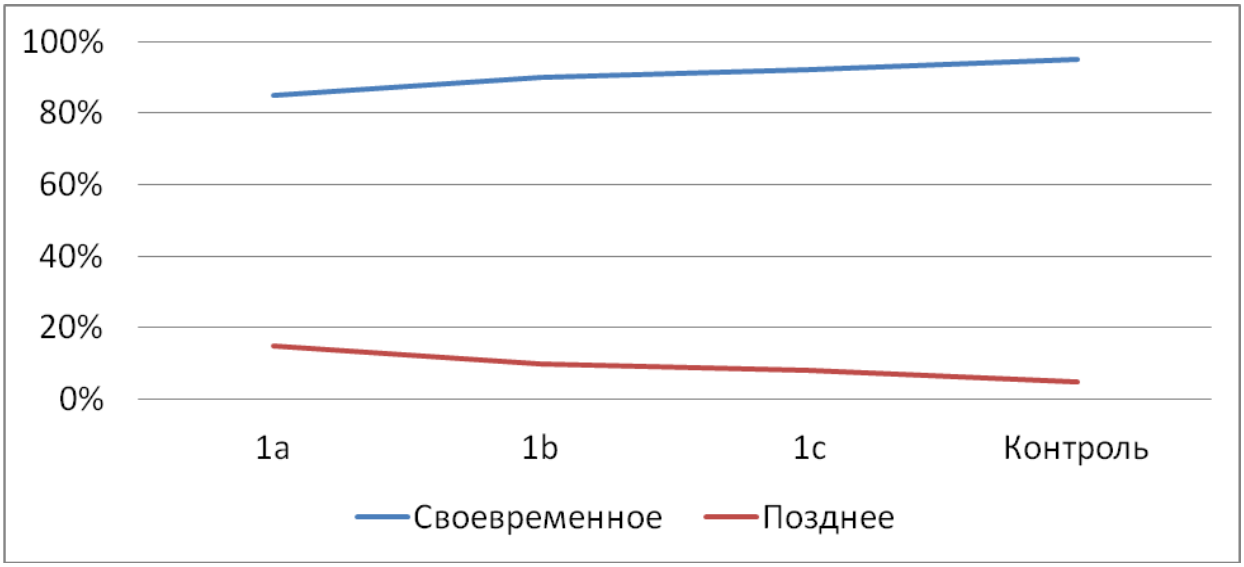
Группа/ Заболевание	Основная группа	Контрольная группа	Различие (p–value)
Эрозия шейки матки	143 (55%)	60 (60%)	$p > 0,05$
Дисфункция яичников	120 (46%)	50 (50%)	$p > 0,05$
Гиперпластический процесс эндометрия	78 (30%)	24 (24%)	$p > 0,05$
Функциональные кисты яичников	70 (27%)	23 (23%)	$p > 0,05$
Воспалительные заболевания	55 (21%)	71 (71%)	$p < 0,001$
Лейомиома матки	52 (20%)	67 (67%)	$p < 0,001$
Гидросальпинкс	31 (12%)	16 (16%)	$p > 0,05$
Тератома	21 (8%)	8 (8%)	$p > 0,05$

Возраст становление менструальной функции у обследуемых не имел значительных различий (p > 0,05). Как видно из представленной таблицы 3, средний возраст менархе не различался по группам.

Т а б л и ц а 3 – Средний возраст менархе в исследуемых группах

Группа	Средний возраст менархе, лет
1a	13,15 (±1,51)
1b	13,11 (±1,31)
1c	12,92 (±1,25)
Контроль	13,2 (±1,33)

Большинство пациенток (90%) указали на своевременное начало менструации в возрасте от 11 до 15 лет (рисунок 2).



Р и с у н о к 2 – График становления менструальной функции в обследуемых группах.

Бесплодие неравномерно встречалось в исследуемых группах. Так, частота первичного бесплодия в основной группе нарастала в зависимости от возраста и достигала пика в возрасте 30–40 лет, снижаясь после 40 лет. В то время как частота распространения вторичного бесплодия оставалось примерно одинаковой.

Первичное бесплодие в 1a–группе было выявлено у 11 пациенток (18,3%), вторичное в 21 случае (35%), в 1b–группе – у 51 (51%) и у 17 (17%), в 1c–группе – у 18 (18%) и у 48 (48%) соответственно (таблица 4). В контрольной группе первичное бесплодие было у 18% пациенток, вторичное у 32%.

Т а б л и ц а 4 – Частота встречаемости бесплодия у обследуемых женщин

Бесплодие		
Группа	Первичное	Вторичное
1a	18%	35%
1b	51%	17%
1c	18%	37%
Контроль	18%	32%

Роды в анамнезе имелись у 63% обследуемых. По типу бесплодия в исследуемых группах были выявлены статистически значимые различия по частоте первичного бесплодия: между группой 1a и 1b ($p < 0,001$), между группой 1c и 1b ($p < 0,001$), также между контрольной группой и группой 1b ($p < 0,001$). По частоте встречаемости вторичного бесплодия достоверных различий между группами 1a, 1c и контрольной группы не было отмечено ($p > 0,05$), тогда как, вторичное бесплодие встречалось достоверно реже в группе 1b по сравнению с группой 1a ($p = 0,0136$), 1c ($p = 0,0013$) и с контрольной группой ($p = 0,0131$).

Из экстрагенитальной патологии у женщин в исследуемых группах чаще всего были выявлены хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (гастрит в 23%, колит в 18%, холецистит в 10%), реже встречались хронические заболевания мочеполовой системы. Хронический цистит был у 6%, хронический пиелонефрит у 4%. Хронические заболевания органов дыхательной системы были выявлены у 8% женщин (хронический бронхит, тонзиллит, гайморит). Гипертоническая болезнь была у 5% пациенток.

2.2. Методы исследования

Для выполнения поставленных в работе задач были использованы следующие методы обследования пациентов:

I. Клинико–анамнестические;

II. Лабораторно–инструментальные;

III. Хирургическая диагностика и лечение;

IV. Статистический метод.

Клинико-анамнестические методы.

Изучение жалоб и сбор анамнеза мы проводили по традиционному плану с акцентом на состояние менструальной, половой и репродуктивных функций, перенесенные гинекологические и экстрагенитальные заболевания.

При гинекологическом исследовании производился: осмотр наружных и внутренних половых органов при помощи влагалищных зеркал, а также бимануальное исследование (определяли положение, размеры, консистенцию и подвижность тела матки, состояние придатков, наличие объемных образований в полости малого таза).

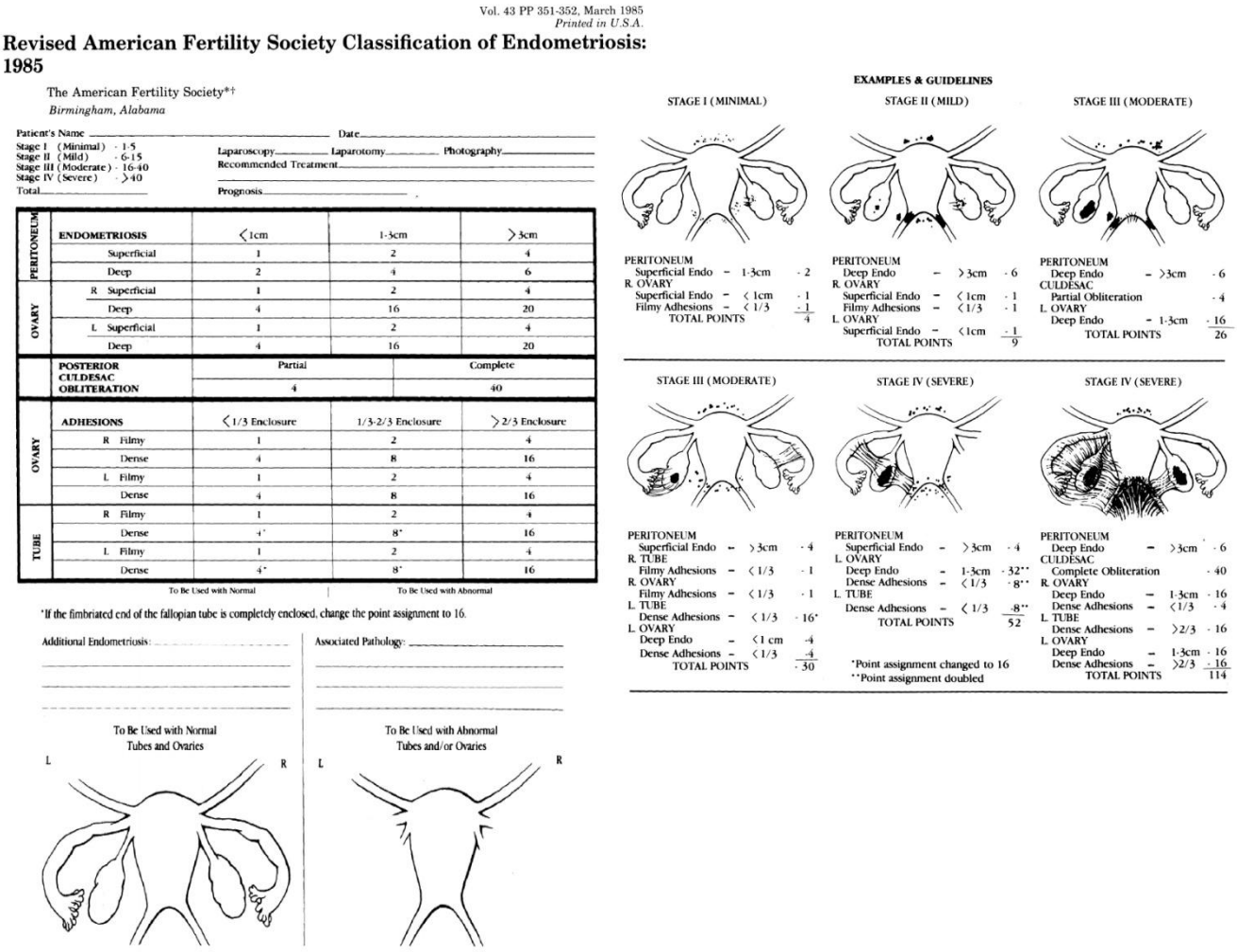
Всем больным было проведено полное клинико-лабораторное обследование, включавшее клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (уровень глюкозы, белка, холестерина, триглицеридов, креатинина, билирубина, АсАТ, АлАТ, ЩФ, электролитов), гемостазиограмму.

Лабораторно-инструментальные методы.

Оценка стадии распространения.

Для оценки стадии заболевания при ультразвуковом исследовании в исследовании применяли пересмотренную классификацию Американского Общества Фертильности (rAFS), которая оценивает степень распространения очагов при помощи суммирования баллов. Количество баллов зависит от глубины поражения

тканей и органов, степени адгезии между ними, выраженности спаечного процесса (рисунок 3).



Vol. 43 PP 351-352, March 1985
Printed in U.S.A.

Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis: 1985

The American Fertility Society*†
Birmingham, Alabama

Patient's Name _____ Date _____

Stage I (Minimal) · 1-5
Stage II (Mild) · 6-15
Stage III (Moderate) · 16-40
Stage IV (Severe) · >40
Total _____

Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____
Recommended Treatment _____
Prognosis _____

	ENDOMETRIOSIS	<1cm	1-3cm	>3cm
PERITONEUM	Superficial	1	2	4
	Deep	2	4	6
OVARY	R Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
	L Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20

	POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION	Partial	Complete
		4	40

	ADHESIONS	<1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	>2/3 Enclosure
OVARY	R Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
TUBE	R Filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16
		To Be Used with Normal	To Be Used with Abnormal	

*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.

Additional Endometriosis: _____

Associated Pathology: _____

To Be Used with Normal Tubes and Ovaries

To Be Used with Abnormal Tubes and/or Ovaries

EXAMPLES & GUIDELINES

STAGE I (MINIMAL)

PERITONEUM
Superficial Endo – 1-3cm · 2
R. OVARY
Superficial Endo – <1cm · 1
Filmy Adhesions – <1/3 · 1
TOTAL POINTS 4

STAGE II (MILD)

PERITONEUM
Deep Endo – >3cm · 6
R. OVARY
Superficial Endo – <1cm · 1
Filmy Adhesions – <1/3 · 1
L. OVARY
Superficial Endo – <1cm · 1
TOTAL POINTS 9

STAGE III (MODERATE)

PERITONEUM
Deep Endo – >3cm · 6
CULDESAC
Partial Obliteration · 4
L. OVARY
Deep Endo – 1-3cm · 16
TOTAL POINTS 26

STAGE III (MODERATE)

PERITONEUM
Superficial Endo – >3cm · 4
R. TUBE
Filmy Adhesions – <1/3 · 1
R. OVARY
Filmy Adhesions – <1/3 · 1
L. TUBE
Dense Adhesions – <1/3 · 16*
L. OVARY
Deep Endo – <1 cm · 4
Dense Adhesions – <1/3 · 4
TOTAL POINTS 30

STAGE IV (SEVERE)

PERITONEUM
Superficial Endo – >3cm · 4
L. OVARY
Deep Endo – 1-3cm · 32**
Dense Adhesions – <1/3 · 8**
L. TUBE
Dense Adhesions – <1/3 · 8**
TOTAL POINTS 52

*Point assignment changed to 16
**Point assignment doubled

STAGE IV (SEVERE)

PERITONEUM
Deep Endo – >3cm · 6
CULDESAC
Complete Obliteration · 40
R. OVARY
Deep Endo – 1-3cm · 16
Dense Adhesions – <1/3 · 4
L. TUBE
Dense Adhesions – >2/3 · 16
L. OVARY
Deep Endo – 1-3cm · 16
Dense Adhesions – >2/3 · 16
TOTAL POINTS 114

Р и с у н о к 3 – Пересмотренная классификация американского общества фертильности [178, 195].

С помощью данной классификации при хирургическом вмешательстве с целью заключительной оценки стадии распространения эндометриоза производится вычисление суммы баллов всех выявленных поражений в малом тазу. Выделяют 4 стадии распространения:

I стадия – минимальный эндометриоз (1–5 баллов);

II стадия – легкий эндометриоз (6–15 баллов);

III стадия – умеренный эндометриоз (16–40 баллов);

IV стадия – тяжелый эндометриоз (более 40 баллов).

Ультразвуковое исследование.

На дооперационном этапе все пациентки прошли физикальное обследование, комплексное ультразвуковое исследование на аппарате Medison Accuvix V20 (Корея), включающим исследование малого таза трансвагинальным датчиком с частотой 4–8 мГц и почек конвексным датчиком с частотой 3–6 мГц. Был произведено обследование всех органов малого таза, в том числе смежных, с разделением плоскости малого таза в сагиттальном сечении на два условных отдела (компартмента): передний и задний. Разделение на отделы производилось по условной линии, проходящий по срединной оси матки (за ось матки было принято срединное М–эхо). В передний отдел вошли: передняя стенка влагалища, уретра, мочевой пузырь, пузырно-маточная складка, мочеточники, параметрии. Исследование заднего отдела включало заднюю стенку влагалища, ректо-вагинальную перегородку, прямую кишку, ректо-сигмоидный отдел толстой и нижний отдел сигмовидной кишки, дугласово пространство, крестцово-маточные связки, задние поверхности широких связок матки, яичниковые ямки, ретроцервикальную область. Было выполнено тщательное описание топического расположения всех выявленных очагов с измерением размеров поражений в трех плоскостях, с обязательной оценкой вовлечения соседних органов и структур, при наличии инвазии или инфильтрации стенки органа, оценивалась глубина повреждения.

Ультразвуковое исследование проводилось на 5–9 день М.Ц. при регулярном менструальном цикле не позже чем за 3 месяца до оперативного лечения. В случаях, когда пациентка получала гормональную терапию, сканирование выполнялось при поступлении в стационар вне зависимости от цикла, вида и длительность терапии. Степени внутреннего эндометриоза матки оценивали с помощью критериев Демидова В.Н. [193], другие виды поражения миометрия оценивали с помощью MUSA–критериев [194].

Аденомиоз первой степени при ультразвуковом исследовании устанавливался при указании на выраженную дисменорею с возраста менархе с обязательным наличием следующих изменений в миометрии: гиперэхогенные включения

минимальных размеров в стенках матки с диффузным хаотичным расположением, снижение эхогенности и утолщение субэндометриальной зоны (переходного слоя), размытость или отсутствие четкой линии проекции базального слоя, прерывистость и/или изъеденность проекции базального слоя, асимметрия стенок матки более 3 мм, локальное утолщение стенки матки, эффект вертикальных полос, наличие узловых включений в миометрии без четких контуров, анэхогенные включение любой формы. При наличии дисменореи с возраста менархе и отсутствии вышеуказанных изменений в миометрии, диагноз аденомиоза 1 степени не выставлялся.

Аденомиоз 2 степени распространенности на дооперационном этапе устанавливался при выявлении на сканограммах следующих маркеров: 1) увеличением толщины матки, превышающим верхнюю границу нормы; 2) утолщением одной стенки матки по сравнению с другой на 0,4 см и более; 3) появлением в миометрии, непосредственно примыкающем к полости матки, различной толщины зоны повышенной неоднородной эхогенности; 4) наличием в зоне повышенной эхогенности небольших округлых анэхогенных образований диаметром 2–5 мм, а также жидкостных полостей различной формы и размеров, содержащих мелкодисперсную взвесь, а иногда и плотные включения небольшой эхогенности.

Аденомиоз 3 степени распространенности был диагностирован при выявлении при ультразвуковом исследовании следующих изменений: 1) увеличение матки, в основном переднезаднего размера; 2) преимущественное увеличение толщины одной из стенок матки; 3) наличие в миометрии зоны повышенной неоднородной эхогенности, занимающей более половины толщины стенки матки; 4) обнаружение в области эхогенной зоны анэхогенных включений диаметром 2–6 мм или жидкостных полостей различной формы и размеров, содержащих мелкодисперсную взвесь; 5) появление в месте расположения патологического образования множественных средней и низкой эхогенности близко расположенных полос, ориентированных перпендикулярно к плоскости сканирования; 6) выявление в области переднего фронта сканирования зоны повышенной эхогенности и анэхогенной в области дальнего фронта.

Эндометриоидные кисты были диагностированы при выявлении персистирующих более 3 месяцев кистозных включений в яичниках более 1 мл в объеме с утолщенной до 2–4 мм капсулой эхоплотной структуры, с наличием в полости кисты гомогенного внутреннего содержимого средней или сниженной эхогенности, без папиллярных включений, аваскулярным содержимым, с умеренным кровотоком в структуре капсулы в виде немногочисленных сосудов с низкой скоростью и высокой резистентностью артериального кровотока [11, 13, 193, 197].

Наружный генитальный эндометриоз при трансвагинальном сканировании был диагностирован при обнаружении очаговых образований различной формы и структуры по поверхности органов и прилежащих рядом структур (связок, перегородок, клетчатки и т.д.), с обязательной оценкой трех линейный размеров, с измерением глубины инвазии в месте поражения, с оценкой вовлечения смежных структур в спаечный и/или инфильтративный процесс. Для разделения на поверхностные и глубокие инфильтративные формы эндометриоза использовали критерии Koninckx P.R., согласно которым, при глубоком инфильтративном эндометриозе глубина инвазии в стенку органа превышает 5 мм с обязательным вовлечением гладкомышечных элементов [198].

Выявление каждого очага эндометриоза дополнялось исследованием признаков адгезии рядом расположенных или прилежащих органов путем определения симптома скольжения – тракции трансвагинальным датчиком с одновременной мануальной компрессией свободной рукой через переднюю брюшную стенку (бимануальное исследование). Малые формы НГЭ (1–2 стадия по rAFS) были выявлены при визуализации очаговых образований по поверхности органов и/или брюшины размерами менее 5 мм и/или также с помощью выявления положительного симптома складчатости. Он считался положительным, если при тракции трансвагинального датчика толкательными движениями определялось слипание (адгезия) между поверхностью данного органа и рядом прилежащей структуры или соседнего органа (связки и т.д.).

Основным ультразвуковым признаком эндометриоидного инфильтрата была визуализация в заднем или переднем отделе (компартменте) образования

неправильной формы, солидной или солидно-кистозной структуры, средней или сниженной эхогенности, как правило, плотно прилежащего к поверхности матки, ее связочному аппарату или смежным органам (мочевой пузырь, своды влагалища, стенки таза и т.д.). Наличие при ультразвуковом исследовании подобного инфильтрата соответствовало 3 и 4 стадии НГЭ по пересмотренной классификации американского общества фертильности (rAFS).

Пациенткам с диагнозом наружного генитального эндометриоза 3 и 4 степени было выполнено ультразвуковое исследование обеих почек для исключения пиелоэктазии. При выявлении пиело– и уретероэктазии выше проекции эндометриоидного инфильтрата в малом тазу выставлялся диагноз стеноза мочеточника, что требовало соответствующего хирургического пособия.

Хирургическая диагностика и лечение.

Всем пациенткам проведено хирургическое лечение. Во всех случаях производилось подробное описание интраоперационно обнаруженных изменений и видеозапись операции для сопоставления эхографической и интраоперационной картины. Хирургическое лечение проводилось в пролиферативную фазу (5–12 день менструального цикла). Лапароскопия или лапаротомия выполнялись по стандартной методике. Во время операции производился тщательный осмотр органов малого таза, брюшной полости, макроскопическая оценка степени распространения эндометриоза (по классификации rAFS). Также тщательной ревизии были подвергнуты предпузырное пространство, крестцово-маточные связки, париетальная брюшина, позадиматочное пространство. В ходе операции уточнялась локализация и степень распространения заболевания, а также проводились лечебные манипуляции, такие как рассечение спаек, коагуляция и иссечение очагов эндометриоза, энуклеация и удаление эндометриоидных кист, иссечение эндометриоидных инфильтратов методом сбривания или резекции. Для оценки патологии полости матки выполнялась гистероскопия в жидкой среде по стандартной методике. Во всех случаях использовался изотонический (0,9%) раствор хлорида натрия. Визуально оценивали размеры и форму полости матки, устья маточных

труб; наличие и характер внутриматочной патологии; толщину, рельеф и цвет эндометрия, а также наличие аденомиозных ходов. В послеоперационном периоде был проведен анализ и сопоставление данных, полученных при ультразвуковом исследовании с интраоперационным и патоморфолическим заключением, произведена оценка корреляции полученных данных. После проведения хирургического лечения проведен курс реабилитационной терапии в раннем и позднем послеоперационном периоде.

Статистическая обработка данных.

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с помощью программ STATISTICA 13.3 и Microsoft Excel 2007. Достоверность различий данных групп оценивали по критерию Стьюдента. Результаты представлены как среднее стандартное отклонение ($M \pm \sum\Delta$). Критическое значение уровня значимости принимали равным 5% ($p = 0,05$).

Для оценки точности ультразвукового исследования в отношении стадирования распространения наружного генитального эндометриоза по классификации rAFS производился расчет чувствительности и специфичности метода для каждой из стадий (с первой по четвертую).

Чувствительность, специфичность, положительный прогностическая ценность, отрицательная прогностическая ценность и точность были рассчитаны при условии, что результаты операции считаются золотым стандартом диагностики степени распространения.

Для расчета чувствительности и специфичности были оценены четыре разных исхода:

I. ИП – истинно положительный диагноз;
II. ЛП – ложно-положительный диагноз (предположено наличие заболевания там, где его нет);
III. ИО – истинно отрицательный диагноз;
IV. ЛО – ложно-отрицательный диагноз (не выявлено диагностикой заболевание, хотя оно было).

На основании полученных исходов была рассчитана чувствительность и специфичность ультразвукового метода, по формуле:

Чувствительность = N(ИП) / (N(ИП)+N(ЛО))

Специфичность = N(ИО) / (N(ИО)+N(ЛП))

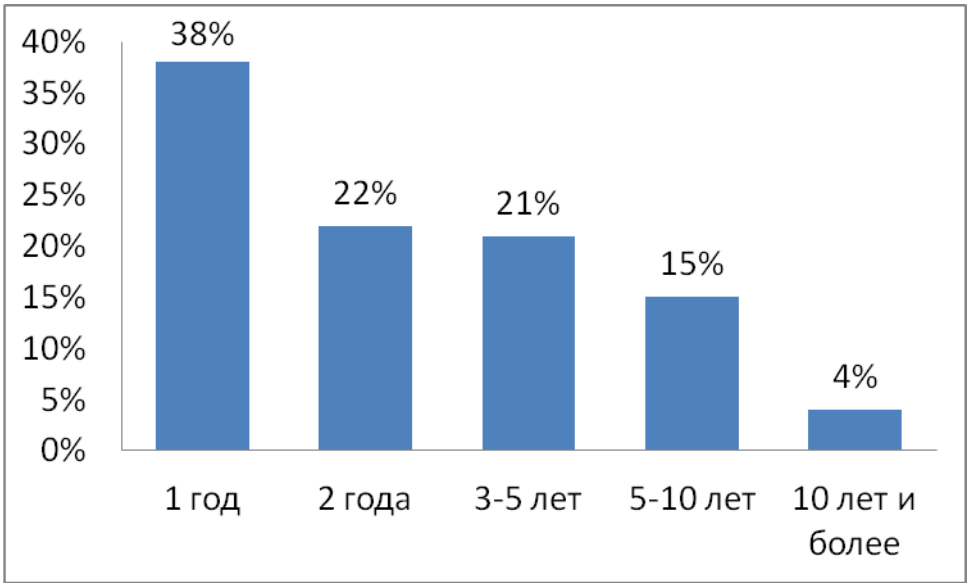
Чувствительность – это доля больных, для которых был правильно поставлен диагноз наличия болезни. Специфичность – доля здоровых, для которых было правильно диагностировано отсутствие болезни. За истинно положительный результат (ИП) принимался случай, когда при ультразвуковом исследовании была диагностирована стадия наружного генитального эндометриоза (отдельно для каждой стадии – с первой по четвертую (rAFS)) и который был подтвержден и интраоперационно, и морфологическим методом. За истинно отрицательный результат (ИО) принимался случай, когда ни при ультразвуковом, ни при морфологическом исследовании, ни интраоперационно данная стадия не была выявлена. Ложноположительным результатом (ЛО) считался случай, когда при ультразвуковом сканировании был диагностирован генитальный эндометриоз какой-то из стадий, а во время операции были выявлена другая стадия или диагноз не подтвержден. Ложноотрицательным результатом (ЛО) считался случай, когда при ультразвуковом исследовании диагноз эндометриоза был отвергнут, но был выявлен интраоперационно и морфологическим методом.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты анкетирования

Все пациентки основной группы, включенные в исследование, заполняли анонимную анкету, разработанную автором данного исследования, где требовалось отметить предложенные варианты, а в пустые графы вписать ответ по своему усмотрению. Предложенная анкета приведена на странице 131 (приложение №1).

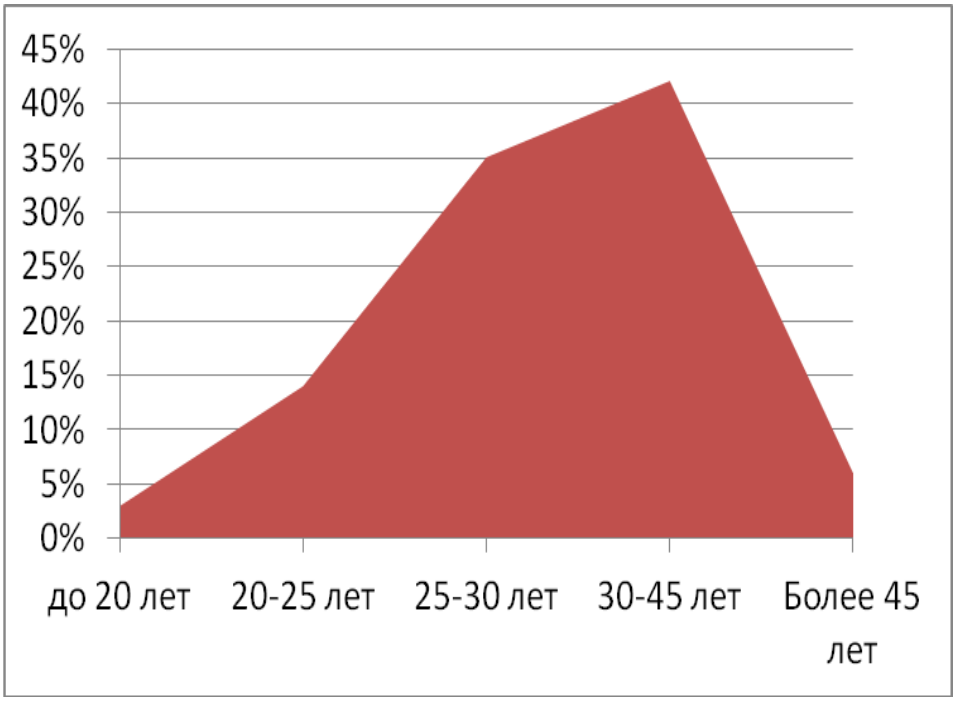
Длительность заболевания от начала первых жалоб до установления диагноза эндометриоза была различной и составила по данным анкетирования от 1 года до 10 лет и более (рисунок 4).



Р и с у н о к 4 – Задержка диагностики эндометриоза. Количество пациентов по годам задержки (в %).

Из приведенного рисунка понятно, что у 38% пациенток диагноз эндометриоза был установлен в течение первого года после появления первых жалоб. В течение 2–5 лет диагноз был установлен у 43% женщин. Однако более 19% обследуемых имел достаточно большую задержку в установлении правильного диагноза, которая составила от 5 до 10 лет, что указывает на сохраняющийся низкий уровень диагностики данного заболевания.

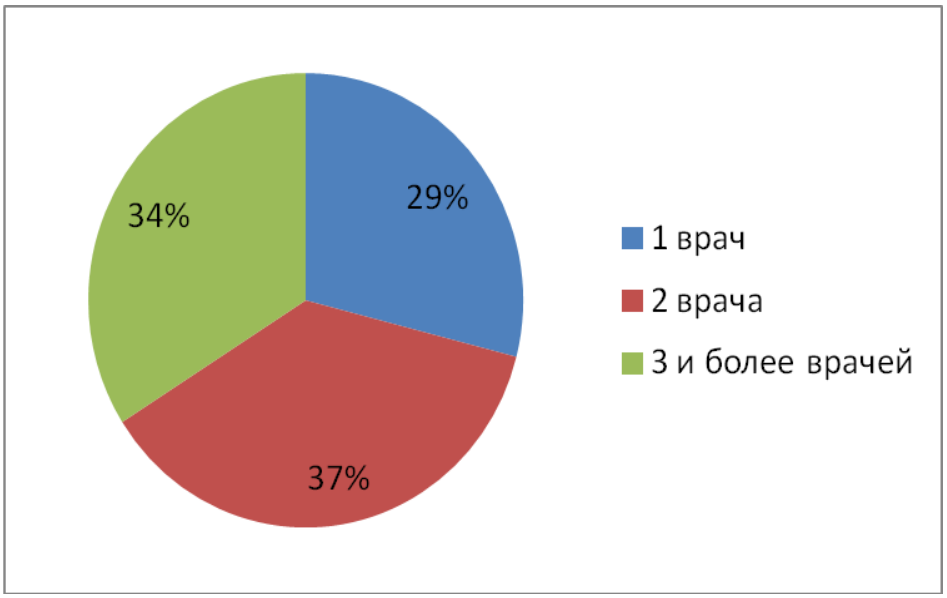
Возраст появления первых жалоб, на основании которых в последствие был установлен диагноз эндометриоз, представлен на рисунке 5.



Р и с у н о к 5 – Возраст появления первых симптомов заболевания у женщин с эндометриозом.

Распределение пациенток по возрасту появления первых жалоб выявило, что у большей части клинические признаки эндометриоза появились в возрасте от 25 до 45 лет, на данный возрастной период указало большее количество опрошенных. Важно отметить, что 3% женщин указало на появление первых симптомов эндометриоза до 20 лет, свидетельствующее о раннем начале заболевания.

На вопрос о количестве посещенных врачей до установления диагноза эндометриоз пациентки распределились следующим образом: 29% опрошенных посетили одного врача, 37% женщин были у двух врачей, и достаточно большая часть (34%) посетили трех и более врачей, что также указывает на низкое качество диагностики эндометриоза (рисунок 6).

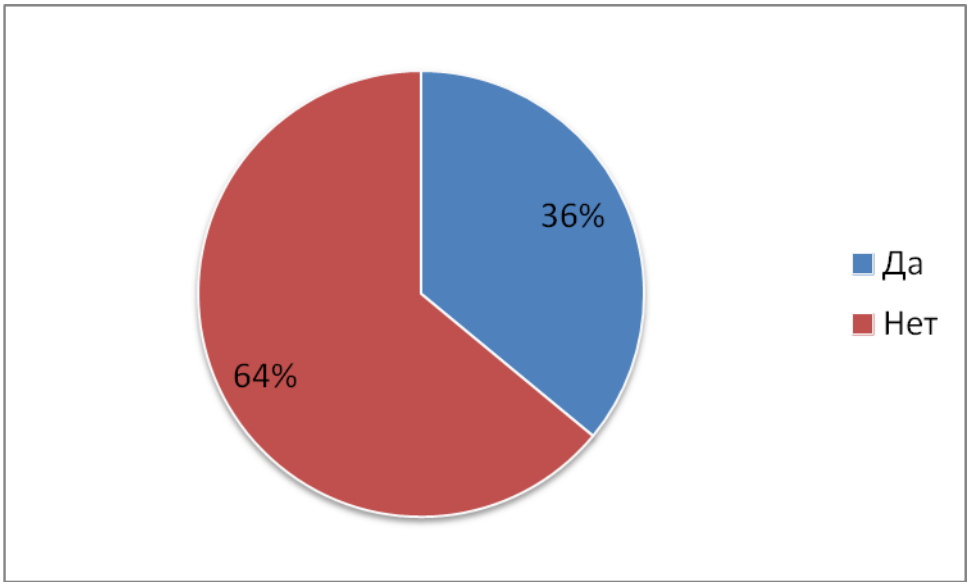


Р и с у н о к 6 – Количество пациентов, посетивших от одного до трех врачей до установления диагноза эндометриоз (в %).

На предложенный вопрос указать преимущественный вид болей более половины респондентов указали на дисменорею, реже были периодические боли (33% женщин), и только 13% опрошенных отметили постоянные боли (рисунок 7).

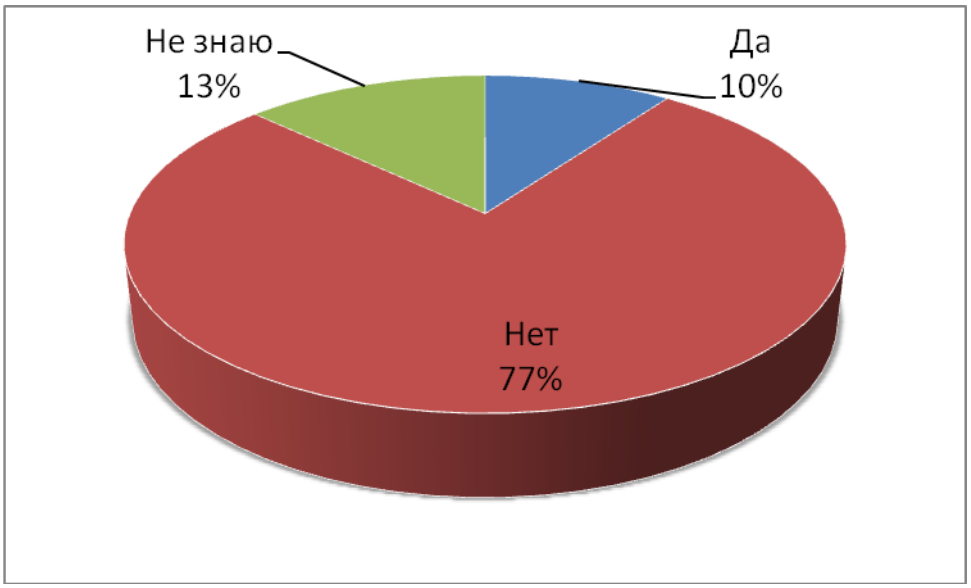
Р и с у н о к 7 – Диаграмма распределения типа боли среди опрошенных (в %).

Наличие бесплодия на момент госпитализации отметили 36% пациенток (рисунок 8).



Р и с у н о к 8 – Диаграмма распределения положительных и отрицательных ответов о наличии бесплодия на момент госпитализации (в %).

Наличие эндометриоза у матери отметили 10% женщин, в 77% ответ был отрицательный, 13% пациенток не смогли ответить (рисунок 9).



Р и с у н о к 9 – Диаграмма распределения ответов о наличии эндометриоза у матери (в %).

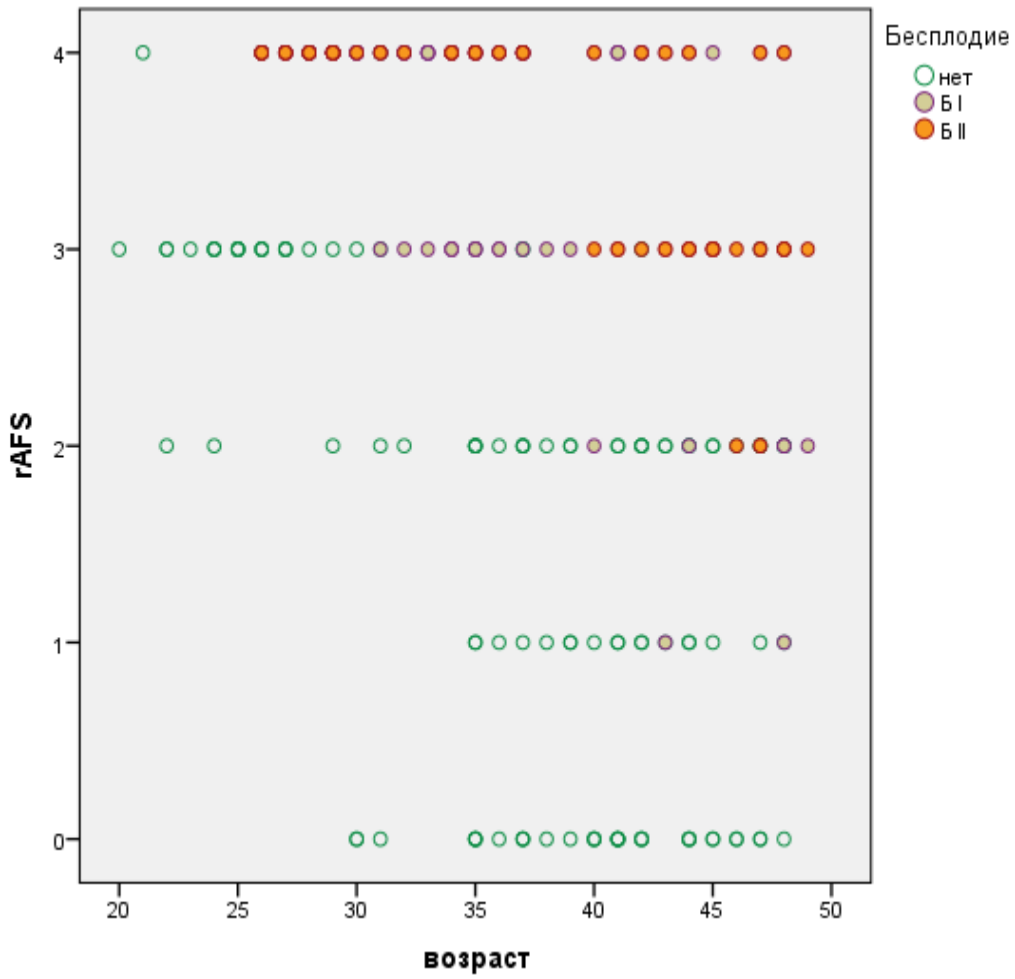
Нарушение регулярности менструального цикла отметили более половины опрошенных (66%). В более чем половина анкетируемых (58%) указали на использование фармакотерапии для лечения эндометриоза, 37% не получали ника-

кого лечения до поступления в стационар, 5% женщин не ответили на данный вопрос.

В ходе исследования выявлена взаимосвязь распространенности и формы бесплодия с тяжестью поражения эндометриозом. У 37 женщин с бесплодием (первичным и вторичным) в группе 1a у 29 пациенток была выявлена 4 стадия по rAFS, что составило 78,4%. Среди пациенток с меньшими стадиями рапространения rAFS1-3, только 23 (17,4%) имели бесплодие ($p < 0,001$). Таким образом, у женщин 1a группы относительный риск развития бесплодия при наличии 4 стадии по rAFS составил OP = 4,52, 95% д.и. (1,82 – 11,16). Вторичное бесплодие превалировало над первичным.

В группе 1b было выявлено бесплодие у 68 женщины. Из 48 пациенток в этой группе с 4 стадией по rAFS бесплодие наблюдалось у 46, что составило 95,8%. Среди пациенток с меньшими стадиями распространения (от первой по третью по rAFS), только 22 (42,3%) имели бесплодие ($p < 0,001$). Таким образом, относительный риск развития бесплодия в данной группе, при условии диагностирования 4 стадии заболевания по rAFS, составил OP = 2,27 95% д.и. (1,64 – 3,13). Первичное бесплодие превалировало над вторичным.

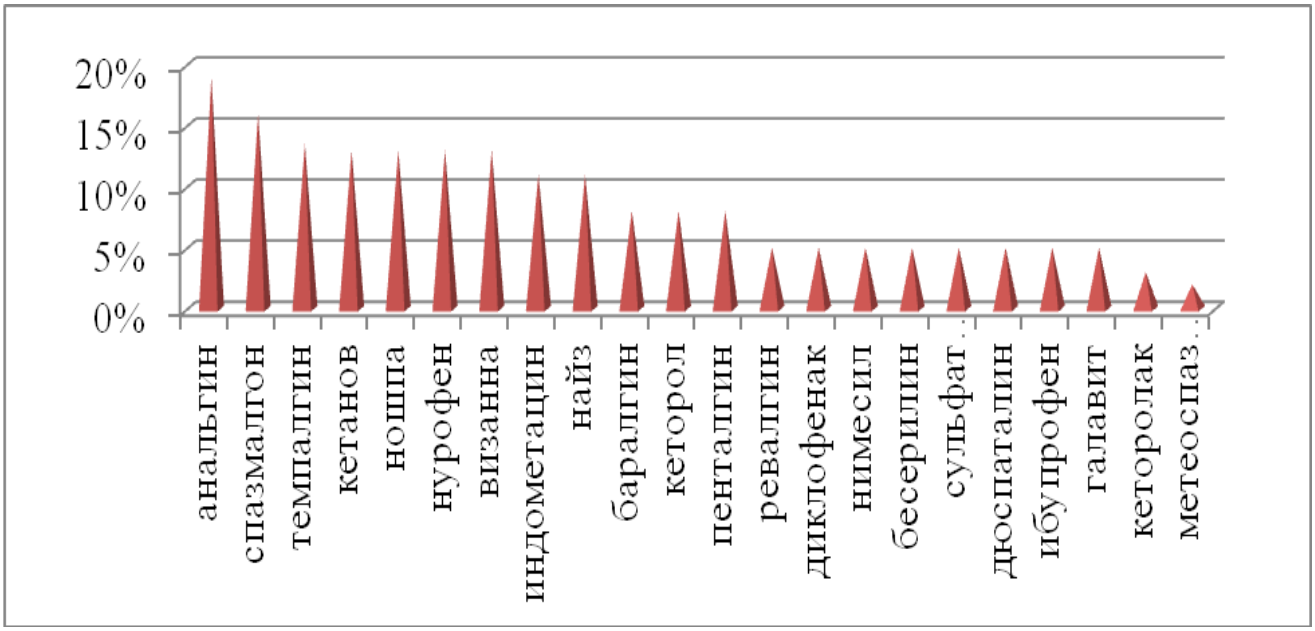
В группе 1c бесплодие диагностировано у 55 пациентки. Четвертая стадия распространения эндометриоза по rAFS в данной группе обнаружена у 17 человек, 16 из них страдали бесплодием, что составило 94,1%. Пациенток с меньшими стадиями распространения (с первой по третью) по rAFS было 83, из них только 39 (47,0%) имели бесплодие ($p < 0,001$). Таким образом, у женщин в группе 1c относительный риск развития бесплодия, при 4 стадии заболевания по rAFS, составил OP = 2,0 95%, д.и. (1,55 – 2,59). Вторичное бесплодие превалировало над первичным. Данные распределения первичного и вторичного бесплодия представлены на рисунке 10.



Р и с у н о к 10 – Диаграмма распределения первичного и вторичного бесплодия в исследуемых группах.

В целом можно сделать вывод, что наличие 4 стадии распространения эндометриоза по классифиации rAFS характеризуется высокой степенью бесплодия – 91 (89,2%) из 102 пациенток с 4 степенью против 65 (41,1%) из 158 женщин с меньшей степенью ($p < 0,001$). Риск развития бесплодия у женщин с тяжелой формой эндометриоза по rAFS в 2,2 раза больше, чем у женщин с меньшей степенью (ОР = 2,17 95% д.и. (1,78 – 2,64).

Чтобы избежать наводящих ответов и получить наилучшее представление о лекарственных средствах, используемых пациентами, в графе «какие препараты вы использовали или используете в настоящее время для лечения эндометриоза» пациентки собственноручно должны были вписать название препаратов. На рисунке 11 представлены лекарственные средства, которые получали или применяли опрошенные.



Р и с у н о к 11 – Лекарственные средства, используемые пациентами для лечения эндометриоза.

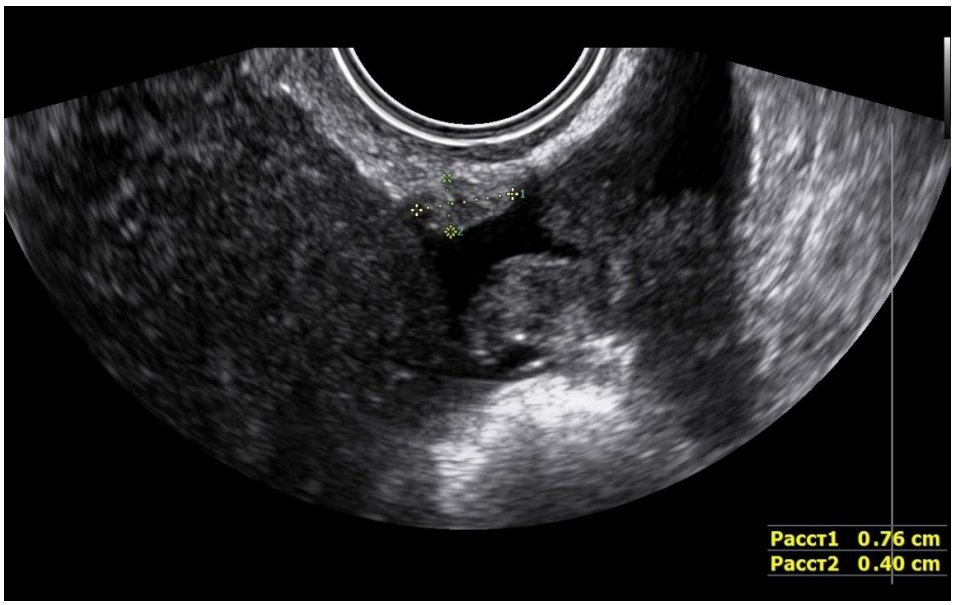
Как видно из данного опроса, пациенты использовали широкую гамму фармпрепаратов, преимущественно анальгетики (85%), а патогенетическую терапию (диеногест, бусерелин) получали только 15% женщин.

Таким образом, в настоящее время клиническая диагностика эндометриоза представляет значительные трудности, все еще в большом количестве случаев используется симптоматическое лечение эндометриоза, значительно реже – патогенетическое.

3.2. Эхографическая картина различных форм генитального эндометриоза

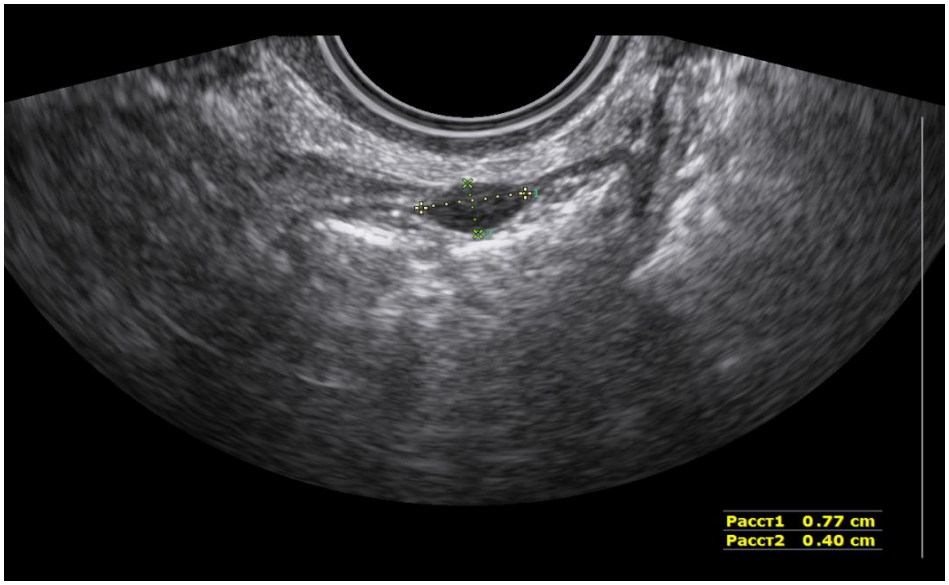
Эндометриоз брюшины.

Малые формы наружного генитального эндометриоза (НГЭ), характерные для 1 и 2 стадии по rAFS, были выявлены при наличии при ультразвуковом исследовании очаговых образований, округлой формы, размерами 3–5 мм по брюшине малого таза и проекции крестцово-маточных связок (рисунок 12).

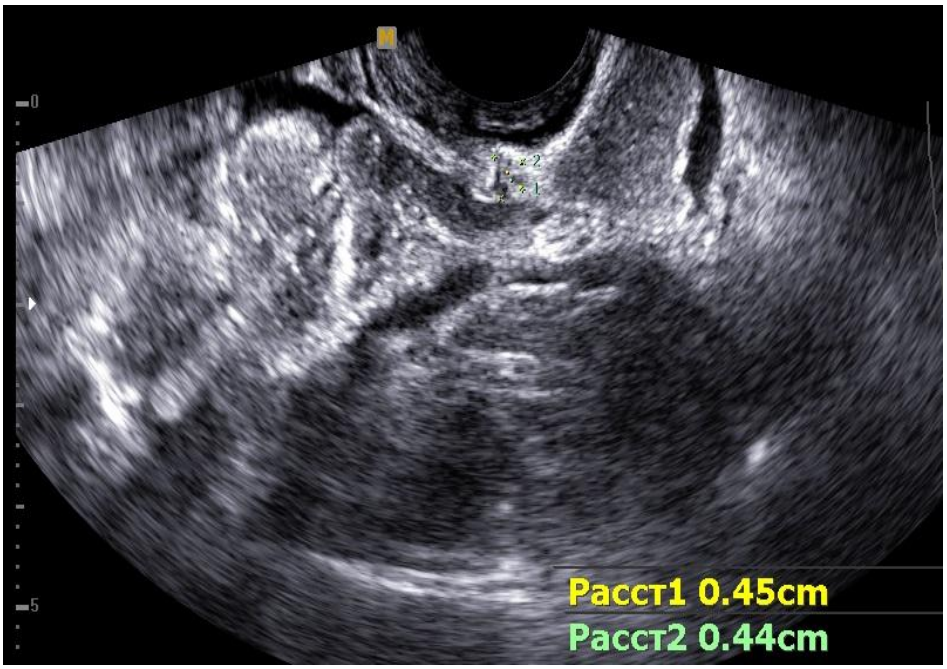


Р и с у н о к 12 – Трансвагинальное ультразвуковое исследование. Эндометриоз брюшины небольших размеров. Калипером указаны размеры образования.

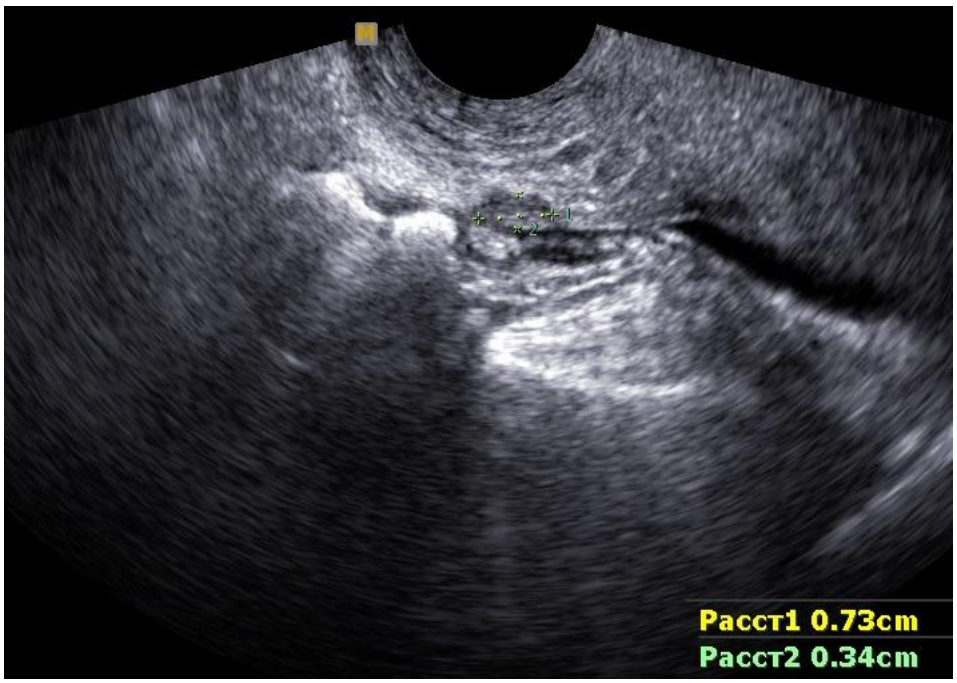
Структура очагов НГЭ в 80% была солидная, в 20% солидно-кистозная. В 95% форма инфильтратов была округла, редко – полигональная (5%). В 60% случаев очаги эндометриоза малого таза имели однородную структуру, реже были гетерогенного строения (40%). В 74% эхогенность была пониженной (рисунок 13), в 12% повышенной (рисунок 14), в 14% средней (рисунок 15).



Р и с у н о к 13 – Трансвагинальное ультразвуковое исследование. Эндометриоидные гетеротопии брюшины небольших размеров в виде очагового образования пониженной эхогенности.



Р и с у н о к 14 – Трансвагинальное ультразвуковое исследование. Эндометриоидные гетеротопии брюшины небольших размеров в виде очагового образования повышенной эхогенности.



Р и с у н о к 15 – Трансвагинальное ультразвуковое исследование. Эндометриоидные гетеротопии брюшины небольших размеров в виде очагового образования средней эхогенности.

В 74% случаев выявленные образования были изолированными, без вовлечения смежных органов, в 26% – определялся положительный симптом складчатости, что свидетельствовало об адгезии со смежными органами, что указывало на спаечный процесс.

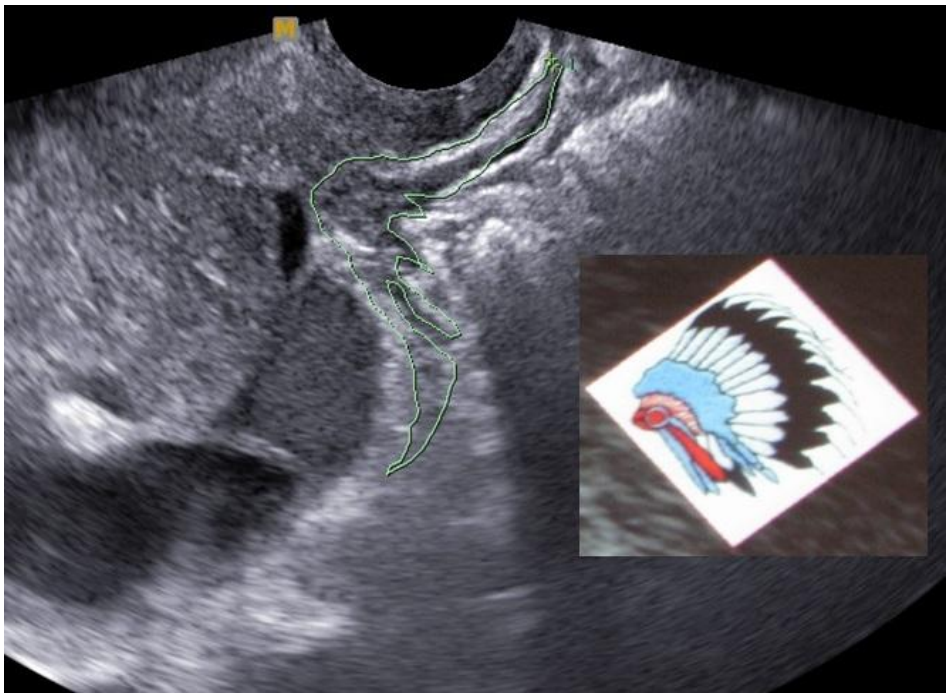
Эхо–графическими особенностями небольших перитонеальных очагов эндометриоза (минимальный эндометриоз по классификации rAFS) были:

1. Солидная (80%) или солидно-кистозная структура (20%).
2. Размеры: от 3 до 5 мм.
3. Форма: округлая, реже полигональная.
4. Контуры неровные (98%), нечеткие (80%).
5. Эхогенность: пониженная (74%), повышенная (12%), реже средняя (14%).

Эндометриоз кишечника.

Дальнейший рост небольших перитонеальных очагов по брюшине и возникновение параллельно новых эндометриоидных гетеропий постепенно приводит к формированию тяжелых форм поражения. Распространенные или тяжелые формы НГЭ характеризуются выраженным поражением органов малого таза и мочеполовой системы, а также диссеминацией процесса по брюшине и за ее пределы, наличием множественных связанных и отдельных очагов разного времени возникновения (давности). Основной особенностью перехода заболевания от малых к тяжелым формам является постепенное формирование инфильтрации ткани. Небольшие скопления эндометриоидных гетеротопий в виде очаговых включений размерами 5–8 мм растут и увеличиваются, происходит постепенная инвазия и распространение инфильтрации в месте локализации очагов. Происходит формирование очерченных узловых образований правильной и неправильной формы: эндометриоиднднные инфильтраты кишечника, ретроцервикального пространства, крестцово-маточных связок, влагалища, ректо-вагинальной перегородки, мочевого пузыря, пузырной маточной складки, параметриев, мочеточников.

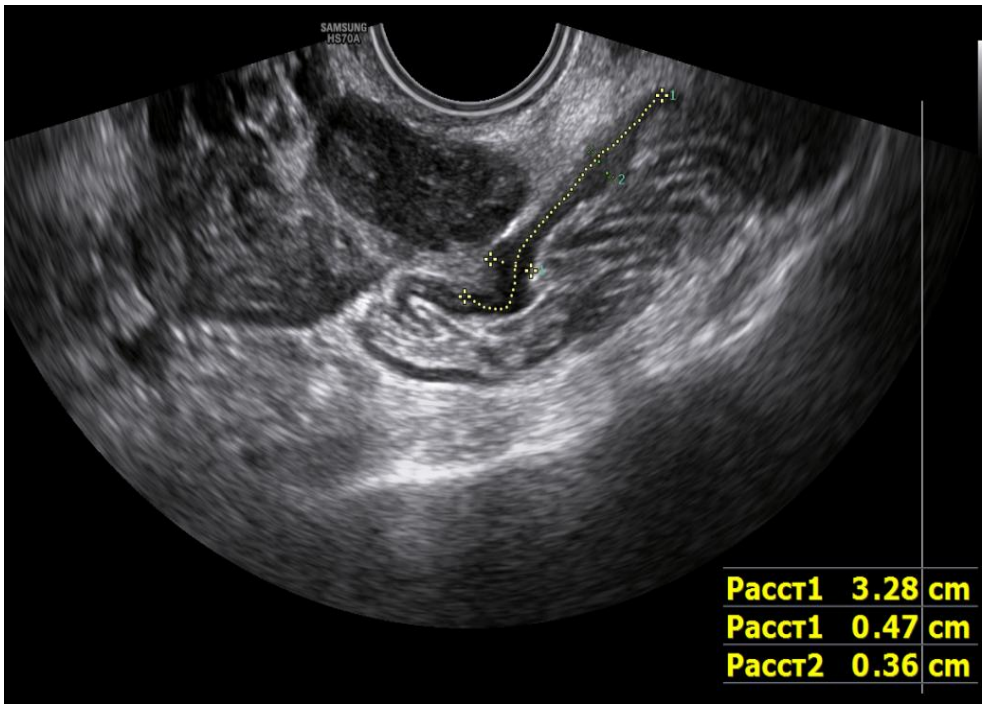
Эндометриоидные инфильтраты с вовлечением кишечника в 85% имели специфичную форму: при обведении контуров образования сплошной линией появлялся рисунок перьев от головного убора индейца. По аналогии с его англоязычным названием (Indian Headdress Symptom) [125] мы обозначали данный признак как положительный симптом головного убора индейца (рисунок 16).



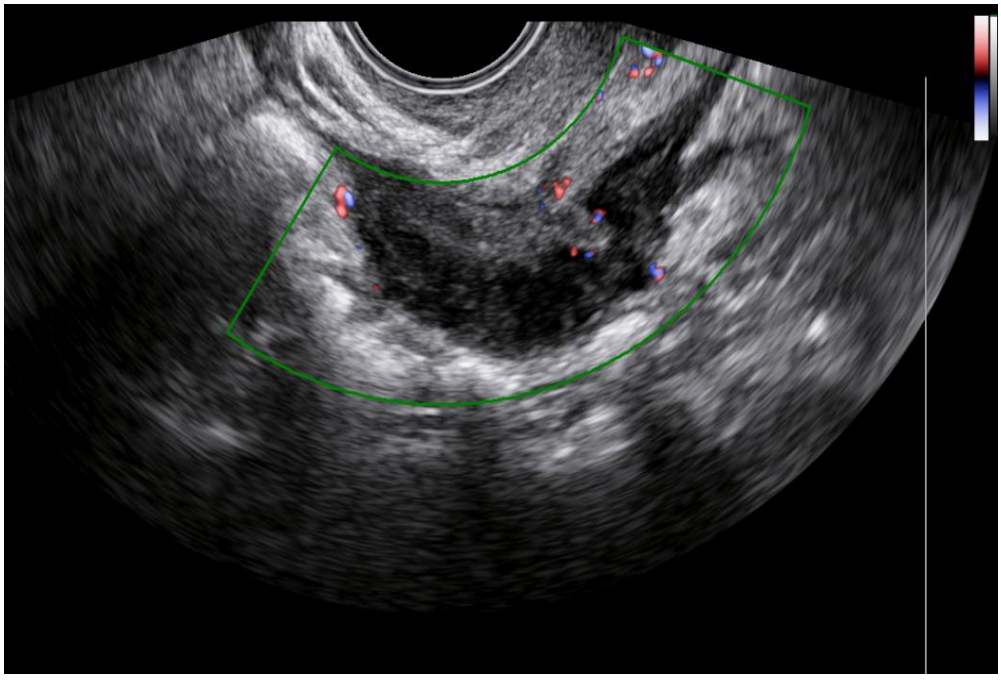
Р и с у н о к 16 – Трансвагинальное сканирование. Эндометриоидный инфильтрат кишечника с симптомом головного убора индейца (ГУИ).

Максимальная абсолютная длина кишечных инфильтратов в нашем исследовании составила в группе 1a – 55 мм, в группе 1b – 85 мм, в группе 1c – 43 мм, а средняя длина в каждой группе, соответственно была 23 мм, 24,6 мм, 22,5 мм.

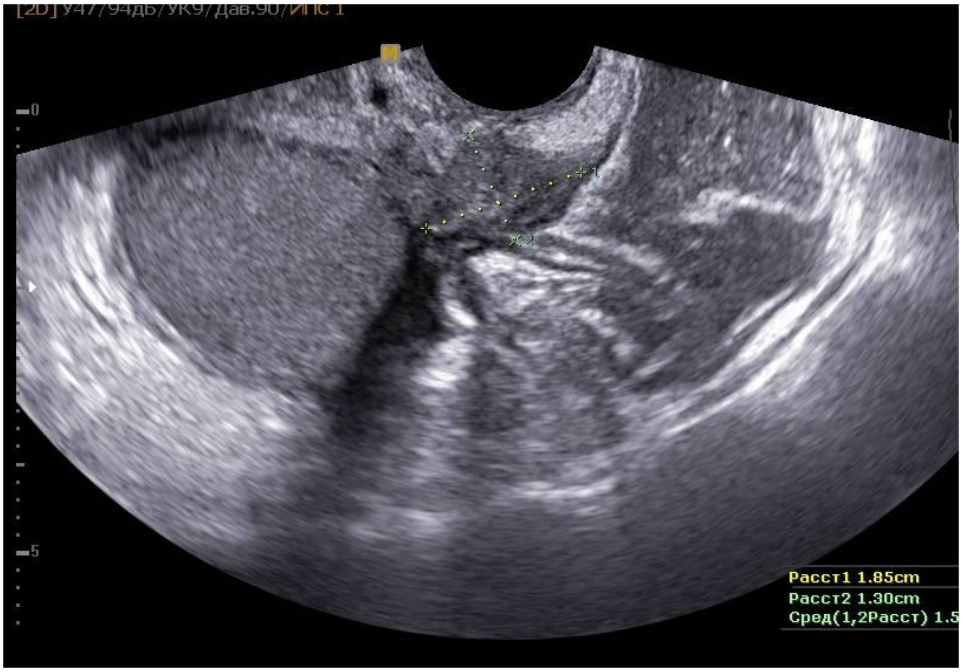
Продолговатая или вытянутая форма кишечных инфильтратов встречалась в 45% (рисунок 17), в 25% наблюдались образования в форме ладьи (рисунок 18), в 14% были округлой или овоидной формы (рисунок 19), в 9% имели неправильное полигональное строение (рисунок 20), в 5% – определялись «ползущие эндометриоидные инфильтраты, облитерирующие малый таз (рисунок 21).



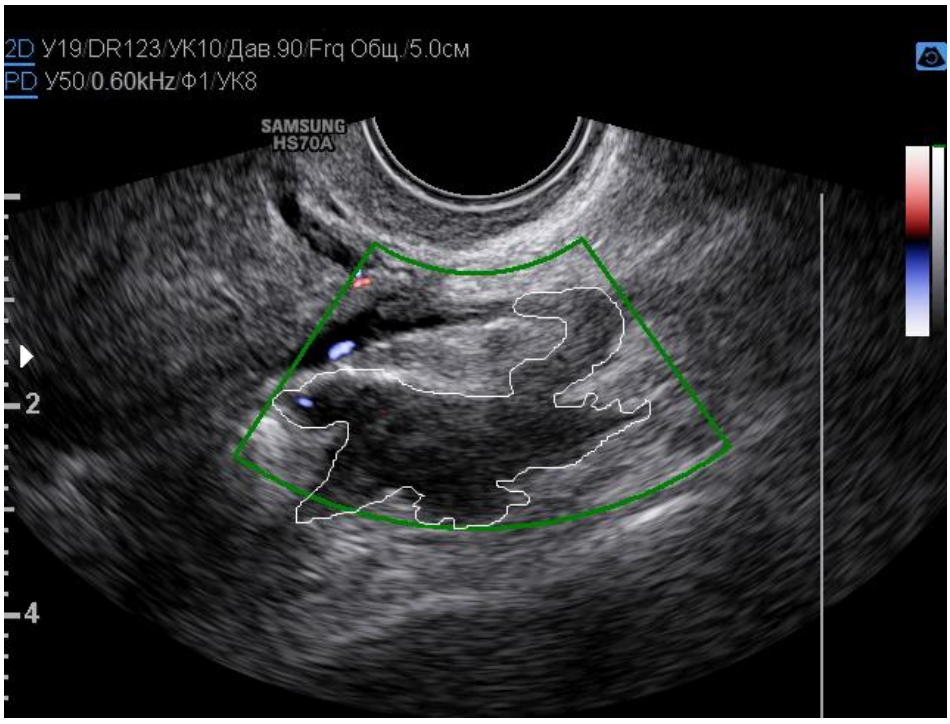
Р и с у н о к 17 – Трансвагинальное сканирование. Эндометриоидный инфильтрат кишечника вытянутой формы. Желтой пунктирной кривой указана длина инфильтрата.



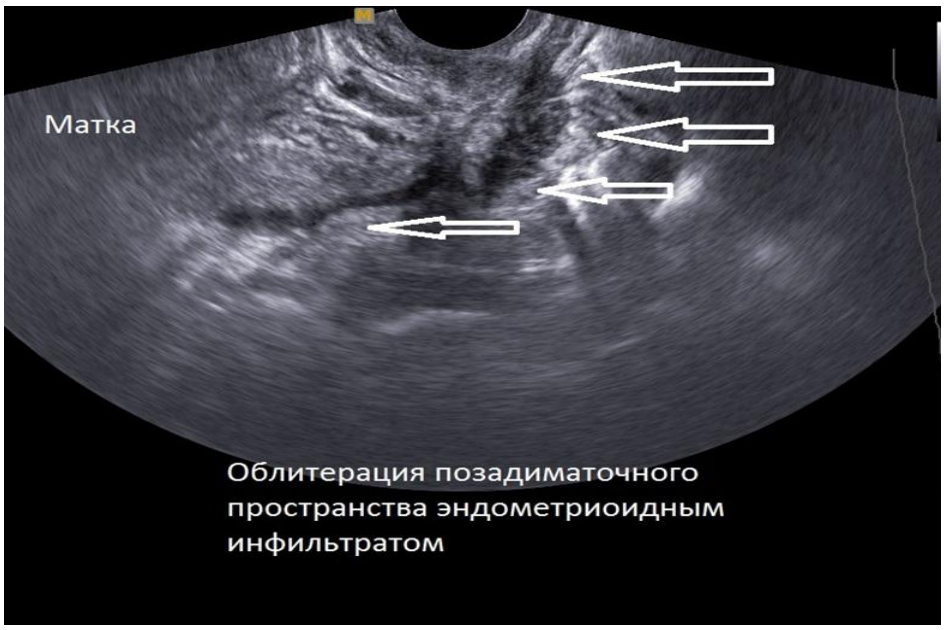
Р и с у н о к 18 – Трансвагинальное сканирование. Режим двунаправленного энергетического Допплера. Эндометриоидный инфильтрат кишечника в форме ладьи.



Р и с у н о к 19 – Трансвагинальное сканирование. Эндометриоидный инфильтрат кишечника округлой формы.



Р и с у н о к 20 – Трансвагинальное сканирование. Эндометриоидный инфильтрат кишечника полигональной формы, обведен линией.



Р и с у н о к 21 – Трансвагинальное сканирование. Эндометриоидный инфильтрат кишечника неправильной ползущей формы (указан стрелками).

В нашем исследовании была выявлена характерная особенность контуров эндометриоидных инифильтратов кишечника: со стороны плотных структур (тело, перешеек, задняя поверхность шейки матки, связки) контуры образования чаще более четкие и ровные (85%). По заднему контуру чаще имело место зазубренность, размытость контура (вовлечение в спаечный и инфильтративный процесс стенок кишки и стенок кист яичников). При тракции датчиком определялась болезненность – в 80% случаев.

В 99% структура кишечных инфильтратов была солидной, в 1% солидно-кистозной. В 95% случаев кишечные поражения имели неоднородное строение: на фоне преимущественно гипоэхогенной ткани определялись включения средней эхогенности с диффузным расположением, с хаоточным рисунком. В 4% выявлена средняя эхогенность. В единичных случаях (1%) были выявлены кистозные полости до 5 мм. Контуры кишечных инфильтратов были неровные (97%), нечеткие (85%).

Отличительная особенность инфильтративного процесса при всех формах НГЭ – способность к инфильтративному росту: в направлении крестцово-маточных связок, с вовлечением прямой и толстой кишки (чаще ректо-

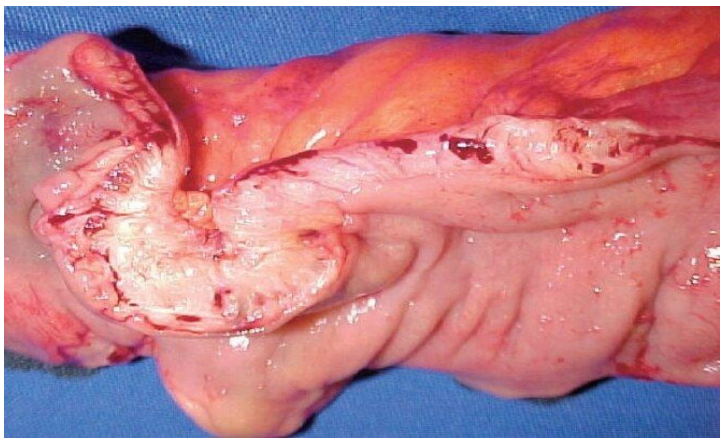
сигмоидный отдел), сводов влагалища и влагалищно-прямокишечной перегородки.

Ультразвуковая семиотика кишечных эндометриоидных инфильтратов кишечника имела следующие особенности:

1. Солидная структура образований (99%).
2. Преобладание линейных размеров (длины) над толщиной: длина от 5 до 85 мм, ширина 5–18 мм.
3. Форма: вытянутая (90%), реже округлая (10%)
4. Контуры неровные (94%), нечеткие (85%).
5. Эхогенность: пониженная (90%), реже повышенная (5%)

Любой инфильтрат малого таза более 5 мм, согласно определения Koninckx [198], учитывался в нашей работе как один. Наличие сочетания очага эндометриоза любой локализации (ретроцервикальной области, КМС, брюшины и инфильтрата стенки кишечника и т.д.) более 5 мм с инфильтратом любой другой локализации (в том числе соседней), расценивалось и учитывалось в данной работе как два инфильтрата. Если имело место выявление третьего инфильтрат по малому тазу или стенки кишечника, связанного и не связанного с двумя предыдущими, то он учитывался как отдельный – третий инфильтрат. Изолированным кишечным эндометриоидным инфильтратом – считался очаг поражения кишечника, не связанный с прилежащими органами (не спаян с ними), при тракции вагинальным датчиком и бимануальной компрессии – определялось свободное соскальзывание его относительно поверхности других органов.

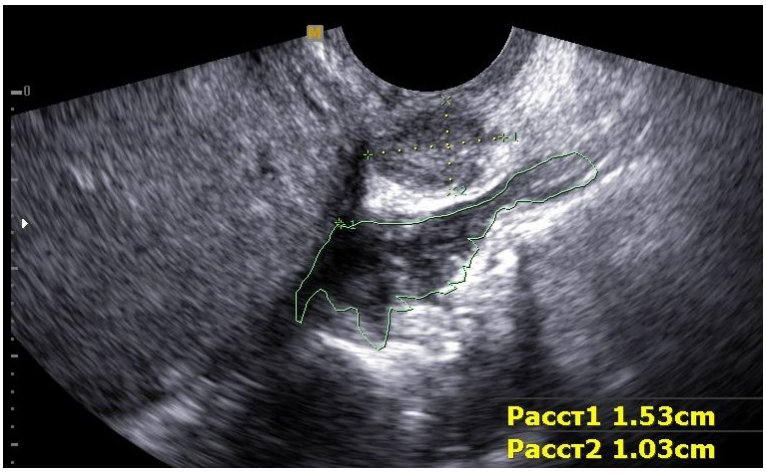
Выделение таких очагов эндометриоза на кишечнике имело несколько задач: во-первых, оценить частоту встречаемости данной формы эндометриоза среди разных возрастных групп, во-вторых, данная форма эндометриоза очень часто не определяется при лапароскопии, так как большая (основная) часть инфильтрата инвагинирована в просвет кишечника часть, а наружная (меньшая) прикрыта серозной оболочкой кишечника. Образно, данную картину можно сравнить с запечатанным люком дорожного колодца, крышка которого часто малозаметна, а глубина поражения под ним неизвестна (рисунок 22).



Р и с у н о к 22 – Фотография макропрепарата. Резецированный фрагмент толстой кишки с эндометриоидным инфильтратом передней стенки.

Эндометриоз крестцово-маточных связок.

Некоторые другие эхографические особенности имели эндометриоидные инфильтраты, расположенные в проекции или в структуре крестцово-маточных связок. В 30% данные инфильтраты были изолированные – отсутствовало поражение кишечника, из них только в 15% было сочетание с эндометриомами. В 90% были односторонними, чаще слева 65%. В большем количестве наблюдений поражению крестцово-маточных связок (КМС) сопутствовало наличие кишечных инфильтратов (70%) (рисунок 23).



Р и с у н о к 23 – Трансвагинальное ультразвуковое исследование. Сочетание эндометриоидного инфильтрата кишечника (обведен кривой линией) с инфильтратом крестцово-маточной связки (указан пунктирными линиями).

Характерной особенностью поражений эндометриозом крестцово-маточных связок была эхогенность: в отличие от кишечных поражений, инфильтраты КМС были повышенной эхогенности, что способствовало более качественной дифференциальной диагностике. Преобладала солидная структура очагов (87%), реже солидно-кистозная (13%).

Эхо-графическими особенностями инфильтратов крестцово-маточных связок были:

1. Солидная (87%) или солидно-кистозная стуктура (13%).
2. Размеры: от 5 до 55 мм.
3. Форма: округлая или полигональная (94%), реже вытунутая (6%).
4. Контуры неровные (98%), нечеткие (80%).
5. Эхогенность: повышенная (90%), реже пониженная (5%), средняя (5%).

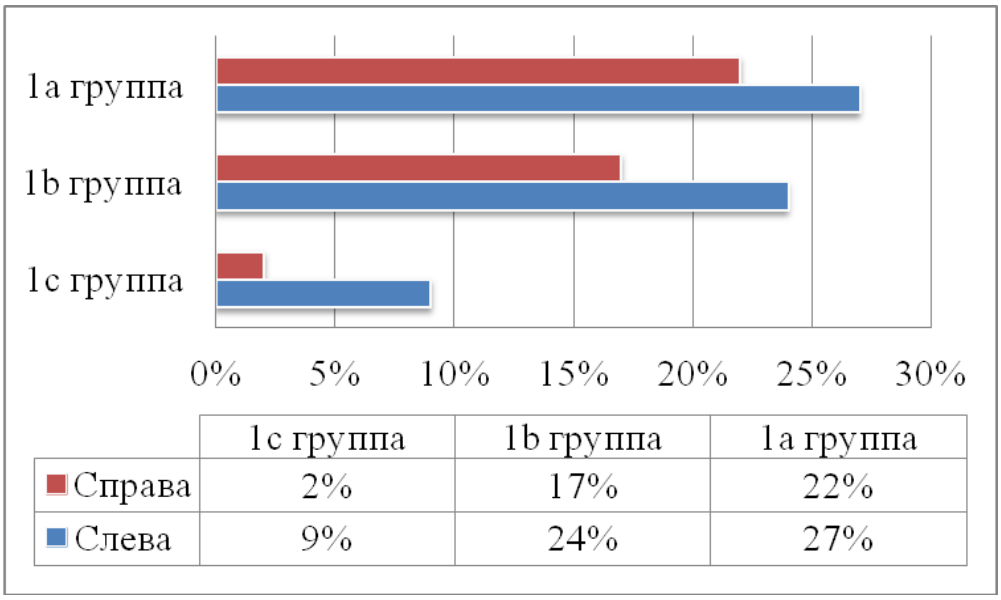
При выявлении выраженного поражения эндометриозом одной из крестцово-маточных связок (правой или левой) наблюдалось стойкая флексия матки в противоположную (контрлатеральную) сторону (78%), что можно объяснить выраженной инфильтрацией связки и ее укорочением за счет инфильтрации эндометриоидными гетеротопиями. Данный критерий также может использоваться в дифференциальной диагностике поражения КМС.

Эндометриоз яичников.

Эндометриоидные кисты встречались у женщин всех возрастов, однако частота их встречаемости уменьшалась с увеличением возраста пациенток. Для детальной оценки частоты встречаемости эндометрием по локализации в зависимости от стороны поражения (правой или левой) в базу данных вносились следующие характеристики: при наличие кисты/кист только в одном из яичников в базу данных вносилась только одна сторона обнаружения (правая или левая), при вывлении двухсторонних кист, очаги поражения оценивались как двухсторонние (ни правые, ни левые). При диагностике так называемых «целующихся» кист от-

мечалось только частота выявления этого признака в каждой группе, а не среди количества двухсторонних кист.

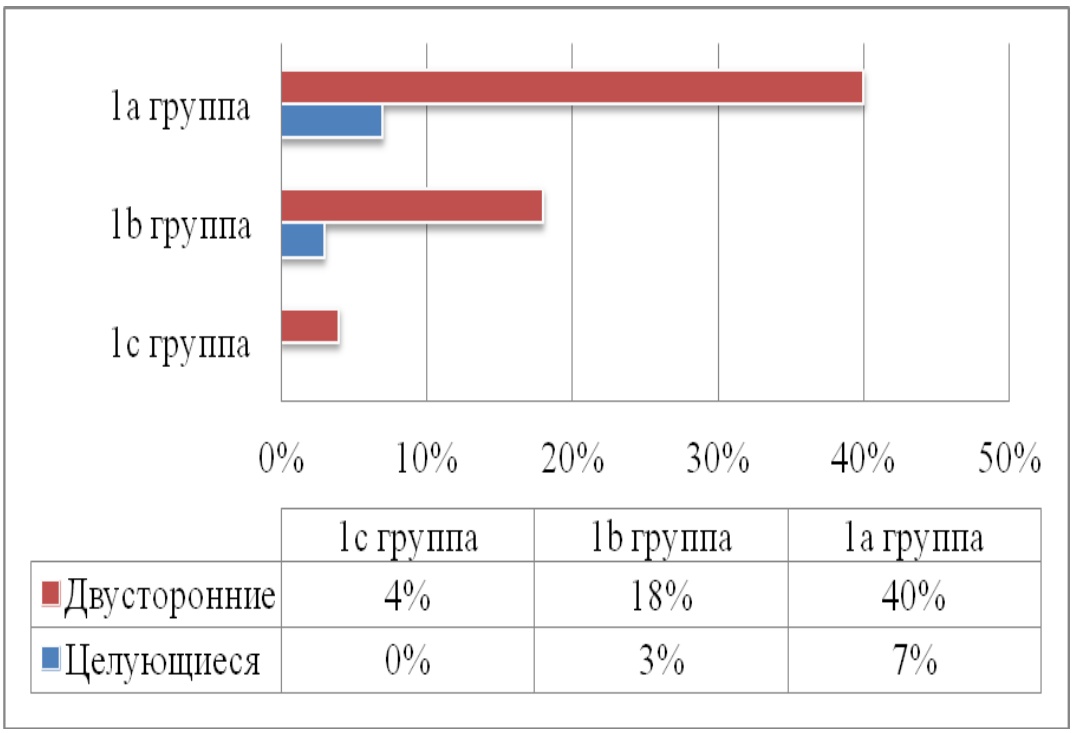
По «латерализации» эндометриомы имели примерно одинаковый тренд – не зависимо от возраста умеренно чаще наблюдалось левостороннее поражение, реже правостороннее (рисунок 24). В молодом возрасте – левосторонние кисты были у 27% женщин, правосторонние кисты – у 22%, в среднем возрастном периоде – у 24% и 17% соответственно, в позднем репродуктивном возрасте левостороннее поражение яичников было у 9% женщин, правостороннее у 2% (p = 0,0008 и p = 0,0385 критерий X^2).



	1c группа	1b группа	1a группа
Справа	2%	17%	22%
Слева	9%	24%	27%

Р и с у н о к 24 – Диаграмма распределения частоты встречаемости право– или левосторонних эндометрием в исследуемых группах (в %).

Двухсторонние эндометриоидные кисты яичников достоверно чаще встречались в молодом возрасте – в 1a группе у 24 (40%) пациенток, тогда как в 1b и 1c–группах только в 18% и 4% случаев соответственно (рисунок 25). «Целующиеся» кисты яичников в позднем репродуктивном возрасте не встречались.

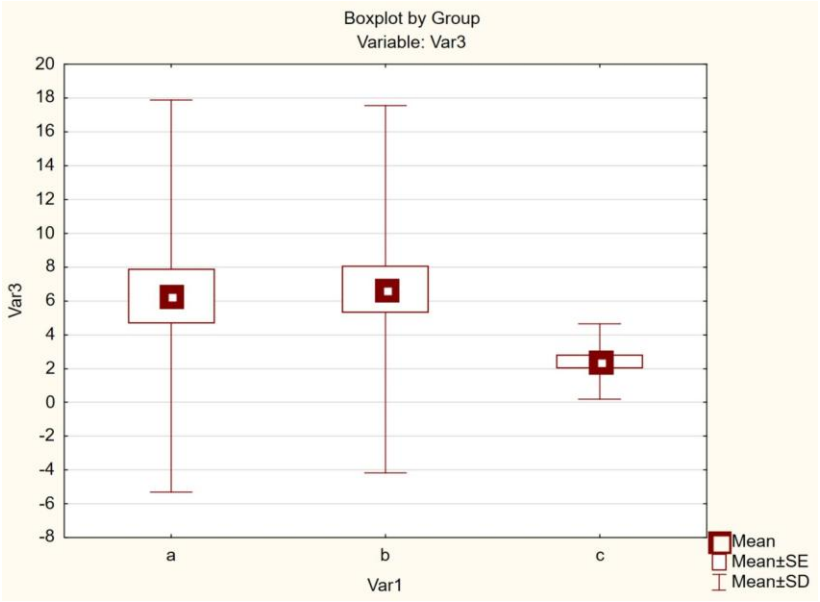


	1c группа	1b группа	1a группа
Двусторонние	4%	18%	40%
Целующиеся	0%	3%	7%

Р и с у н о к 25 – Диаграмма распределения частоты встречаемости двухсторонних и «целующихся» эндометриоидных кист яичников в исследуемых группах (в %).

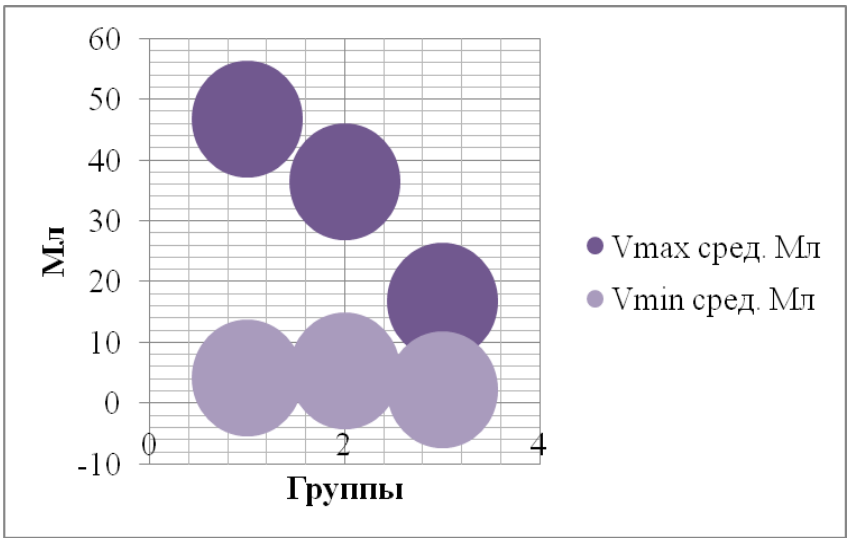
При измерении эндометриоидных кист яичников производилось измерение линейных размеров каждой кисты, с вычислением объема каждый кисты в миллилитрах. Производилось архивирование максимального и минимального объема кист яичников в абсолютном исчислении, с последующим вычислением среднего максимального и минимального объема.

Статистически значимых различий по показателям максимального и минимального среднего объема эндометрием (V max. сред., V min. сред.) между 1a и 1b группами не было, тогда как, эти параметры достоверно отличались ($p < 0,05$) и были больше, чем в группе позднего репродуктивного возраста (группа 1c), что представлено в виде диаграммы размаха на рисунке 26.



Р и с у н о к 26 – Диаграммы размаха, отображающие распределение показателей среднего максимального и минимального объема эндометриоидных кист яичников.

Максимальный средний объем составил в группе 1a – 46,8 ± 10,9 мл, в группе 1b – 36,5 ± 8,6 мл, в группе 1c – 16,8 ± 6,2 мл. Минимальный средний объем эндометрием (V min. сред.) оставался примерно одинаковым в молодом и среднем возрастном периоде, с выраженным уменьшением в позднем репродуктивном периоде – 4,11 ± 1,9 мл, 5,28 ± 2,0 мл, 2,18 ± 0,94 мл соответственно (критерий Круаскела-Уоллиса $p < 0,05$), что отражено на рисунке 27.



Р и с у н о к 27 – Распределение максимального и минимального среднего объема эндометриоидных кист яичников в исследуемых группах.

Абсолютный объем эндометриоидных кисты яичников заметно колебался в исследуемых группах: в Ia группе от 1 мл до 480 мл, в Ib от 1 мл до 750 мл, в Ic был от 1 мл до 57 мл, что также указывает на снижение объема кист яичников после 40 лет.

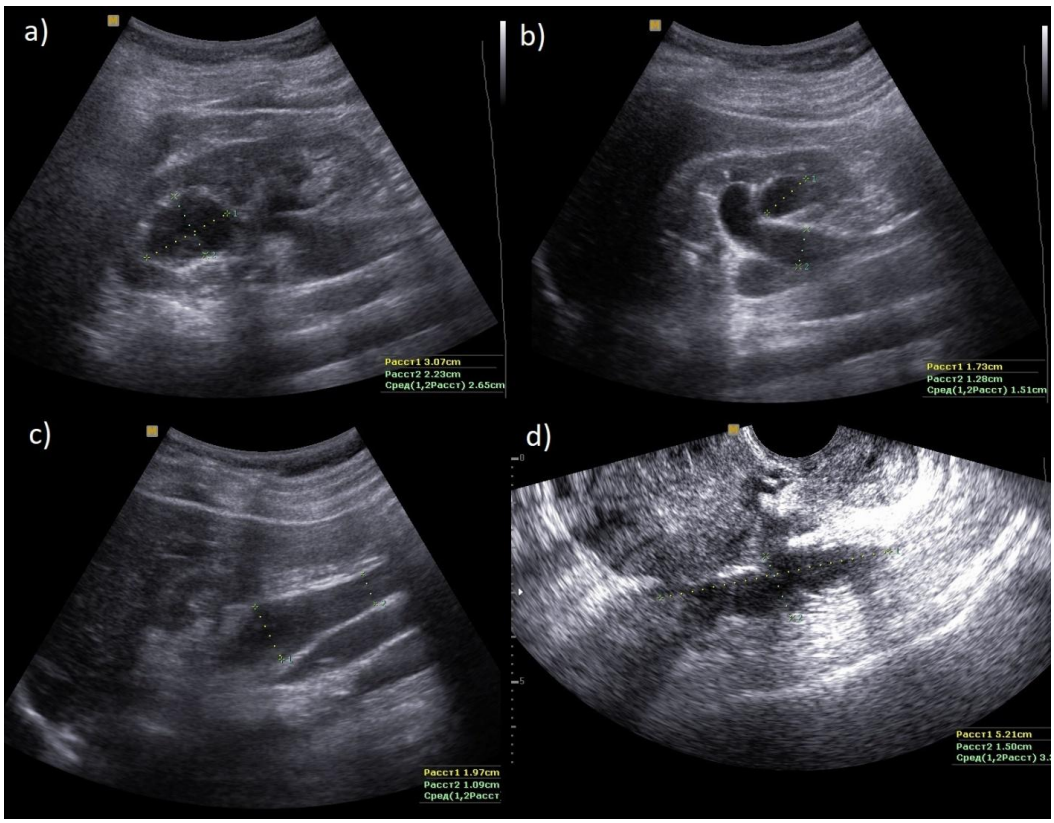
Поражение урогенитального тракта.

Стенозирование мочеточника и гидронефроз при ультразвуковом исследовании был обнаружен у 5 пациенток (2%) пациенток основной группы (n = 260). Характерно, что поражение мочевых путей было выявлено с одинаковой частотой во всех трех подгруппах обследованных (таблица 5).

Т а б л и ц а 5 – Частота встречаемости поражения почек при инфильтративном эндометриозе с вовлечением урогенитального тракта

	Группа 1a	**Группа 1b**	**Группа 1c**
Стеноз мочеточника с гидронефрозом	1 (1,7%)	2 (2%)	2 (2%)

В 2 случаях нарушение уродинамики и снижение функции одной из почек протекало бессимптомно и было выявлено при плановом обследовании пациентки (рисунок 28). В одном случае до начала хирургического лечения было выявлена гидронефротическая трансформация одной из почек с полной потерей фильтрационной функции, что потребовало проведения нефрэктомии.



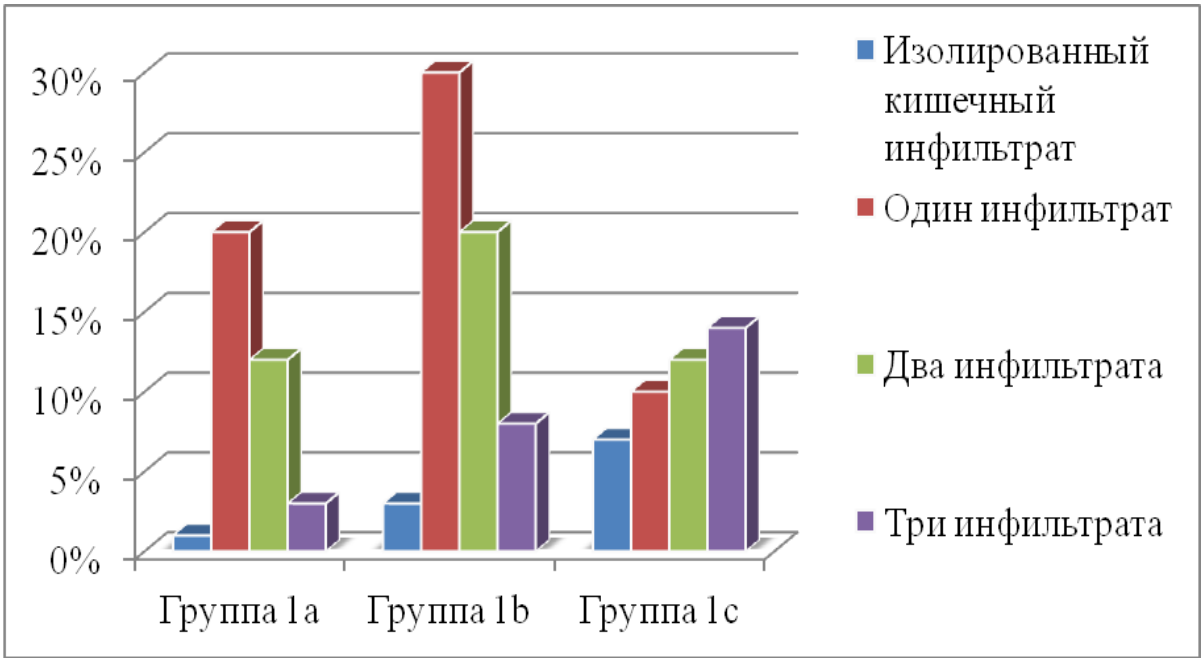
Р и с у н о к 28 – Эхограммы ультразвукового исследования малого таза и почек. A,b,c – трансабдоминальное исследование, d – трансвагинальное исследование. A,b – гидронефротическая трансформация почки, c – уретероэктазия выше зоны стенозирования, d – эндометриоидный инфильтрат, вызвавший поражение мочеточника.

Следует отметить, что классификация американского общества фертильности не учитывает степень поражения кишечника эндометриозом, что вскрывает ее недостатки и вызывает серьезные трудности в стадировании распространения заболевания.

Глубокий инфильтративный эндометриоз в виде единичных или множественных очагов в ретроцервикальной области, по поверхности и в структуре крестцово-маточных связок, по поверхности кишечника и ректо-вагинальной перегородки встречался неравномерно в исследуемых группах. Максимальная длина и глубина поражения (размер), а также количество очагов эндометриоза по стенкам кишечника достоверно чаще были выявлены в среднем и молодом репродуктивном возрасте (группа Ia и Ib), тогда как в позднем репродуктивном возрасте размер и количество инфильтратов в малом тазу были меньше и встречались реже, а

количество изолированных кишечных поражений (не связанных с прилежащими органами) встречалось чаще ($p < 0,05$).

Так, в группе 1a было выявлено изолированное кишечное поражение только в 2%, что подтвердили интраоперационные данные, тогда как один, два и три инфильтрата были выявлены в 20%, 12% и 3% случаев соответственно. При этом в группе 1b один инфильтрат был выявлен уже в 30%, два в 20%, три в 8% случаев, а изолированный инфильтрат стенки кишки – в 3%, что указывает на рост длительности заболевания (рисунок 29).



Р и с у н о к 29 – Диаграмма частоты встречаемости количества эндометриоидных инфильтратов в исследуемых группах.

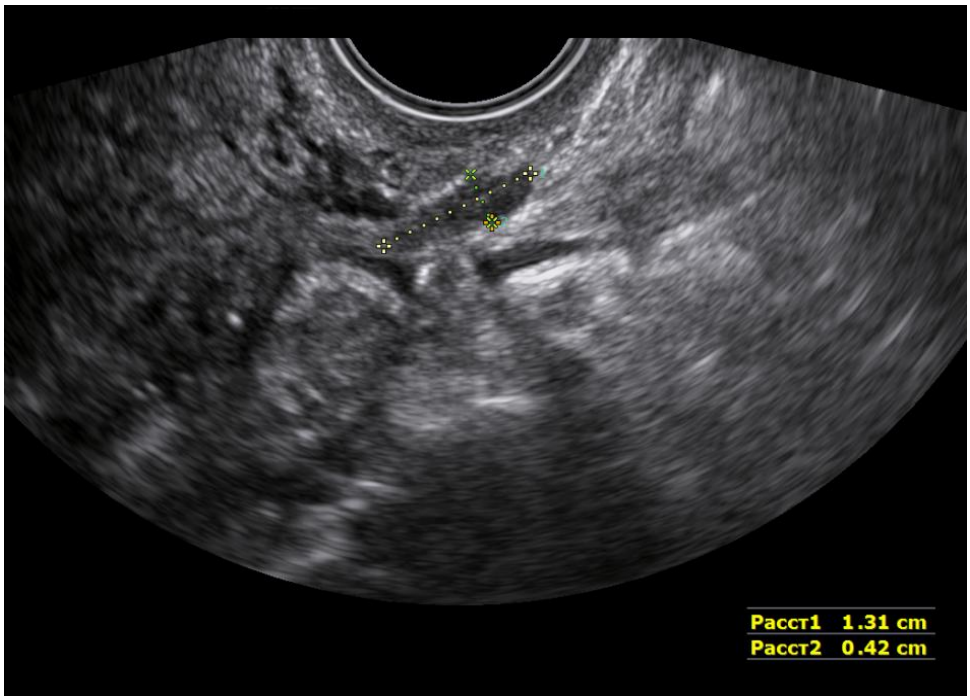
В группе 1c наличие одно, двух, трех и изолированного эндометриоза кишечника было диагностировано соответственно в 10%, 12%, 14% и 7% случаев. В данной группе было выявлено несколько больше изолированных кишечных поражений ($p = 0,0813$ по сравнению с группой 1a, $p = 0,194$ по сравнению с группой 1b). Указанные данные представлены в таблице 6.

Т а б л и ц а 6 – Частота встречаемости и отношение правдоподобия между выявлением эндометрием, кишечными формами и разными стадиями заболевания по rAFS

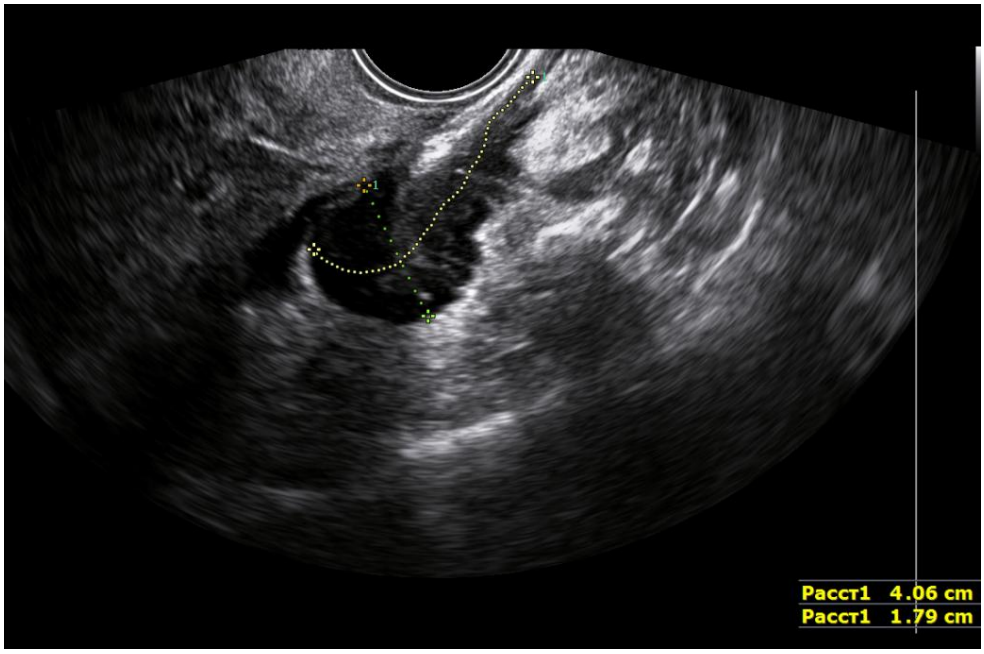
Группа	ОМА[1]	Изолированный инфильтрат	Один инфильтрат	Два инфильтрата	Три инфильтрата	Стадия rAFS 1	Стадия rAFS 2	Стадия rAFS 3	Стадия rAFS 4
1a	53 (88%) **/***	1 (1%)	12 (20%)	7 (12%)	2 (3%)***	0 (0%)	3 (5%) ***	18 (30%)	37 (62%) **/***
1b	60 (60%) */***	3 (3%)	30 (30%)	20 (20%)	8 (8%)	5 (5%)	13 (13%) ***	19 (19%)	48 (48%) */***
1c	21 (21%) */**	7 (7%)	10 (10%)	12 (12%)	14 (14%)*	13 (13%)	26 (26%) */**	22 (22%)	17 (17%) */**

Примечание. 1 – эндометриома; * $p < 0,05$ выявлены статистически значимые различия по сравнению с группой 1а; ** $p < 0,05$ выявлены статистически значимые различия по сравнению с группой 1б; *** $p < 0,05$ выявлены статистически значимые различия по сравнению с группой 1с.

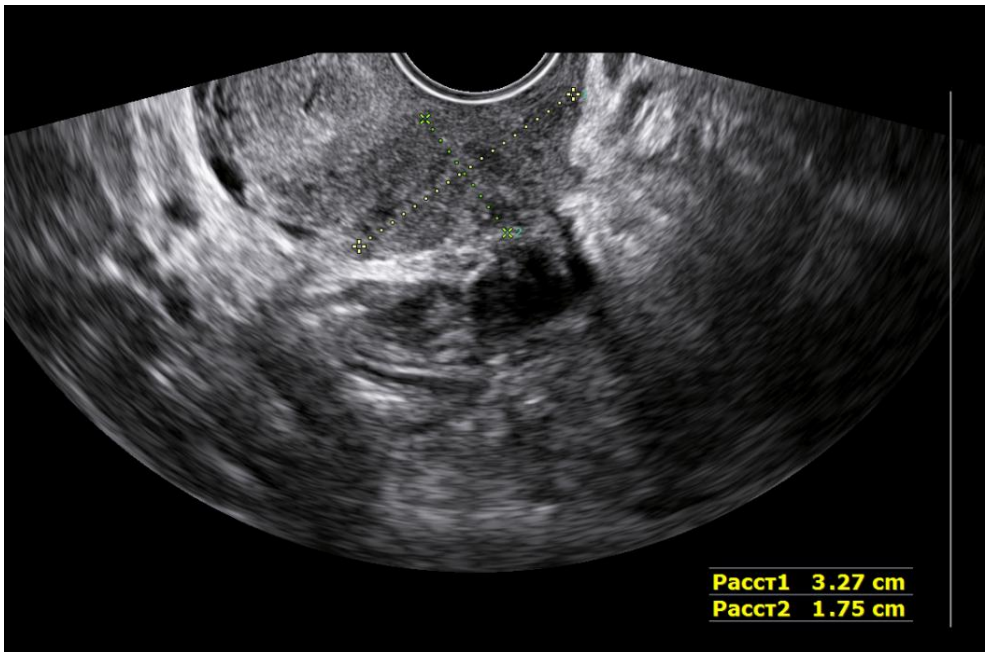
Во всех трех подгруппах в ретроцервикальной области достоверно чаще был выявлен один эндометриоидный инфильтрат (рисунок 30), в 80% случаев определялось вовлечение стенки кишечника в инфильтративный процесс (рисунок 31), в 34% определялось поражение крестцово-маточных связок (рисунок 32–34), в 15% стенки влагалища (рисунок 35).



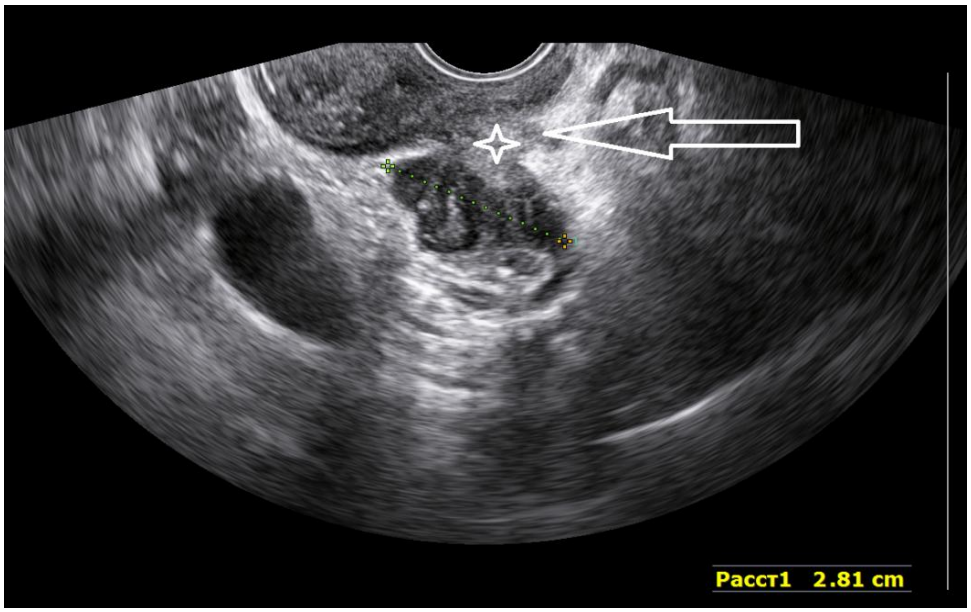
Р и с у н о к 30 – Трансвагинальное ультразвуковое исследование. Эндометриоидный инфильтрат ретроцервикальной области.



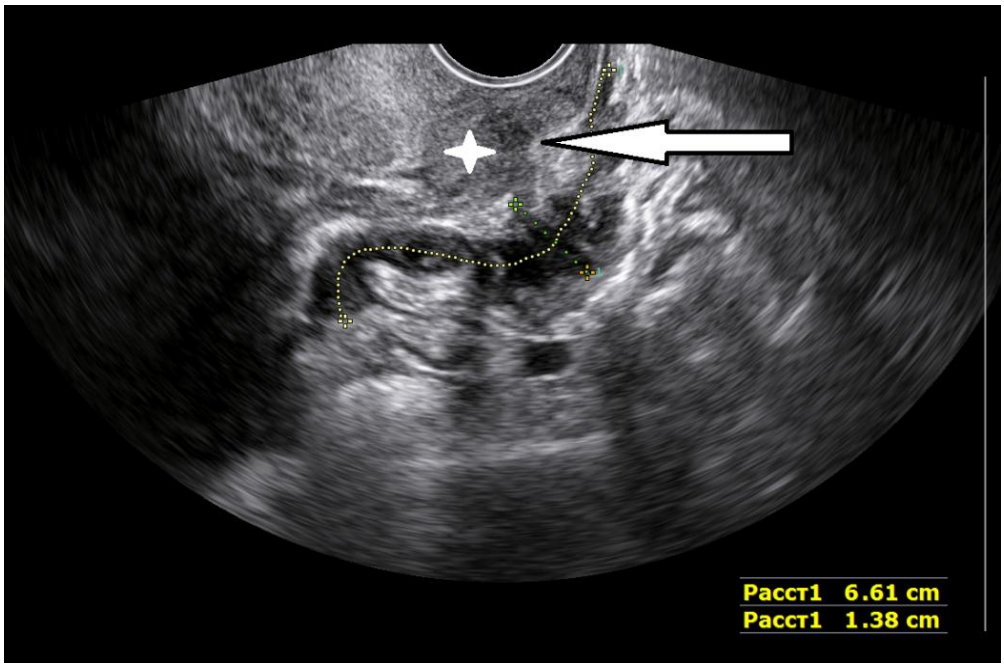
Р и с у н о к 31 – Трансвагинальное исследование. Эндометриоидный инфильтрат передней стенки ректо-сигмоидного отдела толстой кишки (указан пунктирной кривой).



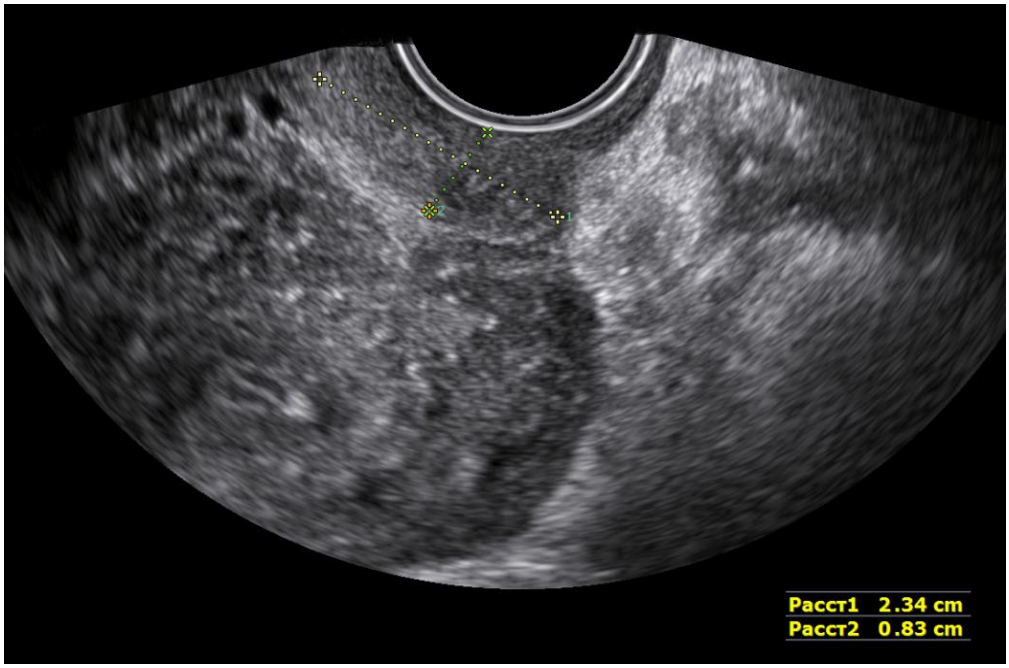
Р и с у н о к 32 – Трансвагинальное исследование. Большой эндометриоидный инфильтрат крестцово-маточной связки (указан пунктирными линиями).



Р и с у н о к 33 – Трансвагинальное исследование. Эндометриоидный инфильтрат крестцово-маточной связки (указан стрелкой и отмечен звездочкой) в сочетании с инфильтратом стенки толстого кишечника (пунктирная прямая).



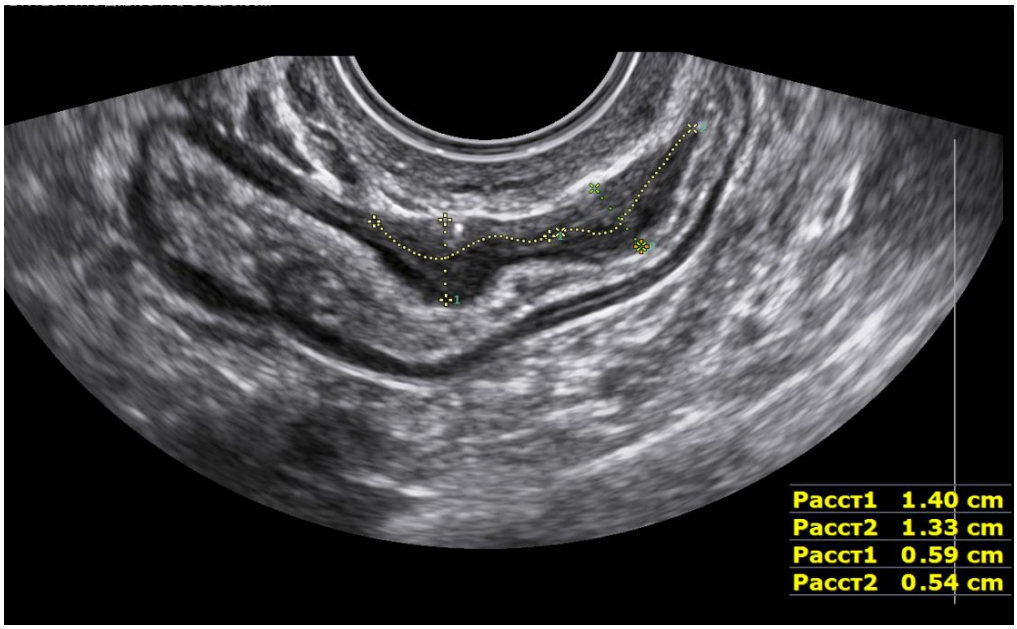
Р и с у н о к 34 – Трансвагинальное исследование. Сочетание эндометриоидного инфильтрата толстой кишки (помечен пунктирной кривой) и крестцово-маточной связки указан (указан стрелкой).



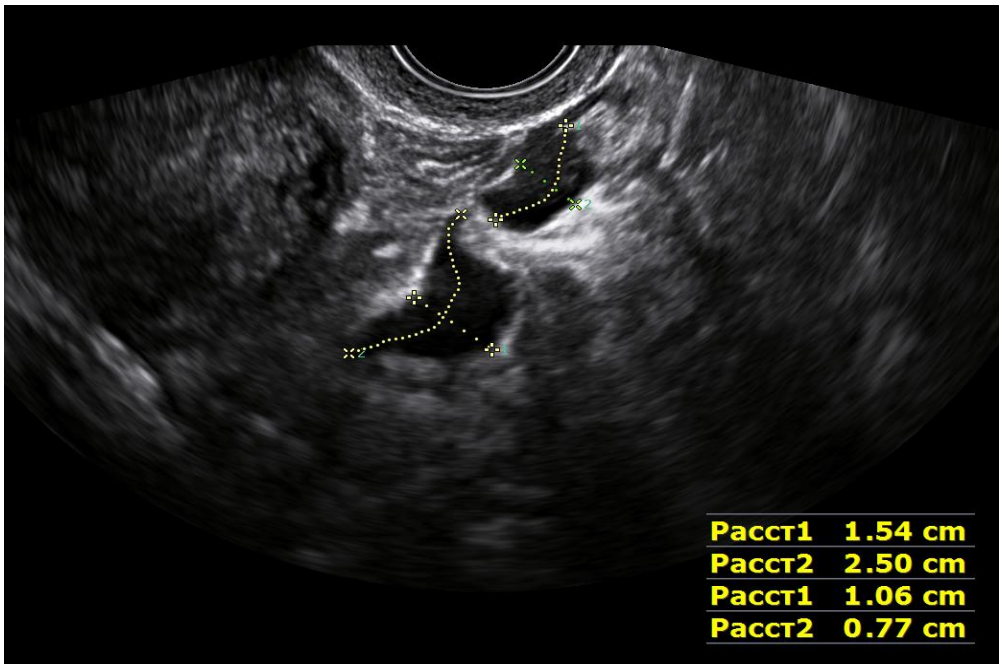
Р и с у н о к 35 – Трансвагинальное исследование. Эндометриоидный инфильтрат стенки свода влагалища (указан пунктирными линиями).

В целом изолированные инфильтраты кишечника (рисунок 36, 37) в нашем исследовании были выявлены у 4% обследуемых (n = 11), из них в 30% при лапароскопии данные инфильтраты не были обнаружены, что потребовало прибегнуть

к использованию интраоперационного ультразвукового исследования с помощью внутриполостного УЗ–датчика с частотой 4–10 МГц, производства фирмы BK–medical (рисунок 38, 39).

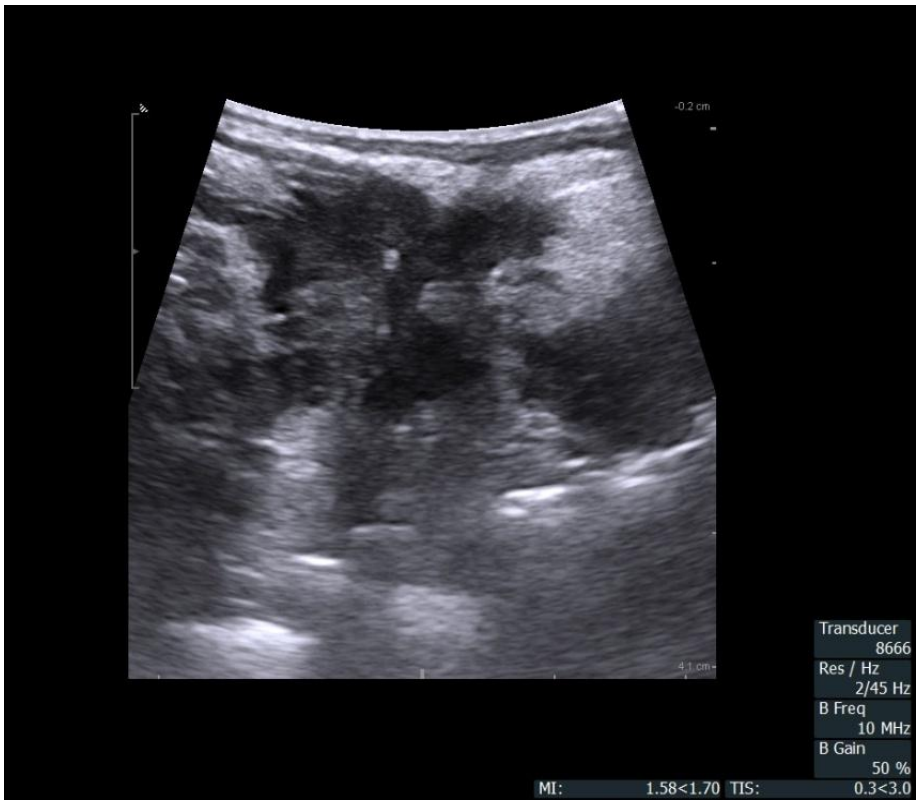


Р и с у н о к 36 – Трансвагинальное исследование. Два изолированных эндометриоидных инфильтрата передней стенки сигмовидной кишки (указаны пунктирными линиями).



Р и с у н о к 37 – Трансвагинальное исследование. Два изолированных эндометриоидных инфильтрата сигмовидной кишки.

Р и с у н о к 38 – Внутриполостной лапароскопический 4-канальный ультразвуковой датчик фирмы BK–medical.



Р и с у н о к 39 – Интраоперационная эхограмма, полученная с использованием внутриполостного датчиком с частотой 4–10 МГц. Определяется эндометриоидный инфильтрат стенки кишки неправильной формы.

3.3. Эхографическая и хирургическая оценка стадии распространения эндометриоза

Распространенный глубокий инфильтративный эндометриоз был выявлен в 188 случаях всей когорты (n = 260), что составило 72%. Была произведена оценка качества ультразвуковой диагностики данных форм эндометриоза с интраоперационными находками, при условии, что оперативное пособие является золотым стандартом оценки степени распространения.

Чувствительность метода при глубоком инфильтративном эндометриозе составила 96,7%, специфичность 95,7%, положительная и отрицательная прогностическая значимость, 96,7% и 95,7% соответственно, а точность диагностики 96,3%. Точность ультразвукового исследования при глубоком инфильтративном эндометриозе, включая гистологическое подтверждение, приведены в таблице 7.

Т а б л и ц а 7 – Чувствительность, специфичность, положительные, отрицательные прогностические значения и точность ультразвуковой диагностики при глубоком инфильтративном эндометриозе

Уровень поражения	Чувстви–тельность	Специ-фич–ность	ППЗ	ОПЗ	Точность
Глубокий инфильтративный	96,7% (90/93)	95,7% (90/94)	96,7% (90/93)	95,7% (91/95)	96,3% (181/188)
Р–значение	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001

Примечание. ППЗ – положительное прогностическое значение, ОПЗ – отрицательное прогностическое значение.

При сравнительном анализе точности диагностики минимальных и малых форм НГЭ (поверхностный периотонеальный эндометриоз) между ультразвуковым методом и хирургическими находками также выявлены высокий процент точности. Анализ выявил, что при расположении очагов НГЭ в ретроцервикальной области и в маточно-прямокишечном углублении (задний отдел) чувстви-

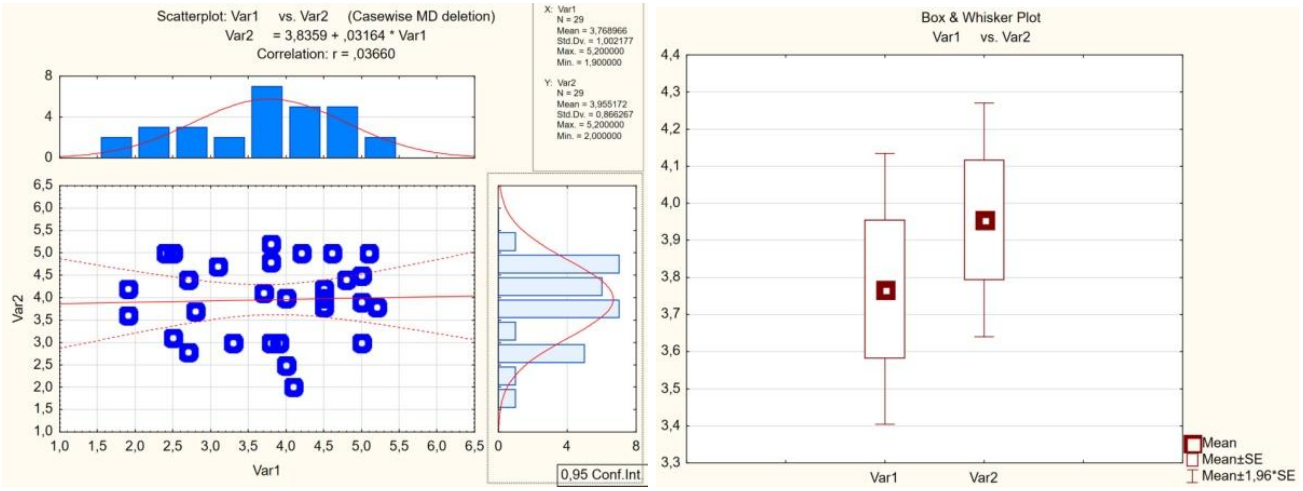
тельность сонографии при этих формах поражения достигала 85%, специфичность 90%. Несколько худшие результаты были получены при расположении очагов по брюшине пузырно-маточной складки (передний отдел): чувствительность сонографии при этих формах эндометриоиза была 75%, специфичность 83%.

В таблице 8 представлены статистические соотношения количественных показателей (длины и ширины), выявленных нами при ультразвуковом исследовании в заднем отделе малого таза в сравнении с показателями, полученными при оперативном пособии (рисунок 40).

Т а б л и ц а 8 – Размеры очагов при минимальном НГЭ, полученные при УЗИ и интраоперационно

	УЗИ	Операция	p –value
Длина	3,76 ± 1,0	3,95 ± 0,86	p > 0,05 *
Ширина	3,12 ± 0,06	3,31 ± 1,13	p > 0,05 *

* статистически незначимые различия

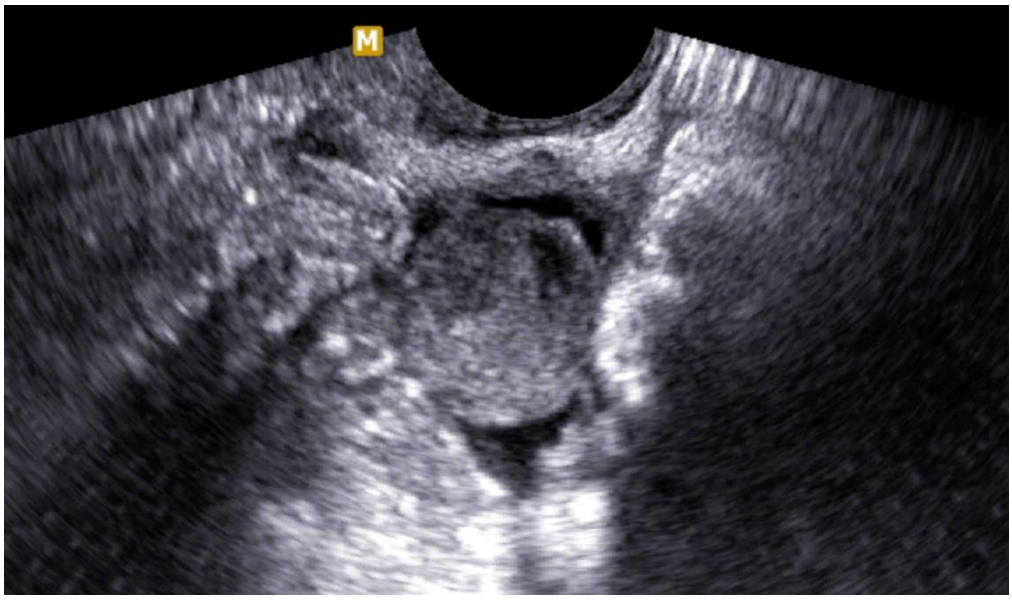


Р и с у н о к 40 – Диаграммы распределения и размаха измерений очагов при минимальном НГЭ, полученных при ультразвуковом исследовании и при оперативном вмешательстве.

Как видно из полученных данных, измерения не имели достоверных отличий (p > 0,05). Таким образом, полученные при ультразвуковом исследовании из-

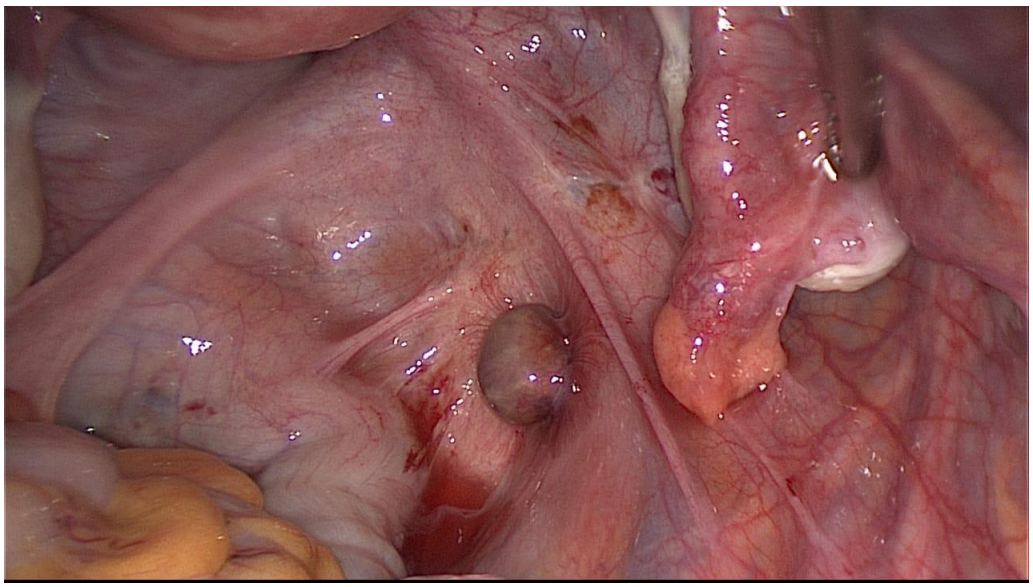
мерения можно использовать при стадировании в равной степени с интраоперационными.

В нашем исследовании был выявлен 1 случай нетипичного инфильтрата брюшины заднего отдела, который имел стертую клиническую и нетипичную ультразвуковую картину. Пациентка предъявляла жалобы на периодические боли внизу живота без четкой связи с менструацией, а размер образования при УЗИ превышал заданные в исследовании, которые составили 18х15х16 мм, V=2,2 см^3, структура была солидной, эхогенность средней (рисунок 41). При ультразвуковом обследовании данное образование интимно прилежало к стенке таза, без четкой органной принадлежности, к нему прилежали интактные левые придатки. В режиме ЦДК сосудистый компонент в опухоли отсутствовал.



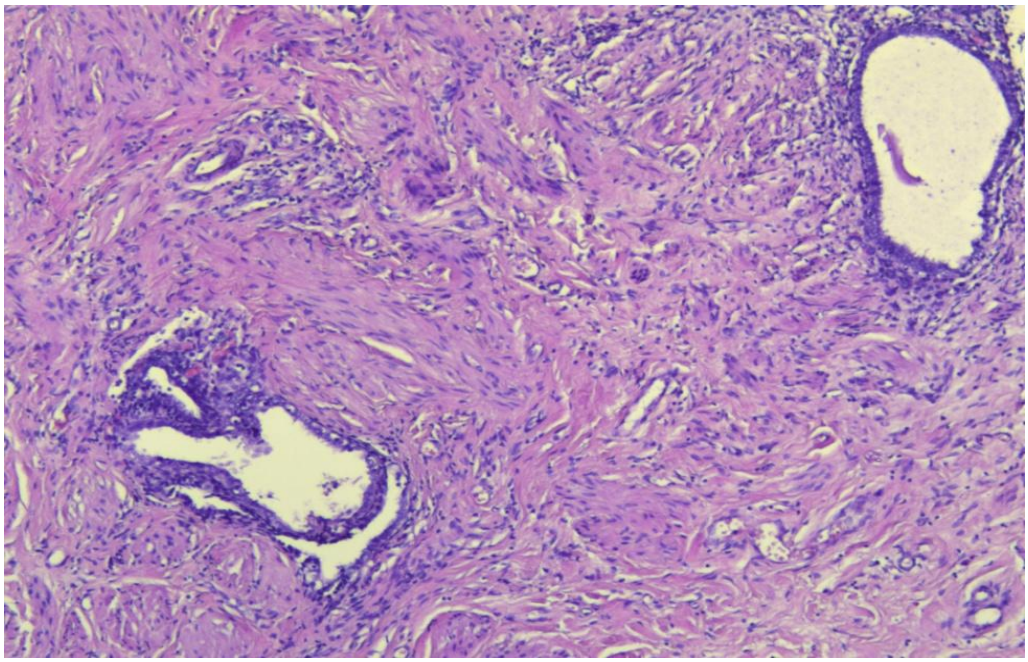
Р и с у н о к 41 – Трансвагинальное ультразвуковое исследование. Образование брюшины неясного генеза.

При лапароскопии был обнаружен инфильтрат брюшины стенки таза нетипичной локализации и формы (рисунок 42).



Р и с у н о к 42 – Интраоперационная фотография. Инфильтративное образование стенки таза.

Было произведено иссечение данного образования с последующим морфологическом исследованием. Получено заключение: эндометриоз стенки таза (рисунок 43).



Р и с у н о к 43 – Эндометриоидные гетеротопии в стенке образования малого таза. Окраска гематоксилином и эозином. х100.

При анализе качества стадирования распространения эндометриоза по rAFS с помощью ультразвукового метода с интраоперационными и патоморфологическим стадиями, чувствительность и специфичность ультразвукового исследования

была высокая, чувствительность составила 80–100% во всех группах, специфичность 90–100%. В целом тщательное выполненное ультразвуковое исследование на дооперационном этапе показало высокую точность метода, корреляция распределения стадий была сопоставима (таблица 9).

Т а б л и ц а 9 – Распределение стадий распространения эндометриоза по классификации rAFS в основной группе при УЗИ и оперативном лечении

Метод	rAFS 1	rAFS 2	rAFS 3	rAFS 4
УЗИ	7%	16%	22%	40%
Операция	10%	17%	21%	39%

Анализ данных о чувствительности и специфичности ультразвукового метода диагностики при эндометриозе по стадиям распространения по пересмотренной классификации американского общества фертильности rAFS приведены в таблице 10.

Т а б л и ц а 10 – Данные для расчета чувствительности и специфичности ультразвуковой диагностики эндометриоза по стадиям заболевания rAFS

	1a				1б				1c			
Степень	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Всего	**0**	**3**	**18**	**37**	**5**	**13**	**19**	**48**	**13**	**26**	**22**	**17**
ИП	0	3	18	37	4	12	19	48	12	25	22	17
ЛП	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0
ИО	0	1	4	0	1	1	4	1	1	2	0	0
ЛО	60	56	38	23	94	86	77	51	86	72	78	83
Ч	-	100,0	100,0	100,0	80,0	92,3	100,0	100,0	92,3	96,2	100,0	100,0
Сп	100,0	98,2	90,5	100,0	98,9	98,9	95,1	98,1	98,9	97,3	100,0	100,0

Примечание. * – истинно положительный диагноз; ** – ложно положительный диагноз; *** – истинно отрицательный диагноз; **** – ложно отрицательный диагноз; 1 – чувствительность; 2 – специфичность.

Важно отметить, что в контрольной группе было выявлено при хирургиче-

ском пособии как находка наличие НГЭ у 21% пациенток. Из них четвертая стадия НГЭ была только у одной пациентки (1%), третья стадия у одной женщины (1%), вторая стадия у 2 (2%), а первая у 17 женщин (17%). Этот факт можно объяснить описанной в литературе зависимостью качества УЗ–исследования от опыта оператора (оператор–зависимый метод), а также нацеленности врача-диагноста на поиск или исключения эндометриоза. В нашем исследовании в группе контроля не стояло задачи найти или исключить эндометриоз, диагностика данной патологии, таким образом, выпадала из поля зрения врача ультразвуковой диагностики и, соответственно, была ложноотрицательной (пропущенной), что наглядно продемонстрировано данными нашего исследования.

3.4. Результаты морфологических исследований

Все пациенты основной и контрольной группы, включенные в исследование, были прооперированы, а результаты полученных биопсий подвергнуты патоморфрологическому исследованию. Была проведена оценка достоверности полученных данных на этапе ультразвукового исследования и хирургического лечения.

При обнаружении эндометриоза во время операции, при патоморфологическом исследовании было выявлено, что заболевание затронуло 511 участков, что составило в среднем два очага на пациента. В 69% была обнаружена перитонеальная форма заболевания, у 45% был эндометриоз яичников, у 61% была глубокая форма заболевания, из них ректо-сигмоидное поражение имело место у 42%, ретроцервикальное у 41%, поражение мочеточников у 3%. У некоторых пациентов также были обнаружены очаги поражения более чем в одном месте. Во всех случаях эндометриоза ректовагинальной перегородки был поражен кишечник.

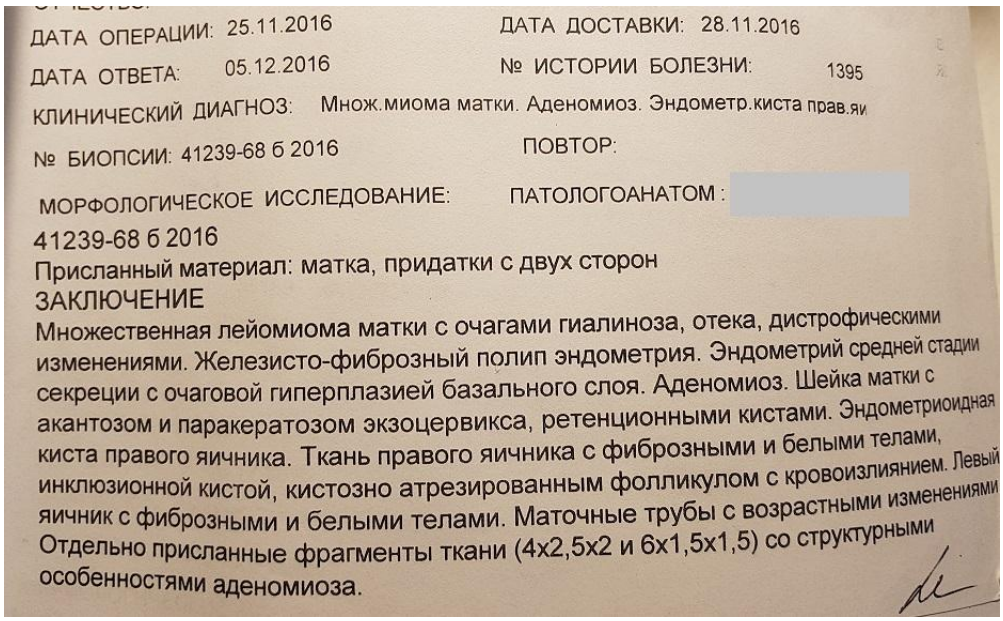
При анализе основной и контрольной группы имелись значительные трудности в гистологической верификации и оценке стадии распространения эндометриоза в виду особенностей описания заключений и/или отсутствия указания в заключениях глубины инвазии в органы и ткани при НГЭ и аденомиозе. Так, в по-

давляющем большинстве патоморфологических заключений, отсутствовало стадирование, имелись подробные описания микроскопического строения лейомиом, эндометрия, яичников – без учета степени инвазии эндометриоза. Приведем пример типичного патоморфологического заключения с клиническим диагнозом: «Наружно-генитальный эндометриоз 4 ст. Эндометриоз кишки. Эндометриоидная киста яичника». Присланный материал: капсула кисты правого яичника, участок кишки, соскобы эндометрия и эндоцервикса». Морфологическое заключение: «Эндометриоидная киста правого яичника. Правосторонний хронические периоофорит. Участок кишки с эндометриодными гетеротопиями. Фрагменты эндометрия средней стадии секреции, обрывки эндоцервикального и многослойного плоского эпителия» (рисунок 44).

ИМЯ: Ю. ВОЗРАСТ: 32
ОТЧЕСТВО: А. ОТДЕЛЕНИЕ: эндоскопическое
ДАТА ОПЕРАЦИИ: 21.03.2017 ДАТА ДОСТАВКИ: 23.03.2017
ДАТА ОТВЕТА: 30.03.2017 № ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ: 372
КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ: НГЭ 4. Эндометриоз кишки. Эндометриоидная киста яич
№ БИОПСИИ: 10438-58 б 2017 ПОВТОР:
МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ: ПАТОЛОГОАНАТОМ :
10438-58 б 2017
Присланный материал: капсула кисты правого яичника, участок кишки, соскобы эндометрия и эндоцервикса
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.
Эндометриоидная киста правого яичника. Правосторонний хронический периоофорит. Участок кишки с эндометриоидными гетеротопиями. Фрагменты эндометрия средней стадии секреции, обрывки эндоцервикального и многослойного плоского эпителия.

Р и с у н о к 44 – Патоморфологическое заключение после операции по поводу НГЭ 4 стадии.

При анализе степени аденомиоза также имелись определенные трудности стадирования, особенно при сочетании с миомой матки, где в морфологическом заключении отсутствовало указания степени повреждения миометрия (рисунок 45).



ДАТА ОПЕРАЦИИ: 25.11.2016 ДАТА ДОСТАВКИ: 28.11.2016

ДАТА ОТВЕТА: 05.12.2016 № ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ: 1395

КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ: Множ.миома матки. Аденомиоз. Эндометр.киста прав.яи

№ БИОПСИИ: 41239-68 б 2016 ПОВТОР:

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ: ПАТОЛОГОАНАТОМ :

41239-68 б 2016

Присланный материал: матка, придатки с двух сторон

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Множественная лейомиома матки с очагами гиалиноза, отека, дистрофическими изменениями. Железисто-фиброзный полип эндометрия. Эндометрий средней стадии секреции с очаговой гиперплазией базального слоя. Аденомиоз. Шейка матки с акантозом и паракератозом экзоцервикса, ретенционными кистами. Эндометриоидная киста правого яичника. Ткань правого яичника с фиброзными и белыми телами, инклюзионной кистой, кистозно атрезированным фолликулом с кровоизлиянием. Левый яичник с фиброзными и белыми телами. Маточные трубы с возрастными изменениями Отдельно присланные фрагменты ткани (4х2,5х2 и 6х1,5х1,5) со структурными особенностями аденомиоза.

Р и с у н о к 45 – Морфологическое заключение у пациентки с клиническим диагнозом: Множественная миома матки. Аденомиоз 2 ст. Полип эндометрия. Двухсторонние кисты яичников.

При анализе морфологических данных было выявлена крайне низкая чувствительность и специфичность ультразвуковой диагностики при эндометриозе маточных труб. Так, в основной группе подозрение на эндометриоз маточной трубы было установлено только у 2 пациенток (0,007%), тогда как наличие эндометриоза маточной трубы при микроскопии было обнаружено в 1а группе у 1 пациентки, в 1в группе у 3 женщин, в группе 1с у 2 обследуемых, что составило по всем трем группам – 2%. Таким образом, можно сделать вывод, что ультразвуковая диагностика имеет выраженные ограничения для диагностики данного поражения.

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ И СТЕПЕНИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА В РАЗНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ

Достоверной связи между возрастом и развитием эндометриоза не выявлено, однако статистически значимо определялось разное поражение органов-мишеней в зависимости от возраста. В раннем репродуктивном периоде преимущественно страдали яичники, где достоверно чаще определялись кисты, при этом поражение матки аденомиозом было небольшим или умеренным (таблица 11). В группе 1а ультразвуковые признаки аденомиоза первой степени были выявлены у 80% пациенток, второй степени только у 10%, в то время как, аденомиоз 3 степени у молодых пациенток не встречался.

Т а б л и ц а 11 – Частота встречаемости сочетания эндометрием и аденомиоза в исследуемых группах

Группа	**Эндометриомы**	**Аденомиоз 1 ст.**	**Аденомиоз 2 ст.**	**Аденомиоз 3 ст.**
Ia	88,3%**/***/#	80%**/***/#	10%**/***	0%***
Ib	60%*/***/#	37% */***/#	47%*/***/#	11%***/#
Ic	21% */**/#	4%*/**	70%*/**/#	23%*/**/#
Контрольная группа	4%*/**/***	11%*/**	9%*/**/#	3%**/***

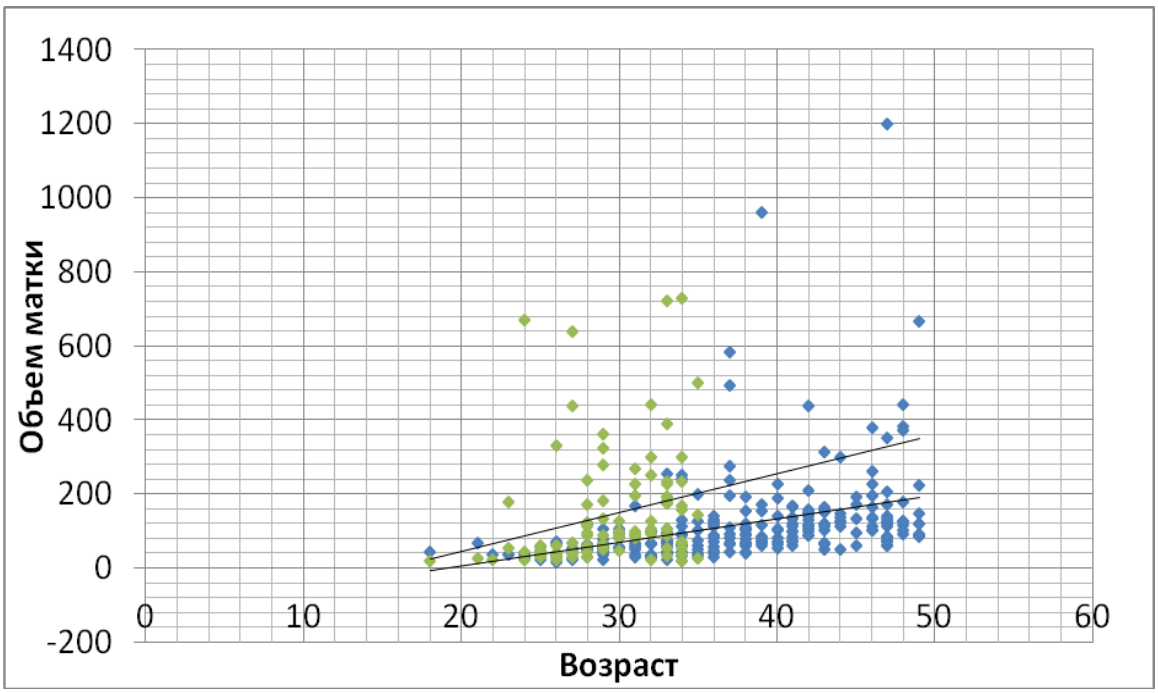
Примечание. * p < 0,05 выявлены статистически значимые различия по сравнению с группой 1а; ** p < 0,05 выявлены статистически значимые различия по сравнению с группой 1б; *** p < 0,05 выявлены статистически значимые различия по сравнению с группой 1с; # p < 0,05 выявлены статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой.

Выявлены статистически значимые различия по сочетанию частоты встречаемости эндометрием и аденомиоза первой степени между группой 1а и всеми другими группами p < 0,001.

В более старшем возрасте, начиная с 30 лет, наблюдалось значительное снижение частоты поражения яичников, а также уменьшение размера и количества кист, а максимальные изменения были выявлены в матке, с наличием сонографических признаков аденомиоза второй и третьей степени. Так, у женщин среднего репродуктивного возраста (группа 1b) эндометриомы были выявлены достоверно реже – у 60% ($p < 0,05$), при этом степень поражения матки у этой когорты была выше: аденомиоз 1 степени был выявлен только у 37%, аденомиоз второй степени у 47%, аденомиоз третьей степени – у 11% обследуемых. У пациенток позднего репродуктивного возраста (группа 1c) эндометриомы были диагностированы только в 21% случаев, тогда как поражение матки было максимальным: аденомиоз первой степени был выявлен только у 4%, аденомиоз второй степени был уже у 70% женщин, а аденомиоз третьей степени встречался у 23%.

В целом аденомиоз второй или третьей степени был выявлен в 76% случаев у женщин среднего и позднего репродуктивного возраста (группа Ib и Ic), что говорит о большой давности (длительности) этого заболевания. Частота встречаемости сочетания эндометриом и аденомиоза в контрольной группе была незначительной. Во время операции эндометриомы были выявлены как находка у 4% обследуемых, аденомиоз первой степени диагностирован при ультразвуковом обследовании в 11%, второй в 9%, а третьей степени – только у 3%, что также было подтверждено интраоперационными данными.

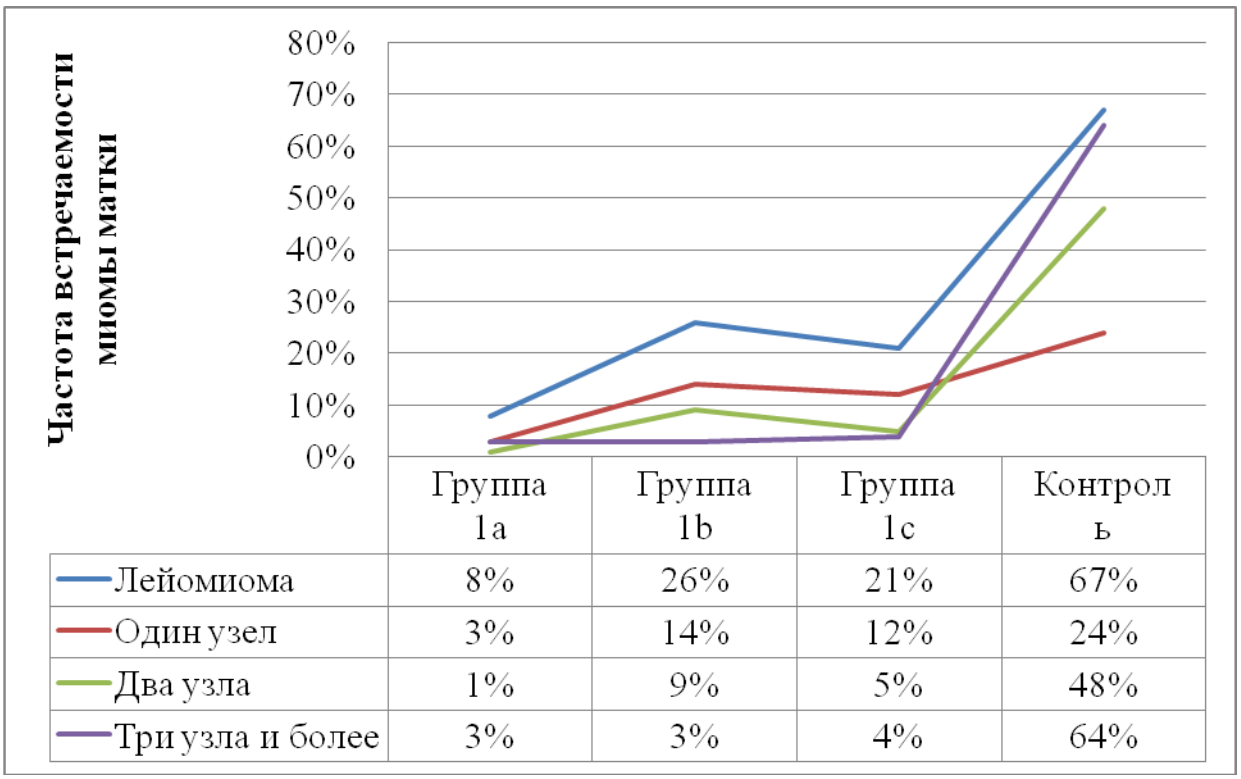
Средний объем матки существенно увеличивался с ростом возраста пациенток, в 1a–группе он составил 49,8 $см^3$, в 1b–группе – 108 $см^3$, в 1c–группе – 158 $см^3$ соответственно (рисунок 46). Выявлены статистически значимые различия между группами (критерий Краскела–Уоллиса, $p < 0,001$). Такой рост объема матки с увеличением возраста пациентов также свидетельствует о прогрессировании аденомиоза и давности заболевания, что соответственно, объясняет причину резкого роста невынашивания беременности при аденомиозе II и III степени, описанную в литературе [15]. Так, например, по данным литературы, частота репродуктивных потерь при аденомиозе III степени после однократного использования процедуры ЭКО достигает 100% [163].



Р и с у н о к 46 – Диаграмма. Распределение объема матки в см^3 в зависимости от возраста исследуемых. Синие точки – объем матки в основной группе, зеленые – в контрольной.

Из приведенной диаграммы на рисунке 44 видно, что объем матки достоверно отличался в исследуемых группах с максимальным разбросом значений между 35 и 49 годами в основной и от 24 до 35 лет в контрольной группе ($p < 0,05$). Эту особенность можно объяснить тем, что в контрольную группу преимущественно вошли пациентки с лейомиомой матки, где объем матки в молодом возрасте был значительно больше, а частота встречаемости миомы была 67%.

Миома матки в основной группе ($n = 260$) встречалась в 20% случаев, из них в молодом возрасте была реже – только в 8% ($n = 5$), тогда как в среднем и позднем репродуктивном возрасте – в 26% ($n = 26$), и в 21% ($n = 21$), соответственно имелись различия по частоте встречаемости миомы матки между группой молодых женщин (1a) и группами 1b ($p = 0,0062$) и 1c ($p = 0,355$). Распределение частоты встречаемости миомы матки и количества узлов в исследуемых группах представлено на рисунке 47.

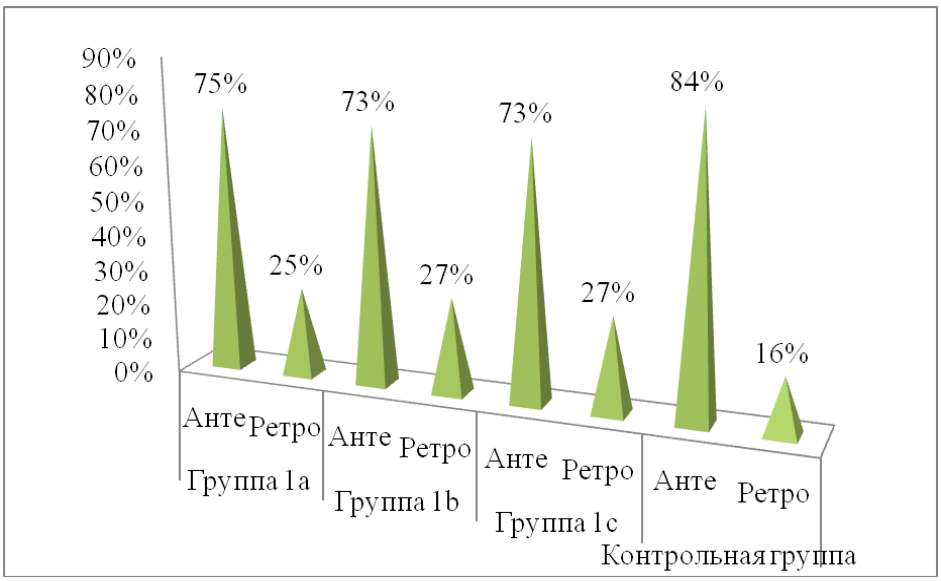


	Группа 1a	Группа 1b	Группа 1c	Контроль
Лейомиома	8%	26%	21%	67%
Один узел	3%	14%	12%	24%
Два узла	1%	9%	5%	48%
Три узла и более	3%	3%	4%	64%

Р и с у н о к 47 – Диаграмма распределения и таблица частоты встречаемости миомы матки, а также количества узлов в исследуемых группах.

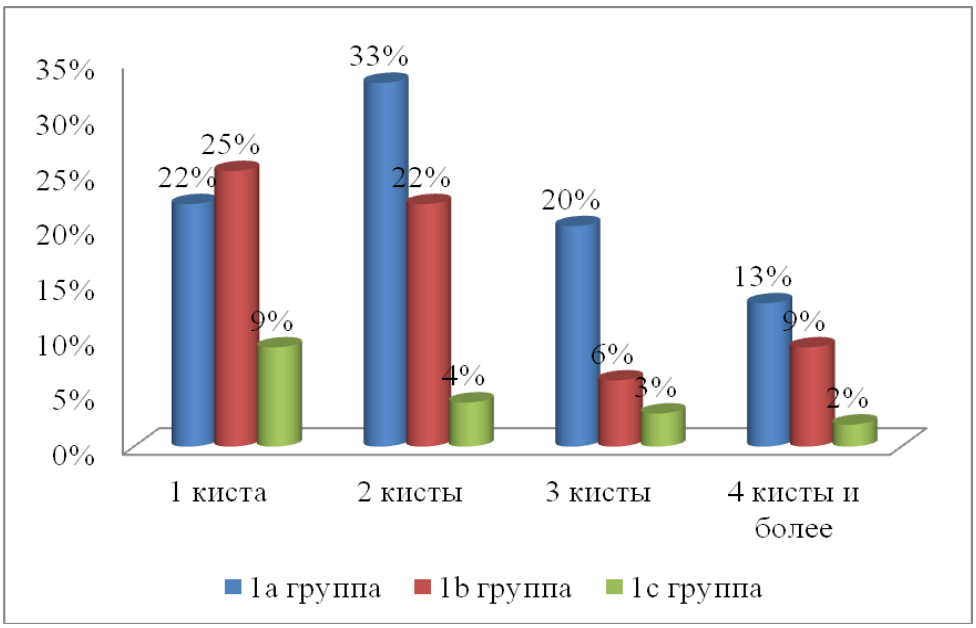
При сравнении исследуемых групп с контрольной все показатели, приведенные на рисунке 47 отличаются ($p < 0,001$), кроме частоты встречаемости одного узла в группе 1b и контрольной, где определяется тенденция ($p = 0,0707$).

При попытке оценить зависимость риска развития наружного генитального эндометриоза от положения тела матки в малом тазу – статистически достоверных данных получено не было ($p > 0,05$). Так, в обследуемых группах и группе контроля положение тела матки в антефлексии или ретрофлексии не имело отличий и не влияло на частоту обнаружения наружного генитального эндометриоза (рисунок 48). Также не было отмечено статистически значимого увеличения частоты встречаемости сочетания глубоких инфильтративных форм эндометриоза с ретрофлексией матки.



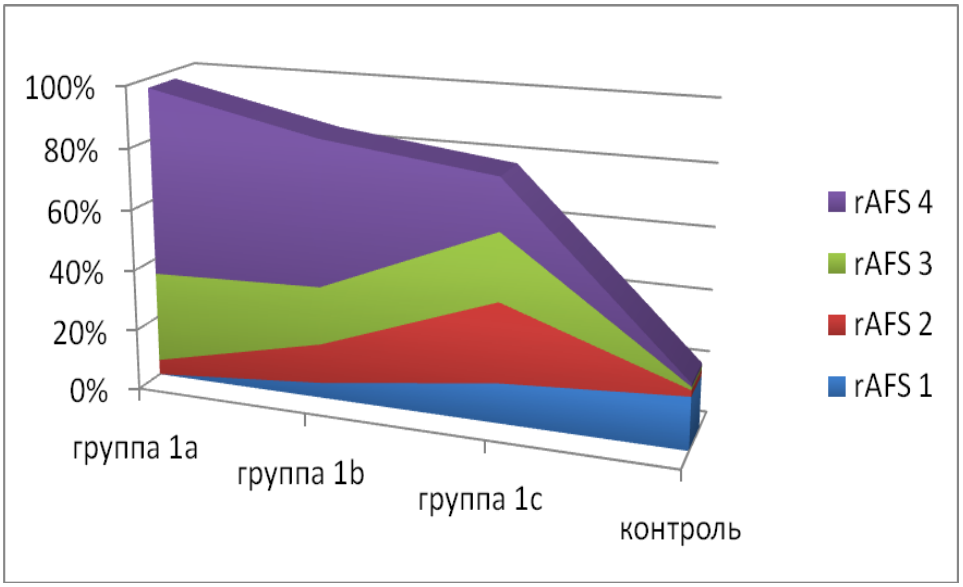
Р и с у н о к 48 – Распределение частоты встречаемости положения матки (в анте– или ретрофлексии) в основной и контрольной группе.

Распределение количества кист в яичниках по возрастным группам представлено на рисунке 49. В молодом и среднем репродуктивном возрасте наиболее часто встречалась одна или две эндометриоидные кисты в яичнике. Следует отметить, что и в раннем репродуктивном возрасте (группа 1а) у 20% пациентов были выявлены три эндометриомы, а в 13% – четыре и более, что указывает на агрессивность поражения эндометриозом яичников в молодом возрасте и проводит к снижению овариального резерва.



Р и с у н о к 49 – Частота встречаемости количества эндометрием в исследуемых группах (в %).

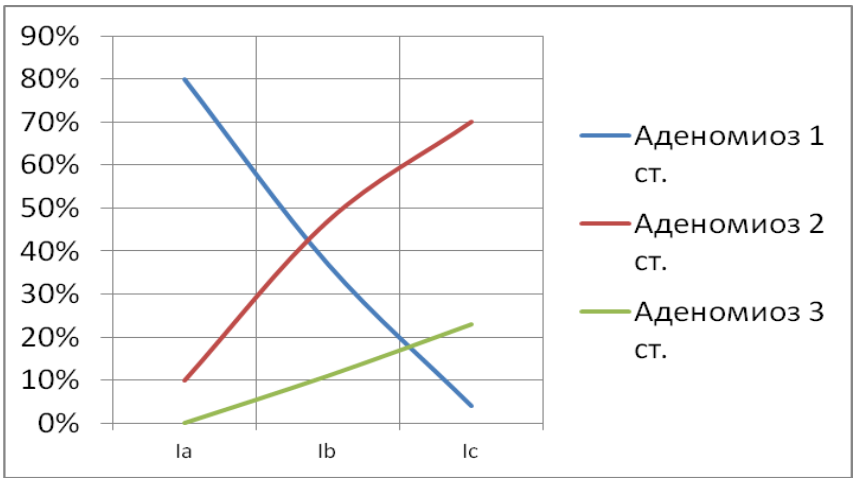
Распространенные формы наружного генитального эндометриоза 4 стадии по rAFS примерно одинаково встречались в группе раннего и среднего репродуктивного возраста, с достоверным ($p < 0,05$) уменьшением частоты встречаемости после 40 лет (рисунок 50).



Р и с у н о к 50 – Распределение частоты встречаемости эндометриоза в исследуемых группах по классификации американского общества фертильности (rAFS).

Важной особенностью было выявление изменения закономерности развития эндометриоза в органах-мишенях. Так достоверно было выявлено, что в молодом возрасте (группа 1a) преимущественно поражались яичники (эндометриомы) и брюшина (очаги на париетальной, висцеральной брюшине, маточные трубы, кишечные инфильтраты, очаги в крестцово-маточных связках), а изменения в матке были минимальные – в виде аденомиоза первой степени (в 80%), второй степени – только в 10%,), а аденомиоз третьей степени у молодых женщин не встречался.

С увеличением возраста пациентов (группа 1b и 1c) картина поражения органов-мишеней менялась: достоверно увеличивалось количество пациентов с тяжелыми формами аденомиоза. Полученные данные распределения частоты встречаемости аденомиоза по стадиям от первой до третьей в исследуемых группах представлены на рисунке 51.



Р и с у н о к 51 – Распределение частоты встречаемости аденомиоза в исследуемых группах.

Наряду с этим, с увеличением возраста пациенток в исследуемых группах, достоверно ($p < 0,05$) уменьшалось количество женщин с распространенными формами НГЭ по (rAFS), тогда как в контрольной группе частота встречаемости 1, 2, 3 и 4 стадии эндометриоза по rAFS наблюдались только в 17%, 2%, 1% и 1% случаев соответственно (таблица 12).

Т а б л и ц а 12 – Частота встречаемости эндометриоза по классификации американского общества фертильности (rAFS) в основной и контрольной группах (в процентах)

	Группа			
Стадия	**Ia**	**Ib**	**Ic**	**Контроль**
rAFS 1	0#	5%#	13%	17%*/**/***
rAFS 2	5%***	13%***/#	26%*/**/#	2%**/***
rAFS 3	30%#	19%#	22%#	1%*/**/***
rAFS 4	62%***/#	48%*/**/#	17%*/**/#	1%*/**/***

Примечание. * $p < 0,05$ выявлены статистически значимые различия по сравнению с группой 1а; ** $p < 0,05$ выявлены статистически значимые различия по сравнению с группой 1б; *** $p < 0,05$ выявлены статистически значимые различия по сравнению с группой 1с; # $p < 0,05$ выявлены статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой.

Анализируя полученные данные, выявлены убедительные доказательства разной степени распространения эндометриоза и поражение разных органов-мишеней в зависимости от возраста пациентки, тяжесть поражения органов также была разной. Тем не менее, было убедительно показано, что кишечные формы эндометриоза могут встречаться и при начальных, и при умеренных, и при тяжелых степенях распространения по классификации rAFS – с одинаковой частотой поражают женщин всех возрастных периодов. Однако наличие эндометрием убедительно коррелирует с 3 и 4 стадией распространения.

Доказательства полученных выводов, полученных с помощью корреляционнного анализа Спирмена, приведены в таблице 13 и 14.

Т а б л и ц а 13 – Сочетание встречаемости эндометрием и аденомоза 1–3 степени в исследуемых группах

Группа	**Эндометриомы**	**Аденомиоз 1 ст.**	**Аденомиоз 2 ст.**	**Аденомиоз 3 ст.**
Ia	53 (88,3%)	48 (80%)	6 (10%)	0%
Сочетание эндометриомы и аденомиоза	51	46	5	–
Ib	60%	37%	47%	11%
Сочетание эндометриомы и аденомиоза	60	22	29	9
Ic	21%	4%	70%	23%
Сочетание эндометриомы и аденомиоза	21	3	14	4

Т а б л и ц а 14 – Относительный риск выявления стадии заболевания по классификации rAFS при наличии сочетания аденомиоза 1 степени и эндометриомы

Сочетание	Относительный риск выявления стадии AFS при сочетании аденомиоза 1 степени и эндометриомы			
	ОР* 1rAFS	ОР* 2rAFS	ОР* 3rAFS	ОР* 4rAFS
1а - 51/46	-	-	0,78 (0,55 - 1,1)	10,96 (1,65 - 72,88)
1в - 60/22	1,9 (0,61 - 5,95)	1,97 (0,88 - 4,42)	1,6 (0,72 - 3,54)	0,75 (0,35 - 1,59)
1с - 21/3	8,53 (0,81 - 89,22)	0,12 (0,01 - 1,23)	-	-

* - относительный риск

Выявлено преобладающее сочетание аденомиоза 1 степени и эндометриомы в 1а группе. В большинстве таких случаях отмечается соответствие 4–ой степени заболевания по rAFS (37 пациенток). Таким образом, риск выявления 4 степени распространения rAFS при наличии сочетания аденомиоза 1 степени и эндометриомы у женщин раннего репродуктивного возраста в 11 раза больше, чем у женщин без такого сочетания (ОР = 10,96 (1,65 – 72,88) 95% д.и. (1,78 – 2,64).

При возникновении эндометриоза в первой половине репродуктивного возраста (до 30 лет) наблюдается выраженное поражение яичников с быстрым (параллельным) вовлечением брюшины, крестцово-маточных связок с формированием ретроцервикальных и кишечных инфильтратов. При этом изменения миометрия минимальные и/или умеренные, а матка чаще сохраняет нормальные размеры. При заболевании эндометриозом во второй половине репродуктивного возраста (после 30 лет) чаще встречается поражение матки в виде аденомиоз 2 и 3 степени с умеренным или средне-тяжелым поражением яичников, брюшины и кишечника.

Учитывая вышесказанное, можно выделить следующие две основные клинические группы больных с эндометриозом:

Эндометриоз первой половины репродуктивного возраста, характеризуется минимальным или умеренным аденомиозом с максимальным/выраженным поражением яичников и брюшины.

Эндометриоз второй половины репродуктивного возраста характеризуется максимальным/выраженным аденомиозом, минимальным или умеренным наружным генитальным эндометриозом.

Клиническая картина, при первом варианте, как правило, невыраженная или стертая, а дисменорея является единственным проявлением заболевания. Данная форма эндометриоза имеет агрессивное прогрессирующее течение, плохо поддается лечению, часто приводит к непреодолимому бесплодию, хроническим тазовым болям, значительному снижению качества жизни.

Эндометриоз второй половины репродуктивного возраста характеризуется относительно медленным клиническим течением и умеренным прогрессированием, постепенно приводит к тяжелой дисменорее и гиперполименоррее, гиперпластическим процессам эндометрия, значительно снижениет качество жизни, стойко ассоцириируется с высокой частота невынашивания.

ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследователями всего мира отмечена значимая тенденция к росту частоты встречаемости распространенных форм эндометриоза. По разным оценкам эндометриоз поражает от 5% до 45% женщин репродуктивного возраста. Распространенность данного заболевания представляет собой серьезную проблему для здравоохранения [175]. Глубокий инфильтративный эндометриоз (DIE) определяется как поражение, проникающее на глубину более 5 мм [198], и поражает от 4% до 37% пациентов с тазовым эндометриозом, вызывая боль в области таза, дисменорею, диспареунию, дисхезию, мочеполовые симптомы и бесплодие [176]. Симптомы заболевания являются неспецифическими, во многих случаях приводя к неправильной диагностике или отсроченному диагнозу [73, 177]. Кроме того, эндометриоз характеризуется высокой частотой бесплодия, причина которого в большинстве случае остается неясной [75, 76, 77].

Классификация этого заболевания до сих пор остается противоречивой и в основном основана на пересмотренной системе Американского общества репродуктивной медицины (rAFS) [178], которая была предложена в 1985 году [195]. Эта классификации подразумевает оценку эктопических поражений в яичниках и брюшине с подсчетом количества, размера или положения очагов поражения, на основании которых высчитывается количество баллов. На основании полученной суммы баллов, эндометриоз оценивается как «минимальный», «легкий», «умеренный» и «тяжелый», что соответствует I, II, III, IV стадии.

Причина заболевания может заключать в себе сочетание изменений широкого спектра генов [179] в сочетании с различными факторами окружающей среды [180], иммунологическими [181] и гормональными факторами [82].

В рутинной практике наличие клинических симптомов может способствовать возникновению подозрения на эндометриоз [182]. В такой ситуации, сле-

дующим шагом в точной и быстрой диагностике эндометриоза может стать физикальное обследование таза в сочетании с трансвагинальной сонографией и магнитно-резонансной томографией (МРТ) [86], которые улучшают качество диагностики, особенно распространенных и глубоких инфильтративных поражений и эндометриоза яичников. Важно отметить, что, к сожалению, вышеуказанные методы не позволяют выявить перитонеальные формы поражения [182]. Эти ограничения неинвазивных методов диагностики может привести к тому, что клиницисты выберут инвазивный подход для тщательной оценки внутренних органов и степени распространения [185].

С другой стороны, многочисленные цитокины и другие биомаркеры, в том числе раковый антиген CA–125, были описаны как многообещающие диагностические инструменты, но все они имеют низкую специфичность и не применяются в рутинной клинической практике.

ESHRE рекомендует сочетание лапароскопии и гистологической оценки в качестве золотого стандарта диагностики эндометриоза [182], несмотря на то, что оба они являются инвазивными, а также имеют недостаточную чувствительность и специфичность. Однако, поскольку бесплодие подразумевает наличие не диагностированного эндометриоза, нужно рассмотреть возможность применения лапароскопической хирургии у пациентов с необъяснимым бесплодием и рецидивирующей имплантационной недостаточностью (RIF) [186]. При отсутствии симптомов лапароскопия частично способствует улучшению диагностики минимальных или легких форм эндометриоза [182], однако трудно представить себе проведение лапароскопии у всех женщин с подозрением на эндометриоз.

Основными задачами лечения эндометриоза является снятие боли, восстановление фертильности и улучшение качества жизни у женщин, страдающих эндометриозом. Для решения этих задач на современном этапе применяют либо медикаментозную терапию, либо хирургический метод, либо их комбинацию [182].

Различные исследования показали, что медикаментозное лечение эндометриоза, включая гормональную терапию, оральные контрацептивы, агонисты или антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH) и ингибиторы ароматазы,

демонстрирует замечательные результаты в отношении уменьшения боли [187, 188, 189].

Сочетание медикаментозной и хирургической терапии с целью уменьшения боли, по-видимому, приводит к несколько лучшему исходу по сравнению с применением данных методов отдельно [190]. Тем не менее, в литературе до сих пор нет единого мнения о целесообразности проведения лапароскопической операции для диагностики и лечения эндометриоза, а также ассоциированного с ним бесплодия. Инвазивный характер операции и последующие осложнения, а также применение различных хирургических техник с разной степенью эффективности, таких как CO2–лазерная абляция, иссечение эндометрием ультразвуком или цистэктомия с аспирацией, использование лазерной вапоризации и т.д. [191, 192], по-видимому, могут способствовать этому противоречию. Показательно, что наиболее часто встречающимся хирургическим осложнением, особенно в случаях цистэктомии при эндометриомах яичников, является снижение овариального резерва яичника и, как следствие, появление ятрогенного бесплодия или преждевременной менопаузы [192].

В контексте сказанного, выбор между медикаментозным и хирургическим подходом к лечению основывается на количестве, размере и положении эктопических поражений, при условии, что точно известны все очаги поражения и стадия распространения (минимальная, легкая, умеренная или тяжелая), а также с учетом степени клинических проявлений (наличии боли, бесплодия, урогенитальных расстройств и т.д.).

В связи с этим, для выбора оптимального метода лечения необходима качественная система сортировки пациентов, которая подразумевает высокий уровень неинвазивной диагностики, позволяющей точно описать и картировать все очаги поражения для оценки стадии распространения. Данная система позволит разделить пациентов с минимальной, легкой, умеренной и тяжелой степенью распространения эндометриоза, что в свою очередь позволит улучшить планирование лечения (медикаментозное, хирургическое, комбинация методов). Методы

диагностики должны обладать высокой точностью, чтобы предсказать природу образования до начала лечения или операции.

Несмотря на усилия научного сообщества по повышению эффективности используемых методов диагностики и лечения эндометриоза, все еще остаются серьезные ограничения разных подходов, что затрудняет достижение успешного исхода при данном заболевании. К данным ограничениям относится низкий уровень выявляемости начальных и малых форм эндометриоза, при которых могут отсутствовать специфические клинические проявления или могут быть скрытыми (например, бесплодие). В связи с этим, в основу данной работы была поставлена основная цель – улучшить исходы лечения наружного генитального эндометриоза путем повышения качества оценки степени распространения и стадии заболевания с помощью ультразвуковой диагностики.

Наше исследование одно из первых в РФ посвящено улучшению качества неинвазивной диагностики эндометриоза. Особенно важным, на наш взгляд, является возможность улучшить диагностику перитонеальных очагов, минимальных и малых форм заболевания, повысить качество стадирования, что, в свою очередь, позволит улучшить исходы лечения.

Нами проведено проспективное исследование, в которое было включено 360 пациенток, прооперированных в ГБУЗ МО МОНИИАГ с 2015 по 2019 гг. Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе были выполнены тщательные ультразвуковые исследования у женщин с эндометриозом, поступивших на оперативное лечение с обязательной оценкой предполагаемой стадии заболевания по rAFS. На втором этапе во время хирургического пособия проводилась оценка выявленных изменений и степени распространения эндометриоза, также с оценкой стадии заболевания (по rAFS), и последующим сравнением с патоморфологическим заключением.

Пациентки были разделены на основную и контрольную группы. В основную группу вошли 260 женщин, которые были разделены на три подгруппы: раннего репродуктивного периода в возрасте 18–30 лет (60 пациенток), среднего репродуктивного периода в возрасте 31–40 лет (100 пациенток) и позднего репро-

дуктивного периода с возрастом 41–49 лет (100 женщин). В контрольную группу вошли 100 пациенток без эндометриоза, также подвергнутых оперативному лечения по поводу другой гинекологической патологии. Для оценки стадии заболевания в исследовании применяли пересмотренную классификацию Американского Общества Фертильности (rAFS). На дооперационном этапе все пациентки прошли ультразвуковое исследование, включающее исследование малого таза, смежных органов и почек.

Все пациентки основной группы прошли анкетирование, целью которого было выявление длительности заболевания, количества предыдущих операций, длительности сопутствующих заболеваний (бесплодия и т.д.), количества беременностей, исходов беременностей, выявление количества специалистов, посещенных на этапе установления диагноза.

Пациентки основной и контрольной группы были сопоставимы по возрасту. Средний возраст в основной группе (n = 260) составил 37,1±7,3, в группе контроля (n = 100) – 35,9 ± 6,7 лет, соответственно ($p > 0,05$).

При оценке бесплодия в основной группе было выявлено, что наличие 4 стадии распространения эндометриоза по классифиации rAFS характеризуется высокой степенью бесплодия – 91 (89,2%) из 102 пациенток с 4 степенью против 65 (41,1%) из 158 женщин с меньшей степенью $p < 0,001$. Риск развития бесплодия у женщин с выраженной степенью распространения по rAFS в 2,2 раза больше, чем у женщин с меньшей степенью rAFS (ОР = 2,17 95% д.и. (1,78 – 2,64).

Согласно данным анкетирования длительность заболевания от начала первых жалоб до установления диагноза эндометриоза была различной и составила от 1 года до 10 лет. У 38% пациенток диагноз эндометриоза был установлен в течение первого года после появления первых жалоб, тогдка как у 43% женщин в течение 2–5 лет, у 19% обследуемых задержка составила от 5 до 10 лет. Все это указывает на сохраняющийся низкий уровень диагностики эндометриоза.

Важно отметить, что 3% женщин указало на возраст появление первых симптомов эндометриоза до 20 лет, что свидетельствовало о раннем начале заболевания.

Наличие дисменореи отметили 54% женщин, у 33% были периодические и у 13% постоянные боли.

Пациенты использовали широкую гамму фармпрепаратов, преимущественно анальгетики, что является симптоматической терапией. Патогенетическое лечение эндометриоза было назначено в небольшом количестве случаев (15% пациентов).

Перитонеальный и минимальный наружный генитальный эндометриоз, который характерен для 1 и 2 стадии по rAFS, были выявлены при наличии при ультразвуковом исследовании очаговых образований, округлой формы, размерами 3–5 мм по брюшине малого таза и проекции крестцово-маточных связок. Структура очагов НГЭ в 80% была солидная, в 20% солидно-кистозная. В 95% форма инфильтратов была округла, редко – полигональная (5%). В 60% случаев очаги эндометриоза малого таза имели однородную структуру, реже были гетерогенного строения (40%). В 74% эхогенность была сниженной или низкой, в 12% повышенной, в 14% смешанной.

В 74% случаев выявленные образования были изолированными, без вовлечения смежных органов, в 26% – определялся положительный симптом складчатости, что свидетельствовало об адгезии со смежными органами (спаечный процесс).

Эндометриоз кишечника был выявлен при ультразвуковом исследовании при выявлении кишечных инфильтратов стенки кишки. Максимальная абсолютная длина кишечных инфильтратов составила 85 мм. Продолговатая форма кишечных инфильтратов встречалась в 45%, в 25% были образования в форме ладьи, в 14% были округлой или овоидной формы, в 9% имели неправильное полигональное строение в 5% – определялись «ползущие эндометриоидные инфильтраты, облитерирующие малый таз.

В 99% структура кишечных инфильтратов была солидной, в 1% солидно-кистозной. Отличительной особенностью инфильтративного процесса при всех формах НГЭ была способность к инфильтративному росту.

Некоторые другие эхографические особенности имели эндометриоидные инфильтраты, расположенные в проекции или в структуре крестцово-маточных связок. В большем количестве наблюдений поражению крестцово-маточных связко (КМС) сопутствовало наличие кишечных инфильтратов (70%).

Эндометриоидные инфильтраты крестцово-маточных связок имели как правило более высокую эхогенность, чем кишечные. Солидная структура очагов была в 87%, солидно-кистозная в 13% случаев.

Эндометриоидные кисты встречались у женщин всех возрастов. Важной особенностью было уменьшение частоты встречаемости эндометрием с увеличением возраста пациенток. Чаще наблюдалось левостороннее поражение, реже правостороннее. Двухсторонние эндометриоидные кисты яичников достоверно чаще были в молодом возрасте (40%), реже в среднем (18%) и значительно реже в позднем репродуктивном возрасте (4%). «Целующиеся» эндометриомы в позднем репродуктивном возрасте не встречались.

Абсолютный объем эндометриоидных кисты яичников заметно колебался в исследуемых группах: в Ia группе был от 1 до 480 мл, в Ib от 1 до 750 мл, в Ic от 1 до 57 мл, что указывает на достоверное снижение объема кист после 40 лет.

Поражение урогенитального тракта в виде стенозирования мочеточника и гидронефроза было обнаружено у 2% пациенток основной группы. Данное осложнение было выявлено с одинаковой частотой во всех трех группах обследованных.

Глубокий инфильтративный эндометриоз в виде единичных или множественных очагов в ретроцервикальной области, по поверхности и в структуре крестцово-маточных связок, по поверхности кишечника и ректо-вагинальной перегородки встречался неравномерно в исследуемых группах. Максимальная длина и глубина поражения (размер), а также количество очагов эндометриоза по стенкам кишечника достоверно чаще были выявлены в среднем и молодом репродуктивном возрасте (группа Ia и Ib), тогда как в позднем репродуктивном возрасте размер и количество инфильтратов в малом тазу были меньше и встречались реже, а

количество изолированных кишечных поражений (не связанных с прилежащими органами) встречалось чаще ($p < 0,05$).

Во всех трех подгруппах в ретроцервикальной области достоверно чаще был выявлен один эндометриоидный инфильтрат, в 80% случаев определялось вовлечение стенки кишечника в инфильтративный процесс, в 34% определялось вовлечение крестцово-маточных связок, в 15% стенки сводов влагалища.

Важно отметить, что изолированные инфильтраты кишечника в нашем исследовании были выявлены у 4% обследуемых, из них в 30% при лапароскопии данные инфильтраты не были визаулизированы, что потребовало прибегнуть к использованию интраоперационного ультразвукового исследования. Таким образом, можно сделать вывод об ограниченном уровне трансвагинальной эхографиии для диагностики изолированных форм кишечных поражений с «высоким» расположением по длинику кишки.

Распространенный глубокий инфильтративный эндометриоз был выявлен в 188 случаях всей когорты, что составило 72%. Чувствительность ультразвуковой диагностики при глубоком инфильтративном эндометриозе составила 96,7%, специфичность 95,7%, положительная и отрицательная прогностическая значимость, 96,7% и 95,7% соответственно, а точность диагностики 96,3%.

При сравнении полученных результатов на этапе ультразвукового обследования с учетом стадии заболевания (по rAFS) с операционными и патоморфологическим данными, чувствительность и специфичность ультразвукового исследования была высокая, чувствительность составила 80–100% во всех группах, специфичность 90–100%.

В среднем при анализе операционных данных было выявлено два эндометриоидных очага на пациента. В 69% была обнаружена перитонеальная форма заболевания, у 45% был эндометриоз яичников, у 61% была глубокая форма заболевания, из них ректо-сигмоидное поражение имело место у 42%, ретроцервикальное у 41%, поражение мочеточников у 3%.

При анализе основной и контрольной группы имелись значительные трудности в гистологической верификации и оценке стадии распространения эндомет-

риоза в виду особенностей описания заключений и/или отсутствия указания в заключениях глубины инвазии в органы и ткани при НГЭ и аденомиозе.

При анализе частоты поражения эндометриозом маточных труб с помощью морфологических данных, чувствительность и специфичность ультразвуковой диагностики при данном поражении была низкая. Таким образом, можно сделать вывод, что ультразвуковая диагностика не перспективна для диагностики эндометриоза маточных труб.

Важной и самой интересной частью работы стал анализ распространения заболевания и закономерностей поражений органов-мишеней при возникновении эндометриоза в разные возрастные периоды жизни женщины. Так, интересные факты были получены при анализе распределения частоты встречаемости эндометриоза разных стадий распространения (от 1 по 4 стадию по rAFS) и аденомиоза в разные возрастные периоды. Четвертая стадия примерно одинаково встречались в группе раннего и среднего репродуктивного возраста, с достоверным ($p < 0,05$) уменьшением частоты встречаемости после 40 лет.

В группе раннего репродуктивного периода ультразвуковые признаки аденомиоза первой степени были выявлены у большинства пациенток (80%), в то время, как аденомиоз второй степени в этой группе был выявлен только у 10%, а аденомиоз 3 степени не встречался.

В более старшем возрасте, начиная с 30 лет, наблюдалось снижение частоты встречаемости эндометриоза яичников, уменьшение размера и количества эндометрием, а максимальное поражение было выявлено в матке (аденомиоз второй (47%), и третьей степени (11%).

В позднем репродуктивного возраста (после 40 лет) частота встречаемости эндометрием была достоверно реже (21% случаев), аденомиоз первой степени был вявлен только в 4%, в то время, как аденомиоз второй степени был диагностирова уже в 70%, а аденомиоз третьей степени в 23%.

Наряду с этим, с увеличением возраста пациенток в исследуемых группах, достоверно ($p < 0,05$) уменьшалось количество женщин с распространенными

формами НГЭ по (rAFS). При этом следует подчеркнуть, что частота поражения кишечника эндометриозом равномерно встречалось во все возрастные периоды.

Выявлено преобладающее сочетание аденомиоза 1 степени и эндометриомы в 1а группе. Так, риск выявления 4 степени распространения по rAFS при наличии сочетания аденомиоза 1 степени и эндометриомы у женщин раннего репродуктивного возраста в 11 раза больше, чем у женщин без такого сочетания.

Таким образом, можно сделать вывод, что при возникновении эндометриоза в первой половине репродуктивного возраста (до 30 лет) наблюдается выраженное поражение яичников с быстрым вовлечением брюшины, крестцово-маточных связок с формированием ретроцервикальных и кишечных инфильтратов. При этом изменения миометрия минимальные и/или умеренные, а матка чаще сохраняет нормальные размеры. При заболевании эндометриозом во второй половине репродуктивного возраста (после 30 лет) чаще встречается поражение матки в виде аденомиоз 2 и 3 степени с умеренным или средне-тяжелым поражением яичников, брюшины и кишечника.

Учитывая вышесказанное, можно выделить следующие две основные клинические группы больных с эндометриозом:

1. Эндометриоз первой половины репродуктивного возраста. Характеризуется ранним началом заболевания, быстрым агрессивным течением с клинически неспецифическими признаками, что приводит к поздней выявляемости, сочетается с высокой частотой бесплодия. При обследовании определяется минимальный или умеренный аденомиоз с максимальным/выраженным поражением яичников и брюшины.
2. Эндометриоз второй половины репродуктивного возраста. Характеризуется поздним началом заболевания, относительно медленным или умеренным прогрессированием, в поздних стадиях приводит к тяжелой гипеполименореи, росту частоты невынашивания. При обследовании чаще выявляется максимальный и выраженный аденомиоз, минимальные или умеренные формы наружного генитального эндометриоза.

Клиническая картина, при первом варианте, как правило, невыраженная или стертая, а дисменорея является единственным проявлением заболевания. Данная форма эндометриоза имеет агрессивное прогрессирующее течение, плохо поддается лечению, часто приводит к непреодолимому бесплодию, хроническим тазовым болям, значительному снижению качества жизни.

Эндометриоз второй половины репродуктивного возраста характеризуется относительно медленным клиническим течением и умеренным прогрессированием, постепенно приводит к тяжелой дисменорее и гиперполименореи, гиперпластическим процессам эндометрия, значительно снижает качество жизни, стойко ассоциириуется с высокой частота невынашивания беременности.

ВЫВОДЫ

1. Несоответствие клинических проявлений и тяжести поражения тазовых органов при наружном генитальном эндометриозе, делают визуальные методики, в частности ультразвуковое исследование, первой линией диагностики. По клиническим данным диагноз эндометриоза установлен в течение первого года заболевания только у 38% пациенток, в течение 2–5 лет – у 43%, у 19% – через 5–10 лет. В связи с низкой специфичностью клинической диагностики только 15% пациенток получали патогенетическое лечение эндометриоза.

2. При сравнении результатов УЗИ с учетом стадии заболевания (по rAFS) с операционными и патоморфологическим данными, чувствительность метода при глубоком инфильтративном эндометриозе составила 96,7%, специфичность 95,7%, положительная и отрицательная прогностическая значимость, 96,7% и 95,7% соответственно, а точность диагностики 96,3%. При анализе точности диагностики малых форм НГЭ, эндометриоидных кист и поражений мочевыводящих путей интраоперационные данные не имели достоверных отличий от данных УЗИ ($p > 0,05$). Таким образом, данные УЗИ можно использовать при стадировании в равной степени с интраоперационными.

3. Имеются достоверные отличия по локализации и степени поражения в зависимости от возраста пациентки. В молодом возрасте эндометриоз преимущественно поражает яичники и брюшину малого таза, в меньшей степени матку (третья стадия НГЭ по rAFS выявлена у 30%, а четвертая стадия у 62% больных, аденомиоз I степени – 80% пациенток, II степени – у 10%, аденомиоз III степени не встречался). В позднем репродуктивном возрасте преимущественно поражается тело матки (аденомиоз I степени только у 4%, II – у 47%, III – степени был у 23% женщин), при этом эндометриоидные кисты яичников бы-

ли у 21% обследуемых, третья стадия по rAFS была выявлена в 22%, а четвертая стадия – только у 17% пациенток. Эндометриоз кишечника равномерно поражает женщин всех возрастных периодов, однако, увеличение количества изолированных кишечных поражений характеризует большую длительность заболевания.

4. Для 1 стадии НГЭ по rAFS характерно наличие признаков аденомиоза первой степени по MUSA–критериям в сочетании с двумя и более «мягкими» маркерами: болезненность и напряженность в проекции КМС, положительный симптом складчатости, снижение мобильности яичника, что соответствует адгезии тазовых органов. Признаки вовлечения мочеточников отсутствуют. Для II стадии НГЭ характерно появление перитонеальных инфильтратов в том числе в области КМС, снижение мобильности более 2/3 поверхности яичника, частичная облитерация дугласова кармана, наличие эндометриомы до 1 см в диаметре. Признаки вовлечения мочеточников отсутствуют. III стадия характеризуется облитерацией дугласова кармана, наличием инфильтратов любой локализации, вовлечением серозной и мышечной оболочки кишечника, выявлением эндометриомы 1–3 см. Признаки вовлечения мочеточников могут отсутствовать. Признаками IV стадии НГЭ служат эндометриомы более 3 см, полная потери мобильности яичников; вовлечение мышечной оболочки кишечника до подслизистого и слизистого слоя, мочеточника с дилятацией выше уровня поражения; пиело– и каликоэктазии.

5. Алгоритм обследования при наружном генитальном эндометриозе с целью определения степени распространения и стадии заболевания должен включать: 1) рутинное исследование матки и придатков с оценкой признаков аденомиоза; 2) визуализацию эндометриоидных кист, характеризующих агрессивное течение эндометриоза, в 50% сочетающихся с НГЭ; 3) определение подвижности яичников, фиксации с маткой, КМС, кишечником, мочевым пузырем, сальником; 4) исследование проекции КМС – эластичность, болезненность, инфильтрация, очаговые поражения; 5) исследование переднего, задне-

го отделов для выявления адгезии, очагов эндометриоза, эндометриоидных инфильтратов. 6) при выявлении глубокого инфильтративного эндометриоза необходимо обследование почек для исключения признаков поражения урогенитального тракта – пиелокаликоэктазии. При отсутствии вышеописанных изменений следует выполнить поиск перитонеальных очагов НГЭ, которые могут быть первым признаком заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для повышения качества визуализации при диагностике эндометриоза требуется проведение ультразвукового исследования на 5–7 день менструального цикла с предварительной очисткой дистального отдела толстой кишки.

При подозрении на эндометриоз в юном и молодом возрасте следует исключать распространенные формы путем тщательного трансвагинального сканирования. Девушкам, не живущим половой жизнью, и подросткам следует рекомендовать трансректальное исследование.

Для диагностики эндометриоза целесообразно применять международный протокол IDEA, содержащий четырехшаговый алгоритм с исследованием «мягких» маркеров и выявлением очагов в переднем и заднем отделе малого таза. Первым пунктом диагностики должно быть подтверждение или исключение начальных форм аденомиоза, как первого признака заболевания. При подозрении на эндометриоз рутинное исследование матки и придатков должно дополняться изучением признаков аденомиоза и эндометриоидных кист. Выявление эндометриоидных кист, независимо от размера, следует оценивать как признак распространения и агрессивности эндометриоза, при этом обязательным диагностическим критерием распространенности служат подвижность придатков (адгезия), фиксация яичников (с маткой, КМС, кишечником, мочевым пузырем и т.д.) визуализация вовлечения в спаечный или инфальтративный процесс маточных труб. Следующим этапом при трансвагинальном исследовании должно быть исследование «мягких» маркеров: болезненность и напряженность в местах, характерных для поражения эндометриозом, осмотр проекции КМС: эластичность, болезненность, инфильтрация, очаговые поражения связок. Далее проводится поиск перитонеальных очагов небольших размеров, которые соответствуют минимальным и малым формам НГЭ (1–2 стадия rAFS), Дугласовой ямки для исключения сим-

птома складчатости, который является достоверным маркером перитонеального поражения. Далее проводится поиск очагов эндометриоза в переднем и заднем отделе малого таза.

В заключение выполняется исследование обоих почек для исключения урогенитального поражения.

После проведения данных шагов производится формирование УЗ–заключения с оценкой степени распространения эндометриоза (по rAFS).

Точная ультразвуковая диагностика расположения всех очагов эндометриоза, с оценкой глубины поражения и вовлечения смежных органов, является основополагающей в определении правильной стадии эндометриоза, что будет способствовать формированию тактики лечения и достоверной оценке результатов лечения.

Ввиду выявленной в контрольной группе низкой чувствительности и специфичности ультразвукового исследования при эндометриозе, в направлении на ультразвуковое исследование следует указывать цели диагностики. При подозрении на эндометриоз у пациентов с ожирением, а также с множественной миомой матки больших размеров, эхографическое исследование имеет ограниченную точность в виду объективных физических препятствий проникновения звуковой волны в глубину тканей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Harada T. Endometriosis Pathogenesis and Treatment // Springer. – Japan 2014. – P. 3.

2. Batt R.E. A History of Endometriosis // Springer–Verlag. – London Limited. – 2011. – P. 50.

3. Линде В.А. Эндометриозы. Патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение / Линде В.А., Татарова Н.А. // М.: ГЭОТАР–Медиа. – 2010. – С. 192.

4. Endometriosis: science and practice / edited by Linda C. Giudice, Johannes L.H. Evers, David L. Healy // Blackwell Publishing Ltd. – 2012. – P. 5–6.

5. Cullen T.S. The distribution of adenomyomata containing uterine mucosa / Cullen T.S. // Arch. Surg. – 1921. – Vol. 1. – P. 215–283.

6. Sampson J.A. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity / Sampson J.A. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1927. – Vol. 14. – P. 422–469.

7. Koninckx P.R. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory / Koninckx P.R, Ussia A., Adamyan L. [et al.] // Fertility and Sterility. – 2019. – Vol. 111. № 2. – P. 327 – 340.

8. Bedaiwy M.A. Endometriosis: a critical appraisal of the advances and the controversies of a challenging health problem / Bedaiwy M.A., Abdel–Aleem M.A., Miketa A. [et al.]. // Minerva Ginecol. – 2009. – Vol. 61. – №4. – P. 285–298.

9. Schrager S. Evaluation and Treatment of Endometriosis. / Schrager S., Falleroni J., Edgoose J. // American Family Physician – 2013. – Vol. 87, №2. – P. 108.

10. Boujenah, J. Endometriosis and uterine malformations: infertility may increase severity of endometriosis / Boujenah J., Salakos E., Pinto M. [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2017. – Vol. 96. – P. 702– 706.

11. Parasar P. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management / Parasar P., Ozcan P., Terry K.L. // Curr. Obstet. Gynecol. Rep. – 2017 (Mar.) – Vol. 6. №1. – P. 34–41.

12. Bedaiwy M.A. Endometriosis: a critical appraisal of the advances and the controversies of a challenging health problem / Bedaiwy M.A, Abdel–Aleem M.A, Miketa A. [et al.]. // Minerva Ginecol. – 2009. – Vol. 61. – №4. – P. 285–298.

13. Giudice L.C. Endometriosis / Giudice L.C., Kao L.C. // Lancet. – 2004. – Vol. 364. – №9447. – P. 1789–1799.

14. Harada T. Apoptosis and endometriosis / Harada T., Taniguchi F., Izawa M. [et al.] // Front Biosci. – 2007. – Vol. 12. – P. 3140–3151.

15. Hwang H. Clinical evaluation and management of endometriosis: guideline for Korean patients from Korean Society of Endometriosis / Hwang H., Chung Y.J., Lee S.R., [et al.] // Obstet. Gynecol. Sci. – 2018. – Vol. 61. – №5. – P. 553–564.

16. Адамян Л.В. Пролиферативная активность эктопического и эутопического эндометрия при различных локализациях очагов эндометриоза: что нового? /. Зайратьянц О.В, Максимова Ю.В., Арсланян К.Н. // Материалы XXIII международного конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». – М., 2010. – С. 150.

17. Tanbo T. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options / Tanbo T, Fedorcsak T. // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2017. – Vol. 96, – P. 659–667.

18. Simopoulou M. Dilemmas regarding the management of endometriosis–related infertility / Simopoulou M, Sfakianoudis K, Tsioulou P [et al.] // Annals of Research Hospitals. – 2019. – Vol.3. – №6. P. 1–7.

19. Bolliga K. Endometriosis–associated infertility in the "EIVF" database / Bolliga K., Drobnisb E., Hsuc A. // Fertility and Sterility. – 2018. – Vol. 110, № 4. – P. 382.

20. Vassilopoulou, L. Endometriosis and in vitro fertilisation (Review) / Vassilopoulou L., Matalliotakis M., Zervou M.I. [et al]. // Experimental and Therapeutic Medicine. – 2018. – Vol. 16. – P. 1043–1051.

21. Pokras R. National Center for Health Statistics, Hysterectomies in the United States / Pokras R., Hufnagel V. // Vital and Health Statistics. – 1987. – Vol. 13, № 92. – P. 1965-1984.

22. Gruppo Italiano per lo studio dell'endometriosi. Risk factors for pelvic endometriosis in women with pelvic pain or infertility // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 1999. – Vol. 83. – P. 195–199.

23. Eisenberg V.H. Epidemiology of endometriosis: a large population-based database study from a healthcare provider with 2 million members / Eisenberg V.H., Weil C., Chodick G. [et al] // BJOG. – 2018. – Vol. 125. – P. 55–62.

24. Bougie O. Influence of Race/Ethnicity in Prevalence and Presentation of Endometriosis: Systematic Review and Meta–Analysis / Bougie O, Yap M, Sikora L, Flaxman T. [et al.] // Journal of Minimally Invasive Gynecology. – 2018, – Vol. 25. – P. 14–15.

25. Goldstein D.P. Adolescent endometriosis / Goldstein D.P, DeCholnoky C., Emans S.J. // J. Adol. Health Care. – 1980. – Vol. 1. – P. 37–41.

26. Vigano P. Endometriosis: epidemiology and etiological factors / Vigano P, Parazzini F., Somigliana E. // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2004. – Vol. 18. – P. 177–200.

27. Schliep K.C. Endometriosis diagnosis and staging by operating surgeon and expert review using multiple diagnostic tools: an inter-rater agreement study / Schliep K.C., Chen Z., Stanford J.B. [et al.] // Br. J. Obstet. Gynecol. – 2017. – Vol. 124. – P. 220–229.

28. Albee R.B. Laparoscopic excision of lesions suggestive of endometriosis or otherwise atypical in appearance: relationship between visual findings and final histologic diagnosis / Albee R.B., Sinervo K., Fisher D.T. [et al.] // J. Minim. Invasive Gynecol. – 2008. – Vol. 15. – P. 32–37.

29. Surrey E.S. Treatment patterns, complications, and health care utilization among endometriosis patients undergoing a laparoscopy or a hysterectomy: a retrospective claims analysis. / Surrey E.S., Soliman A.M., Yang H. [et al.] // B. Adv. Ther. – 2017. – Vol. 34. – P. 2436–2451.

30. Vercellini, P. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients / Vercellini P., Fedele L., Aimi G. [et al.] // Hum. Reprod. – 2007. – Vol. 22. – P. 266–271.

31. Ashrafi M. Evaluation of risk factors associated with endometriosis in infertile women / Ashrafi M., Sadatmahalleh S.J, Akhoond M.R. [et al.] // Fertil. Steril. – 2016. – Vol. 10. – P. 11–21.

32. Divasta A.D. Spectrum of symptoms in women diagnosed with endometriosis during adolescence vs adulthood / Divasta A.D., Vitonis A.F., Laufer M.R. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2018. – P. 218–324.

33. Singh S.S. Surgery for endometriosis: beyond medical therapies / Singh S.S., Suen M.W. // Fertil. Steril. – 2017. – Vol. 107. – P. 549–554.

34. Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment // version 1; peer review: 4 approved. F1000. – 2019. – Vol. 8 (F1000 Faculty Rev). – P. 529.

35. Ozkan S. Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments / Ozkan S., Murk W., Arici A. [et al.] // Acad. Sci. – 2008. – Vol. 1127. – P. 92–100.

36. Hediger M.L. Association of endometriosis with body size and figure / Hediger M.L., Hartnett H.J., Louis G.M. // Fertil. Steril. – 2005. – Vol. 84, №5. – P. 1366–1374.

37. Hemmert R. Modifiable life style factors and risk for incident endometriosis / Hemmert R, Schliep K.C, Willis S. [et al.] // Paediatr. Perinat. Epidemiol. – 2019. – Vol. 33. – P. 19–25.

38. Cuevas M. Stress exacerbates endometriosis manifestations and inflammatory parameters in an animal model / Cuevas M., Flores I., Thompson K.J. [et al.] // Reprod. Sci. – 2012. – Vol. 19, №8. – P. 851–862.

39. Montenegro M.L. Effect of Physical Exercise on Endometriosis Experimentally Induced in Rats / Montenegro M.L., Bonocher C.M., Meola J. [et al.] // Reproductive Sciences. – 2019. – Vol. 26, №6. 2 P. 785–793.

40. Koninckx P.R. Dioxin pollution and endometriosis in Belgium / Koninckx P.R, Braet P., Kennedy S.H. [et al.] // Hum. Reprod. – 1994. – Vol. 9. – P. 1001–1002.

41. Rier S. Environmental dioxins and endometriosis / Rier S., Foster W.G. // Semin. Reprod. Med. – 2003. – Vol. 21. – P. 145–154.

42. Guo S.W. Reassessing the evidence for the link between dioxin and endometriosis: from molecular biology to clinical epidemiology / Guo S.W, Simsa P., Kyama C.M. [et al.] // Mol. Hum. Reprod. – 2009. – Vol. 15. – P. 609–624.

43. Somigliana E. Association between endometriosis and cancer: a comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence / Somigliana E., Vigano P., Parazzini F. [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2006. – Vol. 101. – P. 331–341.

44. Matalliotakis I. Association of endometriosis with family history of non– Hodgkin's lymphoma: presentation of 10 cases / Matalliotakis I., Cakmak H., Fragouli Y. [et al.] // J. BUON – 2009. – Vol. 14. – P. 699–701.

45. Brinton L.A. Causes of infertility as predictors of subsequent cancer risk / Brinton L.A., Westhoff C.L., Scoccia B. [et al.] // Epidemiology. – 2005. – Vol. 16. – P. 500–507.

46. Kvaskoff M. Personal history of endometriosis and risk of cutaneous melanoma in a large prospective cohort of French women / Kvaskoff M., Mesrine S., Fournier A. [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2007. – Vol. 167. – P. 2061–2065.

47. Melin A. The risk of cancer and the role of parity among women with endometriosis / Melin A., Sparen P., Bergqvist A. // Hum. Reprod. – 2007. – Vol. 22. – P. 3021–3026.

48. Hornstein M.D. Association between endometriosis, dysplastic naevi and history of melanoma in women of reproductive age / Hornstein M.D., Thomas P.P., Sober A.J., Wyshak G. [et al.] // Hum. Reprod. – 1997. – Vol. 12. – P. 143–145.

49. Wachter R.F. Jr. Precipitation of phase I antigen of Coxiella burnetii by sodium sulfite / Wachter R.F, Briggs G.P., Pedersen C.E. // Acta Virol. – 1975. – Vol. 19. – P. 500.

50. Somigliana E. ‘Here comes the sun’: pigmentary traits and sun habits in women with endometriosis / Somigliana E., Vigano P., Abbiati A. [et al.] // Hum. Reprod. – 2010. – Vol. 25. – P. 728–733.

51. Vercellini P. Deep endometriosis: definition, pathogenesis, and clinical management / Vercellini P., Frontino G., Pietropaolo G. [et al.] // J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc. – 2004. – Vol. 11. – P. 153–161.

52. Fuldeore M. Prevalence and Symptomatic Burden of Diagnosed Endometriosis in the United States: National Estimates from a Cross-Sectional Survey of 59,411 Women / Fuldeore M., Soliman A. // Gynecol. Obstet. Invest. – 2017. – Vol. 82. – P. 453–461.

53. Morassutto C. Incidence and estimated prevalence of endometriosis and adenomyosis in northeast Italy: a data linkage study / Morassutto C., Monasta L., Ricci G. [et al.] // PLoS One. – 2016. Vol.11. – P. 154-167.

54. Harada T. Obstetrical complications in women with endometriosis: a cohort study in Japan / Harada T., Taniguchi F., Onishi K. [et al.]. PLoS One. – 2016. – Vol. 11. – P. 68-76.

55. Shum L.K. Deep Dyspareunia and Sexual Quality of Life in Women With Endometriosis / Shum L.K. [et al]. // Sexual Medicine. – 2018. – Vol.6, №3. – P. 224–233

56. Sinaii N. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease / Sinaii N., Plumb K., Cotton L. [et al.] // Fertil. Steril. – 2008. – Vol. 89. – P. 538–545.

57. Hoo W-L. Management of endometriosis-related pelvic pain / Hoo W-L, Hardcastle R, Louden K. // The Obstetrician & Gynaecologist. – 2017. – Vol. 19. – P. 131–138.

58. Seaman H.E. Endometriosis and its coexistence with irritable bowel syndrome and pelvic inflammatory disease: findings from a national case-control study – part 2 / Seaman H.E., Ballard K.D., Wright J.T. [et al.] // BJOG. – 2008. – Vol. 115. – P. 1392–1396.

59. Coxon L. Pathophysiology of endometriosis-associated pain: a review of pelvic and central nervous system mechanisms / Coxon L., Horne A.W., Vincent K. // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2018. – Vol. 51. – P. 53–67.

60. Cornillie F.J. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance / Cornillie F.J., Oosterlynck D., Lauwerysn J.M. [et al.] // Fertil. Steril. – 1990. – Vol. 53. – P. 978–983.

61. Hassa H. Symptom distribution among infertile and fertile endometriosis cases with different stages and localizations / Hassa H., Tanir H.M., Uray M. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2005. – Vol. 119. – P. 82–86.

62. Endometriosis GIplSd (Gruppo Italiano per lo Studio dell'endometriosi). Relationship between stage, site and morphological characteristics of pelvic endometriosis and pain // Hum. Reprod. – 2001. – Vol. 16. – P. 2668–2671.

63. As-Sanie S. Increased pressure pain sensitivity in women with chronic pelvic pain / As-Sanie S., Harris R.E., Harte S.E. [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 122. P. 1047–1055.

64. Issa B. Visceral hypersensitivity in endometriosis: a new target for treatment? / Issa B., Onon T.S., Agrawal A. [et al.] // Gut. – 2012. – Vol. 61. – P. 367–372.

65. Chapron C. Ovarian endometrioma: severe pelvic pain is associated with deeply infiltrating endometriosis. // Human Reproduction. – 2012. – Vol. 27, № 3. – P. 702–711.

66. Chapron C. Presurgical diagnosis of posterior deep infiltrating endometriosis based on a standardized questionnaire / Chapron C., Barakat H., Fritel X. [et al.] // Hum. Reprod. – 2005. – Vol. 20. – P. 507–513.

67. Tokushige N. Nerve fibres in peritoneal endometriosis / Tokushige N., Markham R., Russell P. [et al.] // Hum. Reprod. – 2006. – Vol. 21. – P. 3001–3007.

68. Tariverdian N. Neuroendocrine-immune disequilibriumand endometriosis: an interdisciplinary approach / Tariverdian N., Theoharides T.C., Siedentopf F. [et al.] // Semin. Immunopathol. – 2007. – Vol. 29. – P. 193–210.

69. Stratton P. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications / Stratton P., Berkley K.J. // Hum. Reprod. Update. – 2011. – Vol.17. – P. 327–346.

70. Vercellini P. Reducing low-value care in endometriosis between limited evidence and unresolved issues: a proposal / Vercellini P., Giudice L.C., Evers L.H. [et al.] // Human Reproduction. – 2015. – Vol. 30, № 9. – P. 1996–2004.

71. Bulun S.E. Endometriosis. Review // New Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 268–279.

72. Endometriosis: science and practice / edited by Linda C. Giudice, Johannes L.H. Evers, David L. Healy // Blackwell Publishing Ltd. – 2012. – P. 82–83.

73. Vercellini P. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients / Vercellini L., Fedele G., Aimi G. [et al.] // Human Reproduction. – 2007. – Vol. 22, № 1. – P. 266–271.

74. Giudice L.C. Endometriosis // New Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362. – P. 2389–2398.

75. Gupta S. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility / Gupta S., Goldberg J.M., Aziz N. [et al.] // Fertil. Steril. – 2008. – Vol. 90. – P. 247–257.

76. American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: A committee opinion // Fertil. Steril. – 2012. – Vol. 98. – P. 591–598.

77. Carvalho L.F. From conception to birth – how endometriosis affects the development of each stage of reproductive life / Carvalho L.F., Rossener R., Azeem A. [et al.] // Minerva Ginecol. – 2013. – Vol. 65. – P. 181–198.

78. Ozkan S. Endometriosis and infertility / Ozkan S., Murk W., Arici A. [et al.] // Ann N. Y. Acad. Sci. – 2008. – Vol. 1127. – P. 92–100.

79. Macer M.L. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility / Macer M.L., Taylor H.S. // Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. – 2012. – Vol. 39. – P. 535–549.

80. Donnez J. Ureteral endometriosis: a complication of rectovaginal endometriotic (adenomyotic) nodules / Donnez J., Nisolle M., Squifflet J. // Fertil. Steril. 2002. – Vol. 77. – P. 32–37.

81. Carmignani L. Pelvic endometriosis and hydroureteronephrosis / Carmignani L., Vercellini P., Spinelli M. [et al.] // Fertil. Steril. – 2010. – Vol. 93. – P. 1741–1744.

82. Vercellini P. Endometriosis: pathogenesis and treatment / Vercellini P/, Vigano P, Somigliana E. [et al.] // Nat. Rev. Endocrinol. – 2014. – Vol. 10. – P. 261–275.

83. Ищенко А.И. Эндометриоз: диагностика и лечение. / Ищенко А.И., Кудрина Е.А. // М.: ГЭОТАР–МЕД. – 2002. – 104 с.: ил. – С. 23

84. Moradi, M. Impact of endometriosis on women's lives: a qualitative study / Moradi M., Parker M., Sneddon A. [et al.] // BMC Womens Health. – 2014. – Vol. 14. – P. 123.

85. Abrao S.M. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis / Abrao S.M., Gonalves M.O., Antonio Dias J. [et al.] // Hum. Reprod. – 2007. – Vol. 22. – P. 3092–3097.

86. Bazot M. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis / Bazot M., Lafont C., Rouzier R. [et al.] // Fertil. Steril. 2009. – Vol.92. – P. 1825–1833.

87. Rogers P.A. Priorities for endometrioisis reseach: recommendation from an international consensus workshop / Rogers P.A., D'Hooghe T.M., Fazleabus A. [et al.] // Reprod. Sci. – 2009. – Vol. 16, №4. – P. 335–346.

88. Shen, A. Diagnostic value of serum CA–125, CA–19-9 and CA–15-3 in endometriosis: A meta-analysis / Shen A., Xu S., Ma Y. [et al.] // Journal of International Medical Research. – 2015, – Vol. 43, №5. – P. 599–609.

89. Matalliotakis I. Unexpected increase of the CA–19-9 tumor marker in patients with endometriosis / Matalliotakis I., Panidis D., Vlassis G. [et al.] // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 1998. – Vol. 9. – P. 498–500.

90. Xavier P. Are we employing the most effective CA–125 and CA–19-9 cut-off values to detect endometriosis? / Xavier P., Beries J., Belo L. [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2005. – Vol. 123. – P. 254–255.

91. Fiala L. Oncological markers CA–125, CA–19-9 and endometriosis / Fiala L., Bob P., Raboch J. // Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol. 97, № 51. P. 13759.

92. Kurdoglu Z. Comparison of the clinical value of CA–19-9 versus CA–125 for the diagnosis of endometriosis / Kurdoglu Z., Gursoy R., Kurdoglu M. [et al.] // Fertil. Steril. – 2009. – Vol. 92. – P. 1761–1763.

93. Vigano P. Endometrial release of soluble intercellular adhesion molecule 1 and endometriosis: relationship to the extent of the disease / Vigano P., Somigliana E., Gaffuri B. [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 95. – P. 115–118.

94. Somigliana E. Use of serum-soluble intercellular adhesion molecule-1 as a new marker of endometriosis / Somigliana E., Vigano P., Candiani M. [et al.] // Fertil. Steril. 2002. – Vol.77. – P. 1028–1031.

95. Shimoya K. Increased concentrations of secretory leukocyte protease inhibitor in peritoneal fluid of women with endometriosis / Shimoya K., Moriyama A., Ogata I. [et al. // Mol. Hum. Reprod. – 2000. – Vol. 6. – P. 829–834.

96. Cheong Y.C. IL-1, IL-6 and TNF-alpha concentrations in the peritoneal fluid of women with pelvic adhesions / Cheong Y.C., Shelton J.B., Laird S.M. [et al.] // Hum. Reprod. – 2002. – Vol. 17. – P. 69–75.

97. Bedaiwy M.A. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial / Bedaiwy M.A., Falcone T., Sharma R.K. [et al] // Hum. Reprod. – 2002. – Vol. 17. – P. 426–431.

98. Somigliana E. Use of the concomitant serum dosage of CA–125, CA–19-9 and interleukin-6 to detect the presence of endometriosis. Results from a series of reproductive age women undergoing laparoscopic surgery for benign gynaecological conditions / Somigliana E., Vigano P., Tirelli A.S. [et al.] // Hum. Reprod. – 2004. – Vol. 19. – P. 1871–1876.

99. Pizzo A. Behavior of cytokine levels in serum and peritoneal fluid of women with endometriosis / Pizzo A., Salmeri F.M., Ardita F.V. [et al.]. // Gynecol. Obstet. Invest. – 2002. – Vol. 54. – P. 82–87.

100. Gomez-Torres M.J. Embryotoxicity of peritoneal fluid in women with endometriosis. Its relation with cytokines and lymphocyte populations / Gomez-Torres M.J., Acien P., Campos A. [et al.] // Hum. Reprod. – 2002. – Vol. 17. P. 777–781.

101. Barcz E. Angiogenic activity and IL-8 concentrations in peritoneal fluid and sera in endometriosis / Barcz E. Skopinska Rozewska E., Kaminski P. [et al.] // Int. J. Gynecol. Obstet. – 2002. – Vol. 79. – P. 229–235.

102. Koninckx P.R. Anti-TNF-alpha treatment for deep endometriosis-associated pain: a randomized placebo-controlled trial / Koninckx P.R., Craessaerts M., Timmerman D. [et al.] // Hum. Reprod. – 2008. – Vol. 23, №9. – Vol. 2017–2023.

103. Oku H. Role of IL-18 in pathogenesis of endometriosis / Oku H., Tsuji Y.,. Kashiwamura S.-I. [et al.]. // Human Reproduction. – 2004. – Vol.19, N.3. – P. 709–714.

104. Koga K. Elevated interleukin-16 levels in the peritoneal fluid of women with endometriosis may be a mechanism for inflammatory reactions associated with endometriosis / Koga K., Yutaka O., Yoshino O. [et al.] // Fertil. Steril. – 2005. – Vol. 83. – P. 878–882.

105. Matalliotakis M. The role of IL-16 gene polymorphisms in endometriosis / Matalliotakis M., Zervou M.I., Eliopoulos E. [et al.] // Int. J. Mol. Med. – 2018. – Vol.41, №3. – P. 1469–1476.

106. Morin M. Elevated levels of macrophage migration inhibitory factor in the peripheral blood of women with endometriosis / Morin M., Bellehumeur C., Therrialut M-J. [et al.] // Fertil. Steril. – 2005. – Vol. 83. – P. 865–872.

107. Yih S. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 in peritoneal endometriotic cells / Yih S., Katabuchi H., Araki M. [et al.] // Virchows Arch. – 2001. –Vol. 438. – P. 70–77.

108. Malutan A.M. Endometriosis-associated changes in serum levels of interferons and chemokines / Malutan A.M., Drugan T., Ciortea R. [et al.] // Turk J. Med. Sci. – 2017. – Vol. 47, №1. – P. 115–122.

109. Khorram O. Peritoneal fluid concentrations of the cytokine RANTES correlate with the severity of endometriosis / Khorram O., Taylor R.N., Ryan I.P. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1993. – Vol. 169. – P. 1545–1549.

110. Luckow I.A. Inflammatory cytokine profile of co-cultivated primary cells from the endometrium of women with and without endometriosis / Luckow Invitti A., Schor E., Martins Parreira R. [et al.] // Mol. Med. Rep. – 2018. – Vol.18, №2. – P. 1287–1296.

111. Tompsett J. Ultrasound-Based Endometriosis Staging System: Validation Study to Predict Complexity of Laparoscopic Surgery // J. Minim. Invasive Gynecol. – 2019. – Vol. 26, №3. – P. 477–483.

112. Timmerman D. Ultrasound and Endoscopic Surgery in Obstetrics and Gynaecology. A Combined Approach to Diagnosis and Treatment / Timmerman D., Deprest J., Bourne T. // Springer–Verlag London Limited. – 2003. – P. 183.

113. Piketty M. Preoperative work-up for patients with deeply infiltrating endometriosis: transvaginal ultrasonography must definitely be the first-line imaging examination / Piketty M., Chopin N., Dousset B. [et al.] // Hum. Reprod. – 2009. – Vol. 24. – P. 602–607.

114. Guerriero S. Accuracy of transvaginal ultrasound for diagnosis of deep endometriosis in uterosacral ligaments, rectovaginal septum,vagina and bladder: systematic review and meta-analysis / Guerriero S., Ajossa S. [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2015. – Vol. 46. P. 534–545.

115. Kinkel K. Diagnosis of endometriosis with imaging: a review / Kinkel K., Frei K.A., Balleyguier C. // Eur. Radiol. – 2006. – Vol. 16. – P. 285–298.

116. Jayaprakasan K. The Effect of Surgery for Endometriomas on Fertility / Jayaprakasan K., Becker C., Mittal M. // BJOG. – 2018. – Vol. 55, №125. – P. 19–28.

117. Practice bulletin no. 114: management of endometriosis // Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 116, №1. – P. 223–236.

118. Guerriero S. Diagnosis of pelvic adhesions in patients with endometrioma: the role of transvaginal ultrasonography / Guerriero S., Ajossa S., Garau N. [et al] // Fertil. Steril. – 2010. – Vol. 94. – P. 742–746.

119. Sofic A. Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Transvaginal Ultrasonography (TVU) at Ovarian Pain Caused by Benign Ovarian Lesions / Sofic A., Husic-Selimovic A., Katica V. [et al] // Acta Inform. Med. – 2018. – Vol. 26, №1. – P. 15–18.

120. Patel M.D. Practical approach to the adnexal mass // Radiol. Clin. North. Am. – 2006. – Vol. 44, №6. – P. 879–899.

121. European Practice in Gynaecology and Obstetrics. Ultrasound in Obstetrics and Gynaecology / Edited by Wladimiroff and Sturla Eik-Nes // Elsevier. – 2009. – P. 319.

122. Jermy K. The characterization of common ovarian cysts in premenopausal women / Jermy K., Luise C., Bourne T. // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol. 17. – P. 140–144.

123. Chapron C. Associated ovarian endometrioma is a marker for greater severity of deeply infiltrating endometriosis / Chapron C., Pietin-Vialle C., Borghese B. [et al.] // Fertil. Steril. – 2009. – Vol. 92. – P. 453–457.

124. Ghezzi F. ‘‘Kissing ovaries’’: a sonographic sign of moderate to severe endometriosis / Ghezzi F., Raio L., Cromi A. [et al.] // Fertil. Steril. – 2005. –Vol. 83. – P. 143–147.

125. S. Guerriero. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2016. – Vol. 48. – P. 318–332.

126. Okaro E. The use of ultrasound-based ‘soft markers’ for the prediction of pelvic pathology in women with chronic pelvic pain – can we reduce the need for laparoscopy? / Okaro E., Condous G., Khalid A. [et al.] // BJOG. – 2006. – Vol. 113. – P. 251–256.

127. Moore J. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis / Moore J., Copley S., Morris J. [et al.]. // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2002. – Vol. 20. №6. – P. 630–634.

128. Jeong Y.Y. Imaging evaluation of ovarian masses / Jeong Y.Y., Outwater E.K., Kang H.K. // Radiographics. – 2000. – Vol. 20, №5. – P. 1445–1470.

129. Bourgioti C. MR imaging of endometriosis: Spectrum of disease. Diagnostic and Interventional Imaging / Bourgioti C., Preza O., Panourgias K. [et al.] // Diagnostic and Interventional Imaging. – 2017. – Vol. 98, № 11. – P. 751-767.

130. Lin M.Y. Role of imaging in the routine management of endometrial cancer / Lin M.Y., Dobrotwir A., McNally O. [et al.] // Int. J. Gynecol. Obstet. – 2018. – Vol. 143. – P. 109–117.

131. Togashi K. Ovarian cancer: the clinical role of US, CT, and MRI // Eur. Radiol. – 2003. – Vol. 13, № 4. – P. 87–104.

132. Foti P.V. Endometriosis: clinical features, MR imaging findings and pathologic correlation / Foti P.V., Farina R., Palmucci S. [et al.] // Insights Imaging. – 2018. – Vol. 9. – P. 149.

133. Yamashita Y. Value of phase-shift gradient-echo MR imaging in the differentiation of pelvic lesions with high signal intensity at T1-weighted imaging / Yamashita Y., Torashima M., Hatanaka Y. [et al.]. // Radiology. – 1994. – Vol. 191, №33. – P. 759–764.

134. Manganaro L. Endometriosis: 10 keys points for MRI / Manganaro L. [et al.] // Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders. – 2015. – Vol. 7. – P. 10–18.

135. Woodward P.J. Endometriosis: radiologicpathologic correlation / Woodward P.J., Sohaey R., Mezzetti T.P. // J. Radiographics. – 2001. – Vol. 21, №1. – P. 193–216.

136. Endometriosis: science and practice / edited by Linda C. Giudice, Johannes L.H. Evers, David L. Healy // Blackwell Publishing Ltd. – 2012. – P. 299.

137. Del Frate C. Deep retroperitoneal pelvic endometriosis: MR imaging appearance with laparoscopic correlation / Del Frate C., Girometti R., Pittino M. [et al.] // Radiographics. – 2006. – Vol. 26. – P. 1705–1718.

138. Savelli L. Transvaginal sonography for the assessment of ovarian and pelvic endometriosis: how deep is our understanding? // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 33. – P. 497–501.

139. Bazot M. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for deep pelvic endometriosis / Bazot M., Thomassin I., Hourani R. [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 24. – P. 180–185.

140. Holland T.K. Ultrasound mapping of pelvicendometriosis: does the location and number of lesions affect the diagnostic accuracy? a multicentre diagnostic accuracy study / Holland T.K. [et al.] // BMC Women's Health. – 2013. – Vol. 13. – P. 43.

141. Stratton P. Diagnostic accuracy of laparoscopy, magnetic resonance imaging, and histopathologic examination for the detection of endometriosis / Stratton P., Winkel C., Premkumar A. [et al.] // Fertil. Steril. – 2003. – Vol. 79, №5. – P. 1078–1085.

142. Carbognin G. Assessment of pelvic endometriosis: correlation of US and MRI with laparoscopic findings / Carbognin G., Girardi V., Pinali L. [et al.] // Radiol. Med. – 2006. – Vol. 111, 35. – P. 687–701.

143. De Lussanet Q.G. Dynamic contrastenhanced MR imaging kinetic parameters and molecular weight of dendritic contrast agents in tumor angiogenesis in mice / De Lussanet Q.G., Langereis S., Beets-Tan R.G. [et al.] // Radiology. – 2005. – Vol. 235, №1. – P. 65–72.

144. Lahaye M.J. USPIO-enhanced MR imaging for nodal staging in patients with primary rectal cancer: predictive criteria / Lahaye M.J., Engelen S.M., Kessels A.G. [et al.] // Radiology. – 2008. – Vol. 246, №3. – P. 804–811.

145. Chapron C. Routine clinical examination is not sufficient for diagnosing and locating deeply infiltrating endometriosis / Chapron C., Dubuisson J.B., Pansini V. [et al.] // J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc. – 2002. – Vol. 9, №2. – P. 115–119.

146. Hudelist G. Combination of transvaginal sonography and clinical examination for preoperative diagnosis of pelvic endometriosis / Hudelist G., Oberwinkler K.H., Singer C.F. [et al]. // Hum. Reprod. – 2009. – Vol. 24. – P. 1018–1024.

147. Hudelist G. Transvaginal sonography vs clinical examination in the preoperative diagnosis of deep infiltrating endometriosis / Hudelist G., Ballard K., English J. [et al.] // J. Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 37. – P. 480–487.

148. Bazot M. Transvaginal sonography and rectal endoscopic sonography for the assessment of pelvic endometriosis: a preliminary comparison / Bazot M., Detchev R., Cortez A. [et al.] // Hum. Reprod. – 2003. – Vol. 18. – P. 1686–1692.

149. Hudelist G. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for non-invasive diagnosis of bowel endometriosis: systematic review and meta-analysis / Hudelist G., English J., Thomas A.E. // J. Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 37. – P. 257–263.

150. Roseau G. Rectosigmoid endometriosis: endoscopic ultrasound features and clinical implications / Roseau G., Dumontier I., Palazzo L. [et al.] // Endoscopy. – 2000. – Vol. 32. – P. 525–530.

151. Chapron C. Accuracy of rectal endoscopic ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of rectal involvement for patients presenting with deeply infiltrating endometriosis / Chapron C., Vieira M., Chopin N. [et al.] // J. Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 24. – P. 175–179.

152. Evan S. MR Imaging of Endometriosis: Ten Imaging Pearls / Evan S. Siegelman, Edward R. Oliver // RadioGraphics. – 2012. – Vol. 32, №6. – P. 1675–1691.

153. Grasso R.F. Diagnosis of deep infiltrating endometriosis: accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal 3D ultrasonography / Grasso R.F., Di Giacomo V., Sedati P. [et al.] // Abdom. Imaging. – 2009. – Vol. 19. – P. 314.

154. Anaf V. Anatomic significance of a positive barium enema in deep infiltrating endometriosis of the large bowel / Anaf V., El Nakadi I,, De Moor V. [et al.] // World J. Surg. – 2009. – Vol. 33. – P. 822–827.

155. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis // Human Reproduction. – 2005. – Vol. 20, № 10. – P. 2698–2704.

156. Dueholm M. Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after in vitro fertilization and surgery // Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. – 2017. – Vol. 96. – P. 715–726.

157. Walsh J.W. Gray scale ultrasonography in the diagnosis of endometriosis and adenomyosis / Walsh J.W., Taylor K.J., Rosenfield A.T. // Am. J. Roentgenol. – 1979. – Vol. 132. – P. 87–90.

158. Van den Bosch T. Ultrasound diagnosis of endometriosis and adenomyosis: State of the art / T. Van den Bosch, D. Van Schoubroeck // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2018. – Vol. 51. – P. 16–24.

159. Ryan K. Adenomyosis: A Sonographic Diagnosis / Ryan K. Cunningham, Mindy M. Horrow, Ryan J. Smith // RadioGraphics. – 2018. – Vol. 38, №5. – P. 1576–1589.

160. Bazot M. Role of transvaginal sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine adenomyosis // Fertility and Sterility. – 2018. – Vol. 109, № 3. – P. 389–397.

161. Gordts S. Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis // Fertility and Sterility. – 2018. – Vol. 109, № 3. – P. 38 –388.

162. Krentel H. From Clinical Symptoms to MR Imaging: Diagnostic Steps in Adenomyosis / Krentel H., Cezar C., Becker S. [et al.] // Biomed. Res. Int. – 2017. – Vol. 2017, Article ID 1514029, 6 pages.

163. Devlieger R. Uterine adenomyosis in the infertility clinic / Devlieger R., D'Hooghe T., Timmerman D. // Hum. Reprod. Update. – 2003. – Vol. 9. – P. 139–147.

164. Naftalin J. How common is adenomyosis? A prospective study of prevalence using transvaginal ultrasound in a gynaecology clinic / Naftalin J., Hoo W., Pateman K. [et al.] // Hum. Reprod. – 2012. – Vol. 27. – P. 3432–3439.

165. Naftalin J. Is adenomyosis associated with menorrhagia? / Naftalin J., Hoo W., Pateman K. [et al.] // Hum. Reprod. – 2014. – Vol. 29. – P. 473–479.

166. Champaneria R. Ultrasound scan and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: systematic review comparing test accuracy / Champaneria R., Abedin P., Daniels J. [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2010. – Vol. 89. – P. 1374–1384.

167. Byun J.Y. Diffuse and focal adenomyosis: MR imaging findings / Byun J.Y., Kim S.E., Choi B.G. [et al.] // Radiographics. – 1999. – Vol.19. – P. 161–70.

168. Tamai K. MR imaging findings of adenomyosis: correlation with histopathological features and diagnostic pitfalls / Tamai K., Togashi K., Ito T. [et al.] // Radiographics. – 2005. – Vol. 25. – P. 21–40.

169. Ret Davalos M.L. Outcome after rectum or sigmoid resection: a review for gynecologists / Ret Davalos M.L., De Cicco C., D'Hoore A. [et al.] // J. Min. Inv. Gynecol. – 2007. – Vol. 14. – P. 33–38.

170. Garry R. The effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 16. – P. 299–303.

171. Davis C.J. Pain in endometriosis: effectiveness of medical and surgical management / Davis C.J., McMillan L. // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 15. – P. 507–512.

172. Ret Davalos M.L. Outcome after rectum or sigmoid resection: a review for gynecologists / Ret Davalos M.L., De Cicco C., D'Hoore A. [et al.] // J. Min. Inv. Gynecol. – 2007. – Vol. 14. – P. 33–38.

173. Donnez J. Bladder endometriosis must be considered as bladder adenomyosis / Donnez J., Spada F., Squifflet J. [et al.] // Fertil. Steril. – 2000. – Vol. 74. – P. 1175–1181.

174. Chapron C. Surgery for bladder endometriosis: long-term results and concomitant management of associated posterior deep lesions / Chapron C., Bourret A., Chopin N. [et al.] // Hum. Reprod. – 2010. Vol. 25. – P. 884–889.

175. World Endometriosis Society Montpellier C. Consensus on current management of endometriosis / Johnson N.P., Hummelshoj L. // Hum. Reprod. – 2013. – Vol. 28. – P. 1552–1568.

176. Koninckx P.R. Deep endometriosis: definition, diagnosis and treatment / Koninckx P.R., Ussia A., Adamyan L. [et al.] // Fertil. Steril. – 2012. – Vol. 98. – P. 564–571.

177. Nnoaham K.E. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries / Nnoaham K.E., Hummelshoj L., Webster P. [et al.] // Fertil. Steril. – 2011. – Vol. 96. – P. 366–373.

178. American Society for Reproductive. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996 // Fertil. Steril. – 1997. – Vol. 67. – P. 817–821.

179. Nyholt DR. Genome-wide association meta-analysis identifies new endometriosis risk loci / Nyholt D.R., Low S.K., Anderson C.A. [et al.] // Nat. Genet. – 2012. Vol. 44. – P. 1355–1359.

180. Dai Y. A review of the risk factors, genetics and treatment of endometriosis in Chinese women: a comparative update / Dai Y., Li X., Shi J. [et al.] // Reprod. Health. – 2018. – Vol. 15. – P. 82.

181. Ahn S.H. Pathophysiology and Immune Dysfunction in Endometriosis / Ahn S.H., Monsanto S.P., Miller C. [et al.] // BioMed. Res. Int. – 2015. – Vol. 2015. – P. 795–976.

182. ESHRE guideline: management of women with endometriosis / Dunselman G.A.J., Vermeulen N., Becker C. [et al.] // Hum. Reprod. – 2014. – Vol. 29. – P. 400–412.

183. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion // Fertil. Steril. – 2012. – Vol. 98. – P. 591–598.

184. Aznaurova Y.B. Molecular aspects of development and regulation of endometriosis / Aznaurova Y.B., Zhumataev M.B., Roberts T.K. [et al.] // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2014. – Vol. 12. – P. 50.

185. Duffy J.M. Laparoscopic surgery for endometriosis // Cochrane Database Syst. Rev. – 2014. CD011031.

186. Coughlan C. Recurrent implantation failure: definition and management / Coughlan C., Ledger W., Wang Q. [et al] // Reprod. Biomed Online. – 2014. – Vol. 28. – P. 14–38.

187. Ferrero S. Use of aromatase inhibitors to treat endometriosis-related pain symptoms: a systematic review / Ferrero S., Gillott D.J., Venturini P.L. [et al.] // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2011. – Vol. 9. – P. 89.

188. Brown J. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis / Brown J., Pan A., Hart R.J. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. CD008475.

189. Wong C.L. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhea / Wong C.L., Farquhar C., Roberts H. [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2009. CD002120.

190. Mettler L. Impact of medical and surgical treatment of endometriosis on the cure of endometriosis and pain / Mettler L., Ruprai R., Alkatout I // BioMed Research International. – 2014. – Vol. 2014. – Article ID 264653, 9 pages.

191. Karaman Y. Complications and their management in endometriosis surgery / Karaman Y., Uslu H. // Womens Health. – 2015. – Vol. 11. – P. 685–692.

192. Berlanda N. Role of Surgery in Endometriosis-Associated Subfertility / Berlanda N., Vercellini P., Somigliana E. [et al.] // Semin. Reprod. Med. – 2013. – Vol. 31. – P. 133–143.

193. Демидов В. Н. Ультразвуковая диагностика эндометриоза. II. Внутренний эндометриоз / Демидов В. Н., Адамян Л.В., Хачатрян А.К. // Ультразвуковая диагностика, 1996, №1 С. 32–42.

194. Bosh V.D.T. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group / Bosh V.D.T, Dueholm M., Leone F.P.G. [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2015. – Vol. 46. – P. 284–298.

195. Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis: 1985 // Fertility and Sterility. – 1985. – Vol. 43, № 3. – P. 351–352.

196. Ярмолинская М.И. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы / М.И. Ярмолинская, Э.К. Айламазян. // – СПб. : Эко-Вектор. – 2017. 615 с. : ил. С. 573.

197. Буланов М.Н. Ультразвуковая гинекология: курс лекций в трех томах / Буланов М.Н. // Издательский дом Видар-М. – 2010. – Том 1. – С. 199.

198. Koninckx, P.R. Treatment of deeply infiltrating endometriosis / Koninckx P.R., Martin D. // Treatment. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 1994. – Vol. 6. – P. 231–241.

199. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Эндометриоз. Клинические и теоретические аспекты. – М.: Медицина, 1996. – С. 71.

200. Борисова А.В. Исследование очагов эндометриоза различной локализации методом прямой масс-спектрометрии / Борисова А.В., Стародубцева Н.Л., Козаченко А.В. [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016, – Том 9. – С. 101–108.

ПРИЛОЖЕНИЕ

АНКЕТА

ЭНДОМЕТРИОЗ. АНОНИМНАЯ АНКЕТА.					
Возраст					
Длительность заболевания	1 год	2 года	Более 3 лет	Более 5 лет	Более 10 лет
Возраст появления первых жалоб (симптомов)	до 20 лет	20-25 лет	25-30 лет	30-45 лет	Более 45 лет
Время прошедшее между проявлением первых симптомов (жалоб) и установлением диагноза эндометриоза	1 год	2 года	3-5 лет	Более 5 лет	Более 10 лет
Сколько врачей Вам пришлось пройти, прежде чем Вам был установлен диагноз эндометриоза?	1 врач	2 врача	Более 3 врачей		
Укажите Ваши жалобы	Постоянные боли	Периодические боли	Боли при менструации		
Другое (укажите какие именно: жжение, рези, тянущие и т.д.):					
Укажите количество Ваших беременностей	1	2	3	3 - 5	Более 5
Укажите количество родов	0	1	2	Более 3х	Более 5
Укажите количество абортов (любых)	0	1	2	Более 3х	Более 5
Имеете ли Вы диагноз: Бесплодие	ДА	НЕТ			
У вашей матери был диагноз эндометриоз?	ДА	НЕТ			
У Вас регулярный менструльный цикл?	ДА	НЕТ			
Используете ли вы фармакологические препараты при болях?	ДА	НЕТ			
Какие препараты вы используете? (впишите)					