

## ИНФИЛЬТРАТИВНЫЕ ФОРМЫ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА: КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ И ЧАСТОТА РЕЦИДИВОВ

Муфтайдинова Шахноза Киёмиддиновна  
«Alfraganus university», Ташкент, Узбекистан

### Аннотация

**Цель.** Провести анализ рецидивов эндометриоза после хирургического лечения пациенток с глубоким эндометриозом.

**Материалы и методы.** Ретроспективно проанализированы истории болезни 90 пациенток в возрасте от 19 до 45 лет. Основную группу составили 70 пациенток с эндометриозом: 20 пациенток с перитонеальным эндометриозом (ПЭ) и 50 - с глубоким инфильтративным (ГИЭ). Группу сравнения составили 20 женщин без эндометриоза. Проведено углубленное изучение анамнестических данных у изучаемой когорты пациенток. Обработаны результаты лабораторных методов исследования, произведенные на дооперационном этапе, включая сывороточный уровень онкомаркёров СА-125 и СА 19-9.

**Результаты.** Анализ полученных данных показал, что практически половина пациенток (54%) основной группы имели оперативные вмешательства в анамнезе по поводу эндометриоза. У пациенток с ГИЭ операций было значительно больше по сравнению с группой с ПЭ (68 % против 20% соответственно, при  $p=0,0012$ ). Из группы женщин с ГИЭ были определены две подгруппы: пациентки, которые не имели в анамнезе предшествующего оперативного лечения по поводу эндометриоза и пациентки, которые были госпитализированы для повторного хирургического лечения эндометриоза (больные с рецидивами эндометриоза). У пациенток с рецидивами значительно чаще наблюдались обильные менструации, прерывание беременности (аборты) и высокая доля заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Анализ получаемой гормональной терапии у пациенток с ГИЭ показал, что каждая вторая пациентка с рецидивами (18/53%) после оперативного лечения и каждая третья пациентка без предшествующих операций в анамнезе (5/31%) получала гормональную терапию. При анализе дооперационного сывороточного уровня онкомаркёров было отмечено повышение уровня СА-125 и СА 19-9 в сыворотке крови у пациенток с ГИЭ, также отмечена его корреляция с частотой рецидивов эндометриоза и с размерами очагов ГИЭ.

**Заключение.** Несмотря на проводимое консервативное и оперативное лечение пациенток с ГИЭ сохраняется высокая частота рецидивирования заболевания. В настоящее время не существует удовлетворительной терапии для всех пациентов с эндометриозом. В связи с чем разработка терапии для консервативного лечения эндометриоза остается актуальной задачей.

**Ключевые слова:** *глубокий инфильтративный эндометриоз, рецидивирование, онкомаркёры, гормональная терапия*

Эндометриоз признается одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний, значительно снижающим качество жизни больных. По данным официальной статистики (Минздрав РФ, 2018), показатель заболеваемости эндометриозом неуклонно растет. В России в период с 2014 по 2018 год его прирост составил 17% (2014 год – 434,1 на 100 000 женского населения, 2018 год 521,5 – на 100 000 женского населения) [1]. Несмотря на широкое распространение и непрерывное изучение такого загадочного заболевания, способы диагностики и лечения эндометриоза остаются недостаточно эффективными [2].

Эндометриоз характеризуется ростом и развитием ткани, идентичной по структуре и функции с эндометрием за пределами полости матки, что приводит к образованию «эндометриотических поражений» как правило, вызывающих боль (дисменорея, диспареуния и тазовая боль) и/или бесплодие [3].

Различают три клинических фенотипа (типа): перитонеальный эндометриоз (ПЭ), эндометриома яичников (ЭЯ) и глубокий инфильтративный эндометриоз (ГИЭ). ГИЭ составляет 33% из общей структуры больных с эндометриозом [4].

ГИЭ, особенно колоректальный эндометриоз (КРЭ) наиболее тяжелая форма эндометриоза, при котором наблюдается прорастание эндометриоидных имплантов в подлежащие органы и от поверхности брюшины на глубину более 5 мм, зачастую сопровождается нарушением функции пораженных органов и нередко приводящий к их инвалидизации.

Эндометриоз не имеет патогномичных признаков или симптомов, поэтому его трудно диагностировать. В настоящее время не найдено достоверных диагностических биомаркеров заболевания и на сегодняшний день в клинической практике широко применяется метод определения уровня карбогидратных антигенов СА-125 и СА 19-9. Данный метод имеет уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5) [5]. Повышенный уровень СА-125 может быть ассоциирован с эндометриозом [6].

Для пациентов с эндометриозом, особенно с инфильтративными формами не существует удовлетворительной терапии. Гистерэктомия с двойной аднексэктомией является единственным действенным хирургическим методом, но он нежелателен молодым пациенткам репродуктивного возраста [7]. Кроме того, ГИЭ обычно сопровождается с формированием спаечного процесса и нарушаем анатомической архитектоники малого таза, в связи с чем хирургическое лечение ГИЭ сопряжено с техническими сложностями и высоким риском повреждения соседних органов [8].

В настоящее время хирургическое лечение и гормональная терапия недостаточно эффективны ввиду высокой частоты рецидивов.

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

Согласно Российским клиническим рекомендациям по ведению больных эндометриозом (2020), гормональная терапия может быть использована в качестве эмпирической при лечении пациенток с симптомами, свидетельствующими о высокой вероятности наличия эндометриоза без кистозных (овариальных) форм, а также в качестве противорецидивной терапии после лапароскопического удаления видимых очагов эндометриоза [9].

В связи с этим **целью** нашего исследования было проведение анализа частоты рецидивов эндометриоза после хирургического лечения пациенток с глубоким эндометриозом.

**Материалы и методы.** Ретроспективно проанализированы истории болезней 90 пациенток, прошедших оперативное лечение в хирургическом отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Первую группу (основная группа) составили 70 пациенток с эндометриозом: 20 пациенток с ПЭ и 50 - с ГИЭ. В зависимости от локализации эндометриоидных инфильтратов пациентки с ГИЭ в свою очередь были разделены на две подгруппы: 20 пациенток с ретроцервикальным эндометриозом (РЦЭ) (без поражения кишки) и 30 – с КРЭ. Вторую группу (группа сравнения) составили 20 женщин без эндометриоза обратившиеся по поводу трубно-перитонеального фактора бесплодия (ТПФБ), обусловленного спаечным процессом в малом тазу.

Критериями включения явились: возраст пациенток 19-45 лет, наличие гистологически подтвержденного эндометриоза, отсутствие тяжелой сопутствующей соматической патологии, наличие информированного согласия на участие в

исследовании. Критериями исключения послужили: возраст женщин моложе 19 лет и старше 45 лет, наличие тяжелых экстрагенитальных заболеваний и онкопатологии.

Проведена оценка предъявляемых жалоб, соматического и гинекологического анамнеза, также проводилось углубленное изучение анамнестических данных (ранее перенесенных хирургических вмешательств по поводу эндометриоза и гормональной терапии в анамнезе) у изучаемой когорты пациенток. Кроме того, были обработаны результаты лабораторных методов исследования, произведенные на дооперационном этапе, включая сывороточный уровень онкомаркёров СА- 125 и СА 19-9.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета статистических программ GraphPad Prism 9 и MS Office Excel, представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения. При ненормальном распределении данных определялись медианы с интерквартильным размахом, для оценки различий в группах применялись методы непараметрической статистики (тест Манна-Уитни). Анализ качественных переменных производился с вычислением частот и долей (%). Различия между статистическими величинами считались статистически значимыми при уровне достоверности  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Средний возраст пациенток основной группы был равен  $35,38 \pm 1,3$  года (в диапазоне от 23 до 45 лет). При сравнительном анализе с возрастом пациенток без эндометриоза не был различным. ( $32,4 \pm 1,3$  против  $32,8 \pm 5,35$ ,  $p = 0,5744$ ). Индекс массы тела (ИМТ) последних составил  $22,8 \pm 3,28$  кг/м<sup>2</sup> и колебался от 18 до 30 кг/м<sup>2</sup>. При сравнении данного показателя с группой пациенток без эндометриоза не было выявлено значимых различий.

При анализе перенесенных соматических заболеваний в анамнезе у пациенток основной группы наиболее часто встретились детские инфекции. Различий в указанных показателях в группах и подгруппах не было.

Среди сопутствующей соматической патологии у пациенток с эндометриозом преобладали заболевания ЖКТ (хронический гастродуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический панкреатит), что встретилось значимо чаще, чем у пациенток без эндометриоза (70% против 45%, при  $p = 0,0002$ ). В подгруппах женщин с эндометриозом указанный показатель не был различен.

На следующем этапе произведен анализ ранее выполненных оперативных вмешательств по поводу эндометриоза. Анализ полученных данных показал, что практически половина пациенток (46%) основной группы имели оперативные вмешательства в анамнезе по поводу эндометриоза. У пациенток с ГИЭ операций было значимо больше по сравнению с группой с ПЭ (56 % против 20% соответственно, при  $p = 0,0012$ ) (рисунок 1А). Притом, почти у каждой 4 женщины с КРЭ было два и более

оперативных вмешательства в анамнезе (24%), что было значимо чаще по сравнению с другими группами ( $p < 0,05$ ) (рисунок 1Б).

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

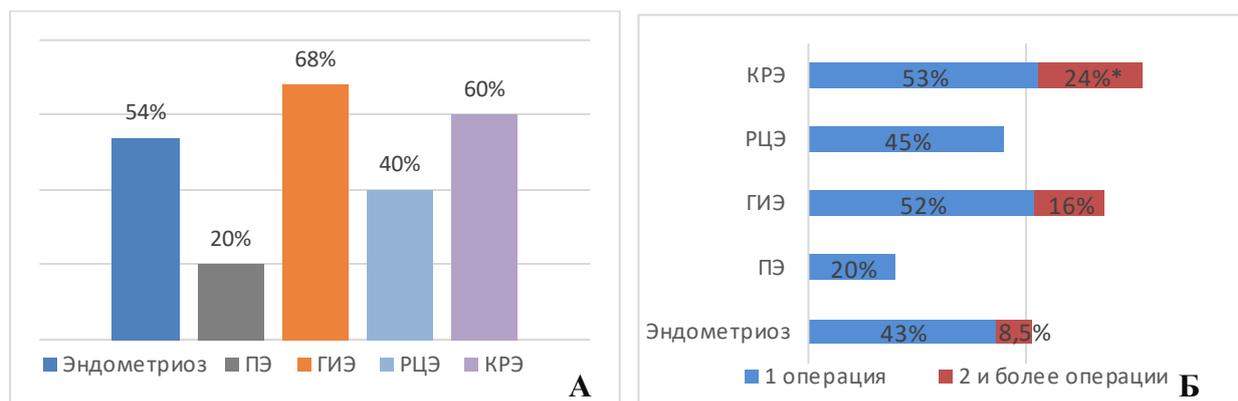


Рисунок 1. Операции по поводу эндометриоза в анамнезе пациенток основной группы (А) и частота выполненных операций (Б) \*-  $p < 0,05$ ,  $\chi^2$  тест

Из группы женщин с ГИЭ нами определены две подгруппы: I подгруппа - пациентки, которые не имели в анамнезе предшествующего оперативного лечения по поводу эндометриоза (пациентки без рецидивов эндометриоза), II подгруппа - пациентки, которые были госпитализированы для повторного хирургического лечения эндометриоза (пациентки с рецидивами эндометриоза).

Анализ полученных данных показал, что больше половины (68%) пациенток с ГИЭ уже имели оперативные вмешательства по поводу эндометриоза. (34 против 16, при  $p = 0,0003$ ). Средний возраст пациенток с рецидивами составил  $35,56 \pm 4,705$  и был значимо выше, чем у пациенток без рецидивов ( $35,56$  против  $32,06$ , при  $p = 0,0203$ ) (таблица 1). При сравнении ИМТ в подгруппах не было выявлено значимых различий. Также средний возраст наступления менархе не отличался в подгруппах. Нарушение полового созревания отмечено у 12% пациенток с ГИЭ (раннее менархе наблюдалось у 8%, пациенток, позднее у 4%). Длительность менструального цикла пациенток с ГИЭ варьировала от 19 до 38 дней, с медианой 28,0 дней без значимых различий в подгруппах. У пациенток с рецидивами значимо чаще наблюдались обильные менструации по сравнению с первой группой больных (48% против 19% и соответственно, при  $p = 0,0273$ ). В подгруппе без рецидивов доля болезненных менструаций была значимо выше, чем в подгруппе с рецидивами (94% против 53%, при  $p = 0,0045$ ). Значимо низкий процент болезненных менструаций в подгруппе с

предшествующими операциями объясняется тем, что клинические симптомы эндометриоза значительно уменьшаются после проведенного хирургического лечения.

Начало половой жизни в обеих подгруппах варьировало от 16 до 20 лет, с медианой 18 лет. Акушерский анамнез существенно не отличался в сравниваемых группах. В анамнезе обследованных женщин у 10 (63%) пациенток без рецидивов и у 21 (62%) пациенток с рецидивами отмечены самостоятельно наступившие беременности, которые завершились родами в 50% и 44% случаев соответственно. В подгруппе с рецидивами значимо чаще преобладали прервавшиеся беременности (аборты) - 12,0%, по сравнению с женщинами без рецидивов эндометриоза.

При анализе перенесенных соматических заболеваний у пациенток без рецидивов эндометриоза значимо часто встречались детские инфекции (корь, краснуха, ветряная оспа) по сравнению со второй группой ( $p=0,0138$ ). Известно, что инфекционно - токсические заболевания оказывают опосредованное повреждающее действие на репродуктивную систему, снижая устойчивость организма к различным патогенным факторам и создавая фон для развития стойких метаболических нарушений [10] (таблица 1).

Среди хронической соматической патологии, имеющейся у пациенток с рецидивами эндометриоза, отмечена высокая доля заболеваний ЖКТ, что возможно тоже играет роль в формировании эндометриоза. Так как известно, что слизистая желудка и кишечника способна синтезировать биологически активные вещества и гормональные соединения, инактивировать микробные и химические токсины и также принимает участие в обеспечении иммунного ответа. В этой связи хронические заболевания органов ЖКТ сопровождаются замедлением метаболизма, что в свою очередь провоцирует пролиферативные изменения в органах – мишенях, в том числе в эктопических эндометриоидных очагах [10].

Среди сопутствующей гинекологической патологии в анамнезе пациенток с ГИЭ были отмечены воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) (16%), патология шейки матки (18%), полип эндометрия (16%) и миома матки (20%).

Таблица 1. Сравнительный анализ клиничко - анамнестических данных пациенток с и без рецидивов эндометриоза.

Клинические подгруппы Параметры	ГИЭ, n=50	I группа (без рецидивов), n=16	II группа (рецидив), n=34	P
	1	2	3	2-3
Возраст, лет	35,24± 4,71	32,06 ± 4,02	35,56± 4,705	<b>0,0203</b>

ИМТ	21,00 (20,00- 24,00)	21,00 (20,00- 22,00)	20,00 (18,25-24,75)	0,3697
<b>Менструальная функция</b>				
Менархе, лет	12,82±1,47	12,57 ±1,34	12,97±1,52	0,4354
Ранее менархе, n/%	4/8	1/6	3/9	
Позднее менархе, n/%	2/4	-	2/6	
Длительность м/ц, дней	28,0 (26,0- 28,0)	28,0 (27,0-28,0)	28,0 (26,0- 28,0)	0,676
Продолжительность, дней	5,0 (5,0-6,2)	5,0 (5,0-5,0)	5,0 (5,0-6,2)	0,864
Обильные менструации, n/%	27/54	5/18,52	22/47,83	<b>0,0268</b>
Болезненные менструации, n/%	33/66	15/93,7	18/53	<b>0,0045</b>
<b>Репродуктивная функция</b>				
Начало половой жизни, лет	18,00 (16,75- 20,00)	18,00 (16,75- 20,00)	18,00 (17,00- 19,00)	0,785
Не было беременностей, n/%	19/38	6/38	13/38,2	0,647
Беременность в анамнезе, n/%	21/42	10/63	21/62	0,656
Роды, n/%	23/46	8/50	15/44	0,573
Неразвивающаяся беременность, n/%	6/12	1/6	5/15	0,3907
Аборт, n/%	4/8	-	4/12	-
Выкидыш, n/%	4/8	1/6	3/9	0,643
Внематочная беременность, n/%	1/2	-	1/3	-
<b>Гинекологические заболевания</b>				
ВЗОМТ, n/%	8/16	4/25	4/12	0,2337
Патология шейки матки, n/%	9/18	5/31	4/12	0,352
Полип эндометрия, n/%	8/16	2/12	6/18	0,244
Миома матки,	10/20	2/12	8/24	0,3631
<b>Экстрагенитальные заболевания</b>				
Заболевания органов зрения, n/%	6/12	2/12	4/12	0,855
Заболевания ЖКТ, n/%	7/14	1/6	6/18	0,433

Заболевания эндокринной системы, n/%	3/6	-	3/9	-
Заболевания молочных желез, n/%	4/8	-	4/12	-
Заболевания мочевыделительной системы, n/%	5/10	2/12	3/9	0,242
Инфекционные заболевания, n/%	9/18	6/38	3/9	<b>0,0138</b>

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

В структуре объема оперативного вмешательства иссечение и коагуляция очагов эндометриоза отмечена у 29% пациенток, резекция яичника у 45%. Особого внимания заслуживают повторная колоректальная хирургия. У 6,67% пациенток с ГИЭ в анамнезе уже была произведена резекция пораженной эндометриозом кишки с наложением анастомоза, что указывала на рецидив КРЭ. Временный интервал от последнего оперативного лечения до настоящей госпитализации составил следующим образом: в 33% случаев — от 1 до 2 лет, 40% — от 3 до 5 лет и в 27% случаев — больше 5 лет.

Согласно алгоритму исследования проведен анализ получаемой гормональной терапии у пациенток с ГИЭ. Выявлено, что каждая вторая пациентка с рецидивами (18/53%) после оперативного лечения получала гормональную терапию с целью возможности предотвращения рецидивирования эндометриоза и каждая третья I группы (5/31%), с целью профилактики прогрессирования заболевания (рисунок 2). Значимых различий по частоте гормонотерапии в анамнезе в исследуемых группах не было выявлено.

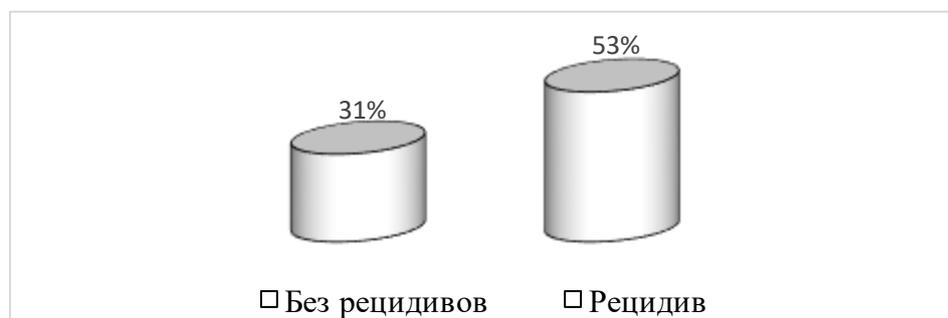


Рисунок 2. Приём гормональных препаратов в анамнезе исследуемых подгрупп.

Пациентки получали в основном гестагены (диеногест), агонисты гонадотропин-рилизинг гормонов (а – ГнРГ) (Бусерелин, Золадекс) и комбинированные оральные контрацептивы (КОК). В I и II группе приём гормональных препаратов приходился на активный репродуктивный период жизни ( $35,6 \pm 3,98$ ) на протяжении  $2,1 \pm 1,5$  и  $2,4 \pm 1,02$  лет соответственно ( $p > 0,05$ ).

На следующем этапе нами были проанализированы дооперационные сывороточные уровни СА-125 и СА 19-9 пациенток исследуемых групп. Известно, что уровень онкомаркёров СА- 125 и СА 19–9, является индикатором многих злокачественных процессов, в том числе и муцинозного рака яичников и повышается при эндометриозе со значительным снижением во время терапии по сравнению с базовыми уровнями до лечения. Также содержание СА- 125 в сыворотке хорошо коррелирует со степенью тяжести эндометриоза.

По результатам нашего исследования отмечалось повышение уровня СА -125 и СА 19–9 в сыворотке крови у пациенток с ГИЭ. При этом в группе с КРЭ отмечено значимое повышение уровня СА - 125 по сравнению с группой с ПЭ ( $p = 0,0013$ ), с ТПФБ ( $p = 0,0002$ ). В группе с ПЭ уровень СА -125 и СА 19-9 значимо не был отличным по сравнению с пациентками без эндометриоза (рисунок 3).

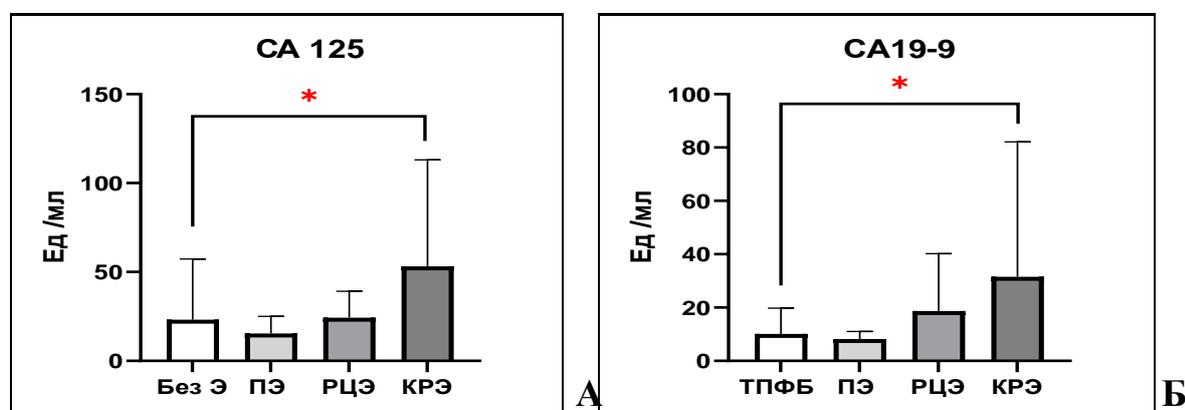


Рисунок 3. Сывороточные уровни СА -125 (А) и СА 19–9 (Б) у пациенток исследуемых групп; \*-  $p < 0,05$ , Манна-Уитни тест

Сывороточный уровень СА-125 свыше порогового значения ( $>35$  Ед/мл) был почти у половины (43%) пациенток с КРЭ, что было значимо больше по сравнению с группой без эндометриоза ( $p = 0,0115$ ) (таблица 2). В группах женщин с ПЭ, РЦЭ и без эндометриоза уровень СА–125 находился в пределах порогового значения. Сывороточный СА 19–9 свыше порогового значения отмечался у 10% пациенток с РЦЭ, у 16,7% с КРЭ, у 20% с РЭ и не было выявлено статистически значимых различий между ними ( $p > 0,05$ ) (таблица 2).

Таблица 2. Уровень СА–125 и СА 19–9 в сыворотке крови исследуемых пациенток и процент пациентов с аномально повышенными значениями

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

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

Был проведен корреляционный анализ уровней СА-125 и СА 19–9 с рецидивированием эндометриоза, клиническими признаками, также лапароскопическими данными. По результатам данного анализа было выявлено, что повышенный уровень СА -125 и СА 19–9 хорошо коррелировал с более высокой частотой рецидивов эндометриодных кист яичников и наружно-генитального эндометриоза (НГЭ) ( $p < 0,05$ ). Повышенный уровень СА-125 статистически значимо коррелировал с размерами очагов ГИЭ ( $p=0,022$ ,  $p=0,0172$ ). Не наблюдалось значительной корреляции между уровнем СА19-9 в сыворотке и размерами эндометриодных поражений ( $p > 0,05$ ) (таблица 3).

Таблица 3. Распределение средних уровней СА-125 и СА19-9 в сыворотке крови в зависимости от наличия рецидива, клинических признаков эндометриоза и лапароскопических данных пациенток с эндометриозом

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

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

Оценка диагностической ценности СА -125 и СА 19-9 у пациенток с ГИЭ была проведена на основании ROC-анализа. По результатам ROC-анализа для определения уровня лучшая точка отсечения составила 22 Ед/мл (чувствительность – 79,2 %, специфичность – 63,2%; 95% ДИ: 0,6796 – 0,9302).

ROC анализ для СА – 125 показал, что площадь под кривой ROC у пациенток с ГИЭ составила 79,2% ( $p=0,0013$ ) и для СА 19-9 составила 72,1% (рисунок 4).

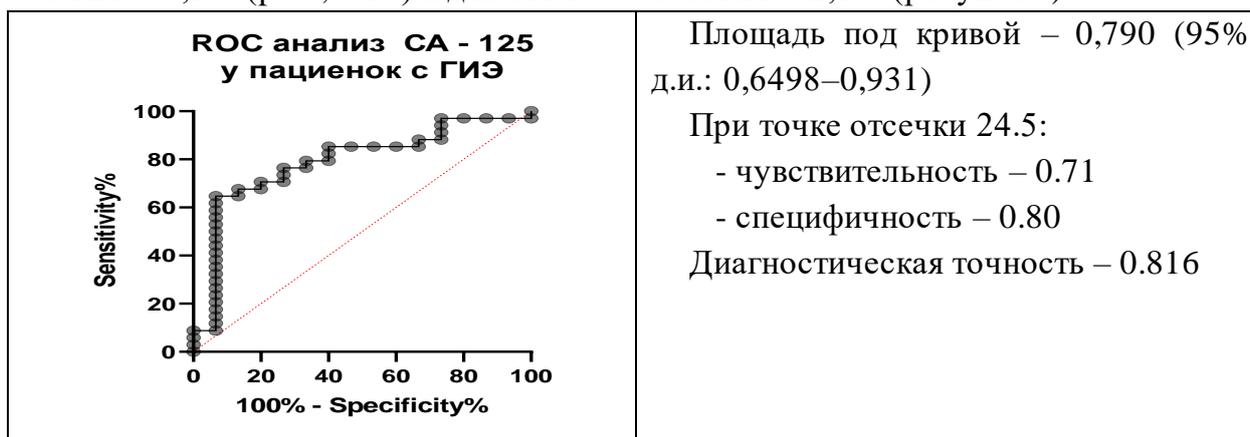


Рисунок 4. ROC-анализ уровня СА -125 у пациенток с КРЭ (полная оценка) (\* $p=0,0013$ , AUC= 0,7902);

По результатам Рос – анализа чувствительность метода определение уровня СА – 125 при ГИЭ достигает 79 и 72 % соответственно. Сывороточный уровень СА 19–9 при эндометриозе остается в пределах референсных значений, но при этом статистически значимо выше по сравнению с уровнем у женщин без эндометриоза.

### Обсуждение

Наиболее грозной формой эндометриоза является ГИЭ, при котором наблюдается прораствание эндометриодных очагов в подлежащие органы и ткани зачастую сопровождающееся нарушением функции пораженных смежных органов. Различными авторами отмечается, что среди различных форм эндометриоза наблюдается наиболее агрессивное течение ГИЭ [11].

Значимым фактором, свидетельствующим о тяжести течения эндометриоза и оказывающим влияние на качество жизни пациенток с инфильтративными формами, относится кратность ранее перенесенных хирургических вмешательств по поводу эндометриоза. По данным Selçuk I. и соавт (2013) отмечается, что общая частота рецидивов эндометриоза после проведенного оперативного лечения достигает до 67% [12]. По нашим данным 45,7% пациенток с эндометриозом имели в анамнезе оперативные вмешательства по поводу эндометриоза. В группе с ГИЭ доля рецидива эндометриоза составила больше половины пациенток (68%). Рецидив эндометриоза кишки наблюдается и после предшествующей колоректальной хирургии. Так, Meuleman С. и соавт., (2011) отмечают рецидив эндометриоза после резекции кишки в 4,7-25% случаев [13]. В нашем исследовании у 7% пациенток с ГИЭ в анамнезе уже была произведена резекция пораженной эндометриозом кишки с наложением анастомоза, что сопоставимо с данными литературы.

Guo S.W. (2009) в своём исследовании продемонстрировал, что риск рецидива эндометриоза увеличивается, если поражения не были полностью удалены во время предыдущей операции, и что рецидив имеет тенденцию возникать в том же месте [14]. Неудача хирургического лечения может частично объясняться неоднородностью эндометриоза, но она также коррелирует с такими факторами, как хирургический опыт, сложность каждого случая и анатомическое расположение эндометриодных имплантов. Хирургическое лечение пациенток с эндометриозом часто сочетается с последующим гормональным лечением, что также является спорным.

Анализ ряд исследований показал, что частота рецидивов эндометриоза после хирургического лечения составляет 15-21% — через 1-2 года, 36 – 47% — через 5 лет и 50-55% — через 5- 7лет [10]. По результатам данных нашего исследования временный интервал от последнего оперативного лечения до настоящей госпитализации в основном (40%) составил от 3 до 5 лет.

В.А. Борисова и соавт. (2018) в своём когортном исследовании отмечают, что своевременное назначение гормональных препаратов (аГнРГ или диеногеста 2 мг) на послеоперационном этапе ассоциировано с минимальным количеством или полным отсутствием рецидивов НГЭ [15]. А. Yamanaka Elvira Brătîlă (2017) в своём исследовании выявил низкий процент (5,0%) рецидивирование эндометриоза у пациенток с ГИЭ, получавшие послеоперационное гормональное лечение [16]. В нашем исследовании при анализе приёма гормональных препаратов большинство пациенток с эндометриозом (56%) после предыдущих оперативных вмешательств получали гормональную терапию, но даже комбинация хирургического лечения с последующей медикаментозной терапией недостаточно влияет на рост резидуальных (остаточных) эндометриоидных имплантов. Кроме этого, 54% пациенток с ГИЭ без предшествующих операций в анамнезе получали гормональную терапию с целью профилактики прогрессирования заболевания (эмпирическая терапия).

Диагностическим критерием эндометриоза является определение молекулярных маркёров, среди которых наиболее распространёнными в клинической практике являются повышение уровня онкомаркёров СА-125 и СА 19-9. Hirsch и соавт. (2016) утверждают, что уровень СА-125, составляющий больше 30 Ед/мл, является «высокопрогнозирующим фактором эндометриоза» у пациентов с симптомами боли и/или бесплодием [17]. По результатам проведенного нами Рос - анализа чувствительность и специфичность метода составила 71% и 80%. Полученные нами результаты наиболее согласуются с данными Dunselman G.A. и соавт. (2014), которые в своём метаанализе пришли к выводу, что эндометриоз может присутствовать, несмотря на нормальный уровень СА-125 (менее 35 МЕ / мл) [18].

Также было проведено оценка предоперационного уровня СА 19-9, являющийся индикатором степени тяжести эндометриоза. Как утверждают Fiala L и соавт. (2018) признаки, симптомы и маркеры эндометриоза плохо коррелируют со степенью тяжести заболевания [19]. В отличие от этого, в нашем исследовании предоперационный уровень СА-125 и СА 19-9 повышался по мере степени поражения эндометриозом. Кроме того, у 50% пациенток с поражением кишки был отмечен уровень свыше >35 Ед/мл, тогда как данный показатель отсутствовал у женщин с ПЭ и РЦЭ. Точно такая же динамика повышения наблюдалась и в уровнях СА 19-9, где медиана СА 19-9 у пациенток с КРЭ составила 12,0 Ед/мл, что было значимо выше по сравнению с уровнем у женщин с ПЭ (12,0 Ед/мл против 7,7 Ед/мл, при  $p=0,0162$ ). Полученные данные согласуются с результатами исследований E.Somigliana (2004), которые утверждают, что уровень СА19-9 является полезным маркером для определения степени тяжести эндометриоза [20].

**Вывод.** Все вышеизложенное показывает немалое клиническое значение онкомаркёров при эндометриозе, однако при этом сохраняется потребность в разработке неинвазивного теста для пациентов с эндометриозом. Точно так же в настоящее время не существует удовлетворительной терапии для всех пациентов с эндометриозом.

### Литература

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент медицинской помощи детям и службы родовспоможения. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы в Российской Федерации в 2018г. Москва 2019г.
2. Pedro Acién, Irene Velasco Endometriosis: A Disease That Remains Enigmatic. ISRN Obstet Gynecol. 2013; 2013: 242149.
3. Адамян Л.В. Эндометриозы / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков. – М.: Медицина, 1998. – 317 с.
4. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment // Nat. Rev. Endocrinol. 2014;10:261–275.
5. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ Эндометриоз. 2020; с. 14.
6. Адамян Л.В. Генитальный эндометриоз: дискуссионные вопросы и альтернативные подходы к диагностике и лечению / Л.В. Адамян, Е.Л. Яроцкая // Журнал акушерства и женских болезней. – 2002. – № 3. – С. 103-111.
7. Athanasios Protopapas\*, Themistoklis Grigoriadis and Stavros Athanasiou. Total Laparoscopic Hysterectomy in Patients with Deep Infiltrative Endometriosis: How Different is it, or should be, from the Standard Procedure? Clinics in Surgery - Gynecological Surgery; 2018; 3.
8. Ceccaroni M, Roviglione G, Mautone D, Clarizia R. Anatomical landmarks in deep endometriosis surgery In: Minimally Invasive Gynecology. Springer, 2018, 45–59.
9. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Дурнова А.О и др. Комбинированная терапия распространенных форм генитального эндометриоза с применением ингибиторов ароматазы. // Журнал акушерства и женских болезней, 2013; 62(1): 64-70. doi: 10.17816/JOWD62164-70.
10. Т.С. Качалина, А.Н. Зиновьев, М.Е. Зяблова, Рецидивы эндометриоидных кист: факторы риска и профилактика // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология №1 (14)

11. Pedro Ación, Irene Velasco Endometriosis: A Disease That Remains Enigmatic. *ISRN Obstet Gynecol.* 2013; 2013: 242149.
12. Selçuk I, Bozdağ G. Recurrence of endometriosis; risk factors, mechanisms and biomarkers; review of the literature. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2013; 14(2):98-103.
13. Meuleman C, Tomassetti C, D'Hoore A et al. Surgical treatment of deeply infiltrating endometriosis with colorectal involvement. *Hum Reprod Update.* 2011 May-Jun; 17(3):311-26.
14. Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update.* 2009 Jul-Aug; 15(4):441-61.
15. Борисова А.В., Козаченко А.В., Франкевич В.Е. и др. Факторы риска развития рецидива наружного генитального эндометриоза после оперативного лечения: проспективное когортное исследование. *Медицинский Совет.* 2018;(7):32-38. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-7-32-38>.
16. Akiyoshi Yamanaka, Tomonori Hada, Tsuyoshi Matsumoto et al. Effect of dienogest on pain and ovarian endometrioma occurrence after laparoscopic resection of uterosacral ligaments with deep infiltrating endometriosis//*European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, V. 216, 2017, С. 51-55, ISSN 0301-2115, <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.07.014>.
17. Martin Hirschab James M.N. Duffyc Christine S. Deguarad Colin et al. Diagnostic accuracy of Cancer Antigen 125 (CA125) for endometriosis in symptomatic women: A multi-center study//*European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. Vol. 210. 2017,3, Pages 102-107.
18. Dunselman G. A. J. et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis //*Human reproduction*. – 2014. – Т. 29. – №. 3. – С. 400-412.
19. Fiala L, Bob P, Raboch J. Oncological markers CA-125, CA 19-9 and endometriosis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Dec; 97(51): e13759.
20. E.Somigliana, P.Vigano, A.S.Tirelli et al. 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. *Human Reproduction* Vol.19, No.8 pp. 1871–1876, 2004.