

А.В. БОРИСОВА, А.В. КОЗАЧЕНКО, д.м.н., профессор РАН, В.Е. ФРАНКЕВИЧ, к.ф.-м.н., В.В. ЧАГОВЕЦ, к.ф.-м.н., А.С. КОНОНИХИН, к.ф.-м.н., Н.Л. СТАРОДУБЦЕВА, к.б.н., Е.А. КОГАН, д.м.н., профессор, Л.В. АДАМЯН, д.м.н., профессор, академик РАН
Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова
Минздрава России

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВА НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ: ПРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Цели исследования: совершенствование ранней неинвазивной диагностики наружного генитального эндометриоза (НГЭ) с использованием метода масс-спектрометрии, а также определение факторов риска развития его рецидива после оперативного лечения. **Материал и методы:** в проспективное когортное исследование было включено 100 пациенток с НГЭ, которым проводилось оперативное лечение в период с 2014 по 2016 г. Диагноз НГЭ был выставлен на основании лечебно-диагностической лапароскопии и окончательно подтвержден гистологически. У всех больных проводился забор крови до и после оперативного лечения для выявления рецидива эндометриоза методом прямой масс-спектрометрии. **Результаты:** рецидив НГЭ был диагностирован у 22% пациенток через 18–36 мес. после операции. Высокая частота рецидивов НГЭ наблюдалась в группе больных, не получивших послеоперационную гормональную терапию. Наибольшую эффективность для профилактики рецидивов НГЭ показала гормональная терапия диеногестом 2 мг в течение 6–9 мес., а также гозерелином 3,6 мг в течение 3–6 мес. Значимыми факторами, свидетельствующими о высокой вероятности наступления рецидива НГЭ после хирургического лечения, являются: интенсивная ациклическая тазовая боль; наличие оперативных вмешательств по поводу НГЭ в анамнезе; бесплодие; стимуляция овуляции гормональными препаратами в рамках проведения программы ВРТ; III–IV степень распространения заболевания; выраженный спаечный процесс в малом тазу; инфильтративные формы эндометриоза; большие размеры эндометриоидных кист; двустороннее поражение яичников. Выявленная панель липидов в плазме крови больных эндометриозом, состоящая из фосфатидилхолинов, фосфоэтанолламинов, диглицерида и сфингомиелина, позволяет проводить раннюю неинвазивную диагностику рецидивов данного заболевания методом масс-спектрометрии (чувствительность метода составила 93%, специфичность – 95%). **Заключение:** Частота возникновения рецидива НГЭ после оперативного лечения в течение 3 лет наблюдения составила 22%, а его возникновению способствовали факторы, выявленные в результате анализа клиничко-анамнестических и эндоскопических данных. Масс-спектрометрический анализ показал высокую диагностическую точность как для диагностики НГЭ на предоперационном этапе, так и его рецидива по определению липидного профиля в крови. Своевременное назначение аГнРГ или диеногеста 2 мг на послеоперационном этапе ассоциировано с минимальным количеством или полным отсутствием рецидивов НГЭ. Назначение КОК не продемонстрировало эффективности в отношении профилактики рецидива НГЭ, в связи с чем КОК не могут быть рекомендованы в качестве профилактического средства, а исключительно с контрацептивной целью.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, рецидив, факторы риска, диеногест, масс-спектрометрия.

A.V. BORISOVA, A.V. KOZACHENKO, MD, Prof. of RAS, V.E. FRANKEVICH, PhD in physics and mathematics, V.V. CHAGOVETS, PhD in physics and mathematics, A.S. KONONKHIN, PhD in physics and mathematics, N.L. STARODUBTSEVA, PhD in biology, E.A. KOGAN, MD, Prof., L.V. ADAMYAN, MD, Prof., Acad. of RAS

V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow
RISK FACTORS FOR RECURRENCE OF EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS AFTER SURGICAL TREATMENT: PROSPECTIVE COHORTANT STUDY
Objectives of the study: improve early non-invasive diagnosis of external genital endometriosis (EGE) using the mass spectrometry method, and determine the risk factors for recurrence of EGE after surgical treatment.

Material and methods: a prospective cohort study included 100 patients with EGE who underwent surgical treatment during the 2014 to 2016 period. The EGE diagnosis was made on the basis of diagnostic and therapeutic laparoscopic findings and finally confirmed at histological exam. All patients underwent blood sampling before and after surgical treatment to detect recurrence of endometriosis using direct mass spectrometry method. **Results:** recurrences of EGE were diagnosed in 22% of patients at 18–36 months postoperatively. High incidence of recurrent EGE was reported in the group of patients who did not receive post-surgical hormonal therapy. The hormone therapy with dienogest 2 mg for 6–9 months, as well as with goserelin 3.6 mg for 3–6 months showed the greatest efficacy for the prevention of recurrent EGE. Significant predictive factors of recurrence after surgical treatment for EGE include intensive acyclic pelvic pain; presence of surgical interventions for the history of EGE; infertility; stimulation of ovulation with hormonal drugs as part of the Assisted Reproductive Technologies Program; degree 3–4 disease spread; pronounced adhesions of the small pelvis; infiltrative forms of endometriosis; endometrioid cysts of large size; bilateral ovarian lesions. The plasma lipid profile including determination of phosphatidylcholines, phosphoethanolamines, diglyceride and sphingomyelin in the patients with endometriosis provides an approach for noninvasive early diagnosis of recurrence of this disease by mass spectrometry (sensitivity 93%, specificity 95%). **Conclusion:** This study developed an individual comprehensive approach to the prevention of recurrent EGE, including surgical treatment, hormonal therapy and diagnosis of the disease at an early stage of development. Timely administration of a-GnRH or dienogest 2 mg at the post-surgery stage is associated with a minimal or total absence of recurrent EGE. The administration of COCs showed no efficacy in preventing the recurrence of EGE, and therefore COCs cannot be recommended as a prophylactic drug, but exclusively for contraceptive use.

Keywords: external genital endometriosis, recurrence, risk factors, dienogest, mass spectrometry.

ВВЕДЕНИЕ

История изучения эндометриоза началась больше 150 лет назад, однако по сей день сущность заболевания изучена недостаточно, назначение гормональной терапии зачастую не обеспечивает длительного лечебного эффекта, а одной из основных нерешенных проблем остается возникновение рецидива болезни [1].

Во всем мире наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) диагностируют с большим запозданием. При этом первые симптомы заболевания (хроническая тазовая боль, дисменорея) появляются в раннем возрасте: до 20 лет – у 38% больных, в 20–24 года – у 21% больных [2]. Согласно данным Всемирного общества по эндометриозу (World Endometriosis Society), в среднем НГЭ диагностируется спустя 6,7 года после появления первых симптомов заболевания, а в России – лишь через 7–12 лет [3].

В настоящее время единственным способом достоверного подтверждения диагноза и установления степени распространения НГЭ является хирургическое вмешательство [4]. Отсутствие надежных высокоспецифичных биомаркеров эндометриоза затрудняет постановку диагноза и отдаляет сроки проведения его лечения [3]. В связи с этим ведущую роль в изучении НГЭ приобретают маркеры для неинвазивной диагностики, анализ которых может дать более полную картину о степени распространенности заболевания и своевременно решить вопрос о необходимости хирургического лечения (особенно повторного) [2].

Процент рецидива НГЭ сильно варьирует в различных исследованиях и колеблется от 6 до 67% [5]. В среднем каждая вторая женщина после хирургического лечения повторно подвергается операции [4]. Вероятность повторных эпизодов эндометриоза очень высока: через 1–2 года заболевание развивается вновь у 21% пациенток, через 5 лет – почти у 47%, а после 5 лет – более чем у 55% больных [5]. При этом 41% пациенток, прооперированных по поводу ассоциированного с эндометриозом бесплодия, впоследствии не могут забеременеть [6]. По данным Л.В. Адамян и соавт., без последующей гормональной терапии в течение 1 года заболевание рецидивирует у 55% женщин, а с каждым последующим годом эпизод эндометриоза повторяется у 10% больных [2]. Существует большое количество работ, посвященных вопросам профилактики рецидива НГЭ, но единственного подхода, который был бы идеальным для всех пациенток, не существует. Выбор тактики ведения таких пациенток после оперативного лечения должен базироваться на индивидуальном подходе в зависимости от степени тяжести заболевания, распространенности эндометриозидного процесса, клинической симптоматики, возраста пациентки, ее репродуктивных планов.

Развитие метаболомных технологий, в т. ч. применяемых в липидомике и основанных на применении масс-спектрометрии, привело к появлению новых методов, позволяющих быстро и с высокой точностью исследовать молекулярный состав любого биологического образца [7]. Вследствие участия липидов в энергетических, струк-

турных, биохимических и регуляторных реакциях в организме человека липидом рассматривается как привлекательный объект исследования с целью обнаружения как потенциальных биомаркеров, так и паттернов в липидной панели, которые специфичны для тех или иных заболеваний [8]. Недавно группой наших исследователей было проведено сравнительное липидное исследование методом масс-спектрометрии плазмы крови и перитонеальной жидкости больных НГЭ по сравнению с таковыми женщин контрольной группы [9]. Как выяснилось, в плазме крови и перитонеальной жидкости больных НГЭ имеется нарушение метаболизма ряда глицерофосфолипидов, сфинголипидов и глицеролипидов, уровни которых существенно отличаются в данных биологических жидкостях женщин контрольной группы (чувствительность метода для плазмы крови составила 93%, специфичность – 95%; для перитонеальной жидкости чувствительность – 90%, специфичность – 95%). В связи с вышеизложенным нам представилось целесообразным изучить информативность метода масс-спектрометрии для выявления рецидивов НГЭ.

Цели исследования: совершенствование ранней неинвазивной диагностики НГЭ с использованием метода масс-спектрометрии, а также определение факторов риска развития его рецидива после оперативного лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика больных

В данное исследование включено 100 пациенток, которые подверглись хирургическому лечению по поводу НГЭ в отделении оперативной гинекологии НИИЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ РФ в период с 2014 по 2016 г. После хирургического лечения за этими женщинами осуществлялось диспансерное наблюдение в течение 3 лет с интервалом 6 мес. Рецидив эндометриоза был установлен с помощью клинико-инструментальных методов обследования во время повторной лапароскопии и подтвержден гистологически. Все пациентки с НГЭ были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия рецидива заболевания.

Для углубленного изучения анамнеза были подробно изучены жалобы пациенток, данные о соматических заболеваниях, сведения о наследственной патологии, ранее проведенных лечебных и диагностических манипуляциях, оперативных вмешательствах. Оценивалась репродуктивная функция пациенток исходя из данных о паритете, течении предыдущих беременностей и родов, наличии и длительности бесплодия. Тщательно собрана информация о гормональной терапии, проводившейся до и после операции.

В ходе лапароскопической операции устанавливались локализация и размер эндометриозидных гетеротопий, степень распространения заболевания, выраженность спаечного процесса, состояние диафрагмы, печени и кишечника. Стадию НГЭ определяли, используя классификацию Американского общества репродуктивной медицины (бывш. Американское общество фертильности)

(г-ASRM) 1996 г. пересмотра. Эндоскопические операции выполняли по стандартной методике с использованием аппаратуры фирмы Karl Storz (Германия). При наличии спаечного процесса всем больным было проведено полное разделение спаек. При выполнении цистэктомии выполнен разрез на корковом слое яичника, после чего капсула кисты отделялась от нормальной ткани яичника. Перитонеальные эндометриоидные имплантаты с инфильтративным ростом иссечены с помощью механических ножниц, а мелкие очаги эндометриоза (менее 0,5 см) ликвидированы с помощью биполярного коагулятора.

Каждые 6 мес. после операции в течение 3 лет данным пациенткам проводилось гинекологическое и инструментальное обследование. Увеличение размеров матки во вторую фазу менструального цикла, пальпация опухолевидных образований тугоэластической консистенции в области придатков, болезненность при пальпации крестцово-маточных связок, болезненных инфильтратов позади шейки матки позволили заподозрить НГЭ различной локализации.

Для уточнения рецидива эндометриоза проводились ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и магнитно-резонансная томография (МРТ) по стандартной методике. В случае наличия клинических или инструментальных признаков рецидива НГЭ для подтверждения диагноза всем пациенткам выполнялась повторная лапароскопия с гистологическим исследованием удаленных биоптатов. Основными показаниями для проведения повторной лапароскопии пациенток II группы являлись: эндометриоидные кисты яичников размером более 3 см; глубокий инфильтративный эндометриоз ректовагинальной перегородки в сочетании с бесплодием и диспареунией при отсутствии эффекта от гормональной терапии.

Сбор и подготовка образцов

Образцы плазмы крови были получены у всех 100 обследуемых пациенток. Пункцию периферических вен верхней конечности проводили одноразовым шприцем вместимостью 3 мл. Кровь забирали в вакуумную стерильную пробирку с ЭДТА-натрий (0,5 мл 1,5% раствора на 10 мл крови) и центрифугировали в течение 10 мин при 2500 оборотах для получения плазмы, после чего плазма отбиралась специальной пипеткой, переливалась в стерильную пробирку типа Эппендорф 1 мл и хранилась в морозильной камере при -80° для предотвращения окисления липидов.

Масс-спектрометрическое исследование

Масс-спектрометрический анализ крови проводили методом электрораспылительной ионизации. Полученные масс-спектрометрические пики были проанализированы с помощью метода частичных наименьших квадратов (PLS-DA). Экстракты липидов получали в соответствии с модифицированным методом Фолча [10]. Липиды идентифицировали по точной массе с помощью базы данных Lipid Maps и по характерным тандемным масс-спектрам.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью программ Statistica 9 и IBM SPSS Statistics 22 с соблюдением рекомендаций для медицин-

ских и биологических исследований. Парные взаимосвязи факторов риска рецидива НГЭ между собой и их влияние на зависимые группирующие переменные (исходы) изучались с использованием анализа таблиц сопряженности (критерий χ^2). Ранжирование выделенных предикторов по степени связи с зависимой переменной выполнялось путем вычисления стандартизованных коэффициентов. На основании логистической регрессии выводилось уравнение вероятности возникновения рецидива. Для липидов, вносящих наибольший вклад в разделение между двумя группами, проведен тест Стьюдента для определения статистической значимости различия их уровней.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты клинического и эндоскопического обследования больных НГЭ

Все пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия рецидива заболевания в течение 18–36 мес. наблюдения. Из них I группу составили 78 пациенток с отсутствием рецидива эндометриоза; II группу – 22 пациентки с наличием рецидива эндометриоза по данным гинекологического осмотра, УЗИ (МРТ), подтвержденного с помощью повторной лапароскопии с гистологическим исследованием у 20 пациенток. Остальным 2 пациенткам было решено не проводить повторное оперативное лечение в связи с низким овариальным резервом, и они были направлены на консультацию к репродуктологам.

При изучении времени возникновения рецидивов НГЭ было установлено, что их основное количество наблюдалось в течение первых 2 лет после операции (в 90,9% случаев), а через 3 года – лишь в 9,1% случаев. Все пациентки находились в репродуктивном возрасте (18–42 года). По возрасту пациентки были разделены на следующие группы: до 19 лет, 20–25 лет, 26–30 лет, 31–35 лет, 36–40 лет, выше 41 года. Средний возраст пациенток с НГЭ составил $31 \pm 6,0$ лет. При анализе возрастного показателя выяснилось, что частота рецидивов НГЭ выше в группе женщин 26–30 лет. Из соматических характеристик учитывался индекс массы тела, который колебался от 18,2 до 26,6 кг/м² у пациенток обеих групп. Согласно полученным результатам, у больных эндометриозом как с отсутствием, так и с наличием рецидива заболевания высокий ИМТ встречался редко (в 2% случаев).

Основной жалобой больных эндометриозом являлся болевой синдром. Хроническая тазовая боль (не связанная с менструацией) наблюдалась у 78,0% больных, причем у больных с рецидивом НГЭ данный симптом отмечался достоверно чаще, чем у пациенток без рецидива ($p = 0,01$). Следует отметить, что у пациенток с рецидивом НГЭ до оперативного лечения достоверно чаще наблюдался выраженный болевой синдром с иррадиацией в крестцовую область и нижние конечности ($p = 0,001$).

На отсутствие наступления беременности жаловались 80,0% больных, на невынашивание беременности – 14,0%. Следует отметить, что невынашивание беремен-

ности регистрировалось в 3 раза чаще у пациенток II группы (31,8%) по сравнению с I группой (8,9%), что, скорее всего, является следствием прогрессирования патологического процесса. Первичное бесплодие (49,0%) наблюдалось в 1,5 раза чаще, чем вторичное (31,0%), при этом у пациенток II группы встречалось как первичное (50,0%), так и вторичное бесплодие (40,9%), так же как и у пациенток I группы (50,0% и 27,0% соответственно). Пациентки распределены по длительности бесплодия следующим образом: 1–3 года, 4–6 лет, 7–9 лет. У 41% пациенток обеих групп продолжительность бесплодия колебалась в пределах от 1 до 3 лет. Но в группе пациенток с рецидивом НГЭ продолжительность бесплодия более 7 лет отмечалась значительно чаще (27,3%), чем в группе без рецидива заболевания (11,5%).

Согласно полученным данным, менархе у большинства больных в обеих группах было в 13–14 лет (в среднем $13,0 \pm 0,5$ года). При этом длительность менструального цикла составила от 21 до 42 дней (в среднем $29,0 \pm 2,0$ дня), а продолжительность менструации – от 3 до 12 дней (в среднем $6,0 \pm 1,0$ день). Не было выявлено зависимости между особенностями менструального цикла и наличием рецидива НГЭ, но в группе пациенток с рецидивами эндометриоза чаще (36,4%), чем у больных без последующего рецидива (24,4%), наблюдались обильные менструации.

Беременность после оперативного лечения наступила у 38,0% пациенток I группы, из них у 36,0% закончилась срочными родами. У остальных 2,0% женщин произошел самопроизвольный аборт. Следует отметить, что с помощью ВРТ беременность наступила у 2,0% больных, у 10,0% попытки ЭКО были безуспешными. При этом стимуляция овуляции гормональными препаратами, по всей видимости, являлась важным предиктором возникновения рецидива НГЭ, т. к. в случае наличия безуспешных попыток ЭКО (10 пациенток) рецидив выявлен у всех женщин (45,5% от общего количества больных с рецидивом НГЭ) ($p < 0,05$). Эндометриоз является эстроген-зависимым заболеванием, а препараты для стимуляции овуляции увеличивают концентрацию эстрадиола, чем и объясняется повышенный риск возникновения рецидива у таких больных [11].

Следует отметить, что из 100 женщин 12 не планировали беременность после операции. В то же время наступление беременности после операции и наличие родов достоверно являлись благоприятными прогностическими факторами и предотвращали возникновение рецидива НГЭ ($p < 0,05$). Вследствие повышения уровня прогестерона во время беременности подавляются активация и рост эндометриоидных поражений, а также воспаление, вызываемое эндометриоидными очагами [12]. При этом лапароскопическое иссечение эндометриоидных очагов значительно повышает фертильность у бесплодных женщин [13].

Не выявлено также значительного влияния соматической патологии на частоту заболеваемости НГЭ и прогрессирование патологического процесса, но у пациенток с рецидивом чаще диагностировались гиперпластиче-

ские процессы молочных желез (45,5%), чем у пациенток без рецидива (30,8%). Полученные результаты показали, что женщины с НГЭ должны быть отнесены к группе высокого риска развития дисгормональной патологии молочных желез, что совпадает с позицией многих исследователей, изучающих эту проблему [2, 3, 12]. Высокий процент сочетания указанных заболеваний подтверждает теорию о единстве генеза дисгормональных изменений в органах-мишенях и синхронном развитии в них доброкачественных гиперпластических процессов.

Наиболее часто среди соматической патологии у больных с рецидивом НГЭ встречались заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (в 54,5% случаев), печени и желчевыводящих путей (в 18,1% случаев). Доказано, что слизистая оболочка ЖКТ участвует в синтезе биологически активных веществ, в т. ч. гормонов, поэтому хронические заболевания желудка и кишечника провоцируют нарушение их метаболизма, что в свою очередь ведет к пролиферативным изменениям в органах-мишенях, в т. ч. в яичниках [14]. Патология печени и желчевыводящих путей способствует конъюгации эстрогенов и увеличению в крови уровня свободных эстрогенов. Вследствие этого развивается печеночная гиперэстрогения, которая может стать причиной возникновения дисгормональных гиперпластических процессов в органах репродуктивной системы [14].

У женщин II группы чаще имелись указания на наличие оперативного лечения по поводу НГЭ в анамнезе ($p = 0,003$). Так, из 26 больных, которым уже проводили в прошлом операции по поводу резекции эндометриоидных кист яичников, иссечения перитонеальных очагов эндометриоза, снова возник рецидив заболевания у 11 пациенток (42,3%). При этом чем большее количество операций по поводу НГЭ имелось в анамнезе, тем чаще выявлялся рецидив заболевания ($p < 0,05$). Возможно, это связано с активностью эндометриоидного процесса, а также с нарушением целостности тканей, миграцией и персистенцией эндометриоидных гетеротопий в резецированных участках [15].

Во время эндоскопической операции проводились резекция эндометриоидных кист яичников (в 69% случаев), иссечение эндометриоза крестцово-маточных связок (в 75% случаев), брюшины Дугласового пространства (66%), эндометриоза пузырно-маточной складки (42%), широкой маточной связки (40%) и глубокого инфильтративного эндометриоза ректовагинальной перегородки (28%). Выявлена достоверная прогностическая значимость ($p = 0,002$) больших размеров эндометриоидных кист яичников (> 6 см в диаметре) на риск возникновения рецидива заболевания в последующем, т. к. у пациенток II группы они наблюдались почти в 3 раза чаще (59,1%), чем у пациенток I группы (21,8%). Двусторонняя локализация эндометриоидных кист яичников также показала статистическую значимость ($p = 0,037$) в предикции рецидива заболевания, поскольку у пациенток II группы встречалась в 45,5% случаев, а у пациенток I группы – в 20,5% случаев. Так как все вышеперечисленные критерии свидетельствуют об активности и тяжести течения

эндометриоидного процесса, то, возможно, рецидив заболевания в таких случаях происходит из-за возобновления остаточных *in situ* эндометриотических поражений или клеток, не полностью удаленных в процессе хирургического лечения, с последующим ростом микроскопических имплантатов [15–17].

периоде является одним из самых важных аспектов лечения эндометриоза. Повреждение брюшины во время хирургического вмешательства и локальное воспаление при эндометриозе непосредственно влияют на формирование спаек. Оптимизация хирургического лечения с минимальной травматизацией тканей, использование

Таблица 1. Корреляционно-регрессионный анализ факторов рецидива НГЭ

Показатель	Больные НГЭ без рецидива (n = 78)	Больные НГЭ с рецидивом (n = 22)	χ^2/p
Ациклическая тазовая боль	56 (71,8%)	22 (100,0%)	8/0,01
Иррадиация боли в крестец / нижние конечности	24 (30,8%)	16 (72,7%)	12,6/0,001
Невынашивание беременности	7 (8,9%)	7 (31,8%)	6,3/0,03
Наличие операций по поводу НГЭ в анамнезе	15 (19,2%)	11 (50,0%)	10,45/0,003
Наступление беременности после операции	36 (46,2%)	0 (0,0%)	22,62/0
Наличие безуспешных попыток ЭКО	0 (0,0%)	10 (45,5%)	13/0
Наличие двусторонних эндометриоидных кист яичников	16 (20,5%)	10 (45,5%)	5,5/0,037
Большие размеры эндометриоидных кист яичников (>6 см в диаметре)	17 (21,8%)	13 (59,1%)	11,3/0,002
Наличие эндометриоидных очагов с глубоким инфильтративным ростом	37 (47,4%)	20 (90,9%)	13,23/0,001
III–IV степень распространения НГЭ	32 (41,0%)	18 (8,8%)	11,4/0,002
III–IV степень выраженности спаечного процесса в малом тазу	15 (19,2%)	17 (77,3%)	26,5/0

Достоверно значимым предиктором рецидива НГЭ ($p = 0,001$) также оказалось наличие глубокого инфильтративного эндометриоза (90,9% больных с рецидивом НГЭ). До сих пор остается неясным, лимфатическое поражение при эндометриозе – это результат инвазивного процесса или регионального лимфатического оттока от эндометриоидных повреждений. Однако в литературе имеются доказательства того, что глубокий инфильтративный эндометриоз может иметь признаки злокачественного процесса, а также вследствие лимфоваскулярной инвазии может происходить перенос эндометриоидных клеток в экстрагенитальные органы [18]. Радикальность удаления глубокого инфильтративного эндометриоза во время оперативного лечения значительно улучшает фертильность у таких больных и достоверно снижает риск возврата заболевания [19].

Выраженность спаечного процесса также влияла на частоту возникновения рецидивов. Отмечено, что в группе женщин с III–IV степенью распространения спаечного процесса согласно классификации Американского общества репродуктивной медицины 1996 г. (32 больных), рецидив НГЭ диагностировался у 77,3% больных ($n = 17$) ($p < 0,05$). Помимо боли, анатомических искажений и хирургических осложнений спаечный процесс, по данным ряда авторов, может также играть роль в развитии эндометриоидных кист яичников и глубокого инфильтративного эндометриоза [16, 18, 20]. Таким образом, профилактика образования спаек в послеоперационном

барьерных агентов, хороший гемостаз с минимальной кровопотерей и обильным орошением малого таза физиологическим раствором во время хирургического лечения могут свести к минимуму образование спаечного процесса и, соответственно, снизить риск развития рецидива НГЭ.

В таблице 1 представлены результаты логистического регрессионного анализа значимых диагностических коэффициентов в предикции рецидива НГЭ (табл. 1).

Наибольшая частота рецидивов НГЭ наблюдалась в группе больных, не получивших послеоперационную противорецидивную гормональную терапию (в 72,8% случаев). Из 100 обследованных женщин 35,0% получали гозерелин 3,6 мг (3–6 мес.), 26,0% – диенгест 2 мг (6–9 мес.), 11,0% – низкодозированные монофазные комбинированные оральные контрацептивы (КОК) в непрерывном режиме (3–6–9 мес.), 4% – гозерелин 3,6 мг (3 мес.) с последующим назначением диенгеста 2 мг (6 мес.), 2% – диенгест 2 мг (6–9 мес.) в комбинации с КОК (3–9 мес.). Послеоперационный прием низкодозированных КОК (независимо от длительности использования) не оказал влияния на долгосрочное отсутствие рецидива НГЭ, т. к. он возник у 22,7% пациенток после отмены препаратов даже при I–II стадии заболевания. Монотерапия гозерелином показала хорошую эффективность для профилактики рецидива НГЭ ($p = 0,002$), в т. ч. при тяжелых и инфильтративных формах эндометриоза, т. к. рецидив в этом случае возник лишь

у 1 больной (4,5%). При монотерапии диеногестом (II–III стадия заболевания), а также при комбинированном назначении диеногеста с агнРГ и КОК случаи рецидива НГЭ зарегистрированы не были ($p < 0,05$) (табл. 2). Таким образом, при III–IV стадиях НГЭ назначение гозерелина 3,6 мг (на 3–6 мес.) или диеногеста 2 мг (на 6–9 мес.) следует рассматривать в качестве терапии первой линии. КОК неэффективны для профилактики рецидивов НГЭ, поэтому данную группу препаратов следует назначать только с контрацептивной целью. При I–II стадиях НГЭ и желании пациентки отложить беременность приоритетным является назначение диеногеста 2 мг на 6–9 мес.

Таблица 2. Эффективность различных видов гормональной терапии для профилактики рецидива НГЭ

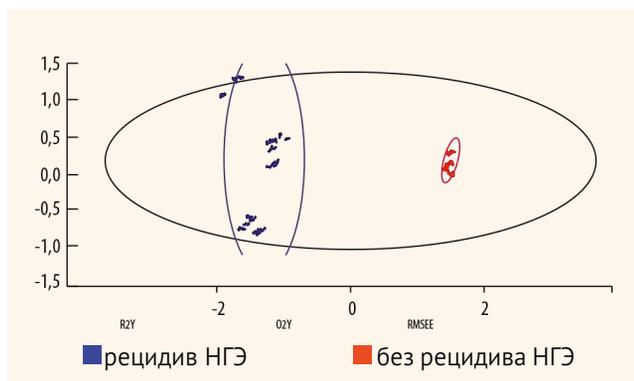
Противорецидивная терапия	Рецидив НГЭ, %
Не применялась	72,8
Диеногест 2 мг	0,0
агнРГ (гозерелин)	4,5
КОК	22,7
Диеногест + агнРГ	0,0
Диеногест + КОК	0,0

Информативность метода масс-спектрометрии в выявлении рецидива НГЭ

В результате масс-спектрометрического анализа было зарегистрировано несколько сотен масс-спектрометрических пиков, наиболее важные из которых соответствовали липидам различных классов, обнаруженным на дооперационном этапе в плазме крови и перитонеальной жидкости больных НГЭ: фосфатидилхолины, фосфатидилэтаноламины, сфингомиелин и диглицериды.

С помощью метода PLS-DA было выявлено, что образцы плазмы крови пациенток с рецидивом ($n = 22$) и без рецидива НГЭ ($n = 78$) хорошо разделяются и группируются (рис. 1).

Рисунок 1. PLS-DA анализ MC-показателей образцов плазмы крови пациенток с рецидивом НГЭ и без рецидива НГЭ (чувствительность метода для выявления рецидива НГЭ составила 93%, специфичность – 95%)



Идентифицированная липидная модель образцов плазмы крови у пациенток с рецидивом НГЭ оказалась такой же, как и на дооперационном этапе [9], и состояла из 13 следующих липидных пиков: фосфатидилхолины (PC 36:2, PC 36:4, PC 36:5, PC 38:5, PC 38:6, PC 38:7, PC 40:9), лизофосфатидилхолины (LPC 16:0, LPC 20:5), фосфоэтаноламины (PE O-20:0, PE O-34:1), диглицерид (DG 40:5) и сфингомиелин SM (34:1). Проведен тест Стьюдента для оценки достоверности каждого из идентифицированных методом PLS-DA липидов в образцах плазмы крови пациенток с и без рецидива НГЭ. Как показано в нижеприведенных таблицах, p -значение для всех приведенных липидов оказалось статистически значимым ($p \leq 0,05$) (табл. 3).

Таблица 3. Сравнение уровней липидов в плазме крови у больных НГЭ и контрольной группы с результатами теста Стьюдента

Виды липидов	Уровни липидов (у. е.*)		p-значение
	Больные без рецидива НГЭ	Больные с рецидивом НГЭ	
LPC 16:0	0,27 ± 0,03	0,24 ± 0,01	0,011
PE O-20:0	0,21 ± 0,01	0,23 ± 0,01	0,05
LPC 20:5	0,08 ± 0,0	0,1 ± 0,0	0,0
DG 40:5	0,02 ± 0	0,01 ± 0,0	0,0
SM 34:1	0,32 ± 0,01	0,26 ± 0,01	0,0
PE O-34:1	0,14 ± 0,0	0,11 ± 0,0	0,0
PC 36:5	0,81 ± 0,06	0,91 ± 0,02	0,03
PC 36:4	0,83 ± 0,06	0,77 ± 0,01	0,05
PC 36:2	0,58 ± 0,03	0,63 ± 0,01	0,02
PC 38:7	0,28 ± 0,03	0,26 ± 0,01	0,04
PC 38:6	0,4 ± 0,02	0,44 ± 0,01	0,033
PC 38:5	0,42 ± 0,01	0,47 ± 0,01	0,004
PC 40:9	0,12 ± 0,01	0,15 ± 0,01	0,006

* условная единица

Таким образом, масс-спектрометрический анализ показал высокую диагностическую точность как для диагностики НГЭ на предоперационном этапе, так и для выявления его рецидива по определению липидного профиля в крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования было выявлено, что частота возникновения рецидива НГЭ после оперативного лечения в течение 3 лет наблюдения составила 22%, а его возникновению способствовали факторы, выявленные в результате анализа клинико-анамнестических и эндоскопических данных: интенсивная ациклическая тазовая боль; наличие оперативных вмешательств по поводу НГЭ в анамнезе; бесплодие; стимуляция овуляции гормональными препаратами в рамках проведения программы ВРТ; III–IV

степень распространения заболевания; выраженный спаечный процесс в малом тазу; инфильтративные формы эндометриоза; большие размеры эндометриоидных кист; двустороннее поражение яичников.

Масс-спектрометрический анализ показал высокую диагностическую точность как для диагностики НГЭ на предоперационном этапе, так и для выявления его рецидива по определению липидного профиля в крови.

Поскольку назначение гормональной терапии на послеоперационном этапе существенно влияло

на частоту рецидивов, можно заключить, что назначение гозерелина 3,6 мг (на 3–6 мес.) или диеногеста 2 мг (на 6–9 мес.) следует рассматривать в качестве терапии первой линии. КОК неэффективны для профилактики рецидивов НГЭ, поэтому данную группу препаратов следует назначать только с контрацептивной целью.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Адамян Л.В., Логинова О.Н., Сонова М.М. Оптимизация лечения наружного генитального эндометриоза с использованием антиоксидантных средств. *Медицинские и фармацевтические науки*, 2012, 4: 74-76./ Adamyan LV, Loginova ON, Sonova MM. Optimization of external genital endometriosis treatment using antioxidant agents. *Meditinskije i Farmatsevticheskie Nauki*, 2012, 4: 74-76.
- Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Аполихина И.А., Беженарь В.Ф., Геворкян М.А., Гус А.И. и др. Эндометриоз: диагностика, лечение, реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных, 2013: 2-9. /Adamyan LV, Andreeva EN, Apolikhina IA, Bezhenar VF, Gevorkyan MA, Gus AI, et al. Endometriosis: diagnosis, treatment, rehabilitation. Federal clinical guidelines for managing patients, 2013: 2-9.
- Шестакова И.Г., Ипастова И.Д. Эндометриоз: новый консенсус – новые решения. *Status Praesens*, 2014, с. 16. /Shestakova IG, Ipastova ID. Endometriosis: a new consensus - new solutions. *Status Praesens*, 2014, p. 16.
- Адамян А.В., Гарданова Ж.Р., Яроцкая Е.Л., Овакимян А.С., Козаченко И.Ф. Особенности болевого синдрома, психоэмоционального состояния и качества жизни женщин с наружным генитальным эндометриозом. *Проблемы репродукции*, 2016, 3: 77-83. /Adamyan AV, Gardanova ZhR, Yarotskaya EL, Ovakimyan AS, Kozachenko IF. The specific features of pain syndrome, psychoemotional condition and quality of life in women with external genital endometriosis. *Problemy Reproduktsii*, 2016, 3: 77-83.
- Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum. Reprod.*, 2009, 15(4): 441-461.
- Porpora MG, Pallante D, Ferro A, Crisafi B, Bellati F, Benedetti Panici P. Pain and ovarian endometrioma recurrence after laparoscopic treatment of endometriosis: a long-term prospective study. *Fertil Steril*, 2010, 93: 716-721.
- Лохов П.Г., Лисица А.В., Арчаков А.И. Метаболомный анализ крови: назначение, реабилитация, интерпретация данных. *Биомедицинская химия*, 2017, 3: 232-240. Lokhov PG, Lisitsa AV, Archakov AI. Blood metabolomics analysis: appointment, rehabilitation, interpretation of data. *Biomeditsinskaya Khimiya*, 2017, 3: 232-240.
- Лисица А.В., Пономаренко Е.А., Лохов П.Г., Арчаков А.И. Постгеномная медицина: альтернатива биомаркерам. *Вестник Российской академии медицинских наук*, 2016, 3: 255-260. /Lisitsa AV, Ponomarenko EA, Lokhov PG, Archakov AI. Post-genomic medicine: an alternative to biomarkers. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*, 2016, 3: 255-260.
- Борисова А.В., Чаговец В.В., Козаченко А.В., Стародубцева Н.Л., Кононихин А.С. и др. Сравнительный анализ липидного состава перитонеальной жидкости и плазмы крови у пациенток с наружным генитальным эндометриозом и миомой матки. *Акушерство и гинекология*, 2016, 9: 101-108. /Borisova AV, Chagovets VV, Kozachenko AV, Starodubtseva NL, Kononikhin AS. Comparative analysis of lipid composition of peritoneal fluid and blood plasma in patients with external genital endometriosis and uterine myoma. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2016, 9: 101-108.
- Folch J, Lees M, Sloane Stanley GH. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J Biol Chem*, 1957, 226(1): 497-509.
- Cirpan T, Akman L, Yucebilgin MS, Terek MC, Kazandi M. Reproductive outcome after surgical treatment of endometriosis – retrospective analytical study. *Ginekol Pol*, 2013, 84(12): 1041-1044.
- Koga K, Takemura Y, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y et al. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Hum Reprod*, 2006, 21: 2171-2174.
- Abbott JA, Hawe J, Clayton RD, Garry R. The effects and effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis: a prospective study with 2-5 year follow-up. *Hum Reprod*, 2003, 18(9): 1922-1927.
- Пересада О.А. Эндометриоз: диагностические, клинические, онкологические и лечебные аспекты. *Медицинские новости*, 2009, 14: 15-26./ Peresada OA. Endometriosis: diagnostic, clinical, oncological and therapeutic aspects. *Meditinskije Novosti*, 2009, 14: 15-26.
- Liu X, Yuan L, Shen F, Zhu Z, Jiang H, Guo SW. Patterns of and risk factors for recurrence in women with ovarian endometriomas. *Obstet Gynecol*, 2007, 109: 1411-1420.
- Exacoustos C, Zupi E, Amadio A, Amoroso C, Szabolcs B. Recurrence of endometriomas after laparoscopic removal: sonographic and clinical follow-up and indication for second surgery. *J Minim Invasive Gynecol*, 2006, 13: 281-288.
- Lee DY, Kim HJ, Yoon BK, Choi D. Factors associated with the laterality of recurrent endometriomas after conservative surgery. *Gynecol Endocrinol*, 2013, 29: 978-981.
- Donnez J, Jadoul P, Colette S, Luycx M, Squifflet J. Deep rectovaginal endometriotic nodules: perioperative complications from a series of 3,298 patients operated on by the shaving technique. *Gynecol. Surg.*, 2013, 10: 31-40.
- Чернуха Г.Е., Ильина Л.М., Адамян Л.В., Павлович С.В. Глубокий инфильтративный эндометриоз: послеоперационные рецидивы и возможные пути их профилактики. *Акушерство и гинекология*, 2015, 8: 39-46./ Chernusha GE, Ilina LM, Adamyan LV, Pavlovich SV. Deep infiltrating endometriosis: postoperative recurrence and strategies in the prevention. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2015, 8: 39-46.
- Yun BH, Jeon YE, Chon SJ, Park JH, Seo SK et al. The Prognostic Value of Individual Adhesion Scores from the Revised American Fertility Society Classification System for Recurrent Endometriosis. *Yonsei Med J*, 2015, 56(4): 1079-1086.