

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

*Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису*

ОРЛОВА ЮЛІЯ АНДРІЇВНА

УДК 618.14–002–071–085

**ДИСЕРТАЦІЯ
ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВПЛИВУ ЗАПАЛЬНОГО
ПРОЦЕСУ НА ПЕРЕБІГ ЕНДОМЕТРІОЇДНОЇ ХВОРОБИ**

Спеціальність: 222 – Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на власне джерело

_____Ю.А.Орлова

Науковий керівник: доктор медичних наук,
професор Громова Антоніна Макарівна

Полтава 2022

АНОТАЦІЯ

Орлова Ю.А. **Патогенетичне обґрунтування впливу запального процесу на перебіг ендометріїдної хвороби.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина – Полтавський державний медичний університет МОЗ України, Полтава, 2022.

Дисертаційна робота присвячена визначенню впливу поляризації макрофагів фенотипів M1 та M2, та макрофагального колонієстимулюючого фактору, відомого як колонієстимулюючий фактор 1 (CSF-1), як маркеру хронічного запалення, на патогенез ендометріїдної хвороби (ЕХ) та висвітлені нові діагностичні можливості для вказаної патології.

ЕХ, як захворювання з компонентом асептичного хронічного запалення, сьогодні залишається ваговою проблемою сучасного акушерства та гінекології. Це обумовлено насамперед його поширеністю серед жінок усіх вікових категорій, а також важкими клінічними проявами, що обмежують жінку в різних сферах її життя та самореалізації. Патогенез ЕХ залишає за собою безліч питань. Одна з поширених, але недостатньо вивчених теорій розвитку ЕХ стосується вагової ролі при цій патології саме макрофагів. Питання поляризації макрофагів та її впливу на ЕХ залишається дискутабельним, але більшість наукових дослідників схиляється до превалюючої ролі макрофагів фенотипу M2. CSF-1 є маркером фенотипу макрофагів M2, однак даних про його вплив на патогенез ЕХ у таких жінок на сьогодні не достатньо.

Враховуючи відсутність вичерпної інформації про ланки патогенезу, діагностичні можливості при ЕХ є на сьогодні вкрай обмеженими, оскільки лише використання інвазивних методів підтвердження дозволяє встановити діагноз ЕХ. Контроль за перебігом даної хронічної хвороби неінвазивними методами також потребує доповнення.

В результаті проведеного нами дослідження виявлені предиктори ЕХ, якими виявились: психологічне перенавантаження (ВШ 3,05; 95% ДІ [1,19–7,83],

$p=0,03$), 0(I) група крові (ВШ 3,33; 95% ДІ [1,09–10,16], $p=0,029$), перенесений сальпінгофорит (ВШ 2,59; 95% ДІ [1,02–6,59], $p=0,04$) (локалізація перенесеного запального процесу додатків матки корелювала з топікою ураження ЕХ додатків матки в поточному дослідженні ($r=0,78$; $p<0,05$)).

Нами було узагальнено інформацію про больовий синдром та його характеристики під час менструації або перед нею у жінок з ЕХ. При використанні об'єктивного методу оцінки больового синдрому, а саме візуальної аналогової шкали (ВАШ) виявлено, що хоча в обох групах жінок (як з ЕХ так і без ЕХ) кількість жінок з болісними менструаціями була однаковою (72% проти 73,3%; $p=0,89$), однак важкість болю була різною. У жінок, які страждали на ЕХ біль під час та/або напередодні менструації був сильніший у 2,19 разів ($p<0,001$). Окрім сили болю у жінок з ЕХ він був у 2,67 ($p<0,001$) разів довший за кількістю днів менструального циклу. Також у жінок з ЕХ характеристика «сильний біль», що зазначається від 7,5 см до 10 см за ВАШ відмічений в 9,7 разів більше в порівнянні з жінками без ЕХ ($p<0,001$).

В дисертаційній роботі встановлено, що при ЕХ непліддя у жінок зустрічалось в 1,8 разів частіше ($p=0,02$) в порівнянні з жінками без вказаної патології.

Встановлено та доповнено патогенетичні ланцюги ЕХ за участю макрофагів саме фенотипу M2 в перитонеальній рідині, які були присутні в 2 рази більше у таких жінок в порівнянні з жінками без ЕХ ($p=0,03$) та їх вплив на розвиток ЕХ. Вперше виявлено, що саме M2 фенотип макрофагів в перитонеальній рідині впливає на прогресію ступеня важкості ЕХ, а таким чином і на проліферативні процеси при ЕХ, що проявлялось на 42,9% достовірно більшим ($p=0,02$) переважанням M2 фенотипу макрофагів в перитонеальній рідині при 4 стадії важкості ЕХ.

Доведено, що жінки, які страждають на ЕХ мають значне підвищення концентрації CSF-1 у перитонеальній рідині в порівнянні з жінками без ЕХ. Рівень CSF-1 у перитонеальній рідині таких жінок перевищував у 1,2 рази вміст CSF-1 у жінок, в яких не було ЕХ ($p=0,029$), таким чином доведено, що CSF-1

безпосередньо впливає на патогенез ЕХ та може використовуватись для діагностики вказаної патології.

З'ясовано, що окрім впливу на розвиток ЕХ CSF-1 приймає участь у прогресуванні важкості, а тим самим й поширеності злукового процесу органів малого тазу (ЗПОМТ), що проявилось в різниці концентрацій CSF-1 у перитонеальній рідині при різних стадіях ЗПОМТ. Рівень CSF-1 в перитонеальній рідині у жінок з ЕХ був більший при 3 ступені ЗПОМТ в порівнянні з 1 ступенем ЗПОМТ в 1,4 рази ($p=0,02$), та більший при порівнянні між 4 ступенем важкості ЗПОМТ та 1 ступенем ЗПОМТ – в 1,6 рази відповідно ($p=0,013$).

Вперше досліджено рівень CSF-1 в менструальній крові (неінвазивно) до оперативного лікування. Встановлено, що вміст CSF-1 підвищується не тільки у перитонеальній рідині жінок з ЕХ, а й в менструальній крові цих жінок в 1,42 рази ($p<0,001$), в порівнянні з жінками без ЕХ. Доведено можливість використання вмісту CSF-1 у менструальній крові на етапі амбулаторного ведення хворої з метою встановлення діагнозу ендометріюїдної хвороби.

Доведено, що при обраній тактиці хірургічного лікування ЕХ, наступне призначення гормональної та протизапальної терапії в якості лікування (з урахуванням репродуктивних планів жінки) зменшувало больовий синдром під час та/або напередодні менструації, що за ВАШ було меншим у 2,9 разів ($p<0,001$).

Вперше за допомогою визначення концентрації CSF-1 у менструальній крові неінвазивно проведений контроль за перебігом ЕХ, як після оперативного лікування, так й після комбінації оперативного лікування з консервативною гормональною та протизапальною терапією ЕХ. За рівнем CSF-1 визначено, що отримання послідууючої гормональної та протизапальної терапії після хірургічного лікування ЕХ призводить до стабілізації хвороби за рахунок зменшення рівня CSF-1 в менструальній крові в 1,4 рази ($p=0,02$) в порівнянні з тими, хто відмовився від її прийому.

Використання ВАШ дає можливість оцінити об'єктивно больовий синдром під час та/або напередодні менструації, а для розуміння обсягу крововтрати під

час менструації у жінок з ЕХ необхідним є застосування піктограми самооцінки обсягу крововтрати під час менструації.

Обґрунтована та впроваджена діагностична можливість використання визначення рівнів CSF-1 у перитонеальній рідині жінок з ЕХ при хірургічній тактиці лікування хвороби ще до результатів гістологічного підтвердження, а також використання визначення CSF-1 у менструальній крові в якості її маркера (неінвазивний забір матеріалу) при амбулаторному веденні хворої та в якості контролю за лікуванням та перебігом ЕХ.

Ключові слова: ендометріодна хвороба, макрофагальний колонієстимулюючий фактор росту, макрофаги фенотипу M1, макрофаги фенотипу M2, злуковий процес органів малого тазу, передопераційна діагностика, ендометріоз, профілактика невиношування, непліддя, індуцибельна NO-синтаза, аргіназа, гормональна терапія, проліферативний ендометрій, ожиріння.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Орлова ЮА. До питання патогенезу деяких прозапальних та імунологічних ланок ендометріодної хвороби (огляд літератури). Вісник проблем біології і медицини. 2019; 4 (1): 38–43. *(Аспіранткою проведений пошук літературних джерел, їх аналіз та узагальнення з приводу ендометріодної хвороби, написання та підготовка статті до друку).*
2. Орлова ЮА, Мартиненко ВБ. Ендометріоз як глобальна багаторівнева проблема, ретроспективна характеристика хворих. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020; 20 (2): 63–69. *(Аспіранткою проведений пошук літературних даних, аналіз, систематизація, статистична обробка даних, написання та підготовка статті до друку).*
3. Орлова ЮА. Порівняльна характеристика (випадок–контроль) жінок з та без ендометріодної хвороби. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник

Української медичної стоматологічної академії. 2021; 21 (3): 93–99. *(Аспіранткою проведені клінічні та лабораторні спостереження, систематизація та узагальнення даних, написання та підготовка статті до друку).*

4. Орлова ЮА, Громова АМ, Акімов ОЄ, Кетова ОМ. Роль типу поляризації макрофагів у патогенезі ендометріюїдної хвороби. Запорожский медицинский журнал. 2021; 23 (5): 644–650. (Web of science). *(Аспіранткою проведений забір матеріалу для дослідження, аналіз, систематизація та узагальнення даних, статистична обробка отриманих результатів, написання та оформлення статті до друку).*
5. Orlova YA, Hromova AM, Kaidashev IP, Shlykova OA, Izmailova OV, Martynenko VB. Pathogenetic role of macrophage colony–stimulating factor (csf–1) in predicting endometrioid disease. Wiadomosci lekarskie. 2021; 74 (8): 1939–1944. (Scopus). *(Аспіранткою проведений відбір матеріалу для дослідження, аналіз та узагальнення даних, статистична обробка отриманих результатів, написання, та оформлення статті до друку).*
6. Орлова ЮА, Громова АМ, Шликова ОА. Динамічне визначення макрофагального колонієстимулюючого фактору (CSF–1) при ендометріюїдній хворобі у менструальній крові на дооперативному етапі та після послідуєчого консервативного лікування. Вісник проблем біології і медицини. 2021; 4 (162): 155–158. *(Аспіранткою проведений забір матеріалу для дослідження, проаналізовано отримані дані, проведено статистичний аналіз отриманих результатів, написання та оформлення статті до друку).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Орлова ЮА. Ретроспективна оцінка деяких клінічних, діагностичних та лікувальних особливостей зовнішнього генітального ендометріозу. Матеріали Всеукраїнської науково–практичної конференції молодих учених: «Медична наука в практику охорони здоров'я»: тези доповідей; 2019; 22 листопада; Полтава. Полтава; 2019. с.35. *(Аспіранткою проведений*

пошук літературних даних, аналіз, систематизація, статистична обробка даних).

8. Орлова ЮА. Характеристика менструальної функції жінок при ендометріоїдній хворобі. Матеріали Всеукраїнської науково–практичної конференції «Медична наука в практику охорони здоров'я»: тези доповідей; 2020; 27 листопада; Полтава. Полтава; 2020. с.23. *(Аспіранткою проведено опитування, аналіз, систематизація та узагальнення даних, статистична обробка отриманих результатів).*
9. Орлова ЮА, Громова АМ, Шликова ОА. Рівень макрофагального колонієстимулюючого фактору росту (CSF–1) в менструальній крові у жінок з ендометріоїдною хворобою, можливості неінвазивної діагностики. Проблеми екології та медицини. Матеріали Всеукраїнської міждисциплінарної науково–практичної конференції з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100–річчя від заснування УМСА)» : тези доповідей; 2021; 9 жовтня; Полтава. Полтава; 2021. 25 (3–4) (додаток). с. 38. *(Аспіранткою проведений забір матеріалу для дослідження, проаналізовано отримані дані, проведений статистичний аналіз отриманих результатів.)*
10. Орлова ЮА. Оцінка больового синдрому при ендометріоїдній хворобі. Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених: тези доповідей; 2021; 12–14 квітня; Тернопіль. Тернопіль, Укрмедкнига; 2021. с. 105. *(Аспіранткою проведено опитування, аналіз, систематизація та узагальнення даних, статистична обробка отриманих результатів).*

SUMMARY

Orlova Yu. A. Pathogenetic substantiation of the impact of the inflammatory process on the course of endometrioid disease. – Qualification research work (manuscript).

Dissertation for a Doctor of Philosophy Degree, Specialty 222 Medicine – Poltava State Medical University, the Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2022.

This dissertation is devoted to determining the impact of M1 and M2 macrophage polarization and macrophage colony-stimulating factor, also known as colony stimulating factor 1 (CSF-1), known as a marker of chronic inflammation, on the pathogenesis of endometrioid disease (ED) as well as highlights new approaches in ED diagnosis.

ED as disease, which includes a component of aseptic chronic inflammation, is remaining as one of the challenging issues in modern obstetrics and gynaecology. This is primarily due to its prevalence among women of all ages, as well as its severe clinical manifestations restricting a normal life of women in various spheres. The ED pathogenesis leaves many questions unanswered. One of the most widespread, but insufficiently studied theories about the development of ED is the assumption according to which namely macrophages play an important role in the pathology. Today the issues on macrophage polarization and its effect on ED occurrence are debatable, but most scientific researchers tend towards recognizing a predominant role of M2 phenotype macrophages. CSF-1 is a marker of the M2 macrophage phenotype, but now there is a lack of data on its effect on the ED pathogenesis in various substrates of women.

As the links of ED pathogenesis is still poorly understood, the diagnostic potential of this disease is currently extremely limited and requires applying invasive confirmation techniques for diagnosis ED. Monitoring the course of this chronic disease by non-invasive methods also needs considerable improvement.

Our study has enabled to identify the following ED predictors: mental overload (OR 3.05; 95% CI [1.19–7.83], $p=0.03$), 0 (I) blood group (OR 3.33; 95% CI [1.09–10.16], $p=0.029$), transferred salpingo-oophoritis (OR 2.59; 95% CI [1.02–6.59], $p=0.04$) (localization of the inflammatory process of uterine appendages correlated with the localization ED on the uterine appendages in this study ($r=0.78$; $p<0.05$)).

We have summarized information about pain syndrome and its characteristics in women having ED before and during the menstruation. The use of the objective method for the assessment of pain syndrome, the visual analog scale (VAS), has demonstrated that although the number of the women with painful menstruation in the both groups (with and without endometrioid disease) was equal (72% vs. 73.3% respectively; $p=0.89$), but the severity of pain was different. The women who were diagnosed as having ED experienced pain twice (2.19 times, ($p<0.001$)) as worse as those who had no ED. Moreover, except for pain intensity, women having ED also experienced pain in 2.67 ($p<0.001$) times longer by number of days in the menstrual cycle. The number of women with ED having the pain described as “severe” according to VAS that ranges from 7.5 to 10cm was in 9.7 times higher compared to the women without ED ($p<0.001$).

In the dissertation work was found that, among women with ED infertility was found 1.8 times more often compared with women without this disease ($p=0.02$).

The investigation has provided some new information about pathogenetic links of ED, and in particular, the role of M2 subtype macrophages in peritoneal fluid in the ED development which were present 2 times more in such women compared to the women without ED ($p=0.03$); moreover, this study is the first that has established the M2 macrophage phenotype has an impact on the progression of ED severity, and, thus on proliferation processes during ED, which was manifested by 42.9% significantly higher ($p=0.02$) dominance of the M2 macrophage phenotype in the peritoneal fluid in case of 4 degree of ED.

The research has found out the women with ED have a considerable increase in the concentration of CSF-1 compared to the women without ED: its level in the peritoneal fluid of such women is 1.2 times higher ($p=0.029$) compared with that in women who have no ED. Our results have proven that CSF-1 directly affects the pathogenesis of ED and can be used to diagnose this pathology.

There has been also found the CSF-1 not only has an impact on the ED development, but is involved in the progression of severity and extent of adhesions in pelvic cavity that manifests itself in the different CSF-1 concentrations in peritoneal

fluid at different stages of pelvic adhesions. The CSF-level in the peritoneal fluid of women with ED was 1.4 times higher in pelvic adhesions of grade 3 than in degree 1 ($p=0.02$), and 1.6 times higher when compared between grade 4 and 1 degree of pelvic adhesion ($p=0.013$).

This study is the first to have investigated the CSF-1 level in the menstrual blood before the surgical operation by applying non-invasive sampling method. It has demonstrated that CSF-1 content increases not only in the peritoneal fluid of women with ED, but also in the menstrual blood of those women in 1.42 times ($p<0.001$), compared with women without ED. Thus, CSF-1 can be considered a direct ED marker. The study has demonstrated the possibility to use the analysis of CSF-1 content in menstrual blood at the stage of outpatient management of patients to diagnose ED.

It has been found that under the chosen tactics of surgical treatment for ED, the subsequent hormonal and anti-inflammatory therapy (taking into account the reproductive plans of women) reduces pain intensity during and / or before the menstruation that according to VAS is 2.9 times less severe ($p<0,001$).

This study is pioneering in detecting the CSF-1 concentration in menstrual blood (non-invasive) in order to monitor the ED course, the changes in post-operative period, or in the follow-up period under the conservative hormonal and anti-inflammatory ED therapy. The CSF-1 level monitoring had demonstrated that receiving subsequent hormone and anti-inflammatory therapy following the surgical treatment of ED leads to stabilization of the disease by reducing the CSF-1 level in the menstrual blood in 1.4 times ($p=0.02$) compared with those who refused this therapy.

The application of VAS enables to assess the intensity of pain syndrome objectively during and / or before the menstruation; in order to provide deeper understanding of the amount of blood loss during the menstruation in women with ED, it is effective to use the self-assessment pictogram of blood loss during the menstruation.

The research provides the sound grounds for the diagnostic potential of determining CSF-1 levels in the peritoneal fluid of women with ED under the surgical tactics of treatment of the disease before the obtaining histological findings, as well as

the use of determination of CSF-1 content in the menstrual blood (non-invasive sampling method) as a marker for managing both inpatients and outpatients, control over the ED course and treatment.

Key words: endometrioid disease, macrophage colony-stimulating growth factor, M1 macrophage phenotype, M2 macrophage phenotype, pelvic adhesion process, preoperative diagnostics, endometriosis, prevention of miscarriage, infertility, inducible NO-synthase, arginase, hormonal therapy, proliferative endometrium, obesity.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ЗМІСТ	12
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	14
ВСТУП.....	16
РОЗДІЛ 1. АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ЕНДОМЕТРІОЇДНОЇ ХВОРОБИ ТА СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ (Огляд літератури)	24
1.1. Етіологічні, патогенетичні та клінічні особливості ендометріоїдної хвороби	24
1.2. Прозапальні та проонкогенні фактори в аспекті ендометріоїдної хвороби ..	36
1.3. Сучасні принципи діагностики та лікування ендометріоїдної хвороби	45
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	52
2.1. Загальний дизайн та матеріали дослідження.....	52
2.2. Методи дослідження.....	57
2.2.1. Збір анамнезу та об'єктивне обстеження хворих	57
2.2.2. Візуальна аналогова шкала больового синдрому при ендометріозі	58
2.2.3. Піктограма самооцінки обсягу крововтрати під час менструації	58
2.2.4. Бактеріоскопічний та бактеріологічний методи дослідження.....	60
2.2.5. Кольпоскопічний метод дослідження.....	60
2.2.6. Ультразвуковий метод дослідження	61
2.2.7. Лапароскопічний та лапаротомічний методи дослідження при ендометріозі.....	62
2.2.8. Імуноферментний метод дослідження	64
2.2.9. Спектрофотометричний метод визначення маркерних ензимів (Arg1, iNOS) макрофагів	65

	13
2.2.10. Статистична обробка даних	67
РОЗДІЛ 3. ОПИСОВА РЕТРОСПЕКТИВНА ОЦІНКА ПЕРЕБІГУ ЕНДОМЕТРІОЇДНОЇ ХВОРОБИ У ЖІНОК; ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАННЯ	68
РОЗДІЛ 4. ЗАГАЛЬНА КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖУВАНИХ ЖІНОК.....	90
РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ НЕІНВАЗИВНИХ ТА ІНВАЗИВНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИ ЕНДОМЕТРІОЇДНІЙ ХВОРОБИ.....	110
5.1. Рівні онкомаркерів СА-125 та HE-4 у жінок досліджуваних груп.....	110
5.2. Ультразвукові ознаки ендометріоїдної хвороби	113
5.3. Лапароскопічна та лапаротомічна картини у жінок груп дослідження.....	118
РОЗДІЛ 6. ОСОБЛИВОСТІ КАСКАДНИХ ЛАНОК ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ТА ОСНОВНИХ ДІАГНОСТИЧНИХ МАРКЕРІВ ПРИ ЕНДОМЕТРІОЇДНІЙ ХВОРОБИ	125
6.1. Визначення домінуючого типу поляризації макрофагів у жінок з ендометріоїдною хворобою	125
6.2. Рівень CSF-1 у жінок з ендометріоїдною хворобою та його зв'язок з макрофагами.....	133
РОЗДІЛ 7. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ЕНДОМЕТРІОЇДНОЇ ХВОРОБИ.....	142
РОЗДІЛ 8. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	150
ВИСНОВКИ	173
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	176
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	177
ДОДАТКИ	210

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АМК	– аномальна маткова кровотеча
ВАШ	– візуальна аналогова шкала
ЕХ	– ендометріюїдна хвороба
ЗПОМТ	– злуковий процес органів малого тазу
ІМТ	– індекс маси тіла
КОК	– комбіновані оральні контрацептиви
КП	– комунальне підприємство
М1	– класично активовані макрофаги
М2	– альтернативно активовані макрофаги
ММП	– матриксні металопротеїнази
МРТ	– магнітно–резонансна томографія
НАДФ	– нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат
НДІ ГІОРПФ	– науково–дослідний інститут генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики
НПЗП	– нестероїдні протизапальні препарати
ПМР	– Полтавська міська рада
РНК	– рибонуклеїнова кислота
УЗД ОМТ	– ультразвукова діагностика органів малого тазу
Arg1	– аргіназа (arginase 1)
CA–125	– раковий антиген (cancer antigen)
CD	– кластер диференціювання (cluster of differentiation)
COX	– циклооксигеназа (cyclooxygenase)
CSF–1	– колонієстимулюючий фактор - 1 (colony– stimulating factor 1)
CYP	– цитохром P450 (cytochrome P450)
E1	– естрон (estrone)
E2	– естрадіол (estradiol)
ER	– рецептор естрогену (estrogen receptor)
HE–4	– людський епідідимальний протеїн –4 (human epididymis protein 4)

HLA	– людський лейкоцитарний антиген (human leukocyte antigen)
HOX	– гомеобокс гени (homeobox genes)
ICAM	– молекула клітинної адгезії (intercellular adhesion molecule)
IFN	– інтерферон (interferon)
iNOS	– індукбельна ізоформа синтази оксиду азоту (inducible nitric oxide synthase)
IL	– інтерлейкін (interleukin)
MCP	– моноцитарний хемотаксичний фактор (monocytic chemotactic protein–1)
NF-κB	– ядерний фактор транскрипції каппа-В енхансер (посилювач) легких ланцюгів активованих В-клітин (nuclear factor kappa–light–chainenhancer of activated B cells)
NK	– натуральні кілери (natural killer)
PGE2	– простагландин E2 (prostaglandin E2)
TGF	– трансформуючий фактор росту (transforming growth factor)
Th–1	– Т-хелпер 1 типу (T–helper)
Th–2	– Т-хелпер 2 типу (T–helper)
TNF	– фактор некрозу пухлин (tumor necrosisf)

ВСТУП

Актуальність теми. Ендометріюїдна хвороба (ЕХ) на сьогоднішній день є актуальною і достатньо поширеною проблемою серед усіх гінекологічних захворювань. Частота зустрічаємості даної нозології збільшується, сягаючи 10% жінок усіх вікових категорій та залучаючи жінок найбільш репродуктивного віку [1]. Поширеність ЕХ серед пацієнток, що страждають на непліддя нез'ясованого генезу становить 60%, серед жінок, що мають тазовий біль в сукупності з непліддям – 35 – 50%, тому дана проблема має не тільки медичну, але і соціальну значимість [2,3].

Відомо, що існує велика кількість теорій розвитку ЕХ, але жодна з них не розкриває повноцінної картини патогенетичних ланок вказаної нозології [4,5]. Особлива увага відводиться імплантаційному генезу ЕХ. Згідно з основними положеннями цієї теорії вважається, що клітини ендометрію, які потрапляють з ретроградною менструацією через маткові труби у черевну порожнину, мають значну життєздатність та спроможність до самостійної імплантації [5,6].

Високий потенціал до імплантації ендометрію у жінок з ЕХ пов'язаний з порушеннями в ланках імунної системи. Ендометріальні клітини, які потрапили у сприятливе середовище (черевна порожнина), викликають локальну запальну реакцію, що супроводжується міграцією та активацією макрофагів. Але, незважаючи на присутність цих клітин у вогнищах імплантації і проліферації ЕХ, їх нормальні функції та цитотоксична активність значно знижується. Це призводить до зниження захисних функцій організму в цілому.

У жінок без ЕХ в нормі кількість макрофагів під час різних фаз менструального циклу варіює та досягає максимальної кількості під час менструації. При ініціації ЕХ кількість макрофагів в ендометрії значно вища [7], їх кількість значно збільшується і в перитонеальній рідині.

На сьогоднішній день існують дані, відповідно до яких важливу роль відіграє не тільки наявність макрофагального ланцюга у локалізаціях ЕХ, а і поляризація макрофагів [7,8].

Виділяють класично активовані макрофаги – M1 та альтернативно активовані M2. В залежності від поляризації, макрофаги здатні виробляти велику кількість різноманітних цитокінів, які виконують прозапальну, протизапальну, протипухлинну, ангіогенну та інші функції. Вважається, що макрофаги фенотипу M1 викликають в організмі прозапальну та бактерицидну реакцію за рахунок продукції активних форм кисню ($O_2^{\cdot-}$, $\cdot OH$) та азоту (NO , $ONOO^{2-}$), генеруємих індукцією ізоформою синтази оксиду азоту (iNOS) та нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат (НАДФН) – оксидазним комплексом. За даними Хуе Q. та співав. (2018) iNOS експресується поляризованими макрофагами фенотипу M1, та є їх маркером [9]. M2 макрофаги забезпечують активізацію проліферативних процесів і зустрічаються в місцях фіброзу та навколо неопластичних новоутворень [10]. При поляризації макрофагів у фенотип M2 вони виділяють аргіназу 1 (Arg1), резистин-подібну молекулу α (Retnl α) та хітиназоподібний білок 3 (Chi3l3), що є маркерами фенотипу макрофагів M2 [11].

Процеси росту, оновлення та диференціації макрофагів контролює макрофагальний колонієстимулюючий фактор, також відомий як колонієстимулюючий фактор 1 (CSF-1). При ЕХ виявляється збільшення CSF-1 у тканинах ендометрію, що може спричинити виникнення та прогрес хвороби [12].

Виражена активація макрофагів, яка виникає при ЕХ, відіграє важливу роль у формуванні тазового болю у таких жінок [13,14].

Діагностика ЕХ на сьогодні складна та основана на даних анамнезу, клінічної картини, гінекологічного дослідження, та спеціальних методів діагностики (лапароскопії, гістологічного дослідження). З урахуванням даних про можливу визначну роль поляризації макрофагів при ЕХ та підвищення рівня CSF-1 виникає необхідність в подальшому дослідженні цих ланок патогенезу при ЕХ.

Вибір лікувальної тактики у жінок з ЕХ має певні труднощі, враховуючи те, що не всі ланки патогенезу вивчені досконало, а консервативна терапія спрямована на зниження рівнів естрогенів, які збільшені при ЕХ. На сьогоднішній день основне консервативне лікування полягає у використанні гормональної терапії та нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) згідно наказу МОЗ

України від 6 квітня 2016 року № 319 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Тактика ведення пацієток з генітальним ендометріозом» [15]. Контроль ефективності лікування також є важливим і досить складним завданням, адже неінвазивної методики контролю не існує.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології № 1 Полтавського державного медичного університету «Патогенетична роль ендотеліальної дисфункції та генетичні особливості при патології під час вагітності, та гінекологічних захворюваннях» (номер державної реєстрації 0117U005253, термін виконання 2017–2021 роки).

Мета дослідження: з'ясувати патогенетичні ланки «каскадного запалення» шляхом визначення ензимних маркерів M1/M2 макрофагів та рівня CSF-1 при ендометріозі.

Завдання дослідження:

1. Провести описову ретроспективну оцінку історій хвороб жінок з ЕХ та визначити особливості перебігу ендометріозу.
2. Провести порівняльну оцінку больового синдрому під час та/або напередодні менструації у жінок з ЕХ та без ЕХ за ВАШ (Візуальна аналогова шкала) до оперативного лікування.
3. Провести порівняльну оцінку даних ультразвукової діагностики органів малого тазу (УЗД ОМТ) жінок досліджуваних груп.
4. Визначити рівень CSF-1 в перитонеальній рідині (під час проведення оперативного лікування) та в менструальній крові (до оперативного лікування) у жінок з ЕХ, та без ЕХ для уточнення патогенезу ЕХ, та можливості патогенетично обґрунтованої діагностики ЕХ.
5. Встановити превалюючий тип поляризації макрофагів M1 або M2 у підтриманні хронічного запального процесу у жінок з ЕХ шляхом індивідуальної кількісної оцінки активності маркерних ензимів (Arg1, iNOS) фенотипів макрофагів у ендометрії та перитонеальній рідині жінок груп дослідження.

6. Оцінити ефективність комплексного лікування ЕХ за допомогою використання неінвазивного визначення рівня CSF-1 у менструальній крові жінок з ЕХ та оцінки больового синдрому за допомогою ВАШ.

Об'єкт дослідження: жінки з ЕХ.

Предмет дослідження: перебіг ЕХ, акушерсько-гінекологічний анамнез, клінічні прояви та ускладнення ЕХ, основні характеристики УЗД ОМТ (топіка та розміри органів малого тазу, наявність/відсутність патологічних утворень та ехо-позитивних/негативних включень), превалювання субпопуляцій макрофагів M1/M2 в перитонеальній рідині та ендометрію у жінок з ЕХ, концентрації CSF-1 у перитонеальній рідині та менструальній крові жінок з ЕХ.

Методи дослідження: описова ретроспективна оцінка історій хвороб жінок з ЕХ, анкетування (ВАШ, піктограма самооцінки обсягу крововтрати під час менструації), загальноклінічні, бактеріоскопічні, бактеріологічні, кольпоскопічні, ультразвукові, імунохімічні (показники: раковий антиген – СА-125, людський епідімімальний протеїн 4 – HE-4), імуноферментний метод дослідження (показник CSF-1 в перитонеальній рідині та менструальній крові), спектрофотометричний метод дослідження (показники: маркерні ензими макрофагів M1 (iNOS) та M2 (Arg1), статистичні методи.

Наукова новизна отриманих результатів. Доповнено фактори ризику розвитку ЕХ, які можливо виявити на етапі збору анамнестичних даних у хворої. Такими факторами виявились: 0(I) група крові (ВШ 3,33; 95% ДІ [1,09–10,16], $p=0,029$), психологічне перенавантаження (ВШ 3,05; 95% ДІ [1,19–7,83], $p=0,03$) та перенесений сальпінгофорит (ВШ 2,59; 95% ДІ [1,02–6,59], $p=0,04$). Слід зазначити, що топика ураження запаленням додатків матки співпадала з топикою ураження ЕХ додатків матки ($r=0,78$; $p<0,05$).

Уточнено та доповнено дані про больовий синдром під час та/або напередодні менструації у жінок з ЕХ за допомогою використання ВАШ. Встановлено, що жінки з ЕХ та без ЕХ мали болісні менструації у однаковій кількості випадків (72% проти 73,3%; $p=0,89$), однак жінки з ЕХ мали сильніший больовий синдром під час та/або напередодні менструації в 2,19 разів ($p<0,001$),

довшу його тривалість в 2,67 разів ($p < 0,001$), та показник «сильний біль» від 7,5 см до 10 см за ВАШ в 9,7 разів більше ($p < 0,001$) в порівнянні з жінками без ЕХ.

Встановлено та доповнено патогенетичні аспекти впливу превалювання макрофагів фенотипу М2 в перитонеальній рідині жінок з ЕХ на розвиток та підтримання хронічного запального процесу при ЕХ ($p = 0,03$) та вперше встановлено, що превалювання М2 фенотипу макрофагів в перитонеальній рідині впливає на прогресію ступеня важкості ЕХ ($p = 0,02$), а таким чином і на проліферативні процеси при даній патології.

Виявлено, що як маркер хронічного проліферативного запалення CSF-1 підвищується у жінок з ЕХ в перитонеальній рідині в 1,2 рази в порівнянні з жінками без ЕХ ($p = 0,029$) та за рахунок своїх властивостей впливає на розвиток ЕХ.

Вперше встановлено, що CSF-1 при ЕХ впливає на поширеність злукового процесу органів малого тазу (ЗПОМТ), що виявлено в різниці рівнів CSF-1 між 1 та 3 ступенем ЗПОМТ в 1,4 рази ($p = 0,02$), а також між 1 та 4 ступенем важкості ЗПОМТ в 1,6 разів ($p = 0,013$).

Вперше визначені концентрації CSF-1 в менструальній крові та встановлено, що даний показник підвищується не тільки в перитонеальній рідині жінок з ЕХ в 1,2 рази в порівнянні з жінками без ЕХ ($p = 0,029$), а і в менструальній крові жінок з ЕХ в 1,42 рази ($p < 0,001$) в порівнянні з жінками без ЕХ. Визначення концентрації CSF-1 в менструальній крові може використовуватись на етапі амбулаторного ведення пацієнта з ЕХ ще перед можливим (за показаннями) хірургічним лікуванням.

Доповнено інформацію стосовно ефективності хірургічного лікування з наступним гормональним та протизапальним лікуванням жінок з ЕХ, яка проявляється у зменшенні больового синдрому під час та/або напередодні менструації за ВАШ в 2,9 разів ($p < 0,001$).

Вперше використаний метод неінвазивного моніторингу за перебігом лікування пацієток з ЕХ за допомогою визначення в менструальній крові рівня CSF-1 та доведено, що прийом консервативної терапії після оперативного

лікування ЕХ призводить до її стабілізації, а жінки, які відмовились від її прийому, мали рівень CSF-1 в 1,4 рази більший в порівнянні з жінками з ЕХ, які після оперативного лікування приймали консервативну терапію ($p=0,02$).

Практичне значення отриманих результатів. Обґрунтовано використання ВАШ для оцінки больового синдрому під час та/або напередодні менструації та необхідність застосування піктограми самооцінки обсягу крововтрати під час менструації для розуміння обсягу крововтрати у жінок з ЕХ.

Патогенетично обґрунтовано можливість використання визначення концентрації CSF-1 в перитонеальній рідині для діагностики ЕХ у жінок при обраній тактиці оперативного лікування ЕХ та на догоспітальному етапі – визначення рівня CSF-1 в менструальній крові в якості маркера ЕХ для діагностики хвороби та використання визначення показників CSF-1 для моніторингу за лікуванням ЕХ.

Впровадження результатів дослідження у практику. Основні результати дисертації впроваджено в клінічну практику та діагностичний процес комунального підприємства (КП) «Міський клінічний пологовий будинок Полтавської міської ради (ПМР)» (м. Полтава), КП «Полтавська центральна районна клінічна лікарня ПМР» (м. Полтава), КП «5-а Міська клінічна лікарня ПМР» (м. Полтава), КП «Полтавський обласний клінічний онкологічний диспансер Полтавської обласної ради» (м. Полтава).

Основні положення, що викладені в матеріалах дисертації, впроваджені в навчальний процес кафедри акушерства і гінекології № 1 Полтавського державного медичного університету (м. Полтава), кафедри акушерства і гінекології № 1 Запорізької медичної академії післядипломної освіти (м. Запоріжжя).

Особистий внесок здобувача. Автором даної роботи самостійно проведений аналіз літературних джерел та патентно-інформаційний пошук за темою дисертації. За допомогою зробленого аналізу автором були обрані науковий напрям та методологію досліджень, які планувалось провести. Спільно з науковим керівником чітко визначені мета та завдання дослідження. Особисто

проведено відбір пацієнтів, співбесіда, анкетування, загальноклінічні дослідження та клінічне обстеження пацієнтів. Автором самостійно проведено забір менструальної крові у жінок досліджуваних груп та сумісно з співробітниками КП «Міський клінічний пологовий будинок ПМР», КП «Полтавська центральна районна клінічна лікарня ПМР», КП «5-а Міська клінічна лікарня ПМР» проведено забір перитонеальної рідини та біоптатів ендометрію. Автор приймав участь у проведенні інструментальних методів обстеження. Спільно з співробітниками Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики (НДІ ГІОРПФ) Полтавського державного медичного університету проведені імуноферментні дослідження, із співробітниками кафедри патофізіології Полтавського державного медичного університету виконано спектрофотометричне дослідження.

Разом з науковим керівником проаналізовані отримані результати досліджень. Особисто автором проведено узагальнення отриманих результатів, написані всі розділи дисертаційної роботи, висновки, практичні рекомендації, проведена статистична обробка, підготовлені статті з результатами досліджень до опублікування в журналах, а також результати, представлені на науково-практичних конференціях.

Апробація результатів дослідження. Основні наукові положення дисертації доповідались на Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука у практику охорони здоров'я» (22 листопада 2019 року, Полтава), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій Міжнародному дню передчасно народженої дитини «Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика» (29-30 листопада 2019 року, Полтава), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука у практику охорони здоров'я» (27 листопада 2020 року, Полтава), Всеукраїнській науково-практичній онлайн-конференції з міжнародною участю: II Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика, присвяченої 100-річчю УМСА «Перинатальна допомога в умовах реформування системи охорони здоров'я України: проблеми і

перспективи» (27–28 листопада 2020 року, Полтава), Всеукраїнській науково–практичній конференції молодих учених «Медична наука – 2021» (3 грудня 2021 року, Полтава), науково–практичній онлайн–конференції з міжнародною участю: III Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича–Амбодика «Нові стратегії та підходи до організації медичної допомоги вагітним, роділлям, породіллям та новонародженим в умовах регіоналізації перинатальної служби» (26–27 листопада 2021 року, Полтава), Всеукраїнській міждисциплінарній науково–практичній конференції з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100–річчя від заснування УМСА)» (9 жовтня 2021 року, Полтава).

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 10 наукових праць, серед яких 4 статті у наукових фахових виданнях України, 1 стаття у українському журналі, який включений до міжнародної наукометричної бази Web of Science, 1 стаття у закордонному журналі, який включений до міжнародної наукометричної бази Scopus та 4 тез у матеріалах науково–практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційний рукопис викладений українською мовою на 212 сторінках комп'ютерного тексту та складається з анотації (українською та англійською мовами), переліку наукових праць здобувача, опублікованих за темою дисертаційної роботи, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 5 розділів результатів власних досліджень, розділу аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендації, списку використаних джерел, який складається з 284 найменувань, з яких 101 – кирилицею, 183 – латиницею, додатків. Робота містить 18 таблиць та 37 рисунків, з яких 2 – фотографії.

РОЗДІЛ 1
АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ
ЕНДОМЕТРІОЇДНОЇ ХВОРОБИ ТА СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО
ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ
(Огляд літератури)

1.1. Етіологічні, патогенетичні та клінічні особливості ендометріоїдної хвороби

Вивчення проблеми ендометріозу на сьогоднішній день набуває значних масштабів. Загальновідомо, що ендометріоз – це захворювання, основна концепція якого полягає в життєздатності подібній функціонально та структурно до ендометрію тканини поза межами її типової локалізації [16].

Розповсюдження ендометріоїдних гетеротопій на різні органи та тканини макроорганізму надає змогу розглянути проблему глобально, не як місцеву реакцію організму, а як ендометріоїдну хворобу [17,18].

Поширення ЕХ сягає від 10 до 70% серед жінок репродуктивного віку, збільшується з віком жінок [2,16,19,20] та знаходиться на третьому місці у структурі гінекологічної захворюваності [21].

За літературою ЕХ має багато факторів, які сприяють її формуванню та розповсюдженню. Насамперед це пов'язано з перебігом та подіями під час циклічних менструальних змін у жінки: психологічне перенавантаження, статевий акт, надмірний фізичний труд. Не останнє місце посідають анатомічні проблеми жіночої репродуктивної системи, що призводять до застійних явищ в матці, такі як атрезія цервікального каналу шийки матки та патологічні положення матки (ретрофлексію, гіперантефлексію). Перенесені травматичні операції на матці та додатках, ручне відділення плаценти, вишкрібання порожнини матки, діатермокоагуляція, аномальні пологи, гіперпластичні процеси ендометрію, генетична схильність, вік жінок старше 35-45 років – все це підвищує відсоток виникнення ЕХ в подальшому [5,16,22,23,24].

Теорій розвитку ЕХ в науковій літературі описано багато, але жодна з них не вкладається в єдину та остаточну патогенетичну картину. Це пов'язано з багатоланцюговістю механізмів, які приймають участь у формуванні ЕХ. Однією з основних теорій виникнення ЕХ вважається імплантаційна. Вона полягає у тому, що при наявності ретроградного рефлюксу менструальної крові у черевну порожнину виникає адгезія з подальшою інвазією життєздатних клітин ендометрію у різні структури черевної порожнини [4,5].

Наявність ретроградної менструації, як вважається, не є патологією та зустрічається у всіх жінок репродуктивного віку при відсутності патології маткових труб. У жінок у перименструальному періоді при проведенні діагностичних лапароскопій зворотна менструація відмічалась у 90% випадків [4,6,22]. Однак при наявності ретроградної менструації ЕХ діагностується лише у 10% жінок [6].

Клітини ендометрію, які попадають в черевну порожнину, мають схильність до адгезії та інвазії, у яких приймають активну участь матриксні металопротеїнази (ММП). Їх кількість в нормі збільшується напередодні менструації. Під час менструального циклу вони виконують руйнування міжклітинного матриксу та сприяють відторгненню ендометрію. При попаданні в черевну порожнину клітини ендометрію продукують ММП, що призводить до адгезії та інвазії цих клітин шляхом руйнування та вторгнення у міжклітинний простір мезотелію. Виникнення ЕХ при рефлюксі менструальної крові не у всіх жінок може бути обумовлено поліморфізмом генів ММП та зниженням рівнів інгібіторів ММП, зокрема, тканинного інгібітору ММП (TIMP-1) в перитонеальній рідині таких жінок [4,25].

Формування та подальша автономність ендометріюїдних гетеротопій відбувається за рахунок гормональної підтримки організму, ухилення від апоптозу та специфічної імунної реакції [4,5,26]. Захист від апоптозу може виконуватися за рахунок ММП. Так, ММП-7 має функцію роз'єднувати цитотоксичні Т-лімфоцити від Fas-лігандів. Fas-ліганди в свою чергу набувають

розчинної форми та стимулюють апоптоз цитотоксичних Т-лімфоцитів. В подальшому у таких вогнищах формуються судини [4,26,27,28].

Згідно гормональної теорії розвитку ЕХ порушується продукція та взаємозв'язок стероїдних та гонадотропних гормонів. Наявність додаткових змін піків фолікулостимулюючого гормону та підвищення концентрацій у жінок з ЕХ рівня лютеїнізуючого гормону та його коливань приводить до виникнення функціональних кіст яєчників з подальшим переродженням у ендометріюїдні кісти яєчників [5,29].

Загальновідомо, що ЕХ – захворювання з естроген-залежним фактором розвитку. Це можливо пояснити тим, що рівні естрадіолу (Е2) та естрону (Е1) при ЕХ значно вищі, ніж у здорових жінок. Кількість Е2 збільшується при розриві фолікула під час овуляції, таким чином він безпосередньо може діяти на ендометріюїдні гетеротопії в черевній порожнині. Також Е2 може трансформуватись з Е1. Підвищення рівня Е1 в ендометріюїдних гетеротопіях виникає у зв'язку з перетворенням андростендіону, який виробляється у тека-клітинах яєчника.

В ендометріюїдних гетеротопіях наявна велика кількість ферментів, в тому числі і стероїдогенних, які забезпечують їх автономність. Цим пояснюється патогенез шляху холестерин – прегнінолон – прогестерон – андростендіон – Е2 [4,30]. Збільшення Е2 при перетворенні холестерину розпочинається при наявності гену стероїдогенного гострого регуляторного білку (STAR), який у жінок з ЕХ знаходиться у стромальних клітинах ендометріюїдних гетеротопій. Враховуючи, що Е2 потенціює розмноження клітин та порушує процес їх запрограмованої загибелі, він вважається фактором ризику розвитку та прогресування ЕХ [4,30,31].

Підвищення рівня естрогену у пацієток з ЕХ пов'язано з підвищеною експресією простагландіну Е2 (PGE2). PGE2 через активацію своїх рецепторів в стромальних клітинах ендометрію підвищує рівень циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ), який впливає на зв'язування стероїдогенного фактору-1 (SF-1) з промоторами стероїдогенних генів (STAR, ароматаз), що в

подальшому виявляється у надмірній продукції естрогену стромальними клітинами ендометріюїдних уражень [32].

Регулятором PGE2 є фермент циклооксигеназа-2 (COX-2). Протягом менструального циклу в нормі відбувається циклічний викид даного ферменту. Його типове розташування у ендометрії – залозистий епітелій та ендотелій судин. Однак при ЕХ є ациклічне збільшення цього ферменту при різній локалізації ЕХ [33]. Наявність підвищеної експресії COX-2 у стромальних клітинах ендометрію, а таким чином і PGE2 у жінок з ЕХ обумовлює більш тяжкий ступінь дисменореї, особливо при глибокій локалізації ендометріюїдних уражень [34]. Підвищення COX-2 відмічено і у стінці ендометріюїдних кіст, але, як зазначено в інших наукових дослідженнях, перебіг та клінічні зміни у жінок з ЕХ в залежності від рівня COX-2 не були зареєстровані [35].

Надмірна продукція естрогену та його попередників не єдина проблема в концепції гормональної теорії розвитку ЕХ. ЕХ у жінок часто асоціюється з синдромом фолікула, що не овулював [4,36], недостатністю лютеїнової фази [37]. При даних патологічних станах відмічаються низькі рівні прогестерону. В нормі рівень прогестерону у перитонеальній рідині підвищується під час овуляції, зменшується поступово та перевищує свою концентрацію в плазмі крові. Прогестерон стримує клітини ендометрію від інвазивної дії. Таким чином, вважається, що ініціація проникнення клітин ендометрію в структури перитонеальної порожнини у жінок з ЕХ пов'язана зі зменшенням рівня прогестерону [4,38].

Робота стероїдних гормонів регламентується обов'язковою наявністю рецепторів до цих гормонів. Дія прогестерону обумовлена двома видами його рецепторів – А та В, естроген також виконує свої функції опосередковано двома рецепторами – α та β [39].

Питання рецептивності у патогенезі ЕХ є дискутабельним. За даними Пашкова В.М. та співав. (2007) відомо, що кількість прогестеронових та естрогенових рецепторів при ЕХ знижена [38], але згідно інших літературних джерел при ЕХ відмічається збільшення обох ізоформ рецепторів естрогену (ER)

[40] або тільки ER β , активність якого збільшується у ендометріюїдних гетеротопіях завдяки порушенню процесу метилювання, що в подальшому стає причиною зменшеної експресії ER α та прогестеронових рецепторів при ЕХ [41].

В аспекті порушеної прогестеронової рецептивності у жінок з ЕХ наявні дані про зменшення продукції прогестеронових рецепторів В. Натомість кількість прогестеронових рецепторів типу А залишається незмінною [42]. Цей факт може деталізувати питання гіперестрогенії у хворих на ЕХ. При зменшеній експресії прогестеронового рецептору В зменшується індуковане прогестероном продукування 17 β -гідроксистероїддегідрогенази другого типу (17 β -HSD-2) – групи алкогольних оксидоредуктаз, які приймають участь у стероїдогенезі, а саме перетворення Е2 у Е1 (менш активного, ніж Е2). Таким чином, при порушенні цього ланцюга перетворення рівень Е2 збільшується та викликає у жінок з ЕХ посилені процеси проліферації ендометріюїдної тканини [38].

Ще однією теорією патогенезу, що набуває популярності у сучасному світі є генетичне підґрунтя ЕХ [5,43]. Це пов'язано з ризиком, який спричиняє наявність ЕХ у родичів першого ступеня спорідненості у жінок з ЕХ. Однак факт генетичної схильності є дискутабельним тому, що в одних наукових дослідженнях вказується на підвищення ризику виникнення ЕХ при наявності обтяженого генетичного анамнезу з приводу ЕХ до 10,2%, в інших – лише до 5,9% [44,45].

Як відомо, за фенотип хвороби відповідають окремі гени. Перспективними сьогодні є дослідження, які мають на меті вивчення специфічних генів та їх послідовностей, що підвищують ризик виникнення захворювання [46]. Найбільшу зацікавленість в сучасному науковому товаристві, що вивчає ЕХ, визивають кластери гомеобокс-генів (НОХ). Вони приймають участь у процесах ембріо- та канцерогенезу, а також відповідають за рецептивність ендометрію. Експресія генів НОХА 10 та НОХА 11 в нормі підвищується протягом середини лютеїнової фази менструального циклу. У жінок з ЕХ експресія цих генів значно зменшена у той же самий період. Непліддя, яке виникає на тлі ЕХ, як зазначають деякі наукові роботи, обумовлено саме зниженням експресії НОХА 10 в період імплантації яйцеклітини [46,47,48]. Інші вчені віддають перевагу в важливості патогенезу

непліддя на тлі ЕХ зміні експресії рибонуклеїнових кислот (РНК), а саме матричної РНК НОХА 11 та лейкемія інгібуючого фактору (LIF) у середині лютеїнової фази менструального циклу та основного білку-1, який зв'язує основний елемент транскрипції (ВТЕВ-1) [49]. Слід зазначити, що експресія НОХА 11 антисмислової РНК довгої некодуючої РНК (AS1 LncRNA), що є складовою гену НОХА 11 та експресія НОХА 9, НОХА 10, НОХА 11 та НОХА 13 матричної РНК у еутопічному ендометрії жінок з ЕХ також знижена [50,51]. Зниження експресії гену НОХА 10 у жінок з ЕХ можливо пояснити його надмірним метилюванням. Зменшення експресії цього гену приводить до виникнення резистентності до прогестерону у ендометріюїдних тканинах [52].

При ЕХ окрім рецептивності, порушуються процеси апоптозу клітин ендометріюїдних гетеротопій [4,5,26]. Одними з регуляторів запланованої загибелі клітин є кальпаїни. Це велика родина цитозольних Ca^{2+} -активованих цистеїнових протеаз [53]. Регулятором кальпаїну 5 є НОХА 10. Зменшення рівнів НОХА 10 у жінок з ЕХ впливає на зниження продукції кальпаїну 5, що в подальшому і порушує процеси апоптозу у таких жінок [54].

Не останнє місце в генетичному підґрунті ЕХ посідають мутації в генетичному матеріалі. Так, в дослідженні на ектопічному та еутопічному ендометрію жінок з ЕХ було визначено, що в генах, які відповідають за адгезію, інвазію та у комплексах ремоделювання хроматину наявні мутації [55].

Як відомо ЕХ – це гормонально залежне захворювання [5]. Існує теорія, що за рахунок генетичних відхилень серед стромальних клітин ендометрію у жінок з ЕХ виникає відсутність нормальної відповіді, а іноді і повна резистентність до дії прогестерону. Це відбувається при зміні нормального відношення $\text{ER}\alpha$ та $\text{ER}\beta$ [56]. Деякі дослідники пов'язують цю дизрегуляцію з сімейством інтегринів. Так, у епітеліальних клітинах ендометрію жінок з ЕХ з діагностованим зменшенням інтегрину α та β відмічалось збільшення експресії $\text{ER}\alpha$ [57].

Окрім змін співвідношення рецепторів, які пов'язані з мутаціями генів, важливими є зміни в генах самих рецепторів. Наявні варіації в гені $\text{ER}\alpha$ підвищують ризик розвитку тяжких форм ЕХ. Поліморфізм гену $\text{ER}\alpha$, а саме його

Xba1 алель відповідальна за підвищення частоти зустрічаємості ЕХ [57].
Порушення серед генетичного укладу експресії рецепторів прогестерону також присутнє у жінок з ЕХ. Т2 алель гену PROGIN (ген прогестеронового рецептору), яка є його поліморфізмом, виявлена у жінок з ЕХ та її наявність асоціюється з більш тяжкими формами захворювання [46,58,59].

Цікавим питанням в аспекті рецептивності ендометрію жінок з ЕХ стає участь в цьому різноманітних мікроРНК. За сучасними даними, вони впливають на імплантацію ембріону, естрогенний сигнальний шлях, зв'язування з рецепторами естрогену, розвиток ЕХ. В підтвердження цього в дослідженні, проведеному на мишах з ЕХ, був виявлений зв'язок між порушенням регуляції мікроРНК та зміненою експресією естрогенових та прогестеронових рецепторів [60].

Окрім генетичних аспектів у порушенні рецептивності ендометрію важливо відзначити ще і участь відповідних генів у гормональній регуляції ЕХ. Так, відомо, що деякі гени цитохрому Р450 (СYP) приймають участь у біосинтезі естрогену за рахунок кодування відповідного ензиму [61]. Ген СYP17, який відіграє важливу роль в біосинтезі естрогену, вважається найважливішим геном при ЕХ. Було доведено, що саме поліморфізм гену СYP17 може приводити до розвитку ЕХ [62].

За даними Song L. та співав. (2018) було встановлено, що Т алель поліморфізму rs743572 гену СYP17A1 може вважатись фактором ризику розвитку ЕХ, але ніяк не впливає на тяжкість та прогресування даної патології [63]. Натомість у роботі Juo S.H. та співав. (2006) вказується, що у ініціюванні ЕХ гени СYP 17 та СYP1A1 не відіграють важливого значення. На їх думку впливовішим у патогенезі ЕХ є ген катехол-о-метилтрансферази (COMT) [64].

Однонуклеотидний поліморфізм (SNP) v1V А→С гену 17-β гідроксистероїддегідрогенази 1 типу (17β-HSD1) при ЕХ є фактором ризику розвитку ЕХ та відповідає за продукцію стероїдних гормонів. Фермент, який кодується цим геном без поліморфізму приймає участь у метаболізмі Е1 у Е2 в

нормі. При наявності даного поліморфізму рівень продукції E2 збільшується у кілька разів, що підвищує ризик розвитку ЕХ [65].

В аспекті гомеостазу та деградації стероїдних гормонів при ЕХ важливим є ензим CYP3A4. Відмічається, що експресія матричної РНК CYP3A4 контролюється ізоферментами стероїдних гормонів у здорових жінок, але у жінок з ЕХ його експресія не підконтрольна продукованим стероїдам, що пов'язано з місцевими дизрегуляторними механізмами, які відповідають за продукцію гормонів у жінок з ЕХ [66].

Враховуючи важливість поліморфізму генів CYP у патогенезі ЕХ суперечливими є результати дослідження поліморфізму гену CYP1B1 у розвитку ЕХ. Так, у роботі Tsuchiya M. та співав. (2007) було визначено, що поліморфізм Leu432Val гену CYP1B1 модулював ефект поліхлорованого біфенілу (що є органічним забрудником повітря), який вважається можливим фактором ризику розвитку ЕХ [67]. Натомість в науковій праці Min L. та співав. (2017) заперечується будь-який вплив поліморфізму Leu430Val гену CYP1B1 у підвищенні ризику розвитку ЕХ [68].

Вважається, що одна з причин поліморфізму генів при ЕХ ховається в ексцизійній системі репарації дезоксирибонуклеїнових кислот (ДНК). Основними генами в цій системі є гени XRCC1 та XPD. Було доведено, що поліморфізми цих генів визивають підвищення ризику розвитку генітального ендометріозу у 8-11,5 разів [69,70].

У патогенезі імунної відповіді при ЕХ також виявлене генетичне підґрунтя.

Враховуючи, що в ендометріюїдних гетеротопіях наявний ангиогенез, залучення більшої кількості генів, які опосередковано відповідають за цей процес (ген CXCL12, ген молекули адгезії тромбоцитів і ендотеліальних клітин 1 (PECAM-1)) не є дивиною. В ектопічному ендометрію при ЕХ підвищена кількість генів, які відповідають за адгезію, а саме ген молекули міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1), ген васкулярної молекули клітинної адгезії-1 (VCAM-1) [71,72].

В еутопічному ендометрію при ЕХ експресується велика кількість прозапальних генів, які кодують хемокіни, цитокіни та їх рецептори (гени CXCL1, CX3CL1, CXCL9, CXCL10, CXCR2, інтерлейкіну (IL)-32, IL7R), генів, що приймають участь в процесах адгезії – ICAM-3, SELL, генів людського лейкоцитарного антигену - HLA (HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DRA). При ЕХ відмічається значне зменшення кількості генів, які беруть участь в апоптозі та навпаки, збільшення антиапоптозних генів [71].

Окрім збільшення відмічається ще і поліморфізм генів, які приймають участь у виникненні запалення у жінок з ЕХ [46]. Доведено, що поліморфізм двох екзонів гену IL-16 - rs11556218 та rs4072111 у жінок з ЕХ значно відрізнялись від здорових жінок. У прогресуванні хвороби до 3-4 стадії увага приділяється асоціації поліморфізмів rs4072111 та rs1131445 гену IL-16 [73].

Отже, у жінок з ЕХ виявляється не тільки наявність підвищеної експресії відповідних генів в осередках ЕХ, тим чи іншим чином асоційованих з даною хворобою та її прогресією, а ще і генетичні поліморфізми, які частково можуть пояснювати окремі ланки патогенезу ЕХ.

Ще однією з теорій виникнення ЕХ, на користь якої вказує розповсюдження ендометріюїдних гетеротопій у різні органи та системи, є метапластична теорія. Так, осередки ендометріюїдної тканини були знайдені в альвеолах, мезотелії плеври, сфінктері сечового міхура. Основне положення даної теорії полягає в тому, що мультипотентні клітини мезотелію мають схильність до метаплазії внаслідок хронічного запалення та гормонального дисбалансу у ендометріюїдній тканині [4].

Відповідно до дизонтогенетичної теорії розвитку ЕХ, дана хвороба походить з залишків Мюлерової протоки. Враховуючи, що з цієї протоки розвивається матка, маткові труби та піхва, наявність аномального розвитку матки, що в подальшому сприяє формуванню ЕХ, вказує на патогенетичну важливість даної теорії. Було доведено, що наявність перегородки матки тісно пов'язана з розвитком ЕХ [74,75].

Нескінченний потенціал до проліферації та автономності ендометріюїдних гетеротопій, відсутність відповіді на сигнали до апоптозу, самостійний ангиогенез, висока концентрація онкопротеїна С-тус свідчать про правомірність неопластичної теорії походження ЕХ. Основна концепція цієї теорії полягає в подібності ЕХ до пухлин [4,38].

Імунна теорія патогенезу ЕХ висвітлює порушення як місцевої, так і загальної імунної картини з елементами аутоімунізації. Слід зазначити, що при ЕХ визначається стан імунодефіциту. При нормальній імунній відповіді клітини ендометрію, які мають нетипове розташування повинні знищуватись. У жінок з ЕХ таких процесів не виникає.

Імунна відповідь у жінок з ЕХ в черевній порожнині формується за рахунок субпопуляції лімфоцитів Т-хелперів 2 типу (Th-2). Це є неправильною моделлю реакції імунітету, тому що в нормі в черевній порожнині переважають Т-хелпери 1 типу (Th-1), які забезпечують класичну активацію макрофагів, а не альтернативну [4,5,38].

Присутність значної кількості макрофагів обумовлює больовий синдром, властивий ЕХ, що може бути пов'язано з можливим фактором стимуляції макрофагами росту та розвитку нових нервових волокон [14]. Оцінка кількісних показників фактору росту нервових волокон у жінок з ЕХ показала їх значне підвищення. В місцях інвазії ектопічного ендометрію кількість нервових волокон значно перевищує анатомічно-нормальну, спостерігається патологічна електрична активність [76]. Більш глибока периневральна інвазія ендометріюїдних гетеротопій в оточуючі тканини у жінок з ЕХ асоціюється з больовим синдромом за рахунок нейроангіогенезу [77,78].

Больовий синдром серед клінічних проявів ЕХ – це одна з найчастіших скарг жінок [79,80,81]. Так, у жінок з зовнішнім генітальним ендометріозом больові відчуття під час менструації відмічають від 46% до 50,4% жінок [79,80], посилення болю перед та під час менструації – до 64% жінок [80,82,83], диспареунію – від 20,3 % до 72 % жінок [79,80,84], хронічний тазовий біль – від 37,9 % до 44% жінок [79,81,85], болісний акт дефекації – 24,4% жінок [86].

Існують дані, що посилення больового синдрому у жінок з ЕХ прогресує з кожною послідуючою стадією хвороби. Також відмічається, що біль у таких пацієнток не тільки пов'язаний з менструацією, а і турбує їх протягом всього менструального циклу. Це пояснюється насамперед наявністю ЗПОМТ різного ступеня у жінок з ЕХ [84]. Також ЗПОМТ є вагомим фактором ризику рецидиву ЕХ [87].

Відомо, що жінки з ЕХ мають порушення менструального циклу. Мажучі, темно-коричневі виділення до та після менструації відмічають від 8,8% до 56,2 % жінок з ЕХ [79,80,85], надмірні менструації виникають у 40,3% випадків, аномальні маткові кровотечі (АМК) – практично у 90,4% жінок, переважно з аденоміозом [80,88].

Враховуючи різноманітну локалізацію ендометріюїдних гетеротопій, серед клінічних проявів ЕХ зустрічаються: цисталгії, синдром подразненого кишечника, неврологічні порушення [84], дизурія, почастищення сечовипускання під час менструації (при глибокому інфільтративному ендометріозі сечового міхура) [89], гематурія [90], при ендометріозі легень під час менструації – кровохаркання. Діагноз ендометріозу при наявності кровохаркання у таких жінок, як правило, первинно маскується під рак легенів [91].

В дослідженнях, проведених за участю жінок з ЕХ різноманітної локалізації наводились дуже резонансні випадки. Так, у жінок з ендометріозом післяопераційного рубця основною скаргою було виникнення болю різної інтенсивності та характеру в ділянці цього рубця перед та після менструації, іноді в асоціації з нудотою, блюванням, виділеннями темно-коричневого кольору з рубця [85,92,93]. При цьому, якщо виділення мали інтенсивний характер, біль зменшувався. Аналогічні клінічні прояви виникали у жінок з ендометріозом пупкового кільця. Слід зазначити, що при локалізації патологічних гетеротопій у даних тканинах, поєднання з ураженням ЕХ жіночих статевих органів відмічено не було [94]. У 2018 році був описаний випадок ізольованого ураження сідничного нерву ендометріозом. Ознак ураження ЕХ генітального тракту при

цьому не було. Клінічна картина копіювала типові симптоми люмбішалгії, які загострювались під час менструації [95].

Частою скаргою жінок при ЕХ є непліддя. За даними різних авторів [79,84,85,91,96] воно становить від 8,6% до 77,3% випадків. Первинне непліддя діагностується у жінок з ЕХ від 8,6% до 70,9% [79,80,84,96], вторинне – від 7,2% до 42,3% [80,84,96]. Хоча вагітність вважається одним з методів лікування ЕХ, у жінок з ЕХ достатньо великий відсоток звичного невиношування вагітності - від 3,1% до 12,5% випадків [79,85,97].

Наявність такого захворювання, як ЕХ не тільки спричиняє проблеми з фізичним здоров'ям жінки, але і приводить до порушення психічного стану. У жінок спостерігається зниження самооцінки, порушення самосприйняття, соціальна закритість та скованість, емоційна лабільність, підвищений рівень тривожності, навіть депресивні розлади [98,99]. У жінок з ЕХ, які страждають на неспроможність завагітніти, виявляються депресія легкого ступеня у 39,5,% осіб, реактивна тривожність у 67,4% та особиста тривожність у 11,6% жінок [100].

В багатьох наукових дослідженнях у жінок з ЕХ оцінювалась якість життя. В роботі Abd El-Kader A.I. та співав. (2019) акцентується увага на наявності вираженого ЗПОМТ у жінок з ЕХ та спричинені цим процесом неприємні відчуття, які відображаються на працездатності та звичайному житті [101]. Чим більш розповсюджений ЗПОМТ, тим гірша якість життя жінок з ЕХ. Згідно короткого опитувальнику якості життя (WHOQOL-BREF) за Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) встановлено, що при лікуванні жінок з ЕХ потрібно приділяти увагу не тільки фізичному стану здоров'я, але і психічному стану [101,102,103].

Таким чином, ЕХ – це не тільки проблема з фізичним здоров'ям жінки, а й соціальна проблема. Жінка страждає від ЕХ, не може жити повноцінним життям та реалізовувати свій репродуктивний потенціал. Враховуючи значну поширеність ЕХ серед жінок всіх вікових категорій, відсутність єдиного погляду на патогенез ЕХ, велике різноманіття тяжких клінічних проявів, дана хвороба

потребує поглибленого вивчення патогенетичних ланок для реалізації адекватного таргетного клінічного ведення таких пацієнток.

1.2. Прозапальні та проонкогенні фактори в аспекті ендометріоїдної хвороби

ЕХ – це складне поліетіологічне захворювання, яке представляє собою варіант хронічної запальної реакції [104]. Це обумовлено як нормальною імунною відповіддю на ектопічний ендометрій, так і запуском атипових механізмів. При рефлюксі менструальної крові клітини ендометрію попадають в черевну порожнину. У відповідь на це в черевну порожнину, куди надходить менструація ретроградно мігрує велика кількість макрофагів, що ініціює запальний процес. Хоча в нормі перитонеальна рідина за своїм клітинним вмістом включає 85% макрофагів, при розвитку ЕХ їх кількість збільшується. Також в місцях локалізації ендометріоїдних гетеротопій виявляється велика кількість базофілів [105] та нейтрофілів [106].

Збільшення кількості моноцитів та макрофагів при ЕХ не є новизною. Моноцити у жінок з даним захворюванням мають порушену функцію прикріплення до частинок позаклітинного матриксу, що призводить до зменшення їх фагоцитарних можливостей. У відповідь на це збільшуються рівні хемокінів - моноцитарного хемотоксичного фактору (MCP-1) та хемокіну, який експресується та секретується Т-клітинами при активації (RANTES), однією з їх функцій є атракція моноцитів до осередку запалення. Рівні цих хемокінів у жінок з ЕХ в перитонеальній рідині значно підвищені [105,107].

RANTES на початкових стадіях ЕХ посилює ангиогенез за рахунок підвищення проліферації ендотеліальних клітин. З іншого боку він приймає участь у активації натуральних кілерів (NK) [105]. Існують дані, що при більш тяжкій стадії ЕХ його експресія збільшується [108].

MCP-1 – хемокін, який відіграє особливу роль в розвитку запальної реакції при ЕХ. Він залучає моноцити з периферичної крові до місця ураження та може бути стимульований за допомогою ІЛ-1 β . Моноцити в подальшому

трансформуються в макрофаги [106,109]. Кількість MCP-1 в перитонеальній рідині значно підвищена у жінок з ендометріоїдними кістами яєчників [110].

Макрофаги в свою чергу виділяють велику кількість різноманітних цитокінів та хемокінів. Так, в різних роботах було показане збільшення продукції в перитонеальній рідині при ЕХ IL-1 β [111], IL-6, IL-8 [111,112], фактору некрозу пухлин α (TNF α), а в дослідженні Соколова Д.И. та співав. (2007) відмічалась підвищена кількість інтерферон- γ індукцйбельного протеїну (IP-10), MCP-1, IL-4 [105]. За іншими даними, окрім описаних змін виявлялась асоціація ЕХ з IL-12, IL-17, інтерфероном γ (IFN γ), IL-10 [113], С-реактивним протеїном (в периферичній крові) [110], IL-16 [114], IL-27 [114,115], IL-37 [114].

Збільшення продукції IL-8 частково відповідає на питання підвищеної можливості до інвазії клітин ендометрію та стимуляції ангиогенезу. Ще однією функцією IL-8, важливою для жінок з ЕХ є те, що він індукує запрограмоване знищення цитотоксичних Т-лімфоцитів, які в нормі є відповідними за елімінацію клітини ендометрію в черевній порожнині. Однак при тяжких стадіях ЕХ концентрація IL-8 значно збільшується, на цих стадіях IL-8 приймає участь у запальному процесі, що навпаки впливає на знищення клітин ендометріоїдних гетеротопій [105].

TNF α активує класичний прозапальний сигнальний шлях ядерного фактору транскрипції каппа-В енхансеру (посилувача) легких ланцюгів активованих В-клітин (NF- κ B), який контролює велике різноманіття прозапальних генів та генів, які відповідають за проліферацію та апоптоз. TNF α індукує експресію IL-8 та COX-2 [105,106]. Разом з епідермальним фактором росту та інсуліноподібним фактором росту викликає розвиток ЗПОМТ при ЕХ. TNF α приймає участь у процесах неоангіогенезу та маніфестації ЕХ [106,116].

IL-1 – важливе сімейство цитокінів при ЕХ. При порушеній супресивній здібності, що контролює IL-1, може підвищуватися адгезивна, проліферативна та імплантаційна можливість ектопічних клітин ендометрію у жінок з ЕХ [117]. Член цього сімейства цитокінів IL-1 β – прозапальний цитокін, приймає участь у

підвищенні експресії COX-2, що відповідно впливає на підвищення експресії PGE2 та призводить до розвитку та прогресії ЕХ [118].

IL-4 – протизапальний цитокін, що стимулює процеси проліферації ендометріюїдних стромальних клітин [119]. Між IL-4 та еотаксином описаний тісний взаємозв'язок в ектопічних стромальних клітинах ендометрію, що може посилювати ангиогенез та розвиток ЕХ [120,121]. Також IL-4 при ЕХ активує Th-2, пригнічує Th-1, зменшує цитотоксичність Т-лімфоцитів та макрофагів. IL-4 зменшує експресію IL-1, IL-6, TNF α та збільшує продукцію IL-8 при ЕХ [104].

Підвищення IL-6 в перитонеальній рідині при ЕХ було відмічено в роботі Li S. та співав. (2017) [122]. IL-6 при ЕХ порушує активність NK-клітин та збільшує секрецію гаптоглобіну, який в свою чергу впливає на уникнення від імунної відповіді та елімінацію ендометріюїдних клітин опосередковано порушенням процесів фагоцитозу. Також IL-6 впливає на процеси неоангіогенезу при ЕХ [106,123].

IL-10 – протизапальний цитокін, секреція якого теж підвищується у жінок з ЕХ [120]. Він експресується багатьма клітинами: CD11c⁺ клітинами, DCs (дендритні клітини), Th-2, регуляторними Т-клітинами 1 типу, FOXP3⁺ регуляторними клітинами, макрофагами, В-клітинами. При ЕХ IL-10 пригнічує імунну відповідь та посилює зріст ендометріюїдних гетеротопій [113]. В дослідженні Yang H. та співав. (2017) показано, що збільшення IL-10 та трансформуючого фактору росту β (TGF β) – є регуляторним механізмом, спрямованим на зменшення продукції кілер-асоційованих цитокінів та цитотоксичності NK-клітин при ЕХ [104].

IL-16 – підвищується у жінок з ЕХ, впливає на збільшення продукції IL-6, IL-1 β , TNF α та є учасником процесів розмноження клітин та їх диференціації.

IL-27 при ЕХ має протилежні функції. З одного боку він підвищує чутливість до Th-1 та 1 типу регуляторних Т - клітин однак пригнічує диференціацію та функції Th-2, Th-17 та регуляторних Т - клітин [114], з іншого боку він виступає активатором Th-17, що викликає посилену продукцію IL-10 та в подальшому стимулює процеси проліферації та імплантації при ЕХ [115].

Інгібітором вродженої імунної відповіді виступає ІЛ-37. Його кількість збільшена у жінок з 3-4 стадією ЕХ. Також відомо, що його експресію підвищують ІЛ-1 β , ІЛ-18, TNF α , IFN γ та TGF β [114].

Окрім збільшення окремих цитокінів та хемокінів в перитонеальній рідині у жінок з ЕХ, за деякими даними відмічається зменшення ІЛ-2 та IFN γ , кількості Т-хелперів CD4⁺ [124], натуральних кілерів CD16⁺ [124,125] та активованих Т-лімфоцитів CD25⁺. Таким чином, підвищена здатність до проліферації ендометріюїдних гетеротопій обумовлена ще і уникненням від протипухлинної дії, яка в нормі забезпечується нормальною кількістю вищевказаних клітин імунітету [124]. При більш тяжких стадіях ЕХ виникає зменшення CD95⁺ лімфоцитів, які модулюють апоптоз. У деяких наукових дослідженнях у жінок з ЕХ в асоціації з запальними захворюваннями органів малого тазу відмічається зменшення CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, HLA-DR⁺ клітин [125].

Однак існують дані, що у жінок з ЕХ в перитонеальній рідині рівні CD4⁺, CD8⁺ лімфоцитів збільшені, але зменшені в периферичній крові [126]. Значне зменшення CD4⁺ та CD8⁺ лімфоцитів відмічається при асоціації ЕХ та аутоімунного тиреоїдиту, що підтверджує аутоімунні аспекти ЕХ [127].

ІЛ-12 – прозапальний цитокін, який виробляється В-лімфоцитами, макрофагами та дендритними клітинами [128]. Його кількість у жінок з ЕХ в перитонеальній рідині зменшена [129]. ІЛ-12 спроможний до активації NK-клітин, які зменшують та порушують розвиток ендометріюїдних гетеротопій. Він також стимулює вироблення IFN γ , ІЛ-2 та активує цитотоксичні Т-лімфоцити [130], TNF α , стимулює Th-1 за допомогою інактивації ІЛ-4. Також ІЛ-12 попереджає розвиток судин в ендометріюїдних гетеротопіях за рахунок підвищення рівня IFN γ [128].

Важливу роль у регуляції та розвитку ЕХ відіграють Th-17 та супресорні Т-клітини. Було доведено, що CD4⁺IL17A⁺Th17 клітини зменшуються як в перитонеальній рідині, так і у периферичній крові жінок з ЕХ, натомість CD25⁺FOXP3⁺ регуляторні Т-клітини у CD4⁺ популяції збільшені в перитонеальній рідині у жінок з більш тяжкою стадією ЕХ [131].

IL-17A є індуктором продукції цитокінів у епітеліальних, ендотеліальних та стромальних клітинах [132]. IL-17A – важливий при ЕХ цитокін, за участю якого збільшується експресія ICAM-1, головного комплексу гістосумісності I класу (МСН-I), продукція PGE2, COX-2, IL-8 [121,133]. Його концентрація, як і IL-17, у плазмі крові жінок з ЕХ збільшена [132,134].

Відомо, що клітини ендометріюїдних гетеротопій мають особливість в приховуванні себе від імунної відповіді. Уникання від імунного нагляду ендометріюїдних гетеротопій, в якому бере участь ER β , виникає за рахунок інгібування апоптозу, який індукований TNF α . Також ER β викликає збільшення продукції IL-1 β , чим сприяє росту ендометріюїдних гетеротопій [135].

Запальний процес при ЕХ відбувається за допомогою Th-2 імунної відповіді. Це обґрунтовується продукцією протизапальних цитокінів IL-4 та IL-10, які у жінок з ЕХ в перитонеальній рідині підвищені. В нормі в черевній порожнині превалюють Th-1 лімфоцити [123]. Th-1 є антагоністами Th-2. Th-1 виділяють прозапальні цитокіни IL-2 та IFN γ . Але є наукові дослідження, в яких вказується на превалювання цитокінів, які асоціюються з Th-2 за наявності цитокінів Th-1 при ЕХ [136].

ЕХ – це захворювання з безпосередньою участю макрофагів [137]. Реакція імунітету за Th-1 чи Th-2 напрямами асоціюється з відповідними субпопуляціями макрофагів. Існують класично активовані макрофаги M1 та альтернативно активовані макрофаги M2 [138]. При наявності незрілих ефекторних T лімфоцитів (Th0) у відповідь на стимуляцію різноманітними факторами виникає їх активація у Th-1 чи Th-2. Активація макрофагів за класичним способом виникає за рахунок взаємозв'язку макрофагу з активованими Th-1. Активація ж макрофагів за альтернативним способом виникає за рахунок IL-4 та IL-13, що виділяються Th-2 [139].

Питання поляризації макрофагів до сьогоденішнього моменту є відкритим та цікавим в аспекті ЕХ. Це обумовлено кардинально різноманітними функціями субпопуляцій макрофагів. M1 макрофаги реалізують прозапальні функції, M2 макрофаги – проонкогенні, імуннорегуляторні та регенеруючі. Так, за одними

даними, в ендометріюїдних кістах [7] та ендометрії [13] жінок з ЕХ переважають М2 макрофаги, за іншими даними в еутопічному ендометрії таких жінок домінують макрофаги М1 [8,140]. Однак наявні дані, що в перитонеальній рідині та ендометріюїдних гетеротопіях превалує фенотип М2, який сприяє розвитку пухлин [8].

Таким чином, питання поляризації макрофагів в аспекті ЕХ залишається відкритим. Варто відзначити, що утворення нових судин за участю М2 макрофагів сприяє розвитку та проліферативним процесам при різноманітних пухлинах [141].

CSF-1 – колонієстимулюючий фактор 1, кровотворний фактор росту, що є відповідальним за процеси активації, диференціації та проліферації макрофагів [142]. Він може вироблятися безпосередньо макрофагами, однак, як зазначають Budrys N.M. та співав. (2012), при ко-культурі ендометріальних клітин жінок з ЕХ та перитонеальних мезотеліальних клітин відмічається значне збільшення не тільки концентрацій CSF-1, але і його рецепторів в порівнянні з жінками без ЕХ, що вказує на той факт, як наголошують автори, що CSF-1 може вироблятися і ендометрієм [12].

Вважається, що CSF-1 провокує утворення пулу М2 поляризованих макрофагів [143]. CSF-1 зв'язується зі своїм специфічним рецептором (CSF-1R), який знаходиться на мембрані макрофагів та через низку транскрипційних каскадів приводить до CSF-1-залежної поляризації макрофагів у М2 фенотип [11,144].

За даними Aligeti S. та співав. (2011) CSF-1 напряму впливає на прикріплення ендометріальних епітеліальних клітин до очеревини, що приводить до ініціації ЕХ та в подальшому сприяє проліферації ендометріюїдних гетеротопій [142]. Також слід зазначити, що CSF-1 значним чином впливає на підтримку хронічної запальної відповіді при ЕХ, що утворюється за рахунок надходження під час менструації клітин ендометрію до черевної порожнини з ретроградним током крові [142,145].

CSF-1 вважається дуже важливим фактором у аспекті жіночої репродукції. Фізіологічно він приймає участь у процесах лактації, овуляції, інвазії

трофобласту, регуляції функцій плаценти [146]. Зменшення рівнів CSF-1 у різних біологічних субстратах жінок асоціюються з підвищеним ризиком втрати вагітності та формуванням в подальшому звичного невиношування вагітності [11].

Концентрації CSF-1 у крові жінок збільшуються при різних варіантах гінекологічних захворювань [12]. Підвищення рівнів CSF-1 у крові напряду корелює з виникненням ранніх рецидивів та метастазуванням раку молочної залози у жінок [147]. Працюючи на аутокринний та паракринний манер у жінок з оваріальним раком CSF-1 та його рецептор через урокіназний активатор плазміногену обумовлює інвазію епітеліальних клітин раку яєчників у екстрацелюлярний матрикс [146].

Враховуючи вагому роль CSF-1 у репродукції, у патогенезі гінекологічних захворювань (в тому числі ЕХ), у гінекологічній онкології (ЕХ є потенційно онкологічною хворобою), потребує подальшого дослідження визначення рівнів CSF-1 у різних біологічних субстратах жінок з ЕХ для уточнення його участі у патогенезі вказаної патології.

Імунна відповідь за рахунок Th-2 типу відбувається при наявності ще одного фактору, а саме ІЛ-33. Через обидві форми рецептору пригнічувача онкогенності 2 (ST2) він стимулює клітини як мієлоїдного, так і лімфоїдного ряду. Ендоетріюїдні гетеротопії експресують в великій кількості ІЛ-33 та рецептори, через які він зв'язується. Через ці рецептори відбувається залучення до запального процесу мієлоїдного фактору диференціації 88 (MyD88) та транскрипційного фактору NF-κB. ІЛ-33 при ЕХ приймає участь у процесах ангиогенезу, проліферації та активації прозапальних цитокінів [148].

Існує чотири основних сімейства хемокінів: 1) CXС, 2) ICC, 3) С, 4) CX3С [110]. ЕХ асоціюють з такими видами хемокінів: CCL2 (MCP-1), CCL5, CXCL1 [116,149], CXCL8 (IL-8), CXCL12 [116]. Гіперекспресія CXCL12 (що описано в ендометріюїдних гетеротопіях у жінок з ЕХ) разом з його рецептором CXCR4 відповідає за розвиток та інвазію пухлин, а також підвищену здатність до проліферативних процесів [150,151].

У збільшенні секреції цитокінів, таких як TNF α і IL-6 та хемокінів, важливу роль мають компоненти оксидативного стресу - активні форми кисню [152]. Оксидативний стрес – це дизрегуляторний процес, який утворюється при наявності дисбалансу між активними формами кисню та антиоксидантній протекційній системі. Оксидативний стрес виникає на фоні наявних запальних реакцій та присутності у великій кількості заліза в перитонеальній порожнині та макрофагах у жінок з ЕХ. Наявність оксидативного стресу призводить до прогресії ЕХ. У жінок з ЕХ відмічається зменшення в периферичній крові компоненту антиоксидантного захисту параоксонази-1, що перешкоджає оксидативним змінам холестеролу, та збільшення окисненого ліпопротеїду низької щільності у перитонеальній рідині [114].

Всупереч теорії, що оксидативний стрес виникає за участі заліза при ретроградній менструації у жінок з ЕХ в роботі Montoya-Estrada A. та співавт. (2019) вказується, що роль заліза перебільшена. В даному дослідженні виставлений пріоритет на виникнення оксидативного стресу за рахунок вже наявного запалення в черевній порожнині, при якому виділяються цитокіни, що запускають НАДФ-оксидазу та мієлопероксидазу, що сприяють продукції реактивних форм кисню, вільних радикалів та таким чином поглиблюючи оксидативний стрес при ЕХ [153].

Активна форму нітрогену також приймає участь в оксидативному стресі. NO підвищується у жінок з ЕХ. Його збільшення потенціює ангіогенез за рахунок збільшення продукції фактору росту ендотелію судин (VEGF) [114]. Збільшення VEGF призводить до неконтрольованого росту судин у жінок з ЕХ [154]. Вироблення VEGF забезпечують активовані макрофаги. Збільшення цього фактору асоціюється з метастазуванням та пухлинною інвазією. Таким чином, ЕХ – це доброякісне захворювання, яке є потенційно онкологічним [155,156]. Цей факт підтверджується ще й наявністю у жінок з раком яєчників у 10-15% ЕХ, тобто ЕХ та рак розвиваються в одному навколишньому середовищі [136]. Так, в дослідженні Шамаракова М.В. та співавт. (2018) проводилась паралель між

виникненням серомуцинозних пухлин яєчників на фоні вже існуючого ендометріозу яєчників [157].

В дослідженні, проведеному для вивчення таких онкогенних факторів, як TNF α та IL-10, що продукуються Th-1 та Th-2 відповідно, встановлено значне збільшення даних показників при ЕХ в перитонеальній рідині та периферичній крові, а при пухлинах яєчників вони підвищувались набагато більше [136].

Агресивна проліферативна особливість клітин ендометрію у жінок з ЕХ робить її потенційно онкогенною та пов'язана з підвищеною експресією протоонкогену c-тус [38,158] та Ki-67. Ще однією функцією c-тус, окрім проліферації, є гальмування клітинного диференціювання [38]. Даний протоонкоген за рахунок Цикліну Д1, експресія якого теж підвищена при ЕХ, опосередковує у циклі клітини перехід G1 (фаза росту клітини) – S (фаза реплікації). Слід приділяти увагу тому аспекту, що експресія вищевказаних факторів є естроген-залежним процесом [158].

Порушення в процесах апоптозу клітин при ЕХ також наближає цю хворобу до онкологічної. За процеси апоптозу відповідає сімейство онкогенних протеїнів В-клітинної лімфоми-2 (Bcl-2) [4,38]. Цей протоонкоген працює на зменшення проникності мембрани мітохондрій за рахунок пригнічення активації Каспази 9, таким чином він пригнічує апоптоз [159]. У жінок з ЕХ відмічається підвищена експресія Bcl-2 та зменшення Вах (активатор апоптозу) [4,38]. Однак при ізольованому аденоміозі у секреторну фазу менструального циклу підвищеної експресії Bcl-2 не спостерігається. Це обумовлює наявність апоптозу клітин ендометрію в цей період у жінок з аденоміозом та надає змогу припускати інші патогенетичні ланцюги ЕХ [160].

Ризик канцерогенезу при ЕХ підвищує ще і наявний у жінок з ЕХ поліморфізм генів, які беруть участь у індукції запальної реакції - ММП9, CXCL3 [161].

Таким чином, ЕХ є процесом з порушеннями у ланках імунітету, наявністю різноманіття генетичних поліморфізмів, протоонкогенних факторів та великої кількості невідомих на сьогоднішній день аспектів патогенезу. Хронічний

запальний процес запускає каскад реакцій, які призводять до того, що адгезивні, інвазивні, міграційні, проліферативні здатності клітин ендометрію, що обумовлені також і навколишнім середовищем, при даному захворюванні виходять на рівень пухлиноподібних новоутворень. Це все супроводжується неоангіогенезом та нейрогенезом, що дозволяє ендометрію гетеротопіям виживати та самостійно функціонувати, як окремий орган.

Враховуючи, що ЕХ – це хвороба з безпосередньою участю макрофагів, сьогодні потребує уточнення напрям поляризації макрофагів при даній патології та вплив субпопуляцій макрофагів на патогенез ЕХ. Важливим аспектом є уточнення даних про CSF-1, як фактору, що напряму бере участь у процесах проліферації та диференціювання макрофагів при ЕХ.

1.3. Сучасні принципи діагностики та лікування ендометріюїдної хвороби

Діагностика ЕХ потребує комплексного підходу. Враховуючи, що клінічна картина ЕХ має типові та атипові симптоми, то одним з перших пунктів в обстеженні є ретельний збір анамнезу [15]. Однак слід зазначити, що 25% жінок має безсимптомний характер перебігу ЕХ [162]. Подальше обстеження в дзеркалах, бімануальне та цитологічне дослідження проводиться в обов'язковому порядку [15]. Додаткові інструментальні діагностичні кроки визначає локалізація ендометріозу.

При наявності ендометріозу яєчників оптимальним візуальним методом вважається УЗД ОМТ. Основними діагностичними критеріями при даній локалізації патологічного процесу на УЗД ОМТ є: подвійний контур утворення, середня чи підвищена ехогенність, розташування утворення, як правило, позаду та збоку від матки з дрібнодисперсною нерухою суспензією, іноді виявляється наявність ехо-позитивних/ехо-негативних включень з чітким контуром різної форми, ближче до округлої на поверхні яєчника, які є ендометріюїдними гетеротопіями з потовщеною капсулою. Враховуючи, що при ЕХ наявне

асептичне запалення, в черевній порожнині може діагностуватись ЗПОМТ [163,164].

Ендометриоз яєчників напряму корелює з ретроцервікальним ендометриозом. Тому при наявності УЗД-критеріїв ендометриїдної кісти яєчника проводиться діагностика на виключення ретроцервікального ураження даною хворобою, що характеризується наявністю нерухомого утворення з чіткими контурами зі сторони тіла та задньої поверхні шийки матки, неоднорідної ехогенності з гіперехогенними включеннями або кістозними порожнинами. Також зустрічається залучення до патологічного процесу ЕХ прямої кишки [165,166].

При ендометриозі шийки матки основним симптомом на УЗД є наявність утворень різного розміру в залежності від фази менструального циклу, в порожнині яких є ехогенна дрібнодисперсна суспензія [167]. Також при ЕХ даної локалізації показане кольпоскопічне дослідження шийки матки [168].

2Д та 3Д трансвагінальне УЗД у разі аденоміозу є високоефективним методом діагностики з чутливістю від 65% до 81% [169]. УЗД ознаками аденоміозу є кісти в міометрії, його неоднорідна ехогенність, асиметрична або шароподібна матка, нерівномірна межа між міометрієм та ендометрієм, фокальні зони, асиметрична товщина та коміркова структура стінок матки, різний ступінь васкуляризації [170].

«Золотим стандартом» однак в діагностиці аденоміозу деякі вчені вважають магнітно-резонансну томографію (МРТ) [169,171]. Критеріями аденоміозу на МРТ є фокуси у міометрії з низькою чи високою інтенсивністю сигналу у режимі МРТ T2, потовщення сполучнотканинної зони з місцевим або поширеним розташуванням [169].

МРТ є методом вибору для діагностики глибокого інфільтративного ендометриозу [172] однак в цьому випадку воно повинно робитись разом з УЗД ОМТ [173]. При залученні крижово-маткових зв'язок, що визначається за допомогою трансвагінального УЗД ОМТ, навіть виділені 4 типи уражень з чіткими характеристиками, що підтверджує високу чутливість та інформативність даного методу [174].

Гістероскопічна візуалізація ЕХ з подальшою гістологічною верифікацією є високоефективною [168,175]. Візуальні ознаки, які найбільш часто зустрічаються при цій патології, наступні: ендометрій має нерівний та дефективний контур, можлива наявність цистоподібних уражень та малюнок ендометрію у вигляді «суничних вузликів» [175], товщина ендометрію може варіювати, іноді визначаються поліпоподібні нарости [176].

Гістологічне дослідження при виконанні гістероскопії [15,168] та лапароскопії при ЕХ [177,178] є основним методом підтвердження діагнозу. Однак, хоча лапароскопія і надає можливість одночасно провести хірургічне лікування патології [15,168], глибина інвазії ЕХ не піддається виявленню [168]. За рахунок лапароскопії можливо виявити матково-перитонеальний рефлюкс, що має патогенетичне значення при даній патології [179].

Використання неінвазивних методів діагностики ЕХ на сьогоднішній день не є інформативним та специфічним, хоча існує безліч наукових досліджень, які показують патогенетичні маркери ЕХ [15,168,180,181]. Використання, що найчастіше прийнято в клінічній практиці, такого рутинного показника, як раковий антиген 125 (СА-125), показує невелику чутливість на рівні 28% [172]. Клінічні симптоми ЕХ в даному випадку превалюють над цим методом неінвазивної діагностики. Таку ж саму тенденцію показує і людський епідімімальний протеїн 4 (HE-4) [164].

Лікування ЕХ можливо поділити на консервативне та оперативне. Однак навіть при комбінуванні різних схем терапії не має повного клінічного одужання [176,182].

Консервативний менеджмент представляє собою комбінацію гормональних, аналгетичних та заспокійливих препаратів [15].

Прийом інгібіторів COX-1 та COX-2, як елемент симптоматичної терапії, має високу ефективність в усуненні больового синдрому при ЕХ. Зниження продукції COX-2, окрім зменшення росту гетеротопій, також приводить до падіння рівня простагландинів. В якості таких препаратів виступають НПЗП [15,175,183]. Однак в експериментальному дослідженні на мишах використання

інгібітору COX-2 не виявило значного впливу на зменшення росту ендометріюїдних гетеротопій [184].

У жінок з ЕХ застосовується пролонгований прийом комбінованих оральних контрацептивів (КОК) з низьким вмістом естрогенового компоненту, які раніше вважали першою лінією у терапії ендометріозу [15]. Окрім контрацептивного ефекту за рахунок пригнічення овуляції, вони призначаються в схемах лікування аденоміозу у підлітковому віці [175]. КОК зменшують скоротливу діяльність матки за рахунок пригнічення секреції простагландинів, тому також показані для лікування дисменореї у жінок з ЕХ [185].

В останні роки в лікуванні ЕХ як терапія першої лінії все більше використовуються прогестини. Вони інгібують овуляцію, викликають апоптоз клітин ендометріюїдних гетеротопій, пригнічують утворення нових судин в гетеротопіях, мають антипроліферативну та протизапальну дію [15,186,187], активують 17β HSD-2, таким чином, зменшується E2 та збільшується менш активний E1 [166].

Одним з препаратів з ряду прогестинів, що викликає апоптичну дію на гранульозні клітини зростаючого фолікулу є дієногест [15]. У жінок з нереалізованим репродуктивним потенціалом та невеликими розмірами ендометріюїдних кіст яєчників (до 3 см) використання дієногесту у дозі 2 мг кожен день протягом 6 місяців показане для збереження кількості фолікулів. Протягом 6 місяців прийому даного препарату відмічається значне зменшення клінічних проявів ЕХ [175,188]. У жінок з асоційованим непліддям ефективність протоколу екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) значно підвищується при використанні протягом 3-6 місяців препаратів з вмістом дієногесту [189]. Однак використання даних препаратів має побічну дію у вигляді формування резистентності до прогестерону [166]. Серед інших ефективних прогестинів, що використовуються в лікуванні ЕХ, можливо виділити препарати з вмістом лінестренолу [190], медроксипрогестерону [15,190] та норетистерону [15].

Довготривалою терапією, що значно зменшує клінічні прояви ЕХ вважається внутрішньоматкова система з левоноргестрелом [15,187].

Ще одним видом препаратів, що мають ефективну дію при ЕХ, але велику кількість побічних ефектів є агоністи гонадотропін-релізінг гормону. Вони конкурентно використовують рецептори гіпофізу. Таким чином виникає гіпоестрогенія [15]. Вони також приймають участь у активізації апоптозу клітин ендометрію та пригнічують проліферативні процеси [166]. Корейське наукове товариство з питань ЕХ рекомендує використовувати дані препарати перед допоміжними репродуктивними технологіями, що значно підвищує відсоток настання вагітності [181].

Серед інших видів медикаментозної терапії є наступні. Інгібітори ароматази рекомендовані для лікування резистентних форм ЕХ [178], але можуть прийматись лише у менопаузальному періоді [166]. Улепрестолу ацетат, що є модулятором рецепторів прогестерону, зменшує клінічні прояви [166,175]. Використання L-аргініну в комбінації з прогестинами, який інгібує процес ангиогенезу через зменшення вазоспазму та гіпоксії [191]. Використання вітаміну D (водний розчин холекальциферолу 5000 МО в 2–3 прийома за добу протягом 12 тижнів) у терапії непліддя, асоційованого з ЕХ, в протоколі ЕКЗ перед хірургічним втручанням підвищує шанс настання вагітності [192].

Цікавим аспектом в питанні протизапального та антиангіогенного патогенетичного лікування ЕХ є застосування куркуміну, який зменшує кількість запальних хемокінів та цитокінів, що приймають участь у розвитку ЕХ. Також він відмінняє абберантну активацію сигнального шляху NF-κB [193].

Враховуючи наявність оксидативного стресу у жінок з ЕХ, антиоксидантна терапія в схемах лікування ЕХ показала високу ефективність, підвищила відсоток настання вагітності до 57% та зменшила відсоток рецидиву на 5% [194].

Генна терапія, яка базується на генетичній теорії розвитку ЕХ - перспективна, але маловивчені аспекти стосовно безпеки створюють перепони для її використання [195].

Іншим варіантом лікування ЕХ є консервативні та радикальні хірургічні методики з або без подальшого лікування медикаментозними препаратами [15].

Окрім стандартних хірургічних втручань при ЕХ, наведені дані стосовно емболізації маткових артерій при лікуванні аденоміозу, як альтернатива гістеректомії, що значно зменшувало клінічні прояви у таких жінок [175]. Це також є ефективним методом для збереження фертильності у жінок репродуктивного віку з ЕХ [196]. Однак виконання даної маніпуляції не виліковує ЕХ. У таких жінок часто виникають рецидиви ЕХ [197].

Отже, діагностика ЕХ на сьогоднішній день складна та не дає впевнених результатів у разі використання неінвазивних методів дослідження. Лікування ЕХ потребує ретельного підбору, індивідуалізації та комплексного підходу.

Враховуючи довготривале лікування та рецидування ЕХ, важливим аспектом є контроль за перебігом та лікуванням даної патології. Однак використання інвазивних методів діагностики ЕХ не представляється можливим на постійній основі, а наявні неінвазивні методи діагностики не дають очікуваного результату. Тому пошук новітніх патогенетично обґрунтованих маркерів ЕХ, які надали б можливість використання неінвазивно для діагностики та моніторингу ЕХ є актуальною задачею на сьогодні.

Результати літературного опрацювання наукових джерел, які було викладено в даному розділі оприлюднені в наступній науковій праці автора:

1. Орлова ЮА. До питання патогенезу деяких прозапальних та імунологічних ланок ендометріїдної хвороби (огляд літератури). Вісник проблем біології і медицини. 2019; 4 (1): 38–43.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальний дизайн та матеріали дослідження

Дослідження включало 2 етапи: 1 етап – описова ретроспективна оцінка історій хвороб пацієнок з ЕХ, 2 етап – проспективне дослідження жінок з ЕХ та без ЕХ.

До описової ретроспективної оцінки увійшла 61 історія хвороби жінок репродуктивного віку з лапароскопічно і гістологічно підтвердженою ЕХ, що знаходились на лікуванні у гінекологічному відділенні КП «Полтавська центральна районна клінічна лікарня ПМР» та були планово прооперовані лапароскопічним методом з 2015 по 2018 роки.

В ретроспективному дослідженні проводилась оцінка загальної інформації з історій хвороб, даних інфекційного, алергологічного, соматичного, гінекологічного та репродуктивного анамнезів, даних проведеної діагностики та лікування захворювання. Всі отримані дані для систематизації були занесені в розроблену нами «Карту ретроспективного хворого».

Обстеження жінок проводилось на базах жіночих консультацій та гінекологічних відділень лікувальних закладів міста Полтави: КП «Полтавський міській клінічний пологовий будинок ПМР», КП «Полтавська центральна районна клінічна лікарня ПМР», КП «5-а Міська клінічна лікарня ПМР», дослідження біологічного матеріалу на кафедрі патофізіології та НДІ ГІОРПФ Полтавського державного медичного університету в період з 2018 по 2021 рік.

Усі жінки, які увійшли до проспективного дослідження в повному обсязі отримували інформацію стосовно проведеного дослідження та його мети. Письмова згода на участь була представлена інформованою згодою пацієнтки на діагностику та лікування.

Дана науково–дослідна робота була виконана з використанням сучасних наукових методів з чіткою регламентацією застосування статистичних методів.

При виконанні роботи керувались Правилами гуманного ставлення до пацієнта згідно з Токійською декларацією Всесвітньої медичної асоціації, Міжнародними рекомендаціями Гельсінської декларації з прав людини, Конвенцією Ради Європи щодо прав людини і біомедицини, Законами України, наказами МОЗ України та вимогами Кодексу лікаря України.

Всі дослідження проводились за погодженням комісії з питань біомедичної етики Української медичної стоматологічної академії (протокол № 174 від 28.05.2019 року).

В проспективному дослідженні прийняли участь 80 жінок репродуктивного віку від 20 до 44 років (середній вік жінок становив $30,95 \pm 6,49$ років). Жінки були поділені на дві клінічні групи:

- основна група (ОГ) (n=50), до якої увійшли жінки з ЕХ, за ступенем важкості хвороби була представлена 2 (4%) жінками з 1 ступенем ураження ЕХ, 33 (66%) жінками з 3 ступенем та 15 (30%) жінками з 4 ступенем.
- контрольна група (КГ) (n=30) сформована із жінок без ознак ендометріозу.

Жінки з КГ звертались до лікувальних закладів зі скаргами на непліддя та/або доброякісними утвореннями яєчників/маткових труб. До КГ увійшли: 10 (33,3%) жінок з непліддям, 17 (56,7%) жінок з доброякісними утвореннями яєчників, 3 (10%) жінки з гідросальпінксом. Доброякісні утворення яєчників підтвержені гістологічним дослідженням та були представлені у 4 (13,3%) випадках – параоваріальною кістою, у 2 (6,7%) випадках – кістою жовтого тіла яєчника, у 2 (6,7%) випадках – дермоїдом, у 4 (13,3%) випадках – фолікулярною кістою яєчника, у 5 (16,7%) випадках – простою кістою яєчника.

Принципи формування груп дослідження узгоджуються з низкою авторів, зокрема Ueki M. та співав. (1994), Budrys N.M. та співав. (2012), Xiaocul Li та співав. (2022) [12,198,199].

Попередній та остаточний діагноз ЕХ встановлювався відповідно до діючого наказу МОЗ України № 319 від 6 квітня 2016 року [15].

Жінкам обох груп проспективного дослідження проведене хірургічне лікування з приводу діагностованих патологій репродуктивного тракту. Напередодні хірургічного лікування з усіма жінками в плановому порядку проведено співбесіду з анкетуванням та внесенням даних в розроблену нами «Статистичну карту», яка включала:

- паспортні та загальні дані;
- дані освітнього та професійного маршруту;
- дані про спадковість;
- дані про контрацепцію (при використанні);
- дані психологічного чи фізичного перенавантаження суб'єктивно (за наявності);
- дані інфекційного анамнезу;
- дані алергологічного анамнезу;
- дані соматичного анамнезу;
- дані акушерсько–гінекологічного анамнезу;
- дані про особливості менструальної функції (з використанням піктограми самооцінки обсягу крововтрати під час менструації);
- дані про оцінку больового синдрому (за наявності) під час менструації та/або напередодні з використанням візуальної аналогової шкали (ВАШ) [200,201];
- дані про особливості статевого життя (початок, регулярність, наявність/ відсутність диспареунії);
- дані стосовно перенесених малих та великих хірургічних втручань;
- дані лабораторних, інструментальних досліджень;
- дані про проведене лікування теперішньої патології.

До оперативного втручання жінки проспективного дослідження були обстежені згідно діючого наказу МОЗ України № 417 від 15 липня 2011 року «Про організацію амбулаторної акушерсько–гінекологічної допомоги в Україні» [202]. Проводилось бактеріоскопічне (кількість досліджень в ОГ n=50, в КГ n=30)

та бактеріологічне дослідження (кількість досліджень в ОГ n=50, в КГ n=30), УЗД ОМТ (кількість досліджень в ОГ n=44, в КГ n=29), визначення рівнів СА–125 (кількість досліджень в ОГ n=27, в КГ n=17) та HE–4 (кількість досліджень в ОГ n=20, в КГ n=10), кольпоскопічне дослідження (кількість досліджень в ОГ n=50, в КГ n=30).

Для вирішення поставлених завдань до лабораторних обстежень, що не визначені наказом МОЗ України № 417 від 15 липня 2011 року та наказом МОЗ України № 319 від 6 квітня 2016 року, увійшли:

- імуноферментне визначення CSF–1 у менструальній крові (до оперативного лікування) (кількість досліджень в ОГ n=43, в КГ n=19), після оперативного лікування (кількість досліджень в ОГ n=19) та у перитонеальній рідині (під час оперативного лікування) (кількість досліджень в ОГ n=49, в КГ n=30);
- спектрофотометричне дослідження активності індукцибельної NO–синтази (iNOS) та аргінази 1 (Arg1), як ензимних маркерів субпопуляцій макрофагів M1 (iNOS) та M2 (Arg1) у ендометрії (до оперативного лікування) (кількість досліджень в ОГ n=24, в КГ n=27) та у перитонеальній рідині (кількість досліджень в ОГ n=24, в КГ n=28).

Після проведення хірургічного лікування всім жінкам з ОГ було запропоновано консервативне лікування препаратами з вмістом дієногесту (6 місяців) або аналогами гонадотропін–рилізінг гормону (6 місяців) та протизапальна терапія (НПЗП) згідно наказу МОЗ України № 319 від 6 квітня 2016 року [15] з урахуванням репродуктивних планів пацієнок. Кількість жінок ОГ, що приймали призначену консервативну терапію після оперативного лікування становило 35 осіб, 15 осіб відмовилось від терапії у зв'язку з наявністю репродуктивних планів.

Після закінчення консервативної терапії проводився контрольний огляд та опитування жінок з використанням ВАШ для оцінки больового синдрому під час менструації та/або напередодні. Для визначення рівня CSF–1 у менструальній крові жінки ОГ були додатково поділені на дві підгрупи: А (n=11) – жінки, які

після оперативного лікування отримували консервативну терапію протягом 6 місяців, підгрупа Б (n=8) – жінки, обстежені через 6 місяців після тільки оперативного лікування (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Матеріали лабораторних досліджень (абс. ч)

Досліджуваний фактор	Вид матеріалу для дослідження	Кількість зразків досліджуваного матеріалу	
		Основна група (n=50)	Контрольна група (n=30)
CSF-1	Менструальна кров	43 (до оперативного лікування)	19
		19 (після лікування): – 11 (підгрупа А) – після оперативного та консервативного лікування; – 8 (підгрупа Б) – після оперативного лікування	
	Перитонеальна рідина	49	30
iNOS (ензимний маркер макрофагів M1)	Ендоетрій (до оперативного лікування)	24	27
	Перитонеальна рідина	24	28

Arg1 (ензимний маркер макрофагів M2)	Ендометрій (до оперативного лікування)	24	27
	Перитонеальна рідина	24	28

2.2. Методи дослідження

2.2.1. Збір анамнезу та об'єктивне обстеження хворих

З жінками обох досліджуваних груп проведена співбесіда та анкетування з детальним збором скарг та анамнестичних даних.

Фізикальне обстеження починали з визначення індексу маси тіла (ІМТ), об'єктивного дослідження по органах та системах за загальноприйнятими принципами, з наступним оглядом молочних залоз.

ІМТ визначали за формулою:

$$\text{ІМТ} = W / H^2$$

де W – маса тіла (кг), H – зріст (м).

ІМТ оцінювали наступним чином: дефіцит маси тіла – ІМТ менше 18,5 кг/м², нормальний показник ІМТ 18,5 – 24,9 кг/м², надлишкова маса тіла – ІМТ 25 – 29,9 кг/м². Ожиріння діагностували з показника ІМТ 30 кг/м², перший ступінь ожиріння – ІМТ 30 – 34,9 кг/м², другий ступінь – від 35 кг/м² до 39,9 кг/м², третій ступінь – ІМТ більше 40 кг/м² [203].

Наступним кроком проводилось гінекологічне обстеження, яке включало оцінку розвитку зовнішніх статевих органів, огляд в дзеркалах та бімануальне дослідження органів малого тазу з визначенням основних параметрів органів репродуктивного тракту та наявних патологічних відхилень.

При огляді в дзеркалах оцінювали стан слизової оболонки піхви, колір, форму та стан шийки матки, наявність чи відсутність патологічних новоутворень, кількість та характер виділень з піхви.

При бімануальному обстеженні органів малого тазу досліджувались склепіння піхви, їх глибина, болісність, шийка матки, її довжина, форма та розмір тіла матки, її характеристики – рухливість, консистенція, болісність. Проводили оцінку стану додатків матки, їх розміри, можливість зміщення, наявність патологічних утворень, болісність.

2.2.2. Візуальна аналогова шкала больового синдрому при ендометріозі [200,201]

За даними літератури характерною ознакою ЕХ є больовий синдром. У різних груп пацієток його інтенсивність варіює, однак більшість авторів вказує на високу інтенсивність та тривалість болю [80,83]. Для об'єктивізації больового синдрому у дорослих людей доказана валідність для ВАШ [200,201]. ВАШ представляє собою горизонтальну лінію довжиною 10 см без градації та позначок. Пацієнту пояснюється, що на початку лінії – відсутність болю, на її кінці – максимально сильний біль, який жінка може уявити.

Пацієнт встановлює на лінії перпендикулярну риску. За даними заміру показників лінійки вимірюється та оцінюється інтенсивність больового синдрому за такими параметрами: від 0 см до 0,4 см – відсутність больового синдрому, від 0,5 см до 4,4 см – слабкий біль, від 4,5 см до 7,4 см – помірний біль, від 7,5 см до 10 см – сильний біль. Таким чином виключається суб'єктивний аспект характеристики болю.












2.2.3. Піктограма самооцінки обсягу крововтрати під час менструації [204]

Для отримання об'єктивних даних стосовно обсягу крововтрати під час менструації жінкам обох досліджуваних груп проспективного дослідження було запропоновано використати піктограму самооцінки обсягу крововтрати під час менструації [204]. Вона базується на визначенні обсягу крові під час менструації та оцінки наступних параметрів: крововтрата по кількості використання

гігієнічних засобів вночі та вдень, наявність чи відсутність згортків крові та їх розмір (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

**Піктограма самооцінки обсягу крововтрати під час менструації,
адаптовано з наказу МОЗ України № 353 від 13.04.2016 року [204]**

Гігієнічна прокладка	Тип	Обсяг, мл	Тампон	Тип	Обсяг, мл	Виділення в туалеті	Тип	Обсяг, мл
	Денна	1		Легкий	0,25		Незначні	1
				Середній	0,5			
	Нічна	1		Тяжкий	1,0			
				Надважкий	1,0			
	Денна	2		Легкий	0,5		Помірні	3
				Середній	1,0			
	Нічна	3		Тяжкий	1,5			
				Надважкий	2,0			
	Денна	3		Легкий	1,0			
				Середній	1,5			
	Нічна	6		Тяжкий	3			
				Надважкий	4			
	Денна	4		Легкий	3,0		Виражені	5
				Середній	4,0			
	Нічна	10		Тяжкий	8,0			
				Надважкий	12,0			

Далі проводився підрахунок обсягу крововтрати згідно таблиці. Надмірною кровотечею вважали обсяг крововтрати під час менструації, що перевищував нормальний обсяг крововтрати під час менструації, регламентований наказом МОЗ України № 353 від 13 квітня 2016 року [204], а саме більше 80 мл/цикл.

2.2.4. Бактеріоскопічний та бактеріологічний методи дослідження [205]

Оцінка вагінальної мікробіоти проводилась напередодні оперативного втручання перед проведенням забору ендометрію для спектрофотометричного дослідження. Для цього під час гінекологічного обстеження при огляді в дзеркалах проводився забір біологічного матеріалу для бактеріоскопічного та бактеріологічного дослідження. Забір матеріалу здійснювався в першу фазу менструального циклу.

Для бактеріоскопічного дослідження отримували матеріал за загальноприйнятою методикою з трьох зон: уретри, заднього склепіння піхви та каналу шийки матки. Для забору матеріалу використовували шпателі, спеціальні щіточки та ложечку Фолькмана. З кожної зони матеріал наносився на окреме стерильне предметне скельце. Наступним кроком скельця фарбувались за Грамом.

Оцінка мікроскопії включала визначення кількості лейкоцитів в полі зору (наявність локального запалення), присутність «ключових клітин», що є ознакою бактеріального вагінозу.

Бактеріологічне дослідження проводилось за наступною методикою. Після попереднього видалення ватним тампоном слизу за допомогою дакронового тампону забирався матеріал з цервікального каналу. Отриманий матеріал транспортувався до лабораторії у відповідних умовах та засівався на стандартні живильні середовища.

При бактеріологічному дослідженні визначався якісний і кількісний склад флори, наявність або відсутність умовно–патогенної та патогенної флори.

При виявленні ознак локального запального процесу проводилась санація піхви в залежності від чутливості виявлених мікроорганізмів та повторно проводились контрольні бактеріоскопічне та бактеріологічне обстеження.

2.2.5. Кольпоскопічний метод дослідження [205]

Для виключення ураження ЕХ шийки матки проводили оптичну візуалізацію шийки за допомогою кольпоскопа Кп–2200b1 (окуляр 30X, Kernel, Китай).

Після введення дзеркал та огляду піхви при малому збільшенні проводили виведення та огляд слизової шийки матки після попереднього її очищення ватним тампоном.

При оглядовій кольпоскопії оцінювали характер виділень та стан шийки матки (колір, будова слизової шийки матки та судинний компонент, топика багатошарового плаского та циліндричного епітелію) без використання розчинів.

Для розширеної кольпоскопії використовували розчин 3% оцтової кислоти та 2% розчин Люголя (проба Шилера). При використанні 2% розчину Люголя в нормі дозрілі клітини епітелію забарвлювались в темно–коричневий колір, патологічні осередки на шийці матки за їх наявності не забарвлювались.

Осередки синюватого кольору або у вигляді кровоточивих лінійних і точкових зон вважали вогнищами ендометріозу та ураженням ЕХ шийки матки.

2.2.6. Ультразвуковий метод дослідження [15,206,207]

Ультразвукове дослідження органів малого тазу проводили за оцінкою серії поздовжніх і поперечних перерізів з використанням трансабдомінального та мультичастотного трансвагінального датчиків (4,0–8,0 МГц) на апараті MylabClassC (Esaote, Італія).

Оцінка органів малого тазу включала топографію матки, її розміри, форму, симетричність/асиметричність стінок, наявність чи відсутність аномалій розвитку, патологічні утворення (за наявності: поліпи, міоматозні вузли (розміри, локалізацію)), структуру міометрію (біометрію) та ендометрію, його товщину, відповідність фазі та дню менструального циклу, наявність або відсутність гіпер– або гіпоехогенних включень, ознаки аденоміозу: ехогенні «борозни» та включення в міометрії (за наявності – форма осередків).

Нормальними розмірами матки вважались: довжина від 3,6 см до 5,9 см, передньо–задній розмір від 2,8 см до 4,2 см, ширина – від 4,6 см до 6,2 см. При наявності пологів в анамнезі кожний розмір збільшувався на від 0,7 см до 1,2 см.

Нормальною товщиною ендометрію (М–ехо) в репродуктивному віці в залежності від фази менструального циклу вважались: на початку першої фази

менструального циклу М–ехо 0,5–0,7 см, у кінці першої фази – 0,9–0,12 см, у кінці другої фази менструального циклу (22–26 день) – 0,1–0,14 см.

При проведенні візуалізації яєчників оцінювали їх розташування, розміри, наявності – доміантний фолікул (у відповідну фазу менструального циклу), наявність/відсутність новоутворень, їх розмір та ехоцильність вмісту.

Нормальними розмірами яєчників у жінок репродуктивного віку вважались: довжина в середньому $2,9 \pm 0,4$ см, ширина – $2,7 \pm 0,2$ см, товщина – $1,4 \pm 0,4$ см. Діаметр преовуляторного фолікула у репродуктивному віці в середньому повинен становити $2,0 \pm 0,2$ см.

ЕХ при УЗД органів малого тазу проявляється здебільшого у вигляді ендометріюїдних кіст, або ураженням ендометріозом матки (аденоміозом). Характерними ознаками ендометріюїдної кісти є: середній розмір 5 см, зовнішня стінка добре відгороджена від оточуючих тканин, не тонка. Вміст кісти зазвичай геморагічний з дифузним внутрішнім включенням невеликих ехоструктур. Як правило, ендометріюїдна кіста повинна бути у злуках. Здебільшого ендометріюїдна кіста однокамерна, але буває часто багатоканерна з нерівним контуром.

Оцінювались маткові труби, їх розташування, розміри, наявність чи відсутність патологічних утворень.

Також оцінювались наявність або відсутність ЗПОМТ, розширення вен малого тазу.

2.2.7. Лапароскопічний та лапаротомічний методи дослідження при ендометріозі

Лапароскопія проводилась на лапароскопічній стійці фірми Contact (Україна) з відеоблоком Endo–Digi–View 3 CCD фірми WISAP Medical Technology (Німеччина).

Під час лапароскопічного або лапаротомічного втручання в обох групах досліджуваних жінок оцінювався ступінь ЗПОМТ, наявність або відсутність ендометріюїдних гетеротопій, ураження яєчників та/або маткових труб.

Ступінь ЗПОМТ визначали відповідно до класифікації аднексальних спайок Американського товариства фертильності (ASRM) [208]. Ступінь важкості ЗПОМТ оцінювали в балах. Виділяли 4 ступеня: мінімальний ступінь (1) – 0–5 балів, середній (2) – 6–10 балів, помірний (3) – 11–20 балів та важкий (4) – більше 21 балу [209]. Ступінь важкості ЕХ оцінювався згідно критеріїв діючого наказу МОЗ України № 319 від 6 квітня 2016 року [15]. Виділяли 4 стадії захворювання: I – від 1 до 5 балів, II – від 6 до 15 балів, III – від 16 до 40 балів, IV – 40 балів і більше. Бали рахували відповідно до таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

**Класифікація ендометріозу, адаптовано з наказу МОЗ України
№ 319 від 06.04.2016 року [15]**

Ендометріоз			< 1 см	1–3 см	> 3 см
Очеревина	Поверхневий		1	2	4
	Глибокий		2	4	6
Яєчники	Правий	Поверхневий	1	2	4
		Глибокий	4	16	20
	Лівий	Поверхневий	1	2	4
		Глибокий	4	16	20
Облітерація позаматкового простору часткова – 4 повна – 40					
Спайки			покривають <1/3	покривають < 1/3 – 2/3	покривають >2/3
Яєчники	Правий	Ніжні	1	2	4
		Щільні	4	8	16
	Лівий	Ніжні	1	2	4
		Щільні	4	8	16
Матковітруби	Права	Ніжні	1	2	4
		Щільні	4	8	16
	Ліва	Ніжні	1	2	4
		Щільні	4	8	16

Примітка: повністю запаятий фімбріальний відділ труби оцінювали у 16 балів.

2.2.8. Імуноферментний метод дослідження

Для проведення імуноферментного дослідження в якості біологічного матеріалу були використані менструальна кров та перитонеальна рідина.

Менструальна кров жінок досліджуваних груп збиралась за допомогою менструальних чаш на 2–3 день менструального циклу до оперативного лікування. Після оперативного втручання та консервативного лікування у жінок з ЕХ менструальна кров збиралась за тією ж методикою з появою першої менструації.

Під час лапароскопічного або лапаротомічного втручань проводився забір 5–15 мл перитонеальної рідини за допомогою стерильного катетера та шприцу у стерильні вакуумні пробірки Vacumed 16 (Італія) для подальшого імуноферментного дослідження.

Для визначення рівня CSF–1 стерильні вакуумні пробірки Vacumed 16 (Італія) з перитонеальною рідиною або менструальною кров'ю (зразки) поміщались до центрифуги Thermo Scientific Medifuge (Німеччина). Зразки центрифугували зі швидкістю 1000 об/хв протягом 20 хвилин. Далі за допомогою піпетки Пастера відбирали 3,5 мл надосаду у пробірку типу Епендорф для подальшого імуноферментного аналізу.

Твердофазний імуноферментний аналіз (ELISA) проводився з використанням набору реагентів Human MCSF (Macrophage Colony Stimulating Factor 1) ELISA Kit відповідно до інструкції виробника (Elabscience®, США). Оцінку результатів проводили на мікропланшетному фотометрі для імуноферментного аналізу LabLine–026 (LABLINE®, Австрія).

Суть методу: кількісний імуноферментний метод оснований на принципі сандвіча. На мікро–ELISA планшет, лунки якого попередньо покриті антитілами, специфічними до CSF–1, додавали зразки та стандарти, які в подальшому об'єднувалися з антитілом. Наступним кроком до кожної лунки на мікропланшеті

послідовно додавали біотинільовані детектувальні антитіла, що є специфічними до людського CSF-1 та кон'югат пероксидази хрому (HRP) з подальшою інкубацією у термостаті при 37° С.

Під час промивання видалялись незв'язані компоненти. Для забарвлення розчину і можливості визначення концентрації CSF-1 до кожної лунки додавали розчин субстрату. Далі відбувалось забарвлення в голубий колір різної інтенсивності у лунках, що містили біотинільовані детектувальні антитіла, CSF-1 та HRP. Додаванням стоп-розчину зупиняли реакцію та забарвлення ставало жовтим.

Спектрофотометрично вимірювалась оптична щільність (ОЩ) на довжині хвилі 450±2 нм. Концентрація CSF-1 була пропорційна ОЩ. Далі розраховували вміст CSF-1 та представляли у пг/мл.

2.2.9. Спектрофотометричний метод визначення маркерних ензимів (Arg1, iNOS) макрофагів [210,211,212]

Спектрофотометричне дослідження маркерних ензимів макрофагів передбачало визначення даних показників у двох субстратах – у ендометрії та перитонеальній рідині жінок ОГ та КГ.

Забір ендометрію проводили в першу фазу менструального циклу під час гінекологічного дослідження на етапі огляду в дзеркалах за допомогою внутрішньоматкового Пайпель катетеру. Для цього шийка матки оброблялась антисептичним засобом та виводилась у дзеркалах. Пайпель катетер вводився до рівня дна матки та проводилось декілька поступових підтягаючих рухів для отримання ендометрію. Після отримання матеріалу катетер видалявся з порожнини матки, шийка матки повторно оброблялась антисептичним засобом. Дана маніпуляція проводилась за умов відсутності лабораторних показників запального характеру в бактеріоскопічному та бактеріологічному дослідженнях, відсутності локальних ознак запалення при огляді в дзеркалах.

Матеріал транспортувався у стерильних вакуумних пробірках з трис-буферним розчином рН = 7,4, молярність розчину 0,1 моль.

Перитонеальну рідину отримували під час лапароскопічного чи лапаротомічного втручання з приводу основної патології. Для цього використовувався стерильний шприц та катетер, який фіксувався до шприца. Катетер вводили у матково–ректальне поглиблення, після чого проводилось кілька підтягаючих рухів та забиравось 5–15 мл перитонеальної рідини, яку транспортували до лабораторії у стерильних вакуумних пробірках.

Превалюючу субпопуляцію макрофагів при поляризації за M1 або M2 фенотипом визначали шляхом дослідження кількісного співвідношення активностей маркерних ензимів Arg1 та iNOS індивідуально у кожній жінки в ендометрії та перитонеальній рідині за допомогою спектрофотометра Ulab 101 (Germaine Laboratories, Inc., США).

При iNOS>Arg1 визначалось превалювання поляризації макрофагів за M1 фенотипом, при Arg1>iNOS визначалось превалювання поляризації макрофагів за M2 фенотипом.

Активність iNOS (обчислювалась у мкмоль/хв/1 г білка) визначали за різницею між загальною активністю NO–синтаз та активністю конститутивних ізоформ. Активність конститутивних ізоформ NO–синтази визначали за різницею в концентрації нітритів до та після інкубації гомогенату тканин у інкубаційному середовищі на основі трис–буферного розчину (pH = 7,4), що містив 0,3 мл 320 mM розчину L–аргініну, 0,1 мл 1 mM розчину НАДФН₂ та 0,1 мл 1% розчину аміногуанідину гідрохлориду.

Концентрацію нітритів визначали шляхом виявлення діазосполук, що утворились у реакції з сульфаніловою кислотою, з наступним проведенням реакції з α –нафтиламином (реактив Грісса–Ілосвая) в результаті якої утворювались похідні червоного кольору (азобарвники). Інтенсивність забарвлення була пропорційна концентрації нітритів.

Метод визначення Arg1 (обчислювалась у мкмоль/хв/1 г білка) базується на визначенні різниці концентрації L–орнітину до та після інкубації в фосфатному буферному розчині, що містить L–аргінін. Концентрацію L–орнітину визначали

по кольоровому продукту, що утворювався в реакції із реактивом Chinard в модифікації Храмова.

2.2.10. Статистична обробка даних

Результати проведених досліджень оцінювались за допомогою методів описової статистики. Результати статистично оброблялись на персональному комп'ютері Asus N43SL з використанням програм Microsoft Excel XP (Microsoft Inc, США), Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США), MedStat (Пакет «MedStat», Україна).

Кількісні дані представлені як середні значення (M) та їх стандартні відхилення (SD), якісні дані представлені як частоти та їх відсотки.

Для перевірки нормальності розподілу був використаний критерій Шапіро–Уїлкса. Після перевірки розподілу для оцінки статистичної достовірності між групами у разі кількісних показників використовували параметричний t –критерій Ст'юдента та непараметричний U критерій Манна–Вітні. Для визначення статистичної достовірності всередині групи використовували парний t –критерій Ст'юдента та критерій Вілкоксона.

У разі проведення оцінки якісних показників використовували точний критерій Фішера або критерій χ^2 Пірсона.

Для визначення ступеня ризику виникнення захворювання розраховували відношення шансів (ВШ). Розраховувались межі 95% довірчого інтервалу.

Для оцінки взаємозв'язків кількісних параметрів визначали коефіцієнт парної кореляції r Пірсона. При ймовірності помилки $p < 0,05$ (визначалась шляхом співставлення із критичними значеннями за таблицею залежності розмірів дослідної групи, коефіцієнтів кореляції та імовірності помилок) коефіцієнт кореляції вважався вірогідним.

При визначенні взаємозв'язків напівкількісних та якісних показників та їх зв'язків з кількісними розраховували коефіцієнт кореляції r Спірмена. Різниця вважалась достовірною при рівні значущості $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

ОПИСОВА РЕТРОСПЕКТИВНА ОЦІНКА ПЕРЕБІГУ ЕНДОМЕТРІОЇДНОЇ ХВОРОБИ У ЖІНОК; ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАННЯ

На першому етапі дослідження проведена описова ретроспективна оцінка історій хвороб жінок репродуктивного віку з ЕХ, яка була підтверджена гістологічним дослідженням. Загальна кількість розглянутої документації включала 61 історію хвороб жінок з ЕХ, які поступали на планове лапароскопічне оперативне лікування у гінекологічне відділення КП «Полтавська центральна районна клінічна лікарня ПМР» у період з 2015 по 2018 роки.

Середній вік жінок, що увійшли до описової ретроспективної оцінки становив $30,44 \pm 5,6$ років, що є репродуктивним за даними ВООЗ [213].

Показник середнього значення ІМТ у жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ становив $23,04 \pm 3,87$ кг/м², що відповідає межах норми.

При розрахунку ступенів змін ІМТ виявлено, що у 6 (9,83%) жінок з ІМТ $17,6 \pm 0,71$ кг/м² спостерігався дефіцит маси тіла, 37 (60,65%) жінок мали нормальний показник ІМТ – $21,53 \pm 1,75$ кг/м², 16 (26,22%) жінок мали надлишкову масу тіла з ІМТ $27,38 \pm 1,67$ кг/м², 2 (3,27%) жінки страждали на ожиріння 1 ступеня, їх ІМТ дорівнював $32,61 \pm 0,83$ кг/м² (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Індекс маси тіла жінок описової ретроспективної оцінки з ендометріюїдною хворобою, $M \pm SD$

Показник	Жінки з дефіцитом маси тіла n=6	Жінки з нормальною масою тіла n=37	Жінки з надлишковою масою тіла n=16	Жінки з ожирінням 1 ступеня n=2
ІМТ, кг/м ²	$17,6 \pm 0,71$	$21,53 \pm 1,75$	$27,38 \pm 1,67$	$32,61 \pm 0,83$

З наведених даних 16 (26,22%) жінок мали надлишкову масу тіла. Вважається, що одним з факторів, який впливає на розвиток та прогресування ЕХ є надлишкова експресія естрогену. Жирова тканина може бути депо естрогенів за рахунок трансформації андростендіону в Е1, що виникає за допомогою ароматази. Таким чином, надлишкова вага є сприятливим преморбідним фоном для виникнення ЕХ.

37 (60,65%) жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ мали нормальну масу тіла, однак кожна друга при цьому 19 (51,3%) (далі $n=37=100\%$) відмічала надлишкову масу тіла до моменту надходження в стаціонар. Цей факт можна пояснити тим, що при збільшеній кількості естрогену, що є наявним при надлишковій масі тіла, відбувається процес зниження маси тіла за рахунок дії гормону естрогену [214]. Таким чином, 19 (51,3%) жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ, що мали надлишкову масу тіла до моменту надходження в стаціонар на фоні гіперестрогенії, що присутня при ЕХ, можливо втратили масу тіла за рахунок дії високих концентрацій естрогену.

Групи крові серед жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ розподілились таким чином: 0(I) групу крові мали 17 (27,86%) жінок, А(II) групу – 30 (49,18%) жінок, В(III) групу – 10 (16,39%) жінок, АВ(IV) групу – 4 (6,55%) жінки. Позитивний резус-фактор мала більша кількість пацієнток, а саме 52 (85,24%) жінки описової ретроспективної оцінки з ЕХ, негативний резус-фактор – відповідно 9 (14,75%) жінок.

Далі ми оцінили інфекційний анамнез перенесених у дитинстві захворювань жінок ретроспективної оцінки з ЕХ.

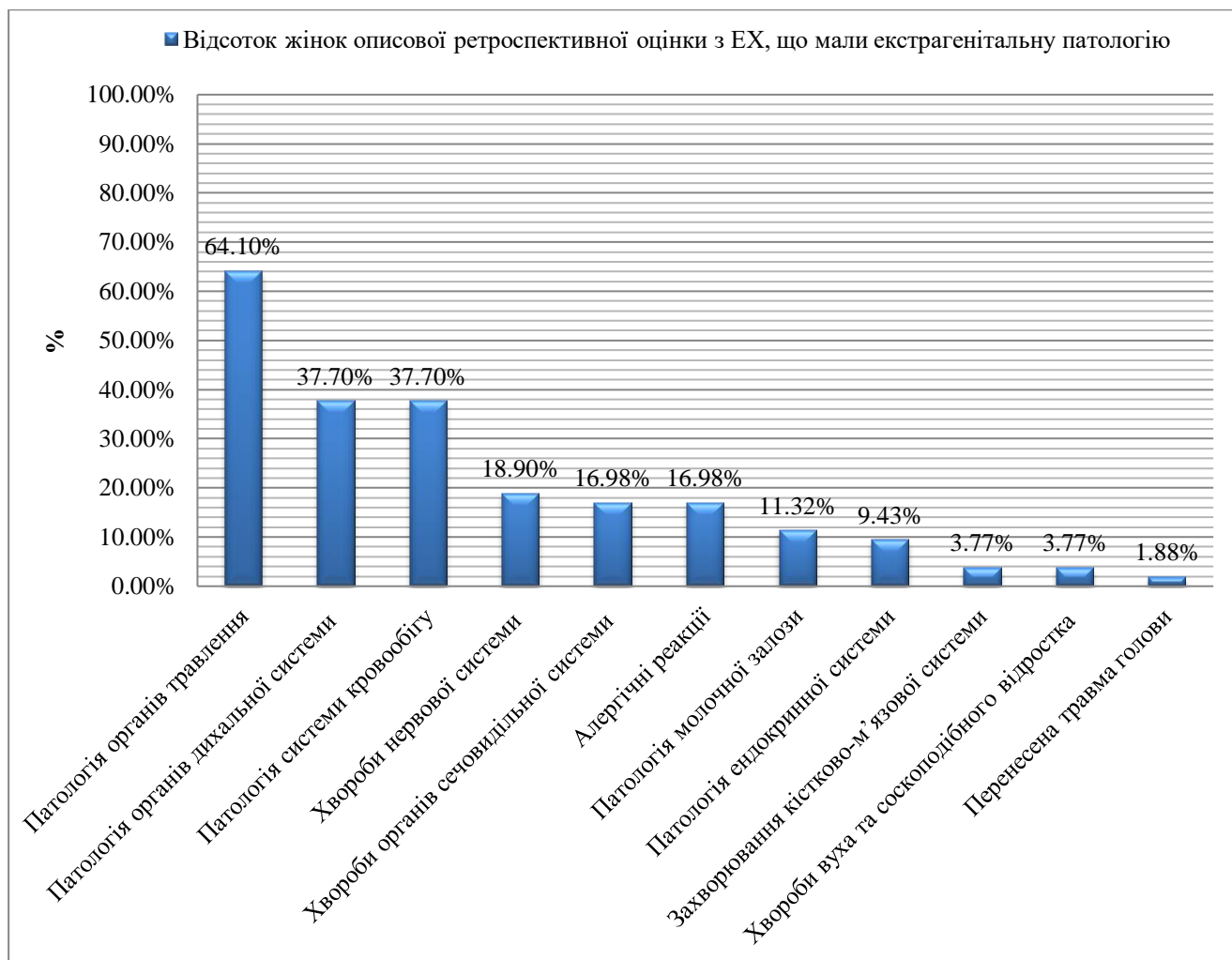
Виявлено, що дитячими інфекціями хворіло 47 (77,05%) жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ. Середня кількість дитячих інфекційних захворювань на одну жінку становила $0,85 \pm 0,58$ захворювань.

Вітряна віспа відмічена у найбільшій кількості жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ, а саме у 41 (67,2%) жінки. В меншій кількості була відмічена захворюваність на кір – у 5 (8,2%) осіб, на червоничку – у 5 (8,2%) та на скарлатину – у 2 (3,3%) жінок.

Далі оцінювали екстрагенітальну патологію у жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ по системах. Кількість жінок, що відмічали анамнестичні дані стосовно соматичної патології становила 53 (86,88%) жінки. Загальна кількість соматичних хвороб у жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ становила 170 захворювань. Середня кількість захворювань різних органів та систем на одну жінку – $2,78 \pm 2,01$ захворювання.

До переліку соматичної патології увійшли: захворювання шлунково–кишкового тракту, ендокринної системи, системи кровообігу, сечовидільної, опорно–рухової системи, органів дихання, патології молочних залоз, захворювання нервової системи, вуха та соскоподібного відростка, перенесені травми голови та алергічні захворювання.

Для визначення екстрагенітальної патології у жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ, захворювання інших органів та систем були розглянуті лише серед жінок, що мали супутню соматичну патологію (далі $n=53=100\%$). Виявлено, що патологія органів травлення відмічена у 34 (64,1%) жінок, патологія органів дихання у 20 (37,7%), ураження ендокринної системи у 5 (9,43%) жінок, патологія системи кровообігу у 20 (37,7%) жінок, захворювання органів сечовидільної системи відмічали 9 (16,98%) жінок, нервової системи – 10 (18,9%) жінок, захворювання кістково–м'язової системи відмічали 2 (3,77%) жінки, патологія молочних залоз була у 6 (11,32%) жінок, алергічні реакції у 9 (16,98%) жінок, захворювання вуха та соскоподібного відростка відмічені у 2 (3,77%) жінок, перенесена травма голови була у 1 (1,88%) жінки описової ретроспективної оцінки з ЕХ (мал. 3.1).



Мал. 3.1. Екстрагенітальна патологія жінок описової ретроспективної оцінки з ендометріюдною хворобою.

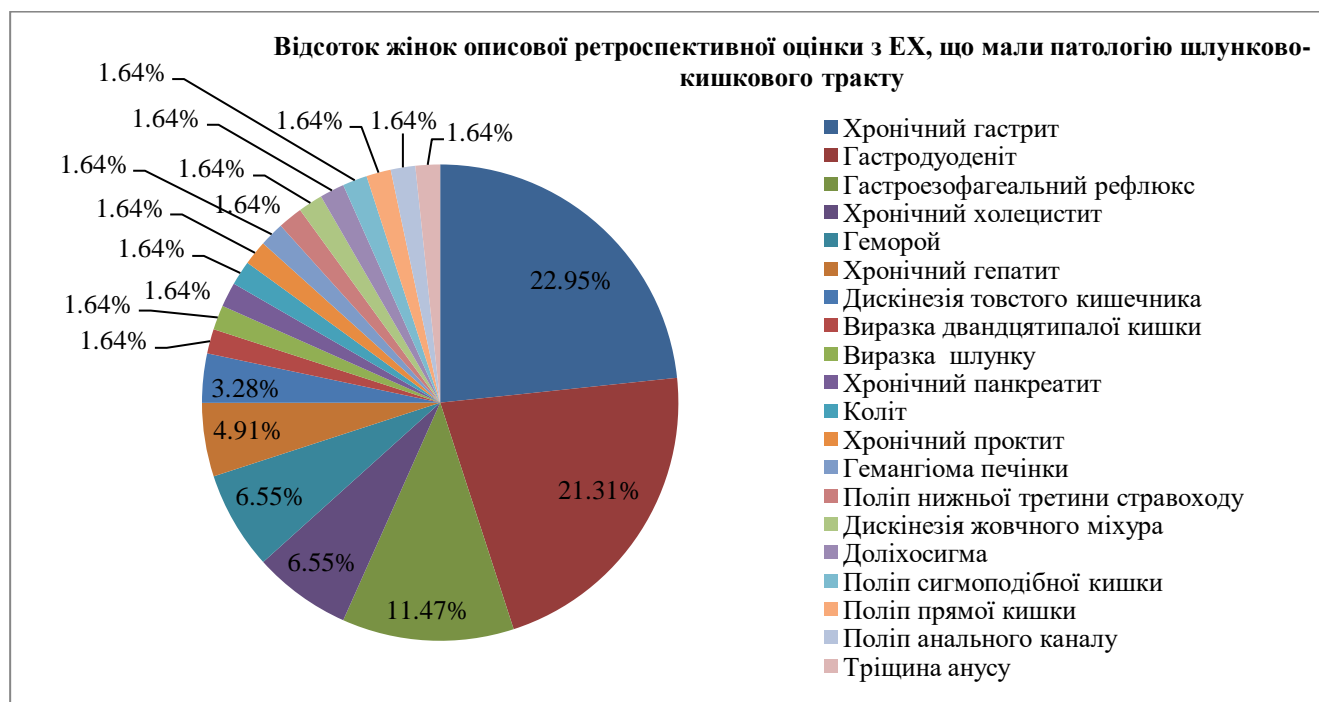
Таким чином, можна виділити захворювання трьох систем, які займали найбільший відсоток, а саме: патологія органів шлунково–кишкового тракту – у 64,1% жінок, патологія органів дихання – у 37,7% та органів системи кровообігу – у 37,7% жінок.

Далі оцінили соматичну патологію по різних органах та системах у жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ (далі $n=61=100\%$, для полегшення підрахунку були включені доброякісні новоутворення органів).

Патологію органів травлення в анамнезі відмічали 34 (55,7%) жінки. Сума захворювань даної системи у жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ

становила 60 хвороб, середня кількість захворювань на одну жінку – $0,98 \pm 1,1$ хвороб.

В структурі захворювань шлунково–кишкового тракту жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ були: хронічний гастрит – у 14 (22,95%) жінок, гастродуоденіт – у 13 (21,31%), виразка шлунку – у 1 (1,64%), виразка дванадцятипалої кишки – у 1 (1,64%), хронічний холецистит – у 4 (6,55%) жінок, хронічний панкреатит – у 1 (1,64%) жінки, геморой різної стадії – у 4 (6,55%) жінок, гепатит – у 3 (4,91%) жінок, коліт – у 1 (1,64%) жінки, проктит – у 1 (1,64%) жінки, гемангіома печінки – у 1 (1,64%) жінки, дискінезія жовчного міхура – у 1 (1,64%) жінки, поліп нижньої третини стравоходу – у 1 (1,64%) жінки, гастроєзофагеальний рефлюкс – у 7 (11,47%) жінок, дискінезія товстого кишечника – у 2 (3,28%) жінок, тріщина анусу – у 1 (1,64%) жінки, доліхосигма – у 1 (1,64%) жінки, поліп сигмоподібної кишки – у 1 (1,64%) жінки, поліп прямої кишки – у 1 (1,64%) жінки (мал. 3.2).

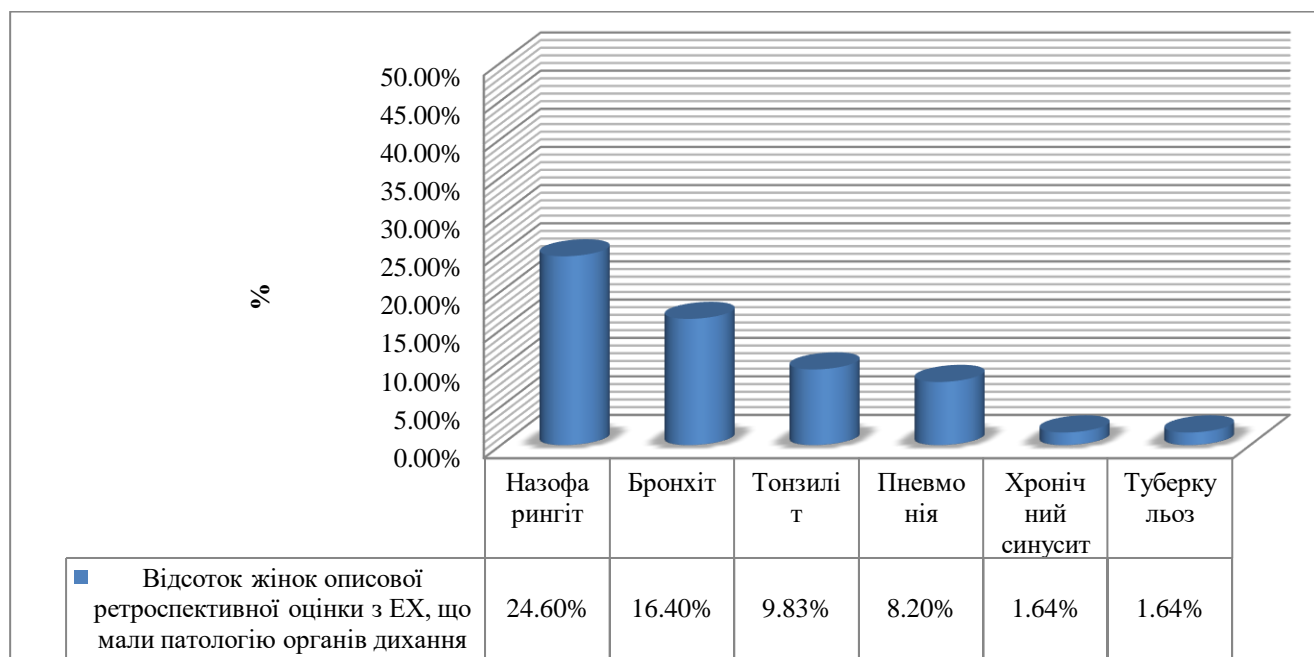


Мал. 3.2. Структура патології шлунково–кишкового тракту у жінок описової ретроспективної оцінки з ендометріюідною хворобою.

Таким чином, жінки описової ретроспективної оцінки з ЕХ найбільше хворіли на хронічний гастрит – у 22,95% випадках, гастродуоденіт – у 21,31% та гастроєзофагеальний рефлюкс – у 11,47% випадках.

Оцінювали анамнестичні дані щодо патології органів дихання серед жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ. Хвороби даної системи мали 20 (32,8%) жінок. Загальна кількість захворювань органів дихання у даних жінок дорівнювала 38, що на одну жінку становило в середньому $0,62 \pm 0,97$ захворювань та було в 1,6 рази менше, ніж середнє значення захворювань органів шлунково-кишкового тракту на одну жінку – $0,98 \pm 1,1$ захворювань ($p=0,04$).

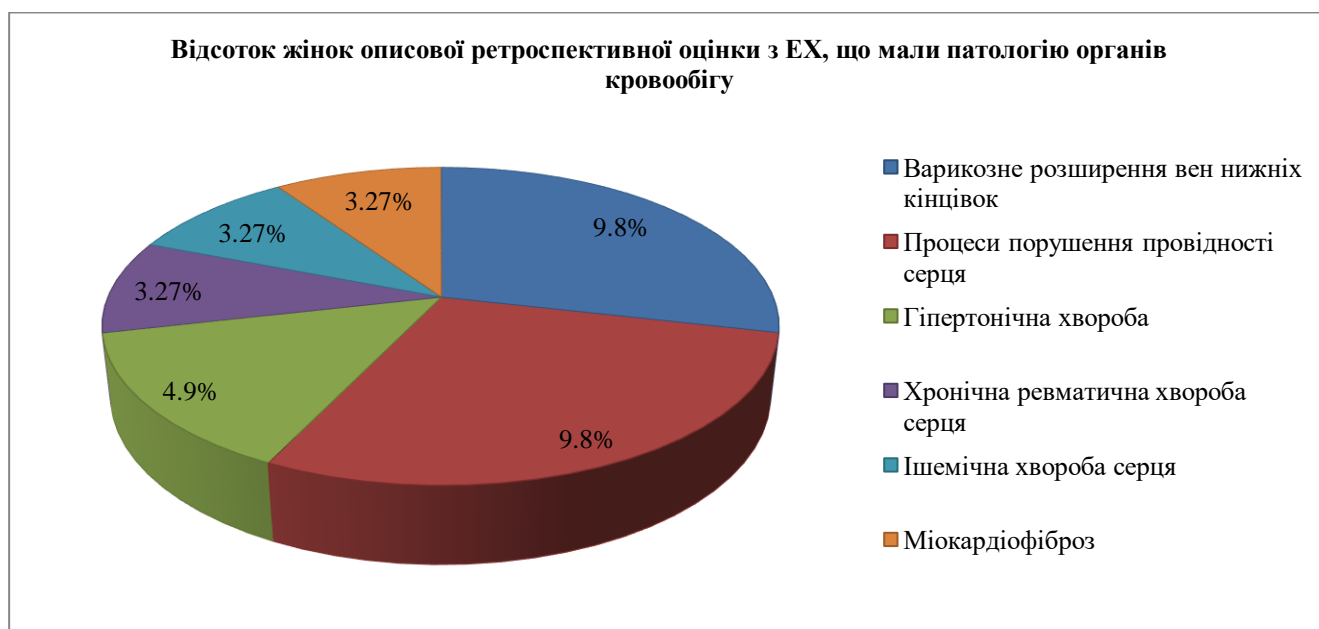
Структура захворювань органів дихання у жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ становила: хронічний синусит в анамнезі мала 1 (1,64%) жінка, туберкульоз – 1 (1,64%) жінка, назофарингіт – 15 (24,6%) жінок, пневмонію – 5 (8,2%) жінок, перенесений бронхіт відмічали 10 (16,4%) жінок, тонзиліт – 6 (9,83%). Таким чином, найчастішою патологією був назофарингіт (мал. 3.3).



Мал. 3.3. Структура патології органів дихання у жінок описової ретроспективної оцінки з ендометріюїдною хворобою.

Кількість жінок описової ретроспективної оцінки, що мали патологію системи кровообігу становила 20 (32,8%) жінок, загальна кількість захворювань – 21. Середня кількість захворювань системи кровообігу на одну жінку становила $0,34 \pm 0,51$ захворювань.

Кількість жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ, які мали варикозне розширення вен нижніх кінцівок становила 6 (9,8%) жінок, процеси порушення провідності в серці були відмічені у 6 (9,8%) жінок, гіпертонічна хвороба у 3 (4,9%), хронічна ревматична хвороба серця у 2 (3,27%), ішемічна хвороба серця у 2 (3,27%) жінок, міокардіофіброз – у 2 (3,27%) (мал. 3.4).



Мал. 3.4. Структура патології органів кровообігу у жінок описової ретроспективної оцінки з ендометріюїдною хворобою.

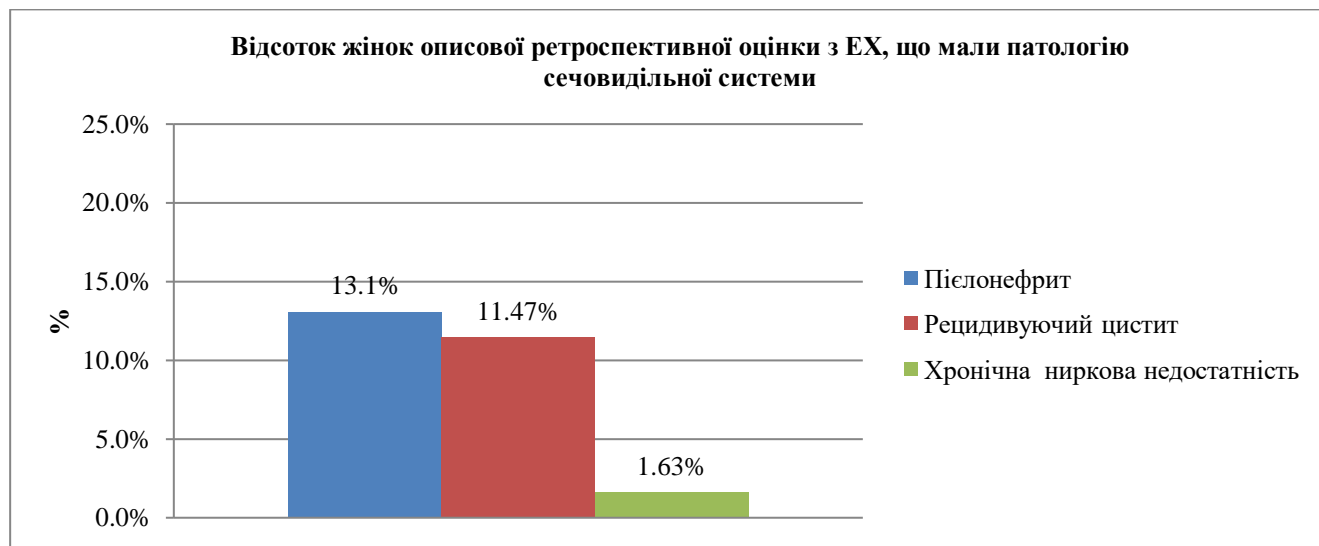
Таким чином, серед захворювань органів кровообігу переважало варикозне розширення вен нижніх кінцівок у 9,8% жінок та порушення процесів провідності серця у 9,8% жінок. Поєднання варикозного розширення вен та ЕХ не є новизною. В дослідженні Рачесо К.Г. та співав. (2016) показано, що при ЕХ варикозне розширення вен яєчників сягало 80% випадків [215].

Наступною оцінювали патологію нервової системи. Виявлено, що кількість жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ, які відмічали патологію нервової системи становила 10 (16,4%) жінок, середня кількість захворювань на одну пацієнтку – $0,16 \pm 0,37$ захворювань.

В структурі захворювань нервової системи домінувала вегето–судинна дистонія – у 6 (9,8%) жінок. Нейроциркуляторна дистонія спостерігалась у 3 (4,9%) жінок, енцефаліт – у 1 (1,63%) жінки.

Далі оцінювались захворювання органів сечовидільної системи. Кількість жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ, які вказували на наявність захворювань органів сечовидільної системи становила 9 (14,7%), загальна кількість нозологічних одиниць вказаної системи – 16. Середній показник захворювань на одну жінку дорівнював $0,26 \pm 0,65$ захворювань.

Встановлено, що кількість жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ, які відмічали наявність пієлонефриту була найбільша – 8 (13,1%) осіб, на рецидивуючий цистит вказували 7 (11,47%) жінок, хронічну ниркову недостатність – 1 (1,63%) (мал. 3.5).



Мал. 3.5. Структура патології органів сечовидільної системи у жінок описової ретроспективної оцінки з ендометріюїдною хворобою.

Алергічні реакції в анамнезі відмічали 9 (14,75%) жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ.

Патологію молочної залози констатували 6 (9,83%) жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ, кількість захворювань становила 6, середнє значення захворювань молочної залози на одну жінку – $0,09 \pm 0,3$. До переліку захворювань були включені: фіброзно-кістозна мастопатія, яку за даними анамнезу мали 2 (3,27%) жінки та фіброаденома, яку мали 4 (6,55%) жінки.

Захворювання ендокринної системи, які були представлені патологією щитоподібної залози, відмічали 5 (8,19%) жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ. Середня кількість захворювань ендокринної системи на одну жінку становила $0,08 \pm 0,27$ захворювань.

Захворювання кістково-м'язової системи були у 2 (3,27%) жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ. Середня кількість захворювань на одну жінку становила $0,03 \pm 0,17$. Структурно в дану категорію входили остеохондроз – у 1 (1,63%) жінки та ревматоїдний артрит – у 1 (1,63%) жінки.

Захворювання вуха та соскоподібного відростка, які були представлені середнім отитом, мали в анамнезі 2 (3,27%) жінки досліджуваної групи.

1 (1,63%) жінка описової ретроспективної оцінки з ЕХ мала в анамнезі перенесену травму голови.

Далі оцінювались дані гінекологічного та репродуктивного анамнезів.

Вважається, що установлення менструального циклу у жінок з ЕХ супроводжується раннім початком менархе, що є сприятливим преморбідним фоном для початку та прогресування ЕХ [216]. У жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ виявлено, що середній вік початку менархе становив $13,04 \pm 1,07$ років, де самий ранній вік встановлення менструального циклу – 11 років, самий пізній – 16 років (табл. 3.2).

Характеристика менструальної функції у жінок описової ретроспективної оцінки з ендометріюїдною хворобою, M±SD

Критерій менструального циклу, що оцінювався	Жінки описової ретроспективної оцінки з ендометріюїдною хворобою n=61
Початок менструації, років	13,04±1,07
Тривалість менструації «від», днів	4,67±1,44
Тривалість менструації «до», днів	5,37±1,29
Інтервал між менструаціями, днів	27,6±2,31
Менструація ≥ 8 днів	1 (1,68%)

Серед жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ перша фаза пубертатного періоду (вік початку менархе від 10 до 13 років) відмічена у переважній кількості жінок – у 45 (73,7%). У 2 (3,21%) жінок відмічено пізню менархе, а саме – настання першої менструації в 16 років. Таким чином, ранню менархе, як фактор ризику розвитку ЕХ у жінок даної групи нами не відмічено. Тривалість менструальної кровотечі становила від 4,67±1,44 до 5,37±1,29 днів. Довготривалу менструацію протягом 10 днів відмічала 1 (1,6%) жінка описової ретроспективної оцінки з ЕХ.

При проведенні оцінки обсягу втраченої крові під час менструального циклу було відмічено, що надмірними менструаціями страждала переважна більшість жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ, а саме 34 жінки, що становило 55,7%. Надмірні крововтрати під час менструації були характерним симптомом ЕХ.

Наступною характеристикою менструального циклу був інтервал між менструаціями. При нормі інтервалу між менструальними кровотечами від 24 до

38 днів згідно наказу МОЗ України № 353 від 13.04.2016 року [204], у жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ цей діапазон становив від 21 до 32 днів. Середнє значення інтервалу між менструаціями становило $27,6 \pm 2,31$ днів. Слід зазначити, що короткий інтервал між менструаціями відмічали 4 (6,55%) жінки, що було фактором, який виснажував цих жінок, становив обмеження для нормального ритму життя та праці.

Всі жінки описової ретроспективної оцінки з ЕХ відмічали регулярність менструального циклу.

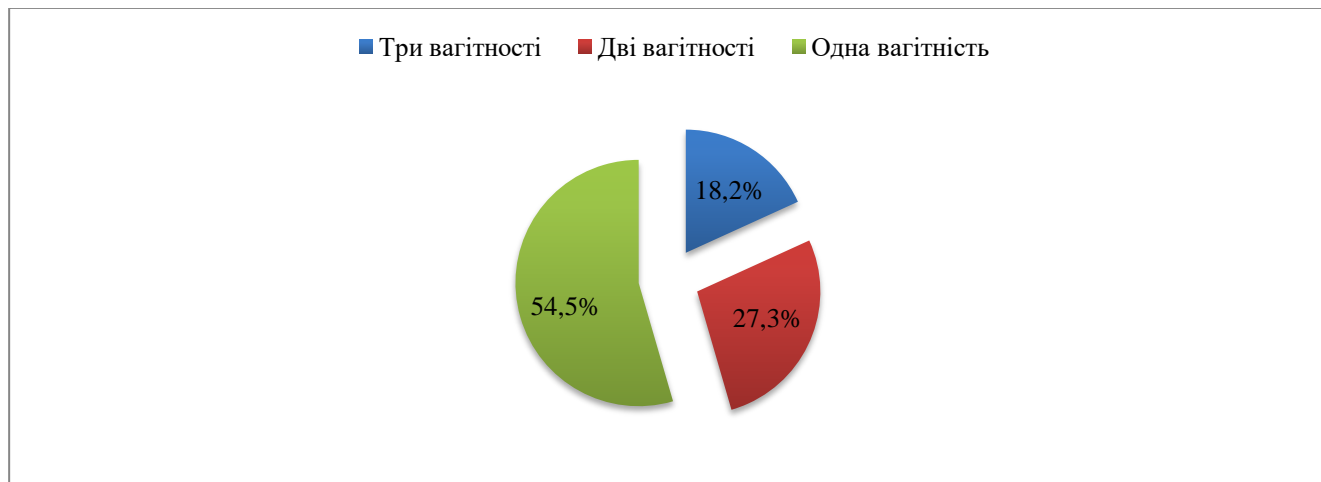
Одним з важливих предикторів ЕХ сьогодні вважається не тільки присутність болісної менструації, а саме факт наявності больового синдрому на етапі встановлення перших менструальних циклів, тобто особливої уваги потребує уточнення анамнестичних даних стосовно встановлення менархе для полегшення прогнозування розвитку ЕХ в подальшому [217].

У жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ було встановлено наявність больового синдрому під час та/або напередодні менструації у 29 (47,54%) жінок (далі $n=29=100\%$). У даних осіб встановлення менструального циклу з самих перших менструацій супроводжувалось больовим синдромом. 14 (48,27%) жінок відмічали, що протягом життя больовий синдром під час та/або напередодні менструації посилювався з наступними циклами, що підтверджували періодичною зміною аналгетичних препаратів, які вони приймали за відсутності полегшення болю під час та/або напередодні менструації від прийому попередніх аналгетичних препаратів.

Таким чином, больовий синдром під час та/або напередодні менструації, посилення його інтенсивності протягом життя у жінок досліджуваної групи були характерними ознаками ЕХ. Такий стан за даними літератури може свідчити про прогресування ЕХ [84,216,217].

Далі ми оцінили репродуктивний анамнез жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ. Вагітності в анамнезі спостерігались у 22 (36,05%) жінок (далі $n=22=100\%$). Загальна кількість вагітностей у цих жінок становила 36 вагітностей, середня кількість вагітностей на одну жінку – $0,59 \pm 0,91$ вагітностей.

Найбільший відсоток жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ – 12 (54,5%) мали одну вагітність в анамнезі, дві вагітності – 6 (27,3%) жінок, 4 (18,2%) жінки зазначали наявність трьох вагітностей (мал. 3.6).



Мал. 3.6. Відсоткове відношення вагітностей серед жінок описової ретроспективної оцінки з ендометріюідною хворобою.

Оцінка результатів вагітностей показала, що 16 (72,7%) жінок мали термінові пологи, кесаревим розтином завершилися 2 (9,09%) вагітності, переривання вагітності в терміні до 12 тижнів за власним бажанням відмічали 7 (31,8%) жінок, самовільний викидень в малих термінах мали 2 (9,09%) жінки.

Непліддя є вагомою проблемою серед жінок з ЕХ. Вважається, що жінки, які хворіють на ендометріоз, під час кожного наступного менструального циклу мають відсоток настання вагітності на 2–10% менше, ніж у популяції здорових жінок [218].

Непліддя первинного характеру у всіх випадках серед жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ мали 20 (32,7%) осіб. Тривалість непліддя становила в середньому $22,6 \pm 16,8$ місяців, при мінімальній тривалості від 12 місяців до максимальної – 60 місяців.

Ми умовно розділили тривалість непліддя жінок на категорії: I категорія – від 12 до 24 місяців, II категорія - від 25 до 48 місяців, III категорія - від 49 до 60

місяців. Виявлено, що серед 20 жінок з непліддям (далі $n=20=100\%$), в I категорії була найбільша кількість жінок – 16 (80%) жінок, у II категорії була 1 (5%), у III категорії – 3 (15%) жінки (мал. 3.7).



Мал. 3.7. Тривалість непліддя у жінок описової ретроспективної оцінки з ендометріюідною хворобою.

Нами був проведений кореляційний аналіз між тривалістю ЕХ (з моменту клінічного та/або лапароскопічного з подальшим гістологічним дослідженням встановлення діагнозу) та тривалістю непліддя. Середня тривалість ЕХ у жінок проведеної описової ретроспективної оцінки дорівнювала $27,37 \pm 22,53$ місяців. Між тривалістю непліддя та тривалістю ЕХ визначений позитивний кореляційний зв'язок середньої сили ($r=0,55$, $p<0,05$), що дає змогу стверджувати, що чим довша тривалість ЕХ, тим більшою була тривалість непліддя у таких жінок.

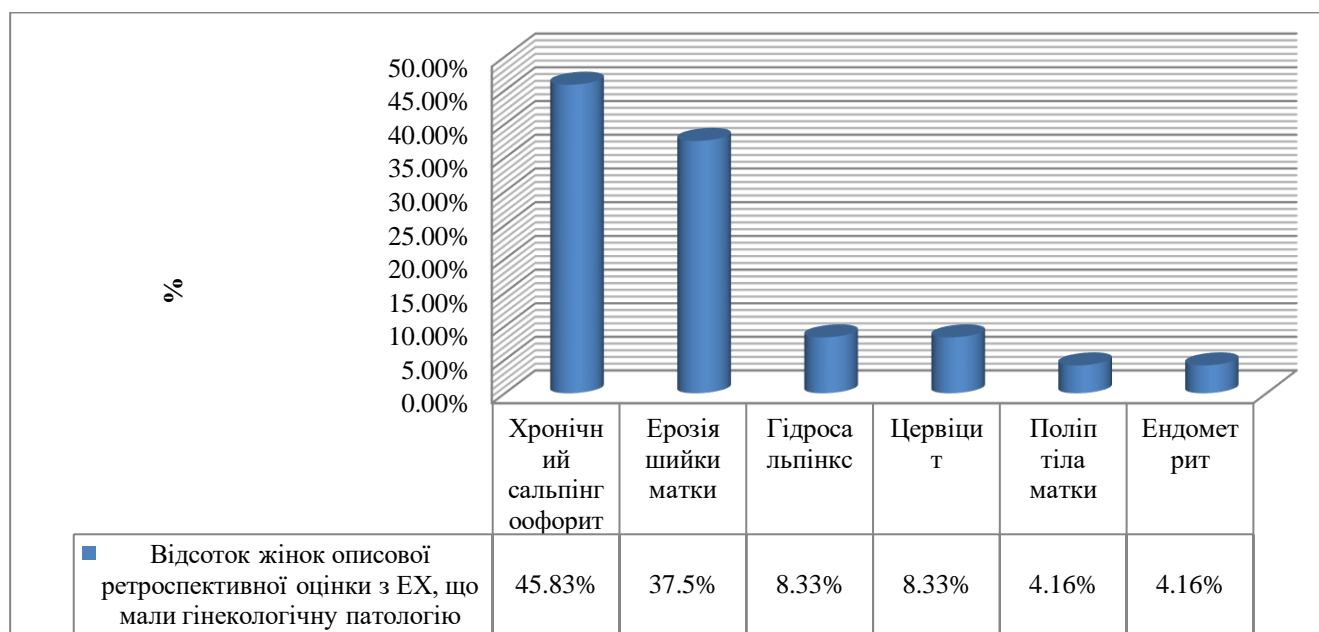
Вважається, що наявність непліддя при ЕХ патогенетично обгрунтоване. Воно пов'язується з патологічними змінами низки факторів в перитонеальній рідині, що мають вплив на овуляцію. Наявний хронічний асептичний запальний процес з подальшою активацією макрофагів, ЗПОМТ, що розвивається при ЕХ, є важливими компонентами для настання непліддя при ЕХ [219,220,221].

Загальна кількість перенесених гінекологічних захворювань жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ становила 26 захворювань. Кількість жінок з

наявністю гінекологічної патології дорівнювала 24 (39,34%) жінкам, середня кількість захворювань на 1 жінку становила $0,42 \pm 0,56$.

Кількість жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ з ерозією шийки матки була 9 (37,5%, при $n=24=100\%$, далі в тексті розрахунок на дану кількість жінок), хронічний одно- або двобічний сальпінгофорит був у 11 (45,83%) жінок, цервіцит мали 2 (8,33%) особи, гідросальпінкс – 2 (8,33%) жінки, поліп тіла матки відмічала 1 (4,16%) жінка, ендометрит – 1 (4,16%) жінка.

Таким чином, найбільша кількість перенесених гінекологічних захворювань жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ була запального генезу (мал. 3.8).



Мал. 3.8. Структура перенесеної патології репродуктивного тракту у жінок описової ретроспективної оцінки з ендометріюідною хворобою.

Отримані нами дані підтверджують вагому роль перенесеного запалення органів репродуктивного тракту у патогенезі ЕХ.

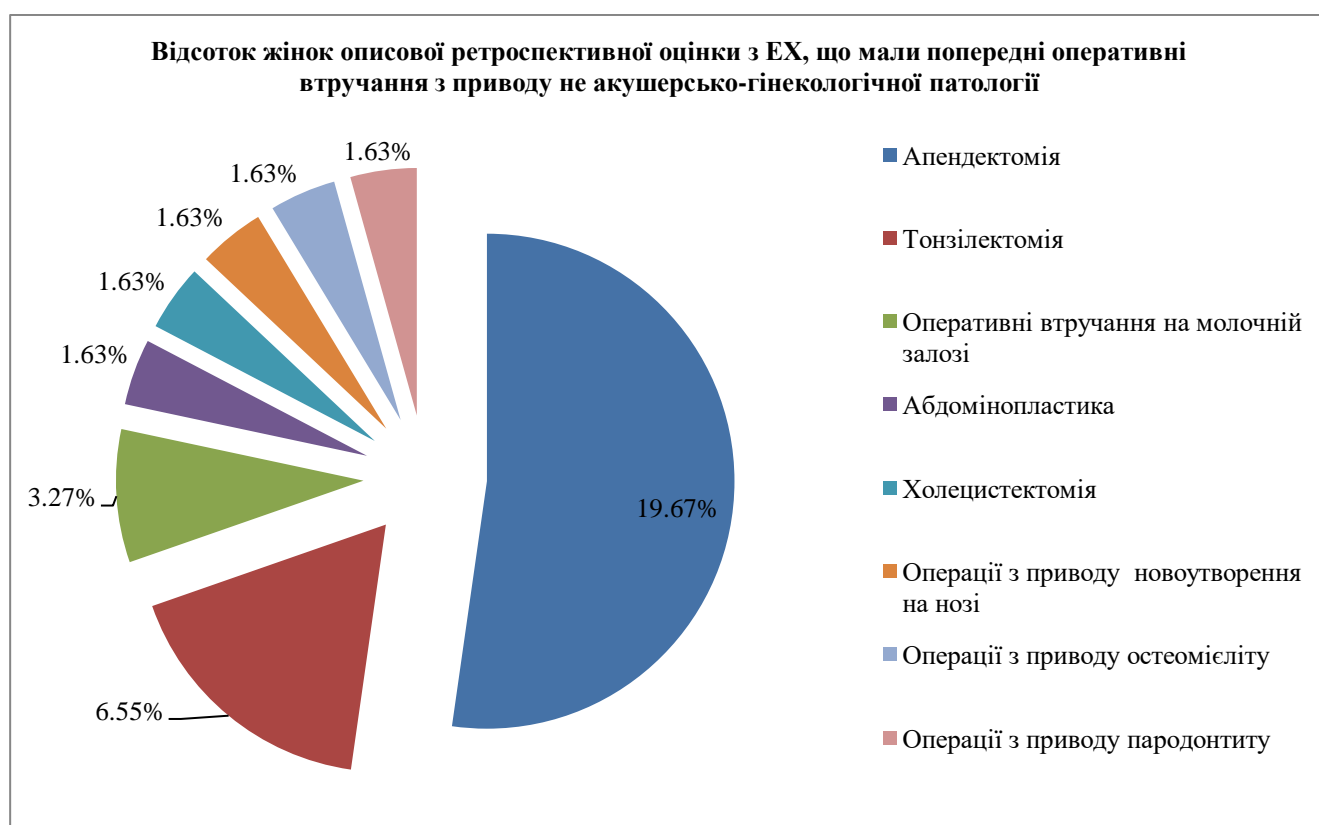
При проведенні оцінки даних гінекологічного огляду жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ виявлено, що у 7 (11,47%) жінок розташування матки у положенні ретрофлексію, інші 54 (88,53%) жінки мали типове розташування матки, а саме антефлексію. Низький відсоток жінок з ЕХ та

ретрофлексивним розташуванням матки в черевній порожнині вказує, що даний фактор не є предиктором ЕХ.

Загальна кількість жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ, що мали в анамнезі перенесені малі та великі оперативні втручання з приводу патології різних органів та систем становила 32 (52,45%) жінки. Порожнинні оперативні втручання мали в анамнезі 22 (36,06%) жінки.

21 (34,4%) жінка описової ретроспективної оцінки з ЕХ відмічала в анамнезі 23 хірургічні втручання не акушерсько-гінекологічного профілю.

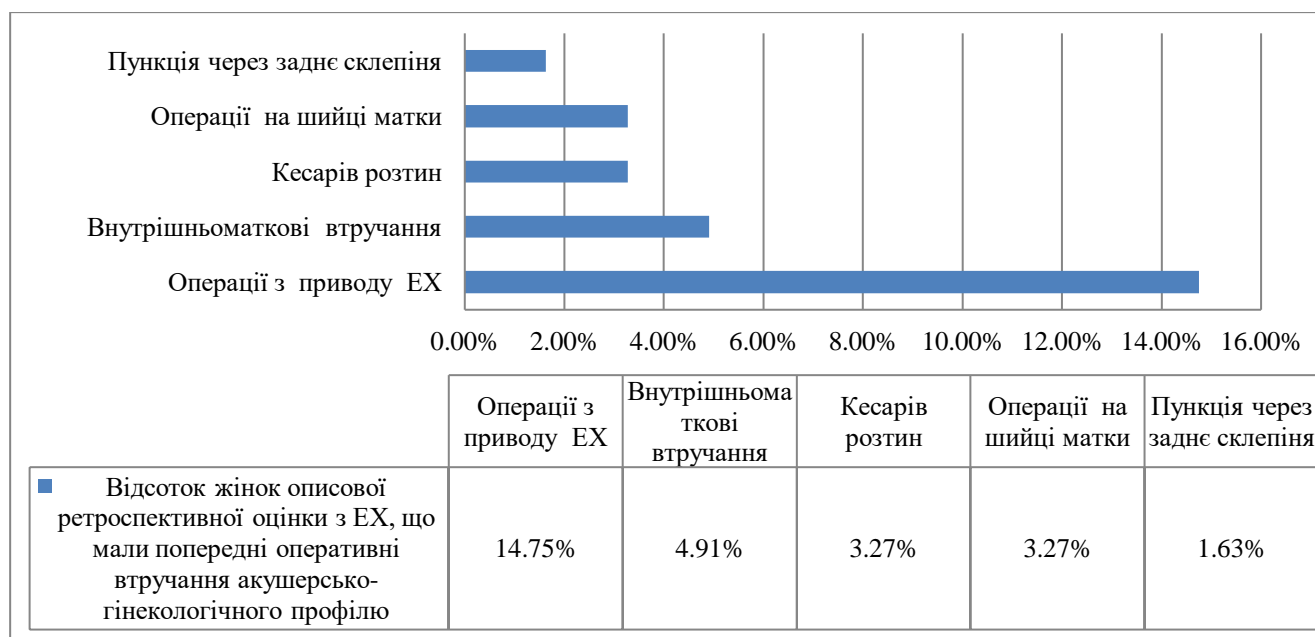
В структурі даних проведених оперативних втручань (порожнинних та не порожнинних) були: апендектомія – у 12 (19,67%) жінок, тонзилектомія – у 4 (6,55%) жінок, оперативні втручання з приводу патології молочної залози – у 2 (3,27%) жінок, абдомінопластика – у 1 (1,63%) жінки, холецистектомія – у 1 (1,63%) жінки, видалення новоутворення на нозі – у 1 (1,63%) жінки, оперативне втручання з приводу остеомієліту лівої ключиці – у 1 (1,63%) жінки, хірургічне втручання, пов'язане з пародонтитом – у 1 (1,63%) жінки (мал. 3.9).



Мал. 3.9. Оперативні втручання з приводу не акушерсько–гінекологічної патології у жінок описової ретроспективної оцінки з ендометріюїдною хворобою.

Таким чином, найбільша кількість оперативних втручань не акушерсько–гінекологічного профілю була серед порожнинних – апендектомій (19,67%), серед непорожнинних – тонзілектомій (6,55%).

Кількість жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ, у яких відмічені оперативні втручання з приводу патології репродуктивного тракту становила 16 (26,22%) жінок, середня кількість оперативних втручань на одну жінку – $0,31 \pm 0,59$ операція. Серед них: попереднє оперативне втручання з приводу ЕХ мали 9 (14,75%) жінок, кесарів розтин – 2 (3,27%) жінки, внутрішньоматкові втручання – 3 (4,91%) жінки, операції на шийці матки – 2 (3,27%) жінки, пункція через заднє склепіння була проведена у 1 (1,63%) жінки (мал. 4.10).



Мал. 3.10. Оперативні втручання акушерсько–гінекологічного профілю у жінок описової ретроспективної оцінки з ендометріюїдною хворобою.

Таким чином, найбільший відсоток серед попередніх акушерсько–гінекологічних оперативних втручань жінок описової ретроспективної оцінки з

ЕХ відмічався з приводу ЕХ, що підтверджує факт рецидування даної хвороби навіть після попереднього оперативного видалення ендометріюїдних гетеротопій.

Жінкам описової ретроспективної оцінки з ЕХ перед оперативним втручанням з приводу ЕХ проводилось визначення СА–125 (далі $n=45=100\%$) та НЕ–4 (далі $n=17=100\%$) у венозній крові, які використовують для оцінки параметрів онкогенності при наявності об'ємного утворення яєчників. Також визначення даних маркерів може бути актуальним при важких формах ЕХ [168,172].

Середнє значення рівня СА–125 становило $72,56\pm 34,8$ Од/мл. При наявності досить високого середнього значення концентрації показника, рівень СА–125, який перевищував нормальні показники (35,0 Од/мл) відмічений лише у 25 (55,5%) жінок, тобто у випадку використання його у якості моніторингу та підтвердження ЕХ до оперативного лікування та гістологічного дослідження практично кожна друга жінка була без встановленої ЕХ.

Показник рівня НЕ–4 не перевищував вікову норму у 16 (94,1%) жінок, лише 1 (5,9%) жінка мала концентрацію НЕ–4 69,59 пмоль/л, що більше за вікову норму (60,5 пмоль/л). Середнє значення даного параметру становило $43,22\pm 11,06$ пмоль/л, що не перевищувало нормальні вікові показники. Слід зазначити, що жінка з високим рівнем НЕ–4 мала нормальний показник СА–125.

Таким чином, данні маркери (СА–125, НЕ–4) не були показовими у жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ.

Перед оперативним втручанням 60 (98,36%) жінкам описової ретроспективної оцінки з ЕХ проводилось УЗД ОМТ. 1 (1,67%) жінка була обстежена за допомогою МРТ. Серед 60 жінок, яким було проведено УЗД ОМТ, підтвердження діагнозу ЕХ було лише у 35 (58,3%) жінок (далі $n=35=100\%$).

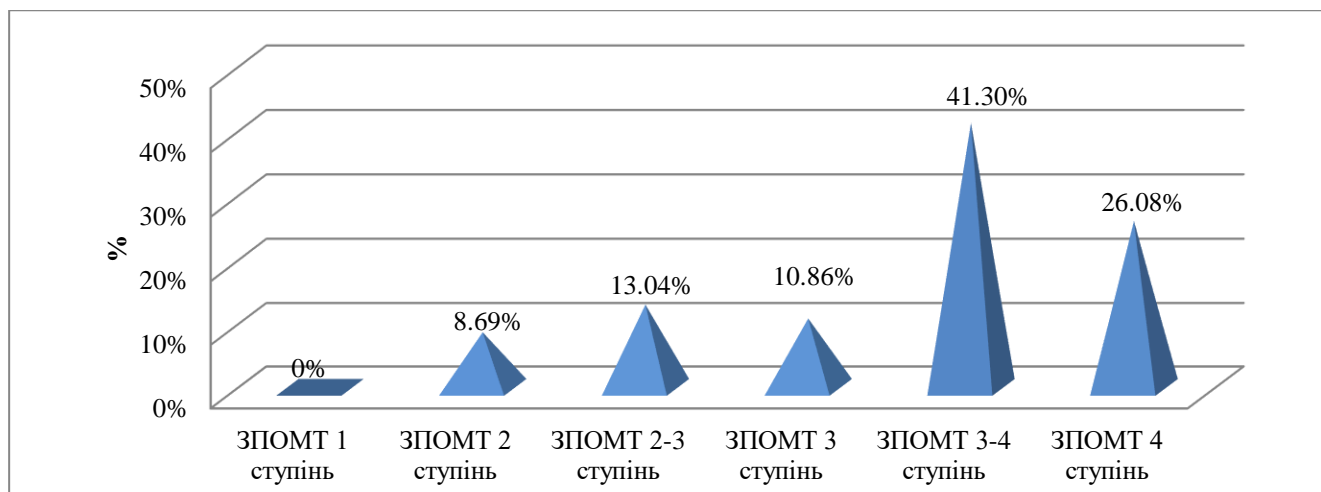
У 4 (11,42%) жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ на УЗД ОМТ були встановлені не тільки ознаки зовнішнього генітального ендометріозу, а і ознаки аденоміозу.

Таким чином, при 100% гістологічній верифікації ЕХ використання УЗД ОМТ, як неінвазивного методу, дало можливість підтвердити діагноз ЕХ лише у 58,3% випадків.

31 (50,8%) жінка описової ретроспективної оцінки з ЕХ отримувала консервативну терапію у якості лікування ЕХ. Гормональну терапію (переважно з вмістом прогестинів) приймало 20 (32,7%) жінок. 21 (34,4%) жінка отримувала протизапальні системні препарати (антибактеріальна терапія). Протизапальну терапію з поступовим переходом до гормональної приймали 11 (18,03%) жінок, що не дало очікуваного ефекту, а саме регресу ЕХ.

Усім жінкам описової ретроспективної оцінки з ЕХ проводилось оперативне лікування лапароскопічним доступом. При візуалізації органів черевної порожнини у 46 (75,4%) жінок (далі $n=46=100\%$) звертала на себе увагу наявність ЗПОМТ різного ступеня поширеності. Дана патологія була ускладненням ЕХ. Це підтверджується нашими даними, тому як лише 22 (36,05%) жінки описової ретроспективної оцінки з ЕХ мали при цьому попередні порожнинні оперативні втручання (що могли б привести до наступного виникнення ЗПОМТ), а попередні запальні захворювання, такі як сальпінгофорит, мали лише 11 (18,03%) жінок (що в подальшому могло б привести до ЗПОМТ).

При проведенні оцінки ЗПОМТ виявлено, що 1 ступінь ЗПОМТ був відсутній, 2 ступінь відмічався у 4 (8,69%) жінок, 2–3 ступінь відмічений у 6 (13,04%) жінок, 3 ступінь – у 5 (10,86%) жінок, 3–4 ступінь – у 19 (41,30%) жінок, 4 ступінь ЗПОМТ – у 12 (26,08%) жінок (мал. 3.11).



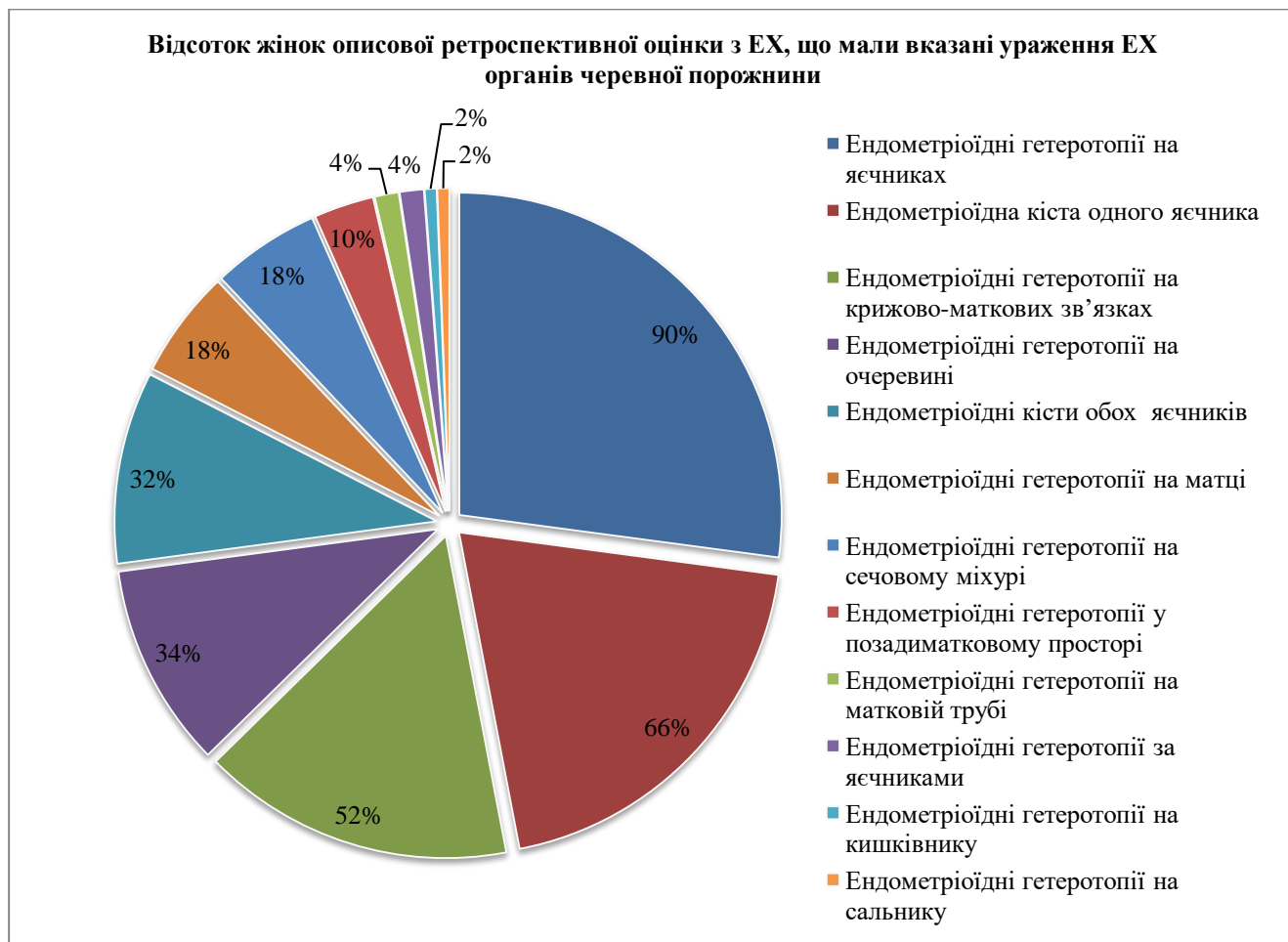
Мал. 3.11. Розподіл ступенів ураження злуковим процесом органів малого тазу у жінок описової ретроспективної оцінки з ендометріюдною хворобою.

Нами оцінено розповсюдження ендометріюдних гетеротопій у порожнині органів малого тазу жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ та залучення органів малого тазу у патологічний процес ЕХ.

Виявлено, що ендометріюдні гетеротопії при лапароскопічному втручанні візуалізувались у 50 (81,96%) жінок (далі $n=50=100\%$) описової ретроспективної оцінки з ЕХ при наявності 100% гістологічної верифікації. Відповідно, 11 (18,04%) жінок не мали візуального ураження органів черевної порожнини ЕХ, що можливо пояснюється початковою фазою ендометріюдної трансформації або наявними гетеротопіями у інших органах та системах, які не досліджувались.

Видимі під час лапароскопії множинні ендометріюдні гетеротопії були присутні у 33 (66%) жінок, одиничні у 17 (34%) жінок. За залученням ЕХ органів черевної порожнини були виділені: ендометріюдна кіста одного яєчника була у 33 (66%) жінок, ендометріюдні кісти обох яєчників – у 16 (32%) жінок, ендометріюдні гетеротопії в ділянці сечового міхура – у 9 (18%) жінок, ураження ендометріозом маткової труби – у 2 (4%) жінок, ендометріюдні гетеротопії на матці – у 9 (18%) жінок, ендометріюдні гетеротопії на сальнику – у 1 (2%) жінки, ураження ендометріозом яєчників (не ендометріюдні кісти яєчника, лише гетеротопії) – у 45 (90%) жінок, ендометріюдні гетеротопії на крижово–маткових

з'язках – у 26 (52%) жінок, залучення ендометріозом кишечника – у 1 (2%) жінки, ендометріодні гетеротопії у позадиматковому просторі – у 5 (10%) жінок, ендометріодні гетеротопії за яєчниками – у 2 (4%) жінок, інші локалізації ендометріозу на очеревині – у 17 (34%) жінок (мал. 3.12).



Мал. 3.12. Ураження ендометріодною хворобою черевної порожнини та її органів у жінок описової ретроспективної оцінки.

Таким чином, серед жінок описової ретроспективної оцінки найбільше всього було відмічено ураження ЕХ яєчників гетеротопіями у 90% випадків, ендометріодними одно– або двобічними кістами у 66% та у 32% випадків відповідно, також практично кожна друга жінка мала видиме ураження ЕХ крижово–маткових зв'язок (ретроцервікально) у 52% випадків.

При проведенні оцінки ступеня ураження ЕХ жінок описової ретроспективної оцінки виявлено, що серед 50 жінок з ЕХ (далі $n=50=100\%$), що встановлена за допомогою лапароскопічної візуалізації, 19 (38%) жінок мали 3 стадію ЕХ, 31 (62%) жінка – 4 стадію. 10 жінок до гістологічної верифікації залишались без вірогідного діагнозу.

Таким чином, проведена нами описова ретроспективна оцінка жінок з ЕХ надала змогу виявити наявність преморбідного фону для ЕХ, зокрема, надлишкова маса тіла у 26,22% жінок, характерні ознаки порушення менструального циклу – надмірні менструальні кровотечі у 55,7% жінок, болісні менструації у 47,54% жінок, знижений репродуктивний потенціал за рахунок непліддя у 32,7% жінок, високий відсоток ЗПОМТ у 75,4% жінок. Всі вищеперераховані особливості перебігу ЕХ порушують нормальний ритм життя жінок. Відсутність адекватної неінвазивної діагностики, рецидування ЕХ (14,75%), неефективність проведеної терапії обмежує можливості клінічного ведення жінок з ЕХ, ускладнює роботу практикуючого лікаря та спонукає до пошуку рішення вказаних проблем.

Матеріали, які були викладені в даному розділі оприлюднені в наступних наукових працях автора:

1. Орлова ЮА, Мартиненко ВБ. Ендометріоз як глобальна багаторівнева проблема, ретроспективна характеристика хворих. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020; 20(2): 63–69.
2. Орлова ЮА. Ретроспективна оцінка деяких клінічних, діагностичних та лікувальних особливостей зовнішнього генітального ендометріозу. Матеріали Всеукраїнської науково–практичної конференції молодих учених: «Медична наука в практику охорони здоров'я»: тези доповідей; 2019; 22 листопада; Полтава. Полтава; 2019. с.35.

РОЗДІЛ 4

ЗАГАЛЬНА КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖУВАНИХ ЖІНОК

Другим етапом роботи стало проспективне дослідження жінок ОГ та КГ. Жінки обох груп дослідження були репрезентативними за віком. В ОГ середній вік пацієнток становив $31,04 \pm 6,3$ років, в КГ – $30,8 \pm 6,8$ років, що не мало достовірних відмінностей ($p > 0,05$).

Середнє значення ІМТ у жінок груп дослідження не відрізнялось за значеннями та становило в ОГ – $22,78 \pm 4,64$ кг/м², в КГ – $24,2 \pm 4,19$ кг/м² ($p > 0,05$).

При проведенні оцінки професійного маршруту виявлено, що в ОГ середню спеціальну освіту отримали 17 (34%) жінок, в КГ – 10 (33,3%) жінок ($p > 0,05$), наявність вищої освіти вказували в ОГ 33 (66%) жінки, в КГ – 20 (66,7%) жінок відповідно, що не було достовірно відмінним ($p > 0,05$).

На момент опитування постійне працевлаштування мали в ОГ 31 (62%) жінка, в КГ – 17 (56,6%) жінок, що статистично не відрізнялось ($p = 0,6$). Професійні шкідливості (в тому числі: підвищена температура, аерозолі, нераціональна освітленість) серед працюючих жінок з ЕХ відмічали 7 (22,6%) жінок, натомість в КГ таких жінок не було.

У процесі анкетування нами була оцінена наявність фізичного та психологічного перенавантаження, які зазначали жінки суб'єктивно в обох досліджуваних групах. В ОГ на фізичне перенавантаження скаржилось 15 (30%) жінок, що достовірно не відрізнялось від КГ – 7 (23,3%) жінок ($p = 0,6$). Натомість психологічне перенавантаження превалювало достовірно більше в 1,6 разів у жінок ОГ та відмічено у 35 (70%) осіб, у жінок з КГ – лише у 13 (43,3%) ($p = 0,03$). Як психологічне, так і фізичне перенавантаження одночасно зустрічались в обох групах жінок з однаковою частотою та достовірно не відрізнялись: в ОГ – у 8 (15%) жінок, в КГ – у 3 (10%) жінок відповідно ($p = 0,5$).

Таким чином, можна зробити припущення, що наявність психологічного перенавантаження, а можливо і психологічного стресу, є одним із факторів ризику

розвитку ЕХ, що підтверджується розрахованим ВШ (ВШ 3,05; 95% ДІ [1,19–7,83], $p=0,03$).

Серед шкідливих звичок в опитування включались паління та зловживання алкоголем. Зловживання алкоголем не відмічено в жодній з досліджуваних груп жінок. В ОГ жінок, що палять, було 9 (18%), в КГ – 3 (10%) жінки, що статистично не відрізнялось ($p>0,05$). Таким чином, взаємозв'язку між палінням та розвитком ендометріозу не виявлено.

При проведенні порівняльної оцінки груп крові та резус-фактору, виявлено, що у жінок ОГ в порівнянні з КГ достовірно в 2,4 рази більше домінувала 0 (I) група крові. В ОГ 0 (I) група крові виявлена у 20 (40%) жінок, в КГ – у 5 (16,7%) жінок ($p=0,029$) (табл. 4.1), А (II) групу крові в ОГ мали 19 (38%) жінок, в КГ – 17 (56,7%) жінок ($p=0,1$), В (III) група крові в ОГ була у 8 (16%) жінок, в КГ – у 6 (20%) жінок ($p=0,6$), АВ (IV) групу крові діагностовано в ОГ у 3 (6%) жінок, в КГ – у 2 (6,6%) жінок ($p=0,35$).

За резус-фактором серед жінок груп дослідження статистичних відмінностей не виявлено. В ОГ позитивний резус-фактор мали 32 (64%) жінки, в КГ – 25 (83,3%) жінок ($p=0,06$). Негативний резус-фактор був у 18 (36%) та у 5 (16,7%) жінок в ОГ та КГ групах відповідно.

Таблиця 4.1

Група крові та резус-фактор у жінок досліджуваних груп, абс. ч. (%)

Досліджуваний фактор	Контрольна група (n=30)	Основна група (n=50)
Група крові		
0 (I)	5 (16,7%)	20 (40%)*
A (II)	17 (56,7%)	19 (38%)
B (III)	6 (20%)	8 (16%)
AB (IV)	2 (6,6%)	3 (6%)
Резус-фактор		
RH+	25 (83,3%)	32 (64%)

RH–	5 (16,7%)	18 (36%)
-----	-----------	----------

Примітка: тут і далі в таблицях 4.2–4.9 –

* $p < 0,05$ – у порівнянні з жінками контрольної групи.

Проведення визначення ВШ дозволило стверджувати, що 0(I) група крові була фактором ризику розвитку ЕХ (ВШ 3,33; 95% ДІ [1,09–10,16], $p = 0,029$).

Аналіз даних генетичного анамнезу з приводу ЕХ у родичів першої лінії спорідненості був обтяжений в ОГ у 7 (14%) жінок.

Далі нами були оцінені інфекційний та соматичний анамнези жінок досліджуваних груп. До інфекційного анамнезу були включені перенесені в дитинстві інфекційні хвороби.

Оцінка інфекційного анамнезу показала, що загальна кількість дитячих інфекційних захворювань в ОГ становила 47 захворювань, їх середня кількість на одну жінку – $0,94 \pm 0,71$ захворювань. В КГ загальна кількість даних нозологій становила 32, що на одну жінку в групі становило $1,06 \pm 0,78$ захворювань та статистично не відрізнялось від жінок з ОГ ($p > 0,05$).

Структурно у жінок досліджуваних груп дитячі інфекційні захворювання розподілились таким чином: вітряна віспа була відмічена у 34 (68%) жінок ОГ, у жінок КГ на вітряну віспу вказували 22 (73,3%) жінки ($p = 0,61$); кір в анамнезі вказували 2 (4%) жінки з ОГ та 2 (6,6%) жінки з КГ ($p = 0,62$); епідемічний паротит був в дитинстві у 3 (6%) жінок з ОГ та 1 (3,33%) жінки з КГ ($p = 1,0$); скарлатина відмічена по 1 випадку в кожній групі дослідження відповідно ($p > 0,05$); на червоничку хворіли 6 (12%) жінок з ОГ та 6 (20%) жінок з КГ ($p = 0,33$); кашлюк в анамнезі вказувала 1 (2%) жінка з ОГ.

Тобто відмінностей в середній кількості дитячих інфекційних хвороб на 1 жінку та в структурі дитячих інфекційних захворювань в групах дослідження відмічено не було.

При оцінці соматичного анамнезу в структуру екстрагенітальної патології відносили: хвороби органів травлення (в дану категорію для полегшення підрахунку включені доброякісні новоутворення органів травлення), хвороби органів сечової системи (в дану категорію для полегшення підрахунку включені доброякісні новоутворення органів сечової системи), хвороби органів дихальної, ендокринної, серцево–судинної, нервової систем (в дану категорію для полегшення підрахунку включені доброякісні новоутворення нервової системи) та хвороби органів зору, шифри яких входять до переліку МКХ–10.

Загальна кількість захворювань органів травлення у жінок ОГ була більша, ніж в КГ та становила 67 захворювань, що склало в середньому $1,34 \pm 1,3$ хворобу на одну жінку. В КГ загальна кількість цих захворювань у жінок становила 23 хвороби, середня кількість захворювань органів травлення на одну жінку склала $0,77 \pm 1,1$ хвороб, що було достовірно в 1,74 рази нижче, ніж середня кількість захворювань органів травлення на одну жінку в ОГ ($p=0,04$).

Розподіл захворювань органів травлення в досліджуваних групах представлений в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

**Захворювання органів травлення у жінок досліджуваних груп,
абс. ч. (%)**

Нозологія (згідно МКХ–10)	Контрольна група n=30	Основна група n=50
Езофагіт	1 (3,33%)	1 (2%)
Гастроезофагеальний рефлюкс	2 (6,67%)	5 (10%)
Хронічний гастрит	6 (20%)	18 (36%)
Гастродуоденіт	7 (23,3%)	16 (32%)
Виразка дванадцятипалої кишки	0	3 (6%)
Хронічний панкреатит	0	1 (2%)
Хронічний холецистит	0	6 (12%)

Продовження таблиці 4.2

Дискінезія жовчного міхура	1 (3,33%)	3 (6%)
Кіста печінки	0	1 (2%)
Коліт	0	1 (2%)
Хронічний проктит	2 (6,67%)	1 (2%)
Доліхосигма	0	2 (4%)
Сигмоїдит	0	2 (4%)
Аденоматозний поліп товстої кишки	0	1 (2%)
Поліп сигмовидної кишки	0	1 (2%)
Геморой	3 (10%)	3 (6%)
Хронічна тріщина заднього проходу	1 (3,33%)	2 (4%)

Достовірної різниці в структурі захворювань органів шлунково–кишкового тракту у жінок обох груп не виявлено.

Загальна кількість захворювань сечової системи в ОГ становила 33, в КГ – 10 захворювань. Середня кількість захворювань органів сечової системи на одну жінку становила $0,66 \pm 0,68$, що було в 2 рази більше, ніж в КГ – $0,33 \pm 0,54$ хвороб ($p=0,04$).

Серед жінок ОГ цистит в анамнезі відмічали 26 (52%) осіб, що достовірно було в 2,2 рази більше, ніж в КГ – 7 (23,3%) жінок ($p=0,01$) (табл. 4.3). Хронічний пієлонефрит статистично однакова кількість жінок відмічала в групах дослідження – 4 (8%) жінки в ОГ та 2 (6,67%) жінки в КГ ($p=1,0$). На наявність сечокам'яної хвороби вказували 2 (4%) жінки з ОГ, нефроптоз відмічений у 1 (3,33%) жінки з КГ. Ангіоліптома нирки була у 1 (2%) жінки з ОГ.

**Захворювання органів сечової системи у жінок досліджуваних груп,
абс. ч. (%)**

Нозологія (згідно МКХ –10)	Контрольна група n=30	Основна група n=50
Цистит	7 (23,3%)	26 (52%)*
Хронічний пієлонефрит	2 (6,67%)	4 (8%)
Сечокам'яна хвороба	0	2 (4%)
Нефроптоз	1 (3,33%)	0
Ангіоліптома нирки	0	1 (2%)

Достовірно більша кількість випадків циститу за даними анамнезу у жінок ОГ в 2,2 рази в порівнянні з жінками КГ (52% проти 23,3% відповідно) пояснюється тим, що при ЕХ залучені не тільки органи репродуктивного тракту, а і органи інших систем.

При проведенні збору анамнезу стосовно захворювань органів дихальної системи виявлено, що загальна кількість захворювань цієї системи у жінок ОГ становила 82, у КГ– 48 захворювань. Середня кількість захворювань органів дихальної системи на одну жінку в ОГ та КГ достовірно не відрізнялась, та становила $1,64 \pm 0,77$ та $1,6 \pm 0,67$ захворювань відповідно ($p=0,98$).

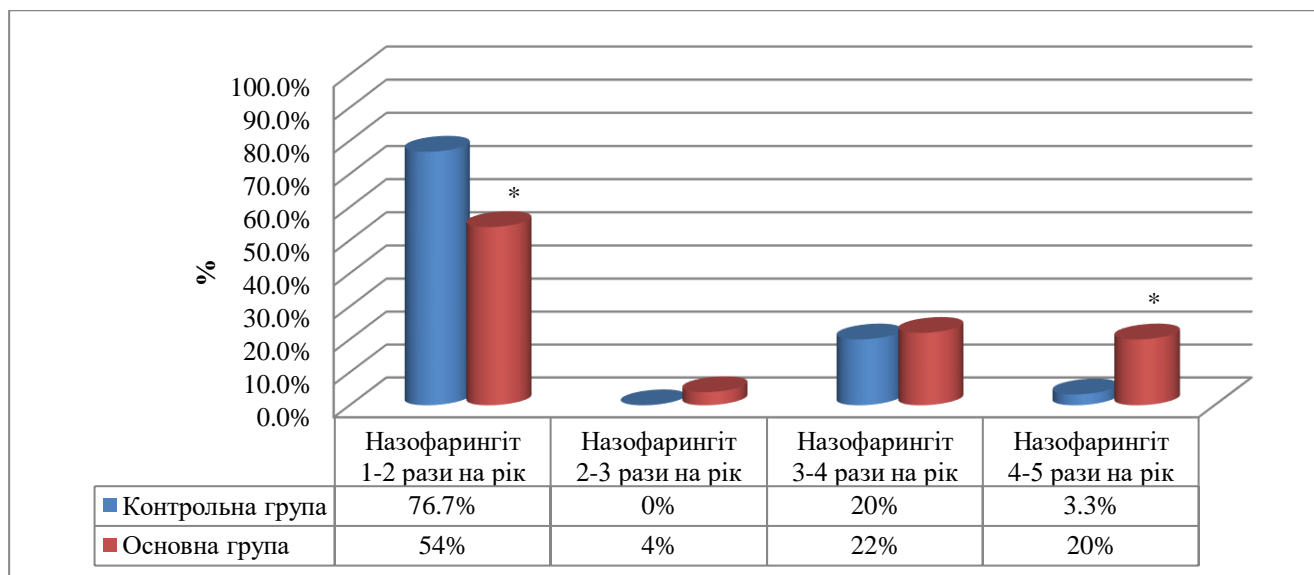
Так, у жінок з ОГ хронічний синусит верхньої щелепи був у 2 (4%) осіб, кіста носового синуса у 1 (2%) жінки (табл. 4.4). На хронічний тонзиліт в анамнезі вказували 2 (4%) жінки з ОГ та 2 (6,67%) жінки з КГ ($p=0,62$). Перенесений бронхіт в ОГ відмічали 14 (28%) жінок, в КГ – 10 (33,3%) жінок ($p=0,62$). Пневмонія одно– або двобічна була в анамнезі в ОГ у 12 (24%), в КГ у 6 (20%) жінок ($p=0,78$). На перенесений туберкульоз вказувала 1 (2%) жінка з ОГ. Назофарингіт відмічений в 100% обох досліджуваних груп. Однак по частоті та кількості захворюваності назофарингітом в ОГ та КГ відмічені значні відмінності.

**Захворювання органів дихальної системи у жінок досліджуваних груп,
абс. ч. (%)**

Нозологія (згідно МКХ–10)	Контрольна група n=30	Основна група n=50
Хронічний синусит верхньої щелепи	0	2 (4%)
Назофарингіт	30 (100%)	50 (100%)
Кіста носового синуса	0	1 (2%)
Хронічний тонзиліт	2 (6,67%)	2 (4%)
Бронхіт	10 (33,3%)	14 (28%)
Пневмонія	6 (20%)	12 (24%)
Туберкульоз	0	1 (2%)

Частоту назофарингіту градуювали в залежності від скарг пацієнтів таким чином: захворювання назофарингітом 1–2 рази на рік, 2–3, 3–4, 4–5 та більше разів на рік відповідно.

Частоти назофарингіту в ОГ та КГ розподілились таким чином: в ОГ 1–2 рази на рік на назофарингіт хворіло 27 (54%) жінок, що було достовірно менше в 1,4 рази, ніж в КГ – 23 (76,7%) жінки ($p=0,04$); захворюваність на назофарингіт 2–3 рази на рік в ОГ відмічали 2 (4%) жінки, в КГ таких жінок не було; 3–4 рази на рік на назофарингіт хворіли 11 (22%) жінок в ОГ, в КГ – 6 (20%) жінок. Достовірно більше в 6 разів жінок ОГ хворіло на назофарингіт 4–5 разів на рік – 10 (20%) жінок, натомість в КГ лише 1 (3,3%) жінка ($p=0,04$) (мал. 4.1).



Мал. 4.1. Захворюваність на назофарингіт протягом 1 року у жінок досліджуваних груп.

Примітка: * – $p < 0,05$ у порівнянні з жінками контрольної групи.

Таким чином, в структурному співвідношенні захворювань органів дихальної системи та в кількості цих захворювань на одну жінку достовірних відмінностей між групами не виявлено, однак відмічена достовірна різниця в частоті захворюваності на назофарингіт протягом року.

Хвороби системи кровообігу в ОГ мали 7 (14%) жінок та 1 (3,33%) жінка з КГ, що достовірно не відрізнялось ($p > 0,05$). Середня кількість захворювань системи кровообігу на одну жінку в ОГ становила $0,14 \pm 0,35$ хвороб, в КГ – $0,03 \pm 0,18$ хвороб, що було статистично не значимо ($p = 0,4$).

Структурно були виділені такі патології: міокардіофіброз в ОГ мала 1 (2%) жінка, порушення процесів провідності в серці в анамнезі були у 1 (2%) жінки з ОГ та 1 (3,33%) жінки з КГ ($p > 0,05$), гіпертонічна хвороба була у 1 (2%) жінки з ОГ, вроджена вада розвитку серця в анамнезі у 1 (2%) жінки з ОГ, варикозне розширення вен нижніх кінцівок – у 3 (6%) жінок з ОГ.

Хвороби ендокринної системи були наявні лише в ОГ у 4 (8%) жінок, зокрема, кіста щитовидної залози була у 1 (2%) особи, аутоімунний тиреоїдит у 1

(2%), гіпоплазія щитовидної залози у 1 (2%) жінки, вузловий зоб – у 1 (2%) жінки ОГ.

Загальна кількість хвороб органів зору в ОГ становила 2, що дорівнювало в середньому $0,04 \pm 0,197$ захворювань на одну жінку в групі, в КГ хвороби органів зору мала 1 (3,33%) жінка, що становило $0,03 \pm 0,18$ захворювань на одну жінку та статистично не відрізнялось від ОГ ($p=0,97$).

В структурі хвороб органів зору у жінок досліджуваних груп було виділено міопію, що була у 2 (4%) жінок ОГ та глаукому, яка в анамнезі була у 1 (3,33%) жінки КГ.

При зборі анамнезу у жінок досліджуваних груп з приводу захворювань органів нервової системи виявлено, що загальна кількість захворювань цієї системи у жінок ОГ становила 10, в КГ – 5 захворювань. Середня кількість захворювань органів нервової системи на одну жінку в ОГ та КГ достовірно не відрізнялась та становила $0,2 \pm 0,45$ та $0,16 \pm 0,37$ захворювань відповідно ($p=0,9$).

Серед наявного переліку захворювань нервової системи в досліджуваних групах жінок достовірної різниці виявлено не було. В дану категорію захворювань були включені: нейроциркуляторна дистонія, що була у 3 (6%) жінок ОГ та 3 (10%) КГ ($p=0,6$), вегето–судинна дистонія – у 3 (6%) жінок ОГ та 2 (6,67%) жінок КГ ($p=1,0$). У жінок ОГ в анамнезі були мігрень – у 2 (4%) осіб, неврінома за даними МРТ у 1 (2%) та гідроцефалія також у 1 (2%) жінки.

Захворювання кістково–м'язової системи мали тільки жінки з ОГ. Загальна кількість захворювань даної системи становила 4, середня кількість захворювань на одну жінку – $0,08 \pm 0,27$. Остеохондроз різних відділів хребта мали 3 (6%) жінки, зміщення міжхребцевих дисків – 1 (2%).

Серед захворювань системи крові в досліджуваних групах жінок з анамнезу відмічена анемія різного ступеня важкості, що підтверджена лабораторно. В ОГ анемія була у 11 (22%) жінок, в КГ – у 1 (3,33%), що було достовірно менше в 6,6 разів, ніж в ОГ ($p=0,029$). Виявлена різниця обумовлена тим, що жінки з ЕХ під час менструації хронічно втрачають надмірну кількість крові, що є характерною ознакою ЕХ.

Алергічні реакції в анамнезі (в тому числі алергічний риніт та медикаментозна алергія) мали 11 (22%) жінок ОГ та 8 (16%) – КГ ($p>0,05$). Середня кількість алергічних реакцій на одну жінку ОГ становила $0,22\pm 0,418$, в КГ $0,26\pm 0,449$ захворювань, що статистично не відрізнялось ($p=0,73$).

Загальна кількість перерахованих екстрагенітальних захворювань становила в ОГ – 231, в КГ – 97 захворювань. Середня кількість захворювань на одну жінку ОГ була в 1,43 рази достовірно більша, ніж в КГ та становила в ОГ – $4,62\pm 1,99$ та $3,23\pm 1,45$ захворювань в КГ відповідно ($p=0,002$).

Таким чином, за даними анамнеза жінки ОГ більше хворіли на екстрагенітальну патологію, ніж жінки КГ.

Далі нами були оцінені особливості менструальної функції, статевого життя, методів контрацепції, репродуктивного та гінекологічного анамнезу жінок досліджуваних груп.

Початок менархе у жінок з ОГ відмічений з $13,4\pm 1,75$ років, в КГ – з $12,6\pm 1,3$ років, що було достовірно менше у 1,1 рази ($p=0,025$). Таким чином, менархе у жінок ОГ розпочалось пізніше, що є характерним симптомом ЕХ.

Тривалість менструальної кровотечі також достовірно відрізнялась – в ОГ цей показник був статистично вищим в 1,1 рази та становив $5,64\pm 1,08$ днів, а в КГ – $5\pm 0,87$ днів ($p=0,015$).

Згідно діючого наказу МОЗ України № 353 від 13.04.2016 року «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги: аномальні маткові кровотечі», в якому визначені показники нормального менструального циклу зазначається, що тривалість менструації становить 4,5–8 днів [204]. В ОГ менструальна кровотеча, що була ≥ 8 днів встановлена у 4 (8%) жінок. В КГ таких жінок не було (табл. 4.5).

Інтервал між менструаціями у жінок ОГ варіював від $27,48\pm 2,18$ до $28,36\pm 2,73$ днів, в КГ – від $26,9\pm 3,4$ до $28,96\pm 3,87$ днів відповідно ($p=0,3$; $p=0,9$ відповідно).

Суб'єктивну оцінку «надмірні менструації» з використанням ≥ 5 гігієнічних засобів в день відмічали 15 (30%) жінок ОГ та 5 жінок (16,7%) КГ. Однак при використанні піктограми самооцінки обсягу крововтрати під час менструації нами виявлено, що надмірна менструація, що становить більше 80 мл, була у 21 (42%) жінки з ОГ та у 2 (6,67%) з КГ, що було статистично менше в 6,3 разів, ніж в ОГ ($p < 0,001$).

Виділення перед менструацією темно–коричневого кольору відмічали 24 (48%) жінки ОГ, що було в 3,6 разів більше, ніж в КГ, де даний критерій відмічали 4 (13,3%) жінки ($p < 0,001$). Виділення темно–коричневого кольору після менструації відмічені у 16 (32%) жінок ОГ та у 11 (36,67%) жінок КГ, що достовірно не відрізнялось ($p = 0,66$).

Таким чином, характерною ознакою ЕХ у жінок з ОГ була наявність передменструальних виділень темно–коричневого кольору, а не постменструальних.

Таблиця 4.5

**Характеристики менструальної функції у жінок досліджуваних груп,
абс. ч. (%)**

Критерій менструального циклу, що оцінювався	Контрольна група n=30	Основна група n=50
Менструація ≥ 8 днів	0	4 (8%)
Менструальна крововтрата ≥ 80 мл	2 (6,67%)	21 (42%)*
Темно–коричневі виділення перед менструацією	4 (13,3%)	24 (48%)*
Темно–коричневі виділення після менструації	11 (36,67%)	16 (32%)
Болісні менструації	22 (73,3%)	36 (72%)

Далі жінкам досліджуваних груп було запропоновано оцінити больовий синдром (при його наявності) під час та/або напередодні менструальної кровотечі

за допомогою ВАШ. Виявлено, що болісні менструації мали в анамнезі 36 (72%) жінок ОГ та 22 (73,3%) жінки КГ, що достовірно не відрізнялось ($p=0,89$), однак середнє значення больового синдрому за ВАШ під час та/або напередодні менструації у жінок ОГ становило $8,5\pm 1,34$ см, що було достовірно вище в 2,19 разів в порівнянні з КГ – $3,88\pm 2,24$ см ($p<0,001$) (табл. 4.6).

Показник «сильний біль» в ОГ серед жінок з наявним больовим синдромом був у достовірно більшій кількості жінок в 9,7 разів, в порівнянні з КГ, а саме у 32 (88,9%) осіб, в КГ – лише у 2 (9,1%) ($p<0,001$).

Тривалість больового синдрому під час та/або напередодні менструальної кровотечі у жінок досліджуваних груп також відрізнялась. У жінок ОГ біль під час та/або напередодні менструації в середньому тривав довше в 2,69 разів, ніж в КГ, а саме протягом $4,5\pm 0,87$ днів, а у жінок КГ даний біль продовжувався протягом $1,68\pm 0,64$ дні ($p<0,001$).

Таблиця 4.6

Характеристика больового синдрому під час та/або напередодні менструації у жінок досліджуваних груп, $M\pm SD$

Параметр больового синдрому	Контрольна група n=22	Основна група n=36
Значення ВАШ, см	$3,88\pm 2,24$	$8,5\pm 1,34^*$
Тривалість больового синдрому, днів	$1,68\pm 0,64$	$4,5\pm 0,87^*$

Таким чином, отримані нами дані свідчать, що жінки з ЕХ мали важчий перебіг менструації та сильніший больовий синдром під час та/або напередодні менструації, що є характерним для ЕХ.

Регулярним статевим життям на момент співбесіди та анкетування жили усі жінки з досліджуваних груп. Початок статевого життя у жінок ОГ зазначений з $18,32\pm 1,84$ років, в КГ – з $18,26\pm 1,61$ років, що статистично не відрізнялось ($p=0,85$).

Диспареунію під час статевого акту відмічали 32 (64%) жінки ОГ, що було більше в 4 рази в порівнянні з КГ – 8 (26,6%) жінок ($p < 0,001$). Даний фактор впливає на психоемоційний стан жінки, її комфорт та є характерною ознакою ЕХ.

Контрацептивні методи на момент обстеження використовували 11 (22%) жінок ОГ проти 15 (50%) КГ, що було статистично менше в 2,27 разів ($p = 0,009$) та обумовлено низьким репродуктивним потенціалом у жінок з ЕХ.

Контрацептивним методом вибору у жінок ОГ у 100% був бар'єрний метод контрацепції. Серед жінок з КГ, які використовували контрацепцію, 13 (86,7%) використовували бар'єрний метод контрацепції, а саме презерватив, 2 (13,3%) жінки використовували КОК за схемою 21+7 днів.

В ході обстеження був оцінений репродуктивний анамнез жінок досліджуваних груп.

Непліддя в ОГ було у 30 (60%) жінок, натомість в КГ непліддя було діагностовано лише у 10 (33,3%) жінок, що було в 1,8 рази менше ($p = 0,02$). Серед жінок з ЕХ та непліддям (далі $n = 30 = 100\%$) первинне непліддя було діагностовано у 26 (86,7%), вторинне – у 4 (13,3%) жінок. У КГ серед жінок з непліддям (далі $n = 10 = 100\%$) первинне непліддя діагностовано у 7 (70%), вторинне – у 3 (30%) жінок. В досліджуваних групах в структурі непліддя відмінностей не було визначено ($p > 0,05$).

Слід зазначити, що чоловічий фактор непліддя в досліджуваних групах був виключений у 100% випадків.

У жінок ОГ вагітності в анамнезі були у 20 (40%), в КГ – у 15 (50%) жінок, що достовірно не відрізнялось ($p > 0,05$).

Загальна кількість вагітностей у жінок ОГ становила 28 (далі $n = 28 = 100\%$), в КГ – 32 вагітності (далі $n = 32 = 100\%$). Однак середня кількість вагітностей на 1 жінку в ОГ була достовірно менша в 1,9 рази та складала $0,56 \pm 0,76$ вагітностей, а в КГ – $1,06 \pm 1,31$ ($p = 0,018$). Таким чином, проблеми репродукції у жінок з ЕХ були характерними для даної патології.

В структурі вагітностей у жінок ОГ пологами через природні пологові шляхи завершилися 14 (50%) вагітностей, в КГ – 21 (65,6%) вагітність ($p = 0,2$).

Розродженням шляхом кесаревого розтину в ОГ були завершені 6 (21,4%), в КГ – 2 (6,3%) вагітності ($p=0,13$). Самовільні викидні були відмічені у жінок ОГ у 3 (10,7%) випадках, в КГ самовільних викиднів не було. Штучні аборти мали місце анамнестично у 5 (17,9%) випадках в ОГ та 9 (28,1%) випадках в КГ ($p=0,34$). Таким чином, в структурі вагітностей жінок досліджуваних груп статистично значимих відмінностей не було.

Ми проаналізували анамнестичні дані жінок обстежуваних груп стосовно перенесених інфекцій нижньої третини репродуктивного тракту, а також дані бактеріоскопічного дослідження, в тому числі кількість лейкоцитів в полі зору у мазку з піхви, шийки матки та уретри та домінуючу флору (паличкова, кокова або змішана).

Загальна кількість інфекційних агентів нижньої третини генітального тракту у жінок ОГ становила 44 інфекційних агенти – $0,88 \pm 0,87$ інфекцій в середньому на одну жінку. В КГ загальна кількість інфекцій нижніх відділів статевих шляхів дорівнювала 27 інфекційних агентів, що в середньому на одну жінку становило $0,9 \pm 0,8$ та статистично не відрізнялось від жінок ОГ ($p=0,74$). Кількість жінок в ОГ, що відповідно до анамнезу хворіли на інфекції нижніх відділів статевого тракту було 33 (66%) особи, в КГ – 19 (63,3%) жінок, що не є достовірним ($p=0,8$).

Перелік інфекційних агентів нижньої третини генітального тракту в обох досліджуваних групах відображений в таблиці 4.7.

Таблиця 4.7

Спектр інфекційних агентів за даними анамнезу у жінок досліджуваних груп, абс. ч. (%)

Інфекційний агент	Контрольна група n=30	Основна група n=50
<i>Candida albicans</i>	12 (40%)	22 (44%)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	0	3 (6%)
<i>Ureaplasma species</i>	10 (33,3%)	6 (12%)*

Herpes simplex virus II типу	4 (13,3%)	2 (4%)
Human papillomavirus	0	7 (14%)
Mycoplasma genitalium	0	1 (2%)
Gardnerella vaginalis	0	1 (2%)
Cytomegalovirus	1 (3,33%)	1 (2%)
Toxoplasma gondii	0	1 (2%)

В структурі інфекційних агентів, що зустрічались в ОГ та КГ достовірна відмінність виявлена при інфікуванні *Ureaplasma species*. В ОГ 6 (12%) жінок мали дану інфекцію нижнього відділу статевих шляхів, в КГ – 10 (33,3%), що в 2,8 разів було нижче ($p=0,02$). Враховуючи наявність у 6 (20%) жінок КГ з непліддям в анамнезі саме *Ureaplasma species*, можливо пояснити домінування даного інфекційного агенту у жінок КГ в порівнянні з ОГ, тому що дана перенесена інфекція може бути однією з причин непліддя.

Слід зауважити, що в ОГ у 7 (14%) жінок відмічалось інфікування *Human papillomavirus*, чого не спостерігалось в КГ.

Інфекцією нижніх відділів статевого тракту, що найчастіше зустрічалась в обох групах дослідження була *Candida albicans* – у 22 (44%) жінок ОГ та 12 (40%) жінок КГ відповідно ($p>0,05$).

При оцінці результатів бактеріоскопічного дослідження жінок ОГ та КГ встановлено, що кількість лейкоцитів в полі зору у мазках з піхви, уретри та цервікального каналу не відрізнялась (табл. 4.8).

Кількість лейкоцити в полі зору при бактеріоскопічному дослідженні у жінок досліджуваних груп (Me (Q1–Q3))

Групи	Лейкоцити в полі зору		
	З піхви	З уретри	З цервікального каналу
Контрольна група n=30	2 (1 – 2)	3 (2 – 4)	4 (3 – 5)
Основна група n=50	1 (1 – 3)	3 (2 – 5)	5 (3 – 7)

При визначенні домінуючої флори в групах досліджуваних жінок достовірної різниці не виявлено ($p=0,63$). Встановлено, що в ОГ змішану флору мали 30 (60%), паличкову флору 20 (40%) жінок. В КГ змішану флору мали 20 (66,6%) жінок, паличкову флору – 10 (33,4%) жінок.

Таким чином, у жінок досліджуваних груп достовірні відмінності визначені стосовно анамнестичних даних перенесених інфекцій репродуктивного тракту.

При оцінці гінекологічного анамнезу гострий вагініт специфічної і неспецифічної етіології відмічали 25 (50%) жінок ОГ та 13 (43,3%) КГ, що статистично не відрізнялось ($p=0,56$) (табл. 4.9).

Підтверджену кольпоскопією ерозію шийки матки в анамнезі в ОГ мали 26 (52%), в КГ – 20 (66,67%) жінок, що достовірно не мало різниці ($p=0,19$).

Слід зазначити, що при кольпоскопічному дослідженні 3 (6%) жінки ОГ мали ендометріюїдні гетеротопії на шийці матки.

Ендоцервіцит в анамнезі мали 3 (6%) жінки ОГ та 4 (13,3%) КГ, що достовірно не відрізнялось ($p=0,41$).

У 1 (2%) жінки ОГ в анамнезі були кондиломи на шийці матки та діагностований Human papillomavirus.

Слід зауважити, що в ОГ сальпінофоритом хворіла в 1,63 разів більша кількість жінок в порівнянні з КГ, а саме – 30 (60%) жінок з ОГ проти 11 (36,6%) з КГ ($p=0,04$).

Серед жінок ОГ з перенесеним сальпінгофоритом (далі $n=30=100\%$) виявлено, що 20 (66,6%) жінок мали однобічний запальний процес, а 10 (33,4) жінок – двобічний. Серед цих жінок однобічне ураження ендометріозом мали 23 (76,6%) жінки, двобічне – 7 (23,3%). Нами був виявлений сильний позитивний кореляційний зв'язок між кількісним залученням структур репродуктивного тракту до запального процесу та наявним ураженням ЕХ ($r=0,78$; $p<0,05$). При розрахунку ВШ виявили, що перенесений сальпінгофорит був фактором ризику розвитку ЕХ (ВШ 2,59; 95% [1,02–6,59], $p=0,04$). Таким чином, запальний компонент має важливу роль при ЕХ.

В ОГ лейоміома матки (в тому числі і за даними анамнезу) була у 4 (8%) жінок, в КГ у 5 (16,6%) жінок, що статистично не відрізнялось ($p>0,05$). При чому всі жінки ОГ мали інтрамуральне розташування пухлини, в КГ – 1 (3,33%) жінка мала субсерозне розташування вузлів, 2 (6,67%) жінки – інтрамуральне, ще 2 (6,67%) жінки – субмукозне розташування ($p>0,05$).

Серед 50 жінок ОГ доброякісні утворення яєчників (ендометріоїдні кісти) на момент дослідження мали 100% осіб, що було в 1,76 разів більше, ніж в КГ – лише 17 (56,7%) жінок мали доброякісні утворення яєчників ($p<0,001$). Слід зазначити, що у 14 (28%) жінок ОГ після попереднього проведеного консервативного та/або оперативного лікування ЕХ дала рецидив у вигляді повторних кіст. Таким чином, вперше виявлена ЕХ була у 36 (72%) жінок ОГ.

Виключно в КГ 3 (10%) жінки мали однобічний гідросальпінкс, в ОГ 3 (6%) особи – поліп в порожнині матки.

**Захворювання репродуктивного тракту у жінок досліджуваних груп,
абс. ч. (%)**

Нозологія	Контрольна група n=30	Основна група n=50
Непліддя	10 (33,3%)	30 (60%)*
Інфекції нижніх статевих шляхів	19 (63,3%)	33 (66%)
Гострий вагініт	13 (43,3%)	25 (50%)
Ерозія шийки матки	20 (66,6%)	26 (52%)
Ендоцервіцит	4 (13,3%)	3 (6%)
Кондиломи шийки матки	0	1 (2%)
Сальпінгофорит	11 (36,6%)	30 (60%)*
Лейоміома	5 (16,6%)	4 (8%)
Доброякісні утворення яєчників	17 (56,7%)	50 (100%)*
Гідросальпінкс	3 (10%)	0
Поліп в порожнині матки	0	3 (6%)
АМК	1 (3,33%)	12 (24%)*

Нами оцінені у жінок досліджуваних груп перенесені малі та великі оперативні втручання, пов'язані як з акушерсько-гінекологічною патологією, так і з патологією інших органів та систем.

Виявлено, що вишкрібання порожнини матки було проведено у 15 (30%) осіб ОГ та у 3 (10%) КГ, що було достовірно в 3 рази менше ($p=0,05$). Серед причин, з приводу яких проводилась дана маніпуляція, особливу увагу заслуговували АМК, що були в 7,2 разів більше у жінок ОГ, ніж в КГ, а саме у 12 (24%) жінок ОГ проти 1 (3,33%) жінки КГ ($p=0,02$). Серед інших причин у 2 (4%) жінок ОГ проведене вишкрібання порожнини матки та цервікального каналу з

приводу поліпа у порожнині матки. Ще 2 (4%) жінкам з ОГ та 2 (6,67%) з КГ було проведене штучне переривання вагітності в терміні до 12 тижнів методом вишкрібання порожнини матки ($p > 0,05$).

Серед внутрішньоматкових втручань у жінок ОГ також слід зазначити гістероскопічне обстеження, яке мало на меті видалення поліпа у порожнині матки у 1 (2%) жінки та використання внутрішньоматкової спіралі у минулому у 2 (4%) жінок.

Також до малоінвазивних внутрішньоматкових втручань долучали метросальпінгографію (МСГ). В ОГ дана маніпуляція мала місце у 3 (6%), в КГ – у 4 (13,3%) жінок ($p = 0,41$).

Порожнинні оперативні втручання акушерсько–гінекологічного профілю за даними анамнезу виконані 13 (26%) жінкам ОГ та 4 (13,3%) з КГ ($p = 0,26$). Лапароскопія проведена 5 (10%) жінкам ОГ та 2 (6,67%) жінкам КГ ($p > 0,05$), лапаротомія – 3 (6%) жінкам ОГ та 1 (3,33%) з КГ ($p > 0,05$). Кесарів розтин було проведено у 6 (12%) жінок ОГ та 2 (6,67%) КГ ($p > 0,05$).

Великі оперативні втручання з приводу екстрагенітальної патології були в анамнезі у 13 (26%) жінок ОГ та 6 (10%) жінок КГ ($p = 0,54$). В структурі великих оперативних втручань були виділені: апендектомія, яка була проведена в ОГ 10 (20%), в КГ 5 (16,6%) жінкам ($p = 0,7$); видалення пупкової кили у 2 (6%) жінок ОГ та 1 (3,33%) жінки КГ ($p = 1,0$); абдомінопластика у 1 (2%) та холецистектомія у 1 (2%) жінки ОГ.

Таким чином, наведені дані свідчать, що жінки ОГ та КГ були повністю порівняні за віком, соціальним статусом, освітою, працевлаштуванням, типом конституції, що дає змогу проводити адекватний та достовірний статистичний аналіз. За особливостями акушерсько–гінекологічного анамнезу, встановленню та перебігу менструального циклу, характеристик екстрагенітальної патології, жінки обох груп мали відмінності, що є характерними для жінок ОГ з ЕХ та жінок КГ без ЕХ.

Матеріали, які були викладені в даному розділі оприлюднені в наступних наукових працях автора:

1. Орлова ЮА. Порівняльна характеристика (випадок–контроль) жінок з та без ендометріюїдної хвороби. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021; 21(3): 93–99.
2. Орлова ЮА. Характеристика менструальної функції жінок при ендометріюїдній хвороби. Матеріали Всеукраїнської науково–практичної конференції «Медична наука в практику охорони здоров'я»: тези доповідей; 2020; 27 листопада; Полтава. Полтава; 2020. с.23.
3. Орлова ЮА. Оцінка больового синдрому при ендометріюїдній хвороби. Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених: тези доповідей; 2021; 12–14 квітня; Тернопіль. Тернопіль, Укрмедкнига; 2021. с. 105.

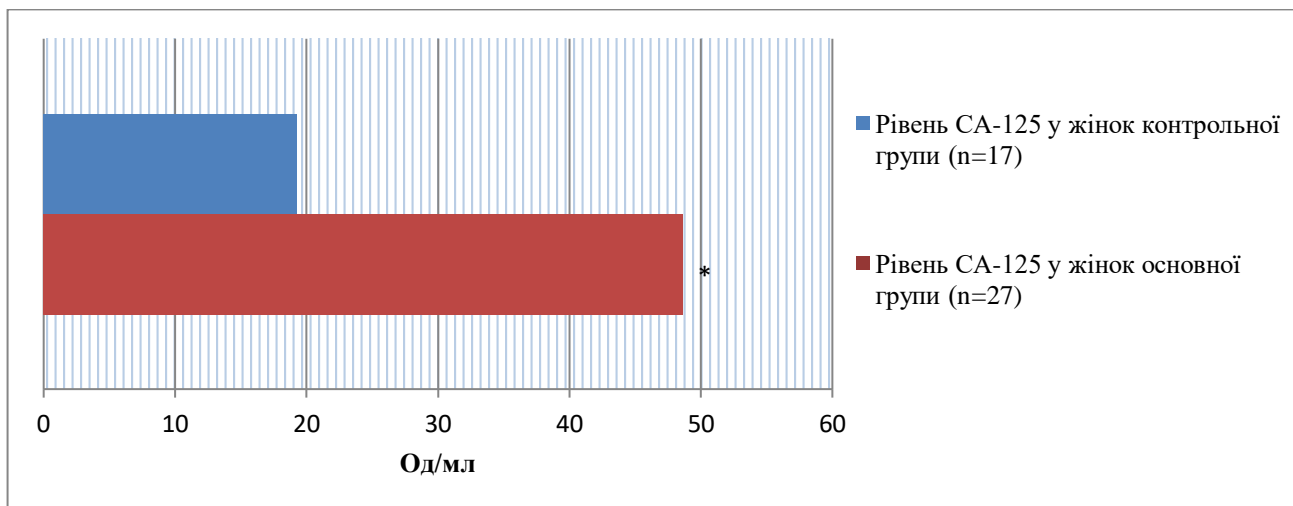
РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ НЕІНВАЗИВНИХ ТА ІНВАЗИВНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИ ЕНДОМЕТРІОЇДНІЙ ХВОРОБИ

5.1. Рівні онкомаркерів СА-125 та НЕ-4 у жінок досліджуваних груп

Жінки груп дослідження, що були прооперовані планово в гінекологічних відділеннях міста Полтави, напередодні оперативного лікування обстежувались за наказом МОЗ України № 417 від 15 липня 2011 року. При підозрі на наявність патологічного утворення яєчника для виключення онкологічної патології жінкам досліджуваних груп призначалось визначення онкомаркерів СА-125 та НЕ-4 в периферичній крові [202].

Рівень СА-125 було визначено 27 (54%) жінкам в ОГ (далі $n=27=100\%$) та 17 (56,6%) жінкам в КГ. Середнє значення концентрації СА-125 (при нормальних вікових показниках до 35 Од/мл) становило у жінок ОГ $48,62 \pm 40,45$ Од/мл, що було достовірно у 2,52 рази вище, ніж у жінок КГ, у яких середнє значення цього показника дорівнювало $19,26 \pm 12,66$ Од/мл ($p=0,003$) (мал. 5.1).

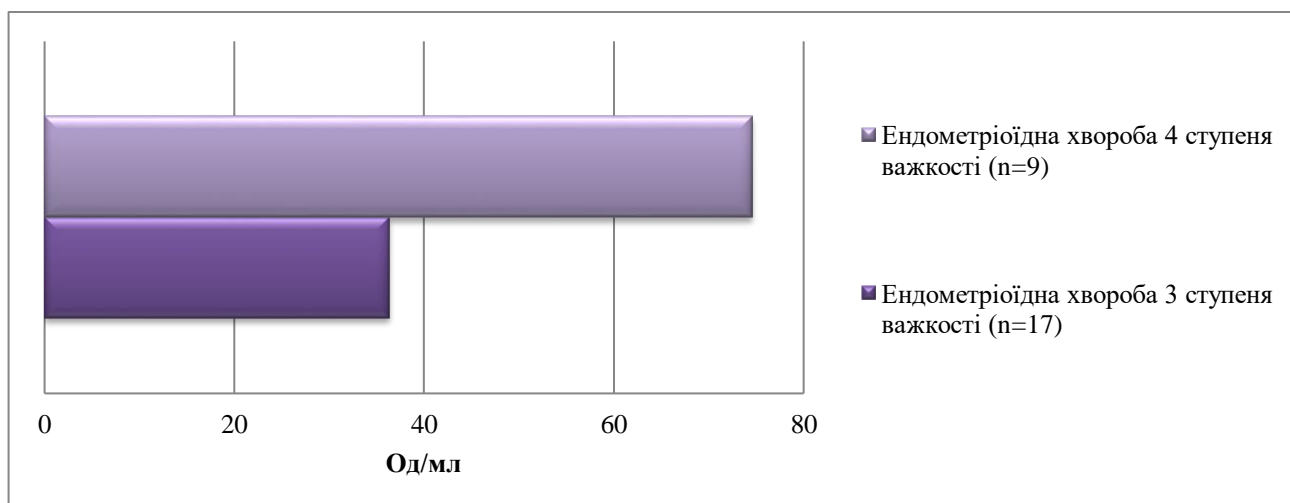


Мал. 5.1. Рівень СА-125 у жінок досліджуваних груп.

Примітка: * – $p < 0,05$ у порівнянні з жінками контрольної групи.

Важливо зазначити, що при достовірній різниці в порівнянні з КГ, значення рівня СА-125, що перевищувало вікову норму було лише у 13 (48,14%) жінок ОГ. Таким чином, його цінність у якості підтвердження діагнозу ЕХ неінвазивно є сумнівною (кожна друга жінка залишається без вірогідного діагнозу).

У жінок ОГ під час оперативного втручання був встановлений ступінь важкості ЕХ. Нами проведено співставлення рівнів СА-125 із ступенем важкості ЕХ. Серед жінок ОГ, яким було досліджено концентрацію СА-125 за ступенем важкості ЕХ значення показника розподілилось таким чином: з 1 ступенем важкості була 1 (3,7%) жінка, її показник СА-125 дорівнював 4,3 Од/мл, із 3 ступенем важкості було 17 (62,96%) осіб, середнє значення рівня СА-125 становило $36,35 \pm 22,25$ Од/мл, із 4 ступенем важкості було 9 (33,33%) жінок, середнє значення рівня СА-125 дорівнювало $74,58 \pm 53,34$ Од/мл. Статистично значимої різниці між показниками рівнів СА-125 при 3 та 4 ступенях важкості ЕХ нами не було виявлено ($p=0,06$), однак досліджуваний параметр дещо збільшувався при погіршенні стадії ЕХ (мал. 5.2).



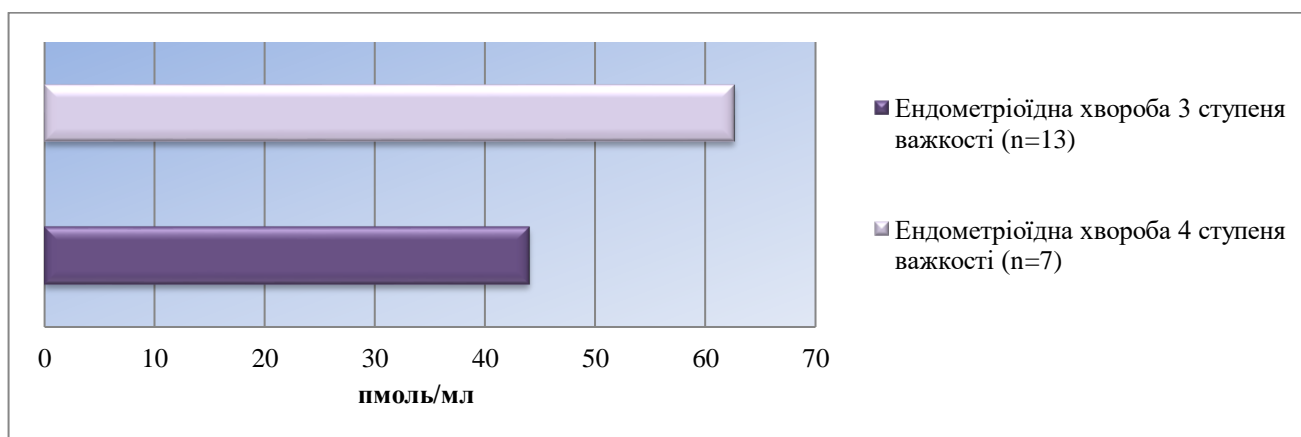
Мал. 5.2. Рівень СА-125 у жінок основної групи в залежності від ступеня важкості ендометріюїдної хвороби.

Таким чином, використання визначення рівня СА-125 у якості догоспітальної діагностики ЕХ не є доцільним (відсоток жінок з ЕХ та з перевищенням показника більше вікової норми становить лише 48,14%).

В наукових публікація також відображена недостатня ефективність використання СА-125 для неінвазивної діагностики ЕХ. Зокрема, в дослідженні Wee-Stekly W-W. та співав. (2015) показана чутливість СА-125 у периферичній крові лише у 28% у жінок з ЕХ [172]. Наші дослідження узгоджуються з даними літератури.

Визначення рівня НЕ-4 в периферичній крові було проведено у 20 (40%) жінок ОГ (далі $n=20=100\%$) та у 10 (33,3%) жінок КГ. Середнє значення концентрації НЕ-4 у жінок досліджуваних груп дорівнювало $50,56 \pm 22,29$ пмоль/л в ОГ (при віковій нормі до 60,5 пмоль/л) та $51,76 \pm 10,87$ пмоль/л в КГ ($p > 0,05$). Показник рівня НЕ-4, який би перевищував вікову норму відмічений лише у 2 (10%) жінок ОГ.

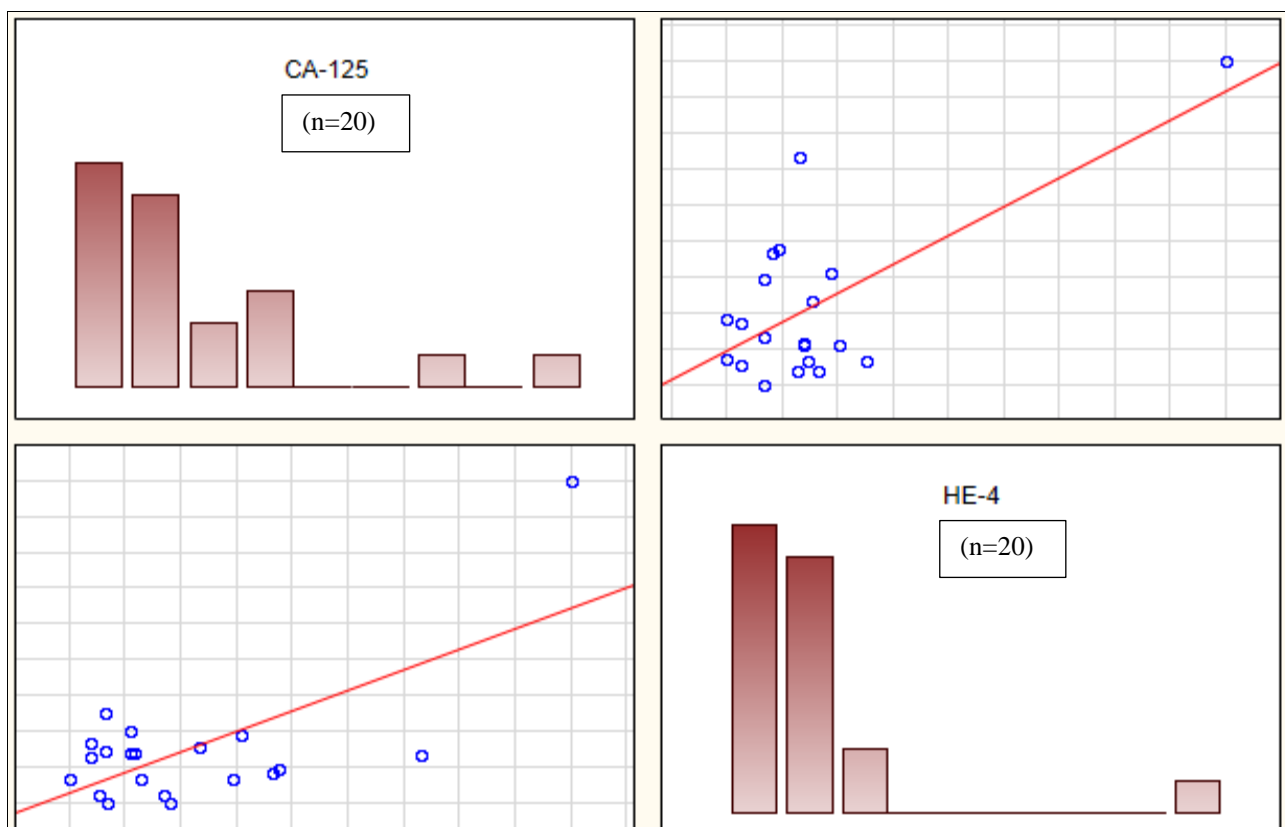
При визначенні рівня НЕ-4 у жінок ОГ в залежності від ступеня важкості ЕХ нами виявлено, що у 13 (65%) жінок з 3 ступенем важкості ЕХ середнє значення концентрації НЕ-4 становило $44,04 \pm 12,51$ пмоль/л, у 7 (35%) жінок з 4 ступенем важкості середнє значення рівня НЕ-4 дорівнювало $62,64 \pm 45,45$ пмоль/л та не мало статистичної достовірної різниці ($p = 0,52$) (мал. 5.3).



Мал. 5.3. Рівень НЕ-4 у жінок основної групи в залежності від ступеня важкості ендометріїдної хвороби.

Таким чином, діагностична цінність HE-4 на догоспітальному етапі діагностики ЕХ нами не підтверджена.

При визначенні кореляційного зв'язку між показниками рівнів СА-125 та HE-4 у жінок ОГ достовірної кореляції не виявлено ($r=0,07$; $p>0,05$) (мал. 5.4).



Мал. 5.4. Кореляційний зв'язок між рівнями СА-125 та HE-4 у жінок основної групи.

Таким чином, використання СА-125 та HE-4 за показаннями (при наявних пухлиноподібних утвореннях на яєчнику для виключення онкологічних уражень, адже генез утворень даної локалізації до гістологічної верифікації невідомий) за нашими даними для встановлення діагнозу ЕХ не доцільно.

5.2. Ультразвукові ознаки ендометріїдної хвороби

Перед оперативним втручанням на догоспітальному етапі згідно наказу МОЗ України № 417 від 15 липня 2011 року [202] жінкам обстежуваних груп проводилось УЗД ОМТ.

За даними літератури специфічність використання УЗД ОМТ при виявленні такого захворювання, як ЕХ, досить висока та сягає 85%. Однак, складність діагностики при використанні УЗД ОМТ полягає в тому, що ЕХ може маскуватись під інші захворювання органів малого тазу, що утруднює постановку остаточного діагнозу [91].

Ультразвукові ознаки ЕХ при УЗД ОМТ виявляються здебільшого у вигляді ендометріюїдних кіст або ураження ендометріозом матки. Слід зазначити, що поширеність ураження малого тазу ЕХ встановити за допомогою УЗД ОМТ досить важко. В середньому розмір ендометріюїдних кіст становить до 5 см. Як правило, вміст ендометріюїдної кісти є геморагічним. Капсула кісти при ЕХ здебільшого потовщена, кіста – однокамерна та з однорідним, ехо-позитивним вмістом, має середній рівень звукопровідності. Іноді, при важкій стадії ЕХ можлива облітерація дугласового простору та відхилення матки дозадуг [207].

Кількість жінок ОГ, яким проведено УЗД ОМТ становила 44 (88%) жінки (далі $n=44=100\%$), КГ - 29 (96,7%) жінок (далі $n=29=100\%$).

При проведенні УЗД ОМТ у жінок груп дослідження оцінювались розміри та розташування матки, наявність або відсутність ехо-позитивних/ехо-негативних включень у міометрію, розміри та розташування яєчників та маткових труб, наявність або відсутність ЗПОМТ та патологічних утворень органів репродуктивного тракту. При наявності утворень на яєчниках проводилась оцінка їх розмірів та вмісту.

Положення матки у антефлексію на УЗД ОМТ відмічене у 38 (86,36%), у ретрофлексію відповідно – у 6 (13,64%) жінок ОГ. В КГ – 28 (96,55%) жінок мали розташування матки в положенні антефлексію та 1 (3,45%) жінка у ретрофлексію, що у порівнянні з ОГ не було достовірно ($p=0,14$) (табл. 5.1).

**Ультразвукові характеристики матки у жінок груп дослідження,
абс. ч. (%)**

Досліджуваний параметр матки на УЗД ОМТ	Контрольна група n=29	Основна група n=44
Положення матки: антефлексію	28 (96,55%)	38 (86,36%)
Положення матки: ретрофлексію	1 (3,45%)	6 (13,64%)
Форма матки: звичайна (грушоподібна)	29 (100%)	37 (84,1%)*
Форма матки: округла	0	7 (15,9%)
Стінки матки: симетричні	29 (100%)	42 (95,46%)
Стінки матки: асиметричні	0	2 (4,54%)
Ехо-структура міометрію: однорідна	26 (89,65%)	30 (68,18%)*
Ехо-структура міометрію: неоднорідна	3 (10,35%)	14 (31,82%)*

Примітка: тут і далі в таблиці 5.2

* $p < 0,05$ – у порівнянні з жінками контрольної групи.

Наступним параметром у жінок груп дослідження на УЗД ОМТ оцінювалась форма матки. Були виявлені округла та звичайна (грушоподібна) форми. У 37 (84,1%) жінок ОГ на УЗД ОМТ виявлено звичайну (грушоподібну) форму матки, що в 1,2 рази було достовірно менше, ніж у жінок КГ (29 (100%), $p=0,02$). Слід зазначити, що округлу форму матки на УЗД ОМТ мали тільки 7 (15,9%) жінок ОГ, що було характерною ознакою ураження ЕХ матки.

Асиметричні стінки матки (передня, задня), що також було характерною ознакою залучення до ЕХ матки на УЗД ОМТ мали 2 (4,54%) жінки ОГ.

Наступною нами оцінювалась однорідність міометрію матки. Якщо в міометрії матки були знайдені дифузні ехо-позитивні включення, така структура описувалась, як неоднорідна [206].

На УЗД ОМТ неоднорідна структура міометрію виявилась у 14 (31,82%) жінок ОГ, що в 3,1 разів більше, ніж в КГ (відповідно 3 (10,35%) особи) ($p=0,04$). Однорідну структуру міометрію матки діагностовано у 30 (68,18%) жінок ОГ, що в 1,3 рази менше, ніж в КГ, де жінок з цим параметром матки було 26 (89,65%) ($p=0,04$). В сукупності з параметром «округла матка» у жінок ОГ, неоднорідність структури міометрію була пов'язана з поширеністю ЕХ на матку.

Також оцінювались розміри матки - довжина, передньо-задній, поперечний розміри. Довжина матки у жінок ОГ становила в середньому $5,48\pm 0,91$ см та достовірно була більше в 1,1 рази, ніж у жінок КГ, в якій середнє значення цього параметру дорівнювало $4,96\pm 0,62$ см ($p=0,012$) (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Характеристики розмірів матки у жінок досліджуваних груп,

M \pm SD

Досліджуваний параметр матки на УЗД ОМТ	Контрольна група n=29	Основна група n=44
Довжина матки, см	4,96 \pm 0,62	5,48 \pm 0,91*
Передньо-задній розмір матки, см	3,81 \pm 0,59	4,18 \pm 0,77*
Поперечний розмір матки, см	4,6 \pm 0,74	4,97 \pm 1*
Об'єм матки, см ³	46,82 \pm 16,93	62,68 \pm 29,99*

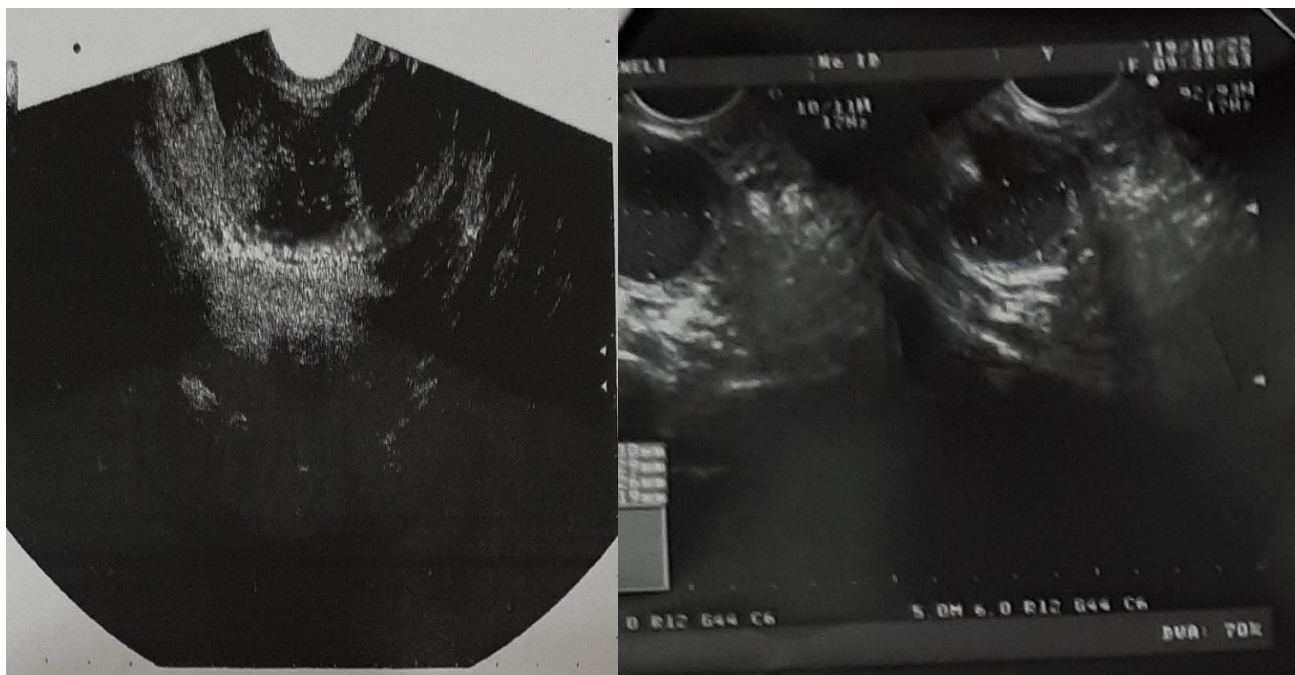
Середнє значення передньо-заднього розміру матки на УЗД ОМТ в ОГ становило $4,19\pm 0,7$ см, в КГ – $3,81\pm 0,59$ см, що було достовірно більше в 1,09 разів ($p=0,04$), середнє значення поперечного розміру матки у жінок ОГ

дорівнювало $4,97 \pm 1,0$ см та було достовірно в 1,08 разів більше, ніж середнє значення даного параметру у жінок КГ – $4,6 \pm 0,74$ см ($p=0,02$).

При урахуванні наявності лейоміом матки в обох досліджуваних групах ми визначали об'єм матки [222]. У жінок ОГ середнє значення об'єму матки становило $62,68 \pm 29,99$ см³, в КГ - $46,82 \pm 16,93$ см³, що було в 1,33 рази менше в порівнянні з показниками ОГ ($p < 0,001$).

Вказані показники об'єму та розмірів матки у жінок досліджуваних груп були в інтервалі фізіологічних значень, якщо брати до уваги наявність в досліджуваних групах жінок, які народжували та жінок, які не народжували [206,207]. Однак жінки ОГ мали більші об'єми та розміри матки на УЗД ОМТ, що також є характерним для ЕХ.

В ОГ жінок, яким було проведено УЗД ОМТ ЕХ встановлена лише у 29 жінок, що складає 65,9% (мал. 5.5).



Мал. 5.5. Ехограми ендометріюїдних кіст яєчників жінок з основної групи (фото).

Ендоетріюїдні кісти яєчників мали середні розміри до $5,08 \pm 1,98$ см та всі були з геморагічним вмістом різної ехо-щільності. Слід відзначити, що середнє значення розмірів ендоеетріюїдних кіст у жінок ОГ було в 2 рази більше, ніж середнє значення розмірів доброякісних утворень яєчників у 17 (58,6%) жінок КГ, яке дорівнювало $2,48 \pm 0,85$ см відповідно ($p < 0,001$).

У жінок ОГ, яким було проведено УЗД ОМТ та не було встановлено ЕХ, заключні висновки були такими: у 11 (25%) жінок діагностовані кісти яєчників різної етіології (параоваріальні, жовтого тіла чи просто кіста), у 1 (2,27%) жінки - кісти яєчника в поєднанні з сактосальпінксом, ще у 1 (2,27%) жінки було виявлено утворення запального характеру, у 1 (2,27%) - персистоуючий фолікул, міома матки, як заключний висновок встановлена 1 (2,27%) жінці з ОГ.

ЗПОМТ на УЗД ОМТ був діагностований у 6 (13,63%) жінок ОГ та у 3 (10,34%) жінок з КГ, що не мало вірогідної різниці ($p > 0,05$).

Таким чином, як показало наше дослідження, проведене УЗД ОМТ не було достатньо специфічним для виявлення ЕХ, що цілком можливо, враховуючи світові дані, залежить від кваліфікації лікаря-спеціаліста, який проводить дослідження, а можливо пояснюється початковою стадією розвитку ЕХ.

5.3. Лапароскопічна та лапаротомічна картини у жінок груп дослідження

Жінкам досліджуваних груп оперативне втручання з приводу попередньо встановлених гінекологічних захворювань проводилось планово лапароскопічним та лапаротомічним доступами. В ОГ лапаротомічний доступ при оперативному втручанні був використаний у 9 (18%) жінок, лапароскопічний - у 41 (82%) жінки. У жінок КГ у всіх 30 (100%) жінок оперативне втручання проводилось лапароскопічним доступом.

Під час оперативного втручання в обох групах проводилась оцінка органів малого тазу, суміжних органів, проводилась діагностика (при наявності) ЗПОМТ та його ступеня, оцінювались ознаки ЕХ при їх наявності, а саме: ендоеетріюїдні гетеротопії (одиночні, множинні), ендоеетріюїдні кісти яєчників (однобічні,

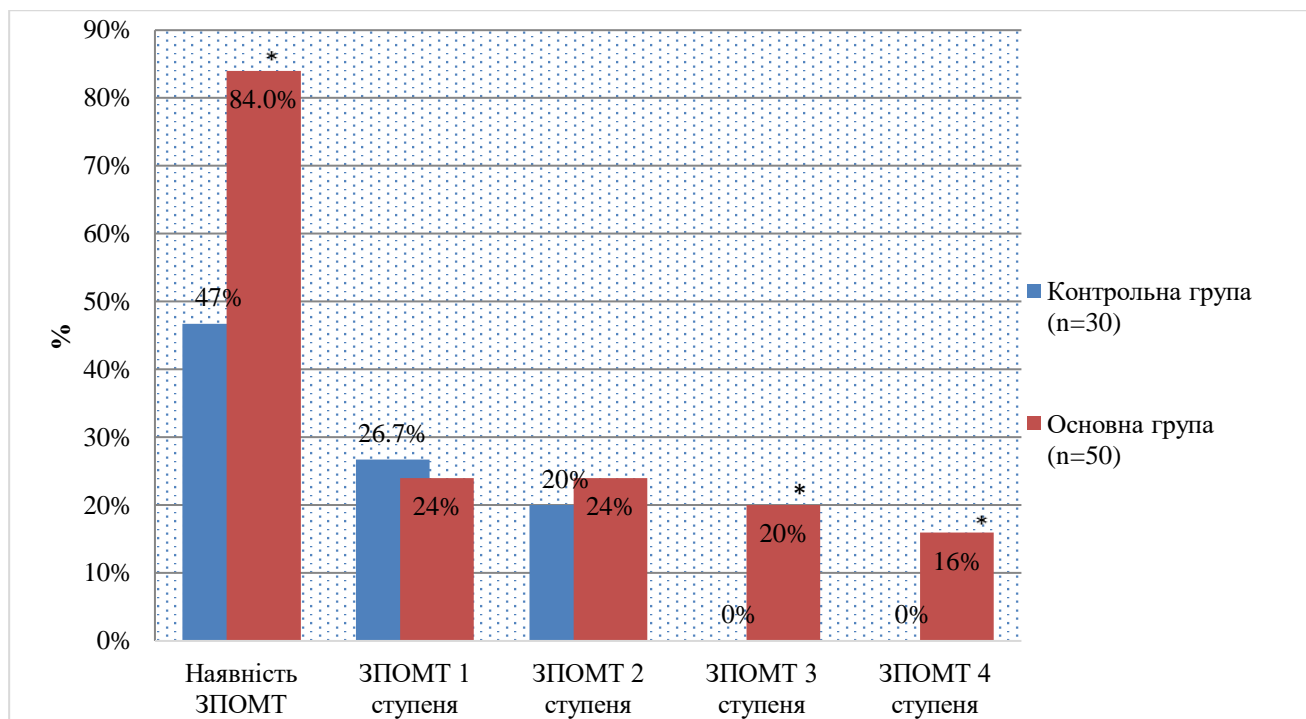
двобічні), визначався ступінь ЕХ, а також визначались візуально ураження яєчників та маткових труб не ендометріоїдного характеру.

Ступінь ЗПОМТ оцінювався згідно бальної класифікації ASRM [208]. До характеристик ЗПОМТ відносили: щільність злук (ніжні або щільні), залучення органів малого тазу до злукового процесу та поширеність злук на структурах органів малого тазу: покривають $<1/3$ площі структури, покривають $<1/3-2/3$ площі структури, покривають $>2/3$ площі структури, наявність або відсутність повної облітерації позаматкового простору.

Серед жінок ОГ під час оперативного втручання ЗПОМТ різного ступеня важкості був діагностований у 42 (84%) осіб, що було в 1,71 рази більше, ніж у КГ, де ЗПОМТ був діагностований у 14 (46,7%) жінок ($p=0,001$). При цьому ступінь важкості ЗПОМТ в ОГ розподілився таким чином: 1 ступінь ЗПОМТ був у 12 (24%) жінок, 2 ступінь – у 12 (24%) жінок, 3 ступінь мали 10 (20%) жінок, 8 (16%) жінок ОГ мали 4 ступінь важкості ЗПОМТ.

Ступінь важкості ЗПОМТ в КГ розподілився таким чином: 1 ступінь ЗПОМТ був встановлений у 8 (26,7%) жінок та другий ступінь – у 6 (20%) жінок, що не відрізнялось від ОГ ($p>0,05$).

При використанні точного критерію Фішера [223] встановлено, що в ОГ в порівнянні з жінками КГ на 20% достовірно більша кількість жінок мала ЗПОМТ 3 ступеня важкості та на 16% 4 ступінь ЗПОМТ ($p<0,05$) (мал. 5.6).



Мал. 5.6. Злуковий процес органів малого тазу у жінок досліджуваних груп.

Примітка: * – $p < 0,05$ у порівнянні з жінками контрольної групи.

Таким чином, ЗПОМТ є наслідком ЕХ, яка є хворобою з компонентом хронічного проліферативного асептичного запалення.

Серед 50 жінок ОГ під час оперативного втручання у всіх 100% були виявлені візуально доброякісні утворення яєчників, що після підтвердження гістологічним дослідженням виявились ендометріюїдними кістами яєчників. В КГ у 17 (56,7%) жінок також були виявлені візуально доброякісні утворення яєчників, що були підтверджені гістологічно, а саме: у 4 (13,3%) жінок була параоваріальна кіста, у 2 (6,7%) – кіста жовтого тіла яєчника, у 2 (6,7%) – дермоїд, у 4 (13,3%) – фолікулярна кіста яєчника, у 5 (16,7%) жінок – проста кіста яєчника.

При проведенні оцінки ступеня важкості ЕХ у жінок ОГ під час оперативного втручання 1 ступінь ЕХ був виявлений у 2 (4%) жінок, 2 ступінь був відсутній, 3 ступінь був у найбільшій кількості жінок, а саме у 33 (66%), 4 ступінь діагностований у 15 (30%) жінок ОГ (мал. 5.7).



Мал. 5.7. Розподіл ступенів важкості ендометріїдної хвороби серед жінок основної групи.

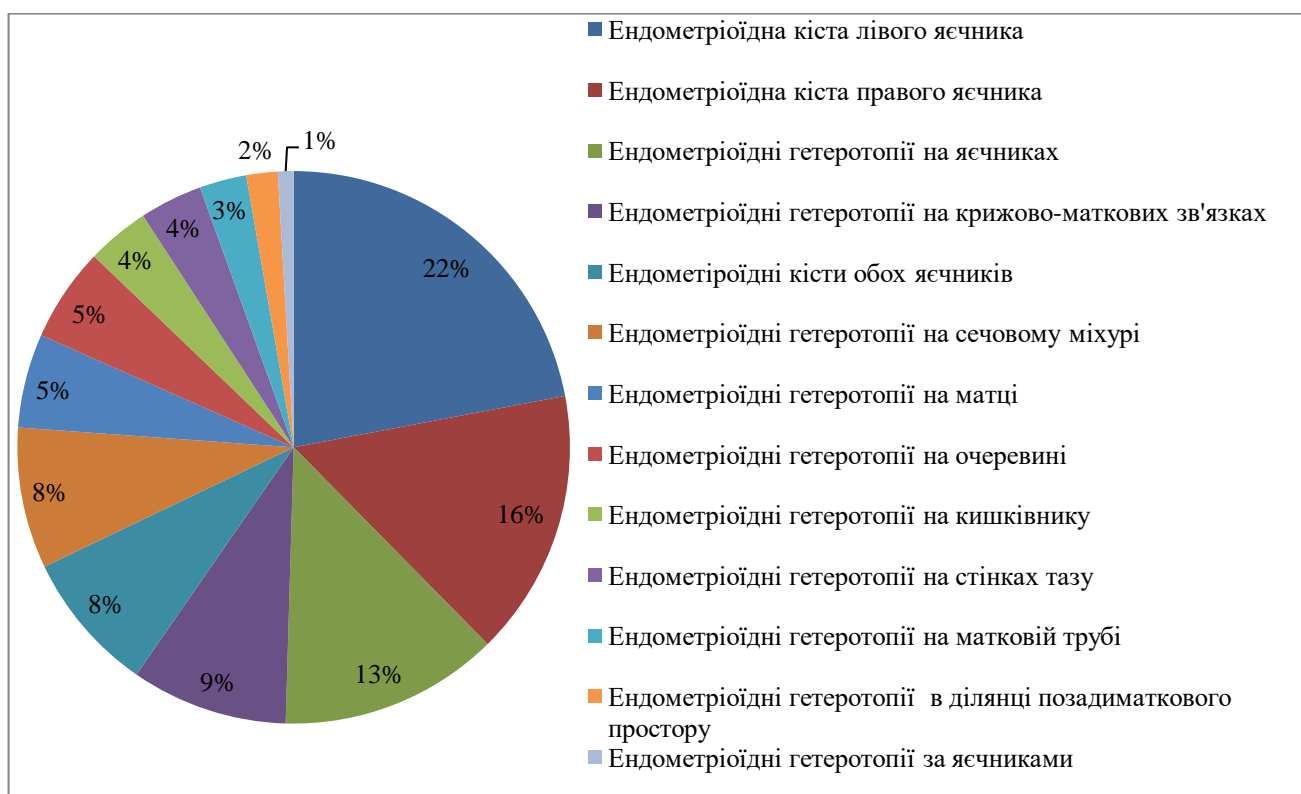
На Мал. 5.8. представлена ЕХ 4 ступеня важкості.



Мал. 5.8. Ендометріїдна хвороба 4 ступеня важкості, злуки частково роз'єднані (фото).

При проведенні оцінки поширення ЕХ на органи малого тазу під час оперативного втручання виявлено: множинні гетеротопії мали 19 (38%) жінок ОГ, одиничні – 10 (20%), лише ендометріюїдні кісти яєчників (без ендометріюїдних гетеротопій) мала 21 (42%) жінка.

Під час оперативного втручання структурно до залучення ЕХ в ОГ було виявлено: ендометріюїдну кісту лівого яєчника у 24 (48%) жінок, ендометріюїдну кісту правого яєчника – у 17 (34%) жінок, ураження ендометріюїдними кістами обох яєчників у 9 (18%), гетеротопії на сечовому міхурі у 9 (18%) жінок, ендометріюїдні гетеротопії на матковій трубі у 3 (6%) жінок, на матці – у 6 (12%), на яєчниках – у 14 (28%), ураження крижово-маткових зв'язок ендометріюїдними гетеротопіями відмічене у 10 (20%) жінок, ендометріюїдні гетеротопії на кишечнику у 4 (8%) жінок, в ділянці позадиматкового простору ендометріюїдні гетеротопії відмічені у 2 (4%) жінок, за яєчниками – у 1 (2%) жінки, на стінках тазу - у 4 (8%) жінок, на очеревині – у 6 (12%) (мал. 5.9).



Мал. 5.9. Поширеність ендометріюїдної хвороби на структури органів малого тазу у жінок основної групи.

Взагалі, під час оперативного втручання у жінок ОГ найбільший відсоток ураження ЕХ припадав на ендометріюїдні кісти лівого (48%) чи правого (34%) яєчників, на залучення до процесу ЕХ яєчників без ендометріюїдних кіст (28%) та ураження ендометріюїдними гетеротопіями крижово-маткових зв'язок (20%).

Таким чином, можливо зробити висновок, що підтвердження діагнозу ЕХ неінвазивними методами на дооперативному етапі є досить складним, достовірна діагностика можлива з використанням лапароскопічної або лапаротомічної візуалізації з гістологічним підтвердженням.

Матеріали, які були викладені в даному розділі оприлюднені в наступних наукових працях автора:

1. Орлова ЮА, Громова АМ, Акімов ОЄ, Кетова ОМ. Роль типу поляризації макрофагів у патогенезі ендометріюїдної хвороби. Запорожский медицинский журнал. 2021; 23(5): 644–650. (Web of science).
2. Orlova YA, Hromova AM, Kaidashev IP, Shlykova OA, Izmailova OV, Martynenko VB. Pathogenetic role of macrophage colony–stimulating factor (csf–1) in predicting endometrioid disease. Wiadomosci lekarskie. 2021; 74(8): 1939–1944. (Scopus).

РОЗДІЛ 6

ОСОБЛИВОСТІ КАСКАДНИХ ЛАНОК ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ТА ОСНОВНИХ ДІАГНОСТИЧНИХ МАРКЕРІВ ПРИ ЕНДОМЕТРІОЇДНІЙ ХВОРОБИ

6.1. Визначення домінуючого типу поляризації макрофагів у жінок з ендометріоїдною хворобою

Для реалізації поставленої мети та завдань дослідження було проведено визначення превалюючого фенотипу макрофагів M1 чи M2 в ендометрії та перитонеальній рідині жінок досліджуваних груп шляхом визначення кількісної активності їх маркерних ензимів (iNOS, Arg1 відповідно).

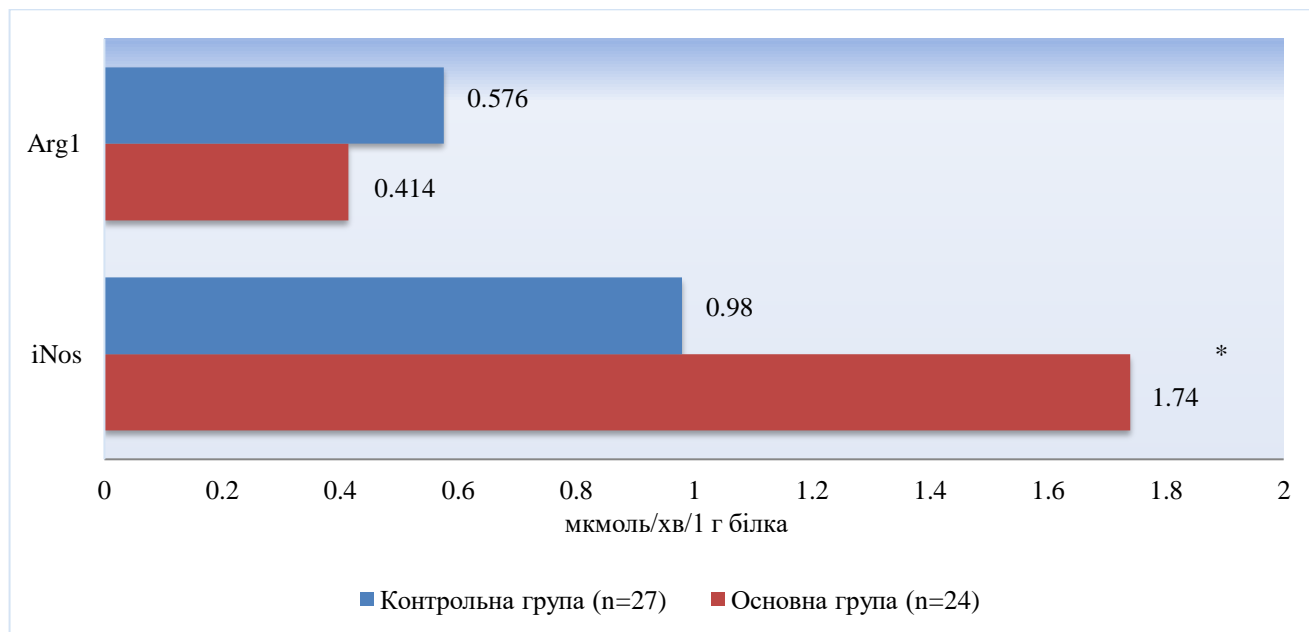
На етапі обстеження до оперативного втручання проводили забір ендометрію жінок груп дослідження, під час оперативного втручання збирали перитонеальну рідину за методиками, що вказані в розділі II.

Визначення превалюючого фенотипу макрофагів M1 чи M2 в ендометрії жінок ОГ (далі n=24=100%) та КГ (далі n=27=100%) за рахунок дослідження активності маркерних ензимів макрофагів iNOS (M1) та Arg1 (M2) проводилось до оперативного втручання при відсутності запального процесу за даними бактеріоскопічного та бактеріологічного досліджень вмісту піхви та цервікального каналу у першу фазу менструального циклу, тобто запальний процес інфекційного генезу був виключений.

При індивідуальній оцінці переважаючого типу макрофагів виявили, що домінуючим типом макрофагів у ендометрії жінок обох досліджуваних груп був M1 (в ОГ – у 16 (83,3%) жінок, в КГ – у 21 (77,8%) жінок; $p>0,05$). M2 фенотип був присутнім у 4 (16,7%) осіб ОГ, в КГ M2 макрофаги превалювали у 6 (22,2%) жінок ($p>0,05$).

Середнє значення кількісної активності iNOS в ендометрії жінок ОГ становило $1,74\pm 1,36$ мкмоль/хв/1 г білка, що було в 1,77 разів достовірно більше, ніж в КГ, де даний показник дорівнював $0,98\pm 0,573$ мкмоль/хв/1 г білка ($p=0,04$).

Визначення середніх значень кількісної активності Arg1 у жінок досліджуваних груп не виявила статистично значимої різниці. Даний показник в ОГ становив $0,414 \pm 0,245$ мкмоль/хв/1 г білка, водночас в КГ – $0,576 \pm 0,514$ мкмоль/хв/1 г білка відповідно ($p=0,64$) (мал. 6.1).



Мал. 6.1. Середнє значення кількісної активності маркерних ензимів макрофагів M1 (iNOS) та M2 (Arg1) в ендометрії.

Примітка: * – $p < 0,05$ у порівнянні з жінками контрольної групи.

Далі була проведена оцінка кількісної активності iNOS та Arg1 в ендометрії жінок ОГ в залежності від стадії ЕХ. Достовірних відмінностей в даних показниках у ендометрії жінок ОГ в залежності від стадії ЕХ виявлено не було (табл. 6.1).

Кількісна активність iNOS та Arg1 у ендометрії жінок основної групи в залежності від стадії ендометріоїдної хвороби, (Me (Q1–Q3))

Показники	Стадія ендометріоїдної хвороби	
	Ендометріоїдна хвороба 3 стадії n=17	Ендометріоїдна хвороба 4 стадії n=6
Кількісна активність iNOS, мкмоль/хв/1 г білка	2,67 (0,89–3,89)	0,97 (0,67–2,04) p=0,23
Кількісна активність Arg1, мкмоль/хв/1 г білка	0,36 (0,22–0,495)	0,35 (0,208–0,395) p=0,67

Примітка: p – достовірність відмінностей між показниками жінок основної групи з різними стадіями ендометріоїдної хвороби.

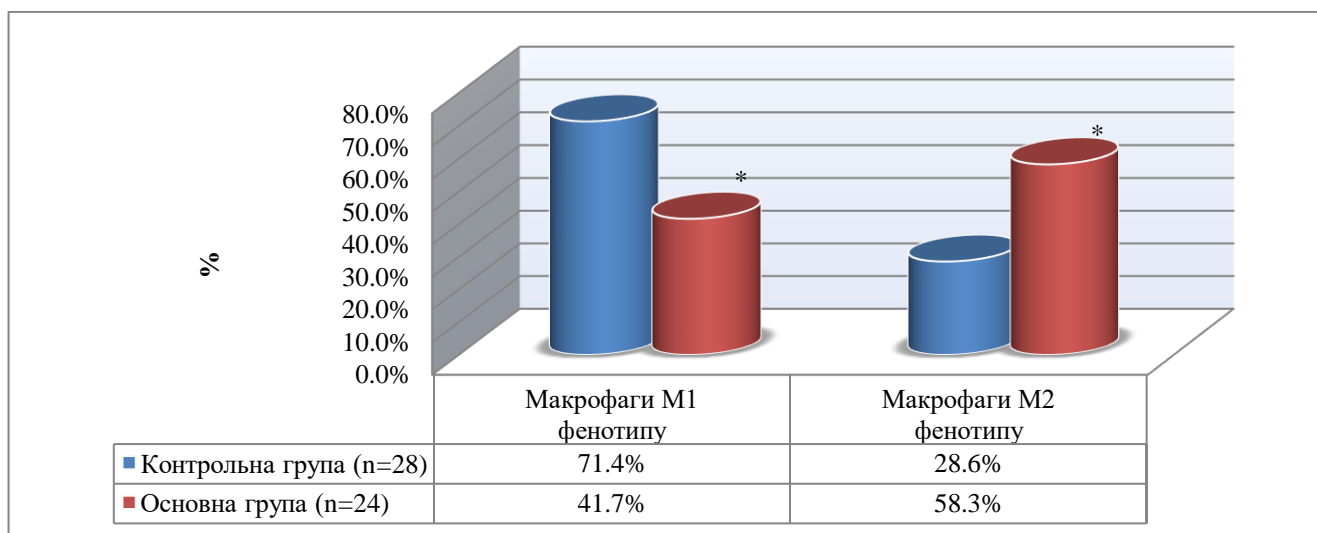
Таким чином, у жінок ОГ в порівнянні з КГ у ендометрії не спостерігалось достовірної різниці у переважанні фенотипів макрофагів, однак середнє значення кількісної активності iNOS в ендометрії жінок ОГ було більше в порівнянні з даним показником у ендометрії жінок КГ у 1,77 разів, що при виключенні інфекційного фактору, який би міг сприяти підвищенню iNOS (нами були проведені бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження), вказує на можливу наявність асептичного запалення ендометрія у матці жінок з ЕХ. Наші дані підтверджуються інформацією з літературних джерел. За даними Suschek C.V. та співав. (2004) iNOS експресується в підвищеній кількості при великому переліку захворювань з компонентом хронічного запалення неінфекційного генезу легень, нирок, серця, шкіри [224].

iNOS приймає участь у патогенезі різних онкологічних захворювань репродуктивного тракту (ЕХ за різними даними [157] вважається хворобою, що

подібна до пухлинних), підвищення даного ензиму відмічається при онкопатології молочної залози, яєчників, простати та інших органів репродуктивного тракту [225].

Далі нами був оцінений домінуючий фенотип макрофагів у перитонеальній рідині жінок ОГ (далі $n=24=100\%$) та КГ (далі $n=28=100\%$).

Нами було виявлено, що М1 макрофаги в перитонеальній рідині жінок ОГ переважали у 10 (41,7%) осіб, що було в 1,7 разів менше в порівнянні з жінками КГ (20 (71,4%) жінок відповідно, $p=0,04$). Макрофаги М2 фенотипу у жінок ОГ в перитонеальній рідині були у 14 (58,3%) жінок, що було достовірно в 2 рази більше, ніж в КГ – у 8 (28,6%) жінок відповідно ($p=0,03$) (мал. 6.2).



Мал. 6.2. Розподіл фенотипів макрофагів М1 та М2 у перитонеальній рідині жінок груп дослідження.

Примітка: * – $p<0,05$ у порівнянні з жінками контрольної групи.

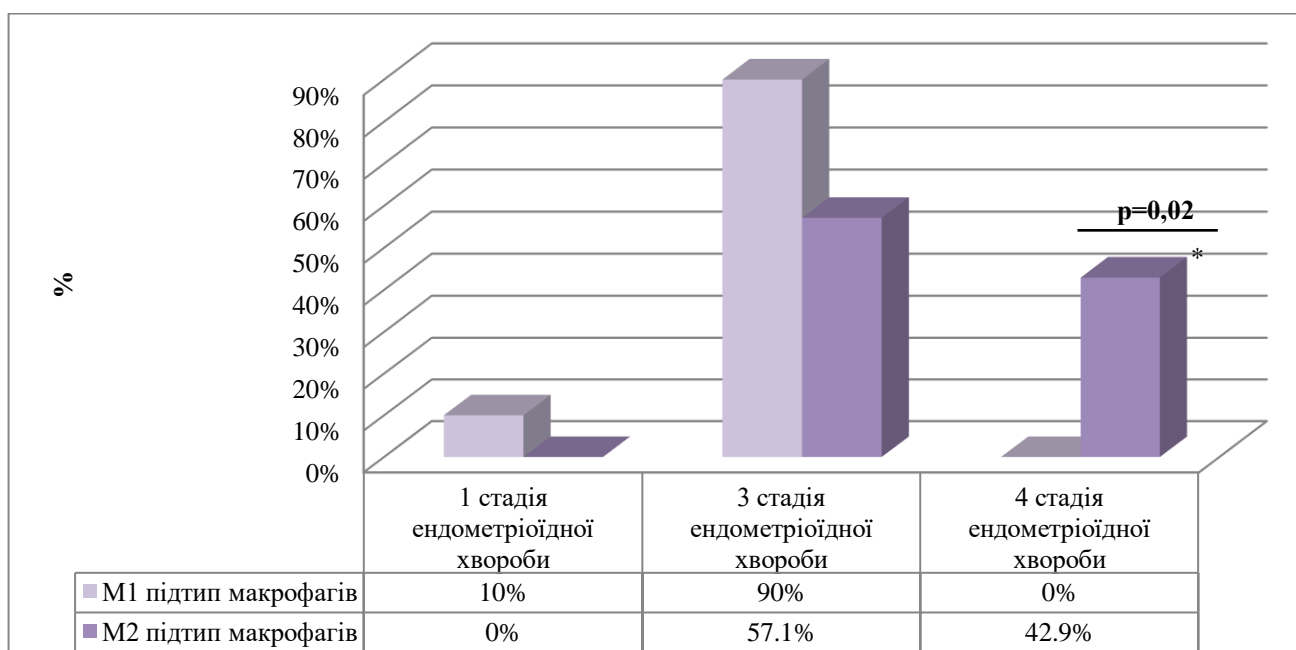
Як видно з проведеного дослідження, у жінок ОГ було відмічене достовірно більше в 2 рази превалювання макрофагів М2 фенотипу у перитонеальній рідині в порівнянні з жінками КГ, що свідчить про патогенетичне значення даного фенотипу макрофагів у розвитку ЕХ.

Однак відсоток жінок ОГ, що мали превалювання макрофагів M2 фенотипу (58,3%) незначним чином відрізняється від відсотка осіб з домінуючим фенотипом M1 (41,7%). Такий розподіл можливо може обумовлюватись різними стадіями ЕХ, тобто превалюванням того чи іншого фенотипу макрофагів в залежності від стадії ЕХ, що на сьогодні також є дискутабельним питанням [7,8,13,140].

На наступному етапі нами була проведена оцінка співвідношення фенотипів макрофагів M1 та M2 зі ступеням важкості ЕХ.

У жінок ОГ при переважаючому типі поляризації макрофагів за фенотипом M1 (далі n=10=100%) у перитонеальній рідині 1 стадія ЕХ встановлена у 1 (10%) жінки, 3 стадія ЕХ – у 9 (90%) жінок.

У жінок ОГ з домінуванням M2 макрофагів в перитонеальній рідині (далі n=14=100%), виявлено, що 8 (57,1%) жінок мали 3 стадію ЕХ, а 6 (42,9%) жінок - 4 стадію ЕХ (мал. 6.3).

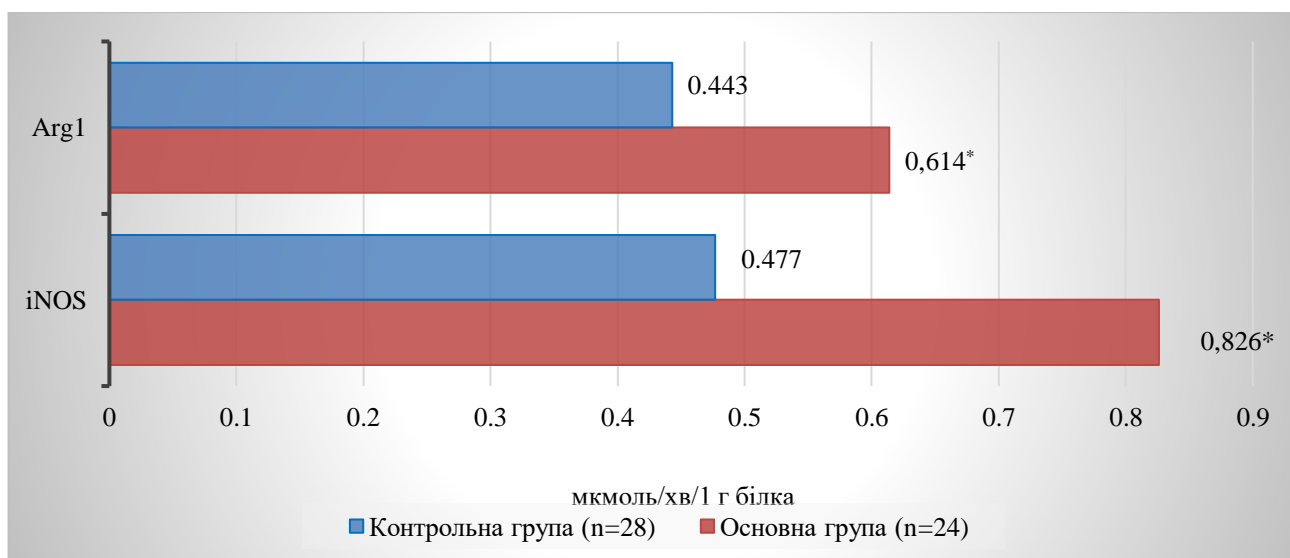


Мал. 6.3. Відсоткове відношення фенотипів макрофагів M1 чи M2 у жінок основної групи в перитонеальній рідині в залежності від ступеня важкості ендометріюїдної хвороби.

При проведенні порівняння стадій ЕХ та фенотипів макрофагів М1 та М2 з використанням точного критерію Фішера, виявлено, що на 42,9% достовірно більше ($p=0,02$) переважання М2 фенотипу макрофагів характерне для важкої стадії ЕХ, а саме для 4 стадії важкості. Таким чином, фенотип макрофагів М2 вірогідно приймає участь у механізмі прогресування ЕХ.

Таким чином, можливо зробити висновок, що у перитонеальній рідині жінок ОГ в порівнянні з жінками КГ саме підтип макрофагів М2 впливає на розвиток ЕХ та приймає безпосередню участь у підтримці її прогресування.

При оцінці кількісної активності іNOS у жінок досліджуваних груп виявлені такі показники: в ОГ середнє значення кількісної активності іNOS становило $0,826 \pm 0,683$ мкмоль/хв/1 г білка, що було в 1,73 рази більше, ніж в КГ, де середнє значення кількісної активності іNOS дорівнювало $0,477 \pm 0,235$ мкмоль/хв/1 г білка ($p=0,02$) (мал. 6.4).



Мал. 6.4. Середнє значення кількісної активності маркерних ензимів макрофагів іNOS та Arg1 в перитонеальній рідині у жінок груп дослідження.

Примітка: * – $p < 0,05$ у порівнянні з жінками контрольної групи.

Проведена оцінка кількісної активності Arg1 у перитонеальній рідині жінок досліджуваних груп показала також достовірні відмінності. В ОГ середнє

значення кількісної активності Arg1 становило $0,614 \pm 0,334$ мкмоль/хв/1 г білка, та було в 1,38 разів більше, ніж в КГ, в якій цей показник дорівнював $0,443 \pm 0,345$ мкмоль/хв/1 г білка ($p=0,04$) відповідно.

Провели оцінку відношення значень кількісних активностей iNOS та Arg1 у перитонеальній рідині жінок ОГ в залежності від ступеня важкості ЕХ. Дані вказаних показників наведені в таблиці 6.2.

Таблиця 6.2

**Кількісна активність iNOS та Arg1 у перитонеальній рідині жінок
основної групи в залежності від стадії ендометріюїдної хвороби,
(Me (Q1–Q3))**

Показники	Стадія ендометріюїдної хвороби	
	Ендометріюїдна хвороба 3 стадії n=17	Ендометріюїдна хвороба 4 стадії n=6
Кількісна активність iNOS, мкмоль/хв/1 г білка	0,859 (0,340 – 1,546)	0,297 (0,208 – 0,347) p=0,02
Кількісна активність Arg1, мкмоль/хв/1 г білка	0,453 (0,346 – 0,571)	0,844 (0,766 – 0,979) p=0,03

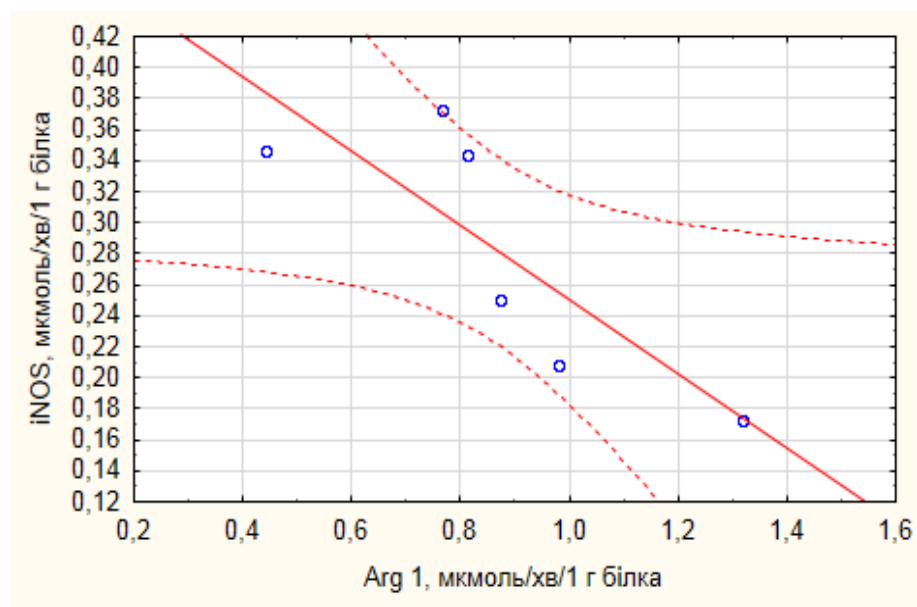
Примітка:

p – достовірність відмінностей між однаковими показниками жінок з ендометріюїдною хворобою 4 стадії в порівнянні з показниками жінок з ендометріюїдною хворобою 3 стадії.

Таким чином, в наведеній таблиці 6.2 показане достовірне зменшення в 2,9 разів кількісної активності iNOS в перитонеальній рідині жінок ОГ при 4 стадії ЕХ в порівнянні з цим показником жінок ОГ при 3 стадії ЕХ, що підтверджує

наявність активного асептичного запалення за рахунок M1 підтипу макрофагів при 3 стадії ЕХ та переключення на хронічне запалення при 4 стадії ЕХ в перитонеальній рідині жінок ОГ за рахунок M2 підтипу макрофагів, що проявляється достовірним збільшенням в 1,9 разів кількісної активності Arg1 при 4 стадії ЕХ в порівнянні з 3 стадією ЕХ жінок ОГ.

Нами була відмічено формування негативного сильного кореляційного зв'язку показників кількісної активності iNOS та Arg1 при 4 стадії ЕХ у жінок ОГ ($r=-0,82$; $p=0,04$) (мал. 6.5).



Мал. 6.5. Взаємозв'язок між кількісними активностями iNOS та Arg1 у жінок основної групи при 4 стадії ендометріюїдної хвороби.

Таким чином, отримані нами дані свідчать, що для ЕХ характерне не тільки домінування в перитонеальній рідині макрофагів фенотипу M2, які сприяють більш важкому перебігу ЕХ, що проявляється збільшенням проліферативної активності ендометріюїдних гетеротопій в черевній порожнині, а і переключення макрофагів з прозапального фенотипу M1 (присутній на більш легких стадіях ЕХ) на регенераторний фенотип макрофагів M2 (присутній на більш важких стадіях

ЕХ), якій відповідає за хронічне запалення у перитонеальній рідині з прогресуванням ЕХ.

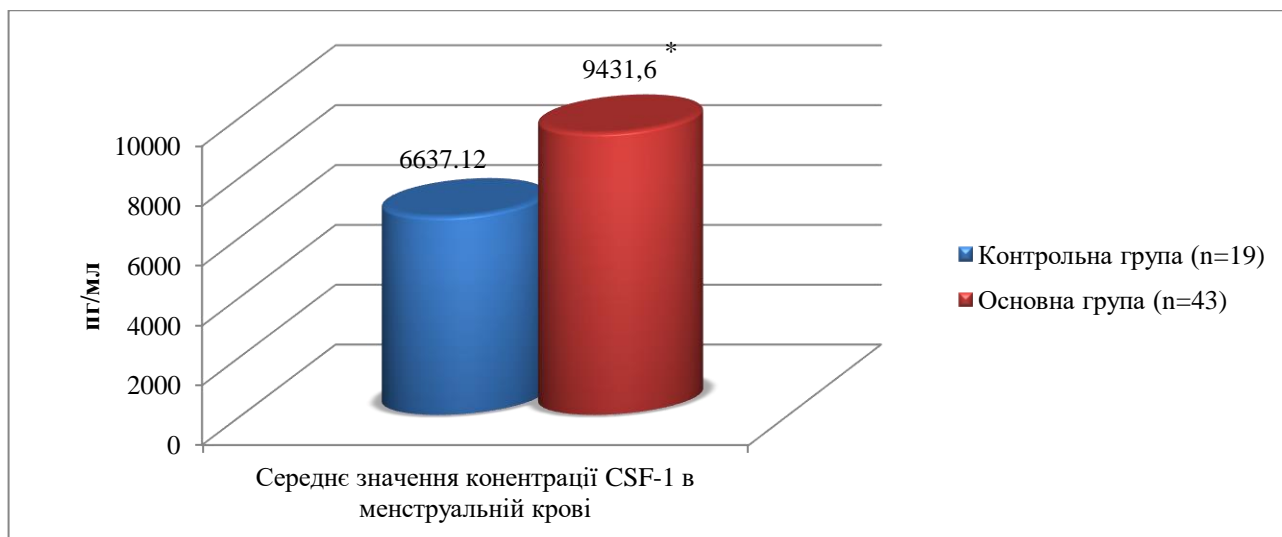
Підвищення рівня кількісної активності маркерного ензиму макрофагів фенотипу М1 іNOS у ендометрії жінок ОГ в порівнянні з цим показником у жінок КГ пояснюється наявністю асептичного запального процесу у ендометрії, а також залученням у патогенез ЕХ іNOS за рахунок своїх функціональних здібностей впливати на інвазію та проліферацію клітин ендометрію, спроможності при підвищеній експресії сприяти неоангіогенезу, уникненню від знищення ендометріюїдних гетеротопій [226], що особливо актуально при ЕХ, гетеротопії якої не елімінуються, а навпаки захищені від факторів, що можуть спричинити їх альтерацію.

6.2. Рівень CSF–1 у жінок з ендометріюїдною хворобою та його зв'язок з макрофагами

Дослідження концентрацій CSF–1 у жінок ОГ та КГ в менструальній крові та перитонеальній рідині дало наступні результати.

Як було описано раніше, ендометрій є продуцентом CSF–1, що спонукало нас до визначення вмісту CSF–1 у менструальній крові жінок до оперативного лікування.

В ОГ середнє значення рівня CSF–1 склало $9431,6 \pm 2866,22$ пг/мл, що достовірно в 1,42 рази було більше, ніж середнє значення рівня CSF–1 у жінок КГ, де воно становило $6637,12 \pm 954,05$ пг/мл ($p < 0,001$) (мал. 6.6).



Мал. 6.6. Середнє значення рівня CSF–1 в менструальній крові у жінок груп дослідження.

Примітка: тут і далі у малюнку 6.7

* – $p < 0,05$ у порівнянні з жінками контрольної групи.

При визначенні у жінок ОГ в менструальній крові рівня CSF–1 відносно стадії ЕХ виявлене незначне збільшення вмісту CSF–1 з 3 по 4 стадію важкості ЕХ, що не було статистично значимо. При 3 ступені ураження хворобою середнє значення рівню CSF–1 становило $9120,21 \pm 2939,01$ пг/мл, при 4 стадії ЕХ – $10039,16 \pm 2611,03$ пг/мл відповідно ($> 0,05$).

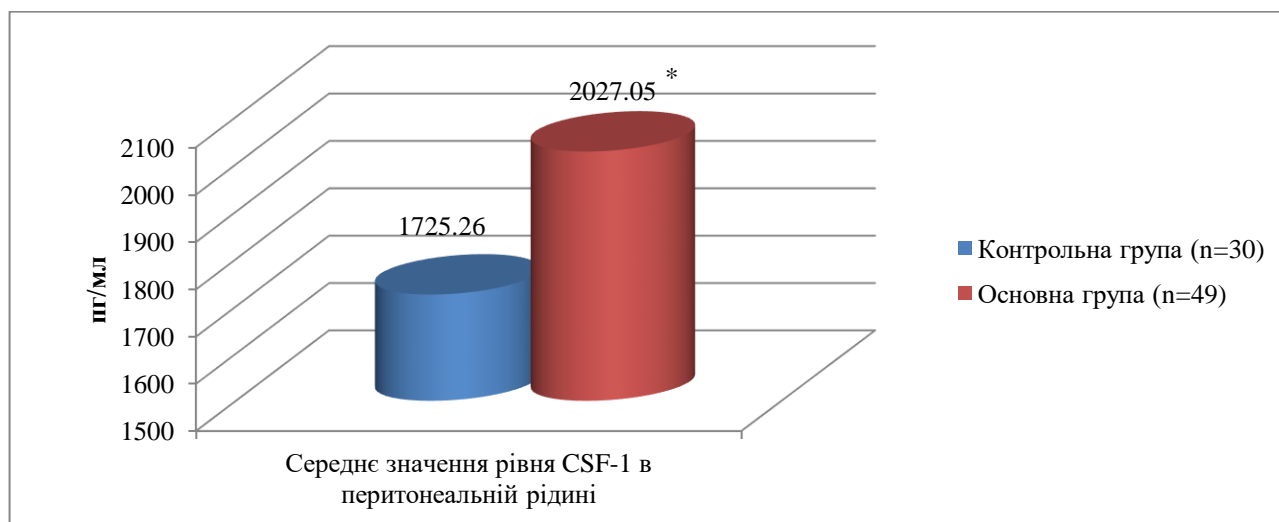
Таким чином, CSF–1 є безпосередньою частиною хронічного запалення при ЕХ.

Загальновідомо, що при ЕХ клітини ендометрію стають автономними при надходженні в черевну порожнину за рахунок ретроградного механізму закидання крові [5,6]. Однак ретрограднийтік крові, як зазначено в інших наукових працях [4,6,22], є нормальним явищем у 90% здорових жінок.

Таким чином, при урахуванні факту збільшеного в 1,42 рази рівня продукції CSF–1 клітинами патологічного (з наявністю асептичного запалення за рахунок гіперекспресії iNOS) ендометрію жінок ОГ в порівнянні з нормальним

ендометрієм жінок КГ, нами було вирішено провести визначення рівня CSF-1 в перитонеальній рідині у жінок досліджуваних груп.

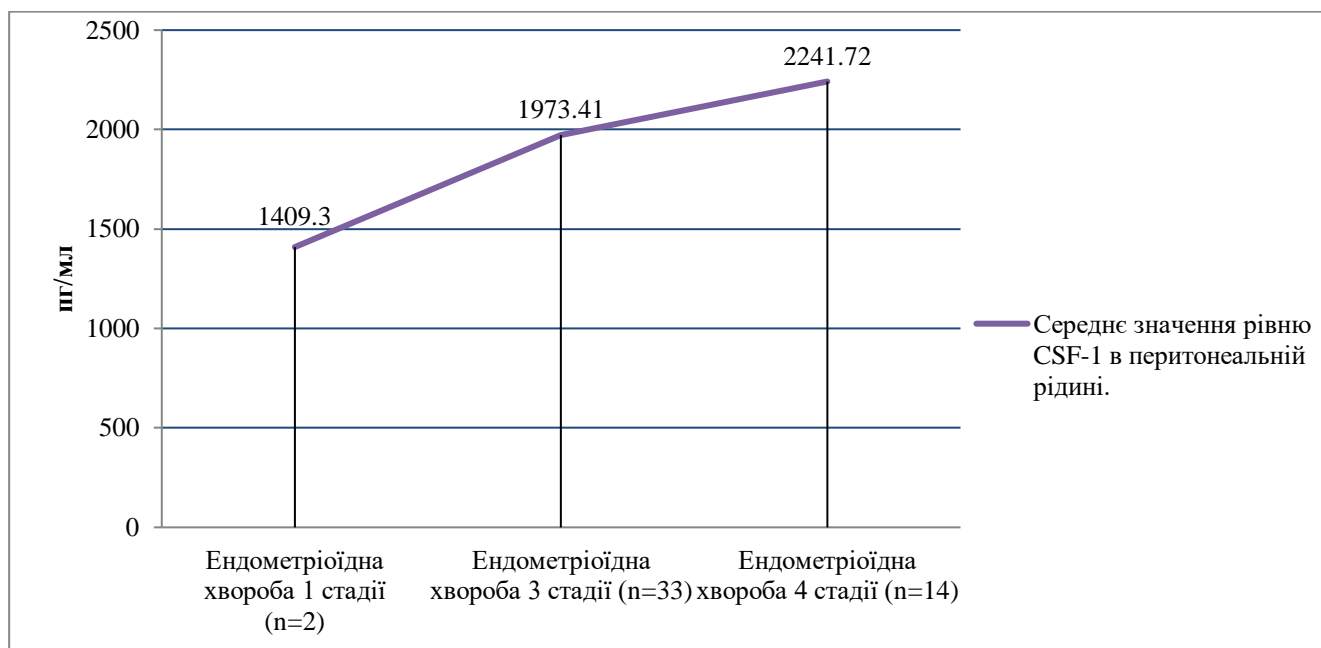
Середнє значення рівня CSF-1 у перитонеальній рідині у жінок ОГ достовірно відрізнялось від даного показника жінок КГ. В ОГ середній рівень CSF-1 становив $2027,05 \pm 732,64$ пг/мл, що було 1,2 рази більше, ніж в КГ, де середнє значення концентрації CSF-1 дорівнювало $1725,62 \pm 466,06$ пг/мл ($p=0,029$) (мал. 6.7).



Мал. 6.7. Середнє значення рівня CSF-1 в перитонеальній рідині у жінок груп дослідження.

Враховуючи отриману нами інформацію, що для ЕХ у перитонеальній рідині притаманний домінуючий фенотип макрофагів М2 з попереднім переключенням з пулу макрофагів фенотипу М1, можливо стверджувати, що CSF-1, який виробляється патологічним ендометрієм в матці, з током менструальної крові потрапляє до черевної порожнини, створює сприятливе мікрооточення для розвитку ЕХ та продовжує продукуватись в перитонеальній рідині клітинами ендометрію – є відповідальним як за поляризацію макрофагів за фенотипом М2 в перитонеальній рідині, так і за підтримку даного пулу макрофагів з хронічним проліферативним запаленням при ЕХ.

Далі ми дослідили вміст CSF-1 в перитонеальній рідині жінок ОГ при різних ступенях важкості ЕХ. Середнє значення вмісту CSF-1 при більш легких ступенях поширеності ЕХ (1 стадія) дорівнювало $1409,3 \pm 857,16$ пг/мл, при 3 стадії ЕХ середнє значення рівню CSF-1 в перитонеальній рідині становило $1973,41 \pm 706,37$ пг/мл. При 4 ступені середнє значення вмісту CSF-1 було найвищим та становило $2241,72 \pm 762,57$ пг/мл, однак не мало статистичної різниці між показниками концентрацій CSF-1 при різних стадіях ЕХ ($p > 0,05$) (мал. 6.8).



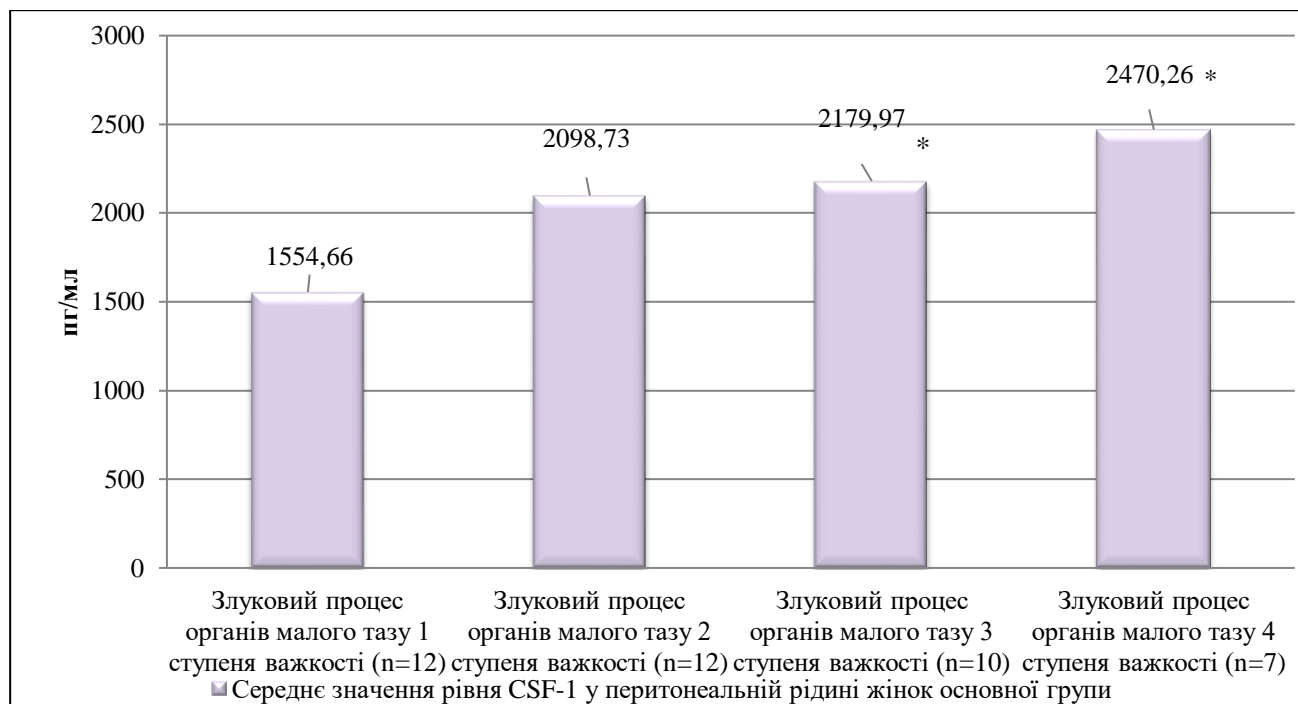
Мал. 6.8. Рівень CSF-1 в перитонеальній рідині жінок основної групи по відношенню до стадії ендометріюїдної хвороби.

Далі ми визначили відношення середнього значення рівня CSF-1 до ступеня важкості ЗПОМТ у жінок груп дослідження.

ЗПОМТ при його наявності, а також ступені важкості ЗПОМТ були встановлені під час поточних хірургічних втручань у зв'язку з вказаними раніше гінекологічними патологіями.

У жінок ОГ нами відмічене достовірне підвищення вмісту CSF-1 в перитонеальній рідині при більш важкому ступені важкості ЗПОМТ. При 1 ступені ЗПОМТ у жінок ОГ середнє значення рівня CSF-1 становило

1554,66±666,68 пг/мл, при 2 ступені ЗПОМТ – 2098,73±740,4 пг/мл, при 3 ступені середнє значення даного показника вже становило – 2179,97±453,7 пг/мл, що було в 1,4 рази більше, ніж середнє значення CSF-1 при 1 ступені ЗПОМТ (p=0,02) (мал. 6.9). При 4 ступені ЗПОМТ середнє значення рівня CSF-1 досягало найбільших показників, дорівнювало 2470,26±735,41 пг/мл та було в 1,6 разів більше, ніж середнє значення показника при 1 ступені важкості ЗПОМТ (p=0,013).



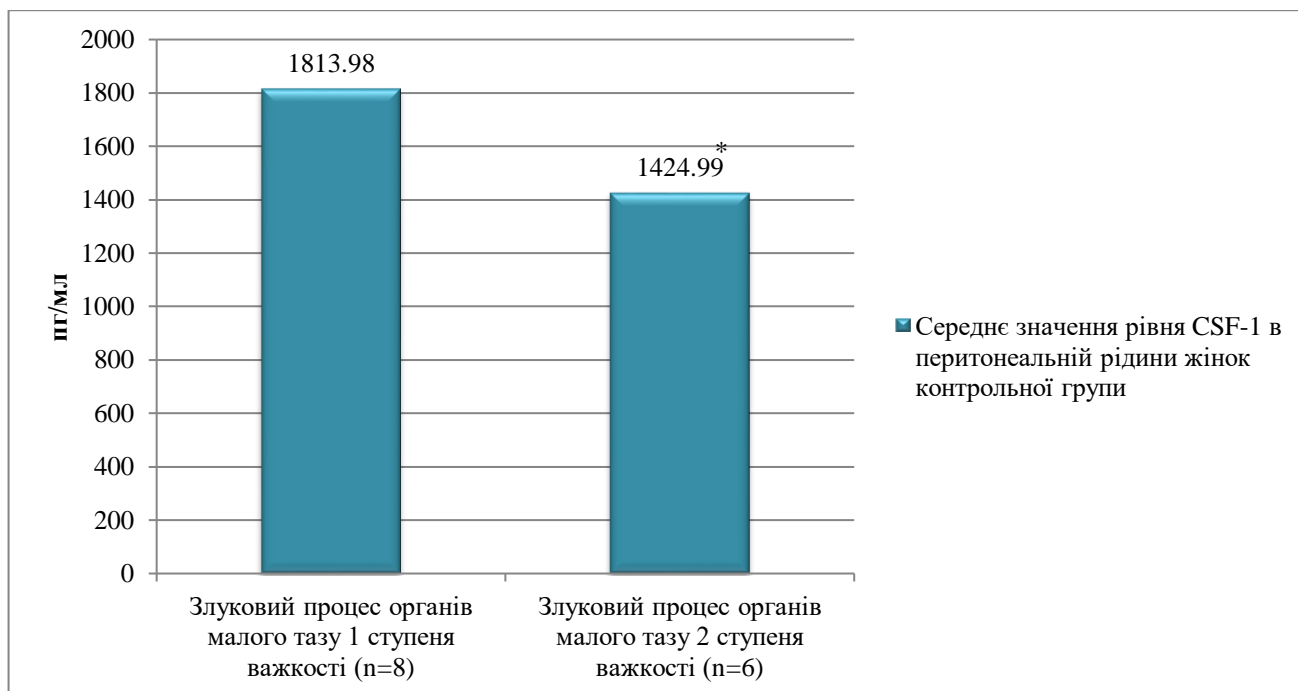
Мал. 6.9. Середнє значення рівня CSF-1 у жінок основної групи в залежності від ступеня важкості злукового процесу органів малого тазу.

Примітка: * – p<0,05 у порівнянні з жінками із злуковим процесом органів малого тазу 1 ступеня важкості.

Отже, можливо підсумувати, що CSF-1 не тільки приймає участь у етіопатогенезі ЕХ, а й при її наявності сприяє розвитку більш важкого ступеня важкості ЗПОМТ.

Далі проаналізували середні значення вмісту CSF-1 жінок КГ при різних ступенях важкості ЗПОМТ. Виявлено, що середнє значення рівня CSF-1 у жінок КГ при 1 ступені важкості ЗПОМТ становило 1813,98±247,4 пг/мл. При другому

ступені ЗПОМТ середнє значення рівня CSF–1 дорівнювало $1424,99 \pm 339,97$ пг/мл (мал. 6.10). Між даними показниками при 1 та 2 ступенях важкості ЗПОМТ у жінок КГ виявлена достовірна різниця - при 2 ступені середнє значення рівня CSF–1 було нижче у 1,3 рази в порівнянні з 1 ступенем важкості ЗПОМТ ($p=0,045$). Таким чином, у жінок в КГ спостерігається достовірно зниження показника при більш важкому ступені ЗПОМТ.



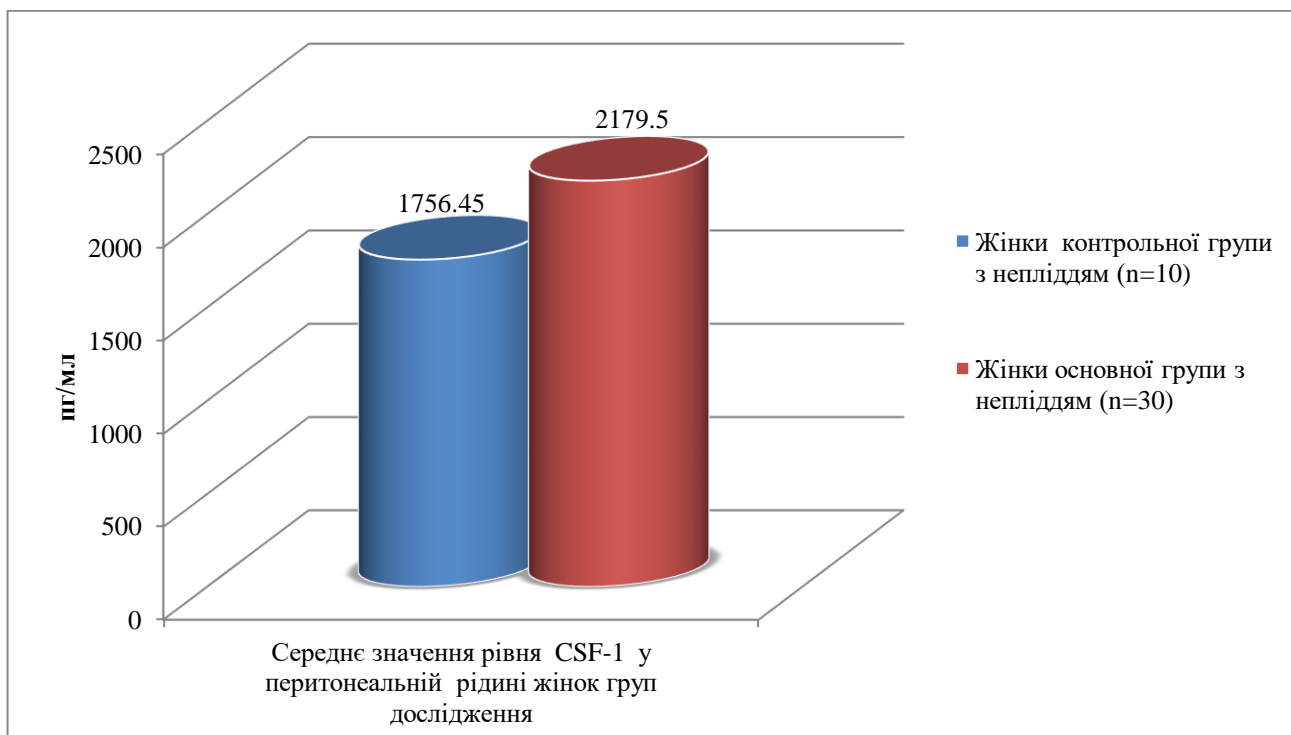
Мал. 6.10. Середнє значення рівня CSF–1 у жінок контрольної групи в залежності від ступеня важкості злукового процесу органів малого тазу.

Примітка: * – $p < 0,05$ у порівнянні з жінками із злуковим процесом органів малого тазу 1 ступеня важкості.

Таким чином, при проведенні паралелі між середніми значеннями вмісту CSF–1 в перитонеальній рідині жінок ОГ та КГ в залежності від важкості ЗПОМТ, зміни цього показника принципово різняться. В ОГ наростає вміст CSF–1 при погіршенні ЗПОМТ, а в КГ навпаки зменшується.

Далі провели порівняльну оцінку вмісту CSF–1 в перитонеальній рідині жінок з ендометріоз–асоційованим непліддям в ОГ (n=30) з жінками КГ, які

страждали на непліддя ($n=10$). В ОГ жінки з поєднанням ЕХ та непліддя мали середній рівень CSF-1 $2179,50 \pm 751,63$ пг/мл, в КГ жінки тільки з непліддям не мали статистично достовірної різниці вмісту даного маркера в порівнянні з жінками ОГ, а його середнє значення дорівнювало $1756,45 \pm 292$ пг/мл ($p=0,07$) (мал. 6.11).



Мал. 6.11. Середнє значення концентрації CSF –1 у перитонеальній рідині жінок груп дослідження в поєднанні з непліддям.

Отже, на основі отриманих даних можливо зробити висновок, що асептичний запальний процес при ЕХ починається з патологічного ендометрію в матці (за рахунок збільшеної експресії iNOS), який експресує підвищений рівень CSF-1, що разом з клітинами ендометрію потрапляє до черевної порожнини.

Запальний процес в перитонеальній рідині у жінок при ЕХ проходить з поступовим переключенням відповідно до стадії ЕХ прозапального пулу макрофагів M1 на регенеруючий фенотип M2, що в подальшому сприяє розвитку та підтримці хронічного запалення.

CSF-1 не тільки напряму приймає участь у розвитку ЕХ, потрапляючи безпосередньо до черевної порожнини за рахунок ретроградного току крові під час менструації і створюючи сприятливі умови для прогресування вказаної патології, а також сприяє поляризації макрофагів за проонкогенним, регенеруючим фенотипом M2, який за рахунок своїх функцій можливо оберігає від апоптозу клітини ендометрію в черевній порожнині. CSF-1 згідно наших досліджень також впливає на розвиток та погіршення стадії ЗПОМТ при наявності ЕХ.

Виявлене достовірне збільшення в 1,42 рази концентрації CSF-1 в менструальній крові жінок з ЕХ в порівнянні з жінками без ЕХ надає можливість використання цієї біологічної рідини для неінвазивного визначення CSF-1 для діагностики ЕХ, що особливо важливо при підлітковому віці пацієнок. Також використання визначення вмісту CSF-1 в перитонеальній рідині допоможе встановлювати діагноз екстрагенітальної ЕХ.

Матеріали, які були викладені в даному розділі оприлюднені в наступних наукових працях автора:

1. Орлова ЮА, Громова АМ, Акімов ОЄ, Кетова ОМ. Роль типу поляризації макрофагів у патогенезі ендометріюїдної хвороби. Запорозький медичинський журнал. 2021; 23(5): 644–650. (Web of science).
2. Orlova YA, Hromova AM, Kaidashev IP, Shlykova OA, Izmailova OV, Martynenko VB. Pathogenetic role of macrophage colony–stimulating factor (csf–1) in predicting endometrioid disease. Wiadomosci lekarskie. 2021; 74(8): 1939–1944. (Scopus).
3. Орлова ЮА, Громова АМ, Шликова ОА. Рівень макрофагального колонієстимулюючого фактору росту (CSF–1) в менструальній крові у жінок з ендометріюїдною хворобою, можливості неінвазивної діагностики. Проблеми екології та медицини. Матеріали Всеукраїнської міждисциплінарній науково–практичній конференції з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100–річчя від заснування УМСА)»: тези доповідей; 2021; 9 жовтня; Полтава. Полтава; 2021. 25 (3–4) (додаток). с. 38.

РОЗДІЛ 7

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ЕНДОМЕТРІОЇДНОЇ ХВОРОБИ

ЕХ є хронічним захворюванням, яке має важку клінічну симптоматику та схильне до рецидування, що супроводжує ЕХ, як зазначають сучасні дослідження [87] та проведені нами ретроспективне та проспективне дослідження.

Після оперативного лікування ЕХ жінкам рекомендується приймати гормональні препарати для профілактики рецидування, полегшення больового синдрому під час менструального циклу та полегшення симптомів диспареунії [21].

Жінкам ОГ після проведеного оперативного лікування з приводу ЕХ, згідно наказу МОЗ України № 319 від 6 квітня 2016 [15] було призначено консервативне лікування з урахуванням репродуктивних планів. Кількість жінок, які приймали консервативну терапію, як наступний етап лікування становила 35 (70%), 15 жінок (30%) після оперативного лікування ЕХ відмовились від консервативної терапії за власним бажанням.

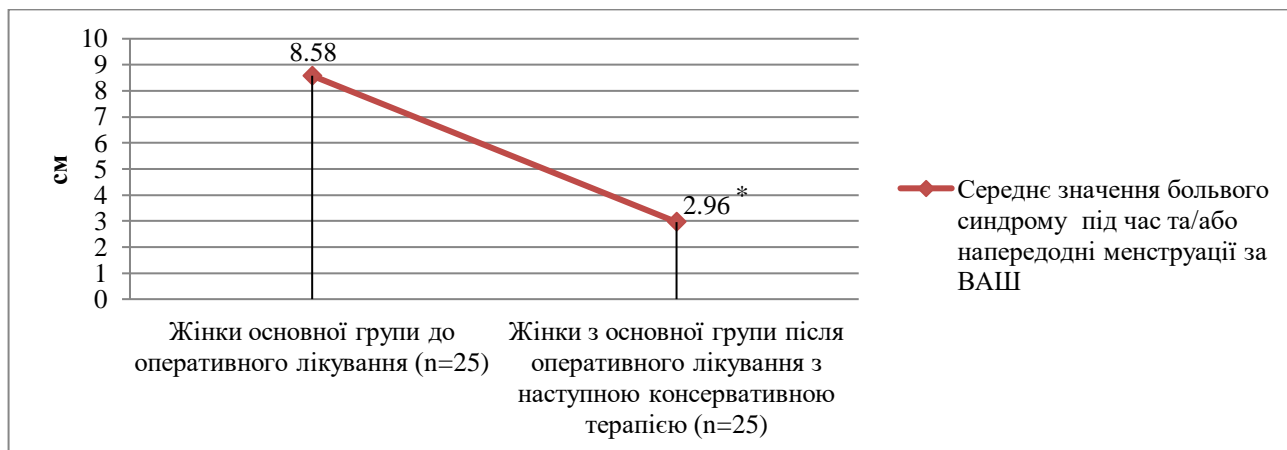
Препарати, що були застосовані у подальшому лікуванні ЕХ були представлені препаратами дієногесту (n=26) та аналогами гонадотропін-рилізінг гормону (n=9). Препарати призначались за схемами діючого наказу МОЗ України № 319 від 6 квітня 2016 [15]. Дієногест жінки ОГ отримували по 2 мг кожен день протягом 6 місяців, аналоги гонадотропін-рилізінг гормону приймались за схемою: 3,75 мг внутрішньом'язово кожні 4 тижні протягом 6 місяців. Всі жінки отримували окрім гормональної також протизапальну терапію - НПЗП. НПЗП згідно наказу МОЗ України № 319 від 6 квітня 2016 призначались як терапія першої лінії при больовому синдромі, спричиненому ендометріозом згідно інструкції виробника [15].

Як було представлено в 4 розділі даної дисертаційної роботи, 36 (72%) жінок з ОГ мали больовий синдром. Середнє значення за ВАШ больового синдрому під час менструації та/або напередодні у жінок ОГ до оперативного

лікування становило $8,5 \pm 1,34$ см. При урахуванні наявних даних про больовий синдром до оперативного лікування, ми провели повторне анкетування з використанням ВАШ для оцінки больового синдрому під час менструації та/або напередодні у цих жінок після проведеного оперативного лікування з наступною консервативною терапією.

Нами було встановлено, що з 35 (70%) жінок ОГ (далі $n=35=100\%$), які приймали гормональні препарати та НПЗП після операції, больовий синдром під час менструації та/або напередодні до проведеного лікування мали 25 (71,42%) жінок. До оперативного лікування значення за ВАШ больового синдрому під час менструації та/або напередодні у цих жінок становило $8,58 \pm 1,27$ см.

Після оперативного лікування та отриманої консервативної терапії жінки ОГ з больовим синдромом під час та/або напередодні менструації в анамнезі відмічали полегшення больових відчуттів, за ВАШ больовий синдром у них становив $2,96 \pm 1,1$ см, що було достовірно в 2,9 разів менше, ніж у цих самих жінок ОГ до оперативного лікування з наступним консервативним лікуванням ($p < 0,001$) (мал. 7.1).



Мал. 7.1. Середнє значення больового синдрому під час та/або напередодні менструації за візуальною аналоговою шкалою у жінок основної групи в динаміці.

Примітка: * - $p < 0,05$ у порівнянні з жінками основної групи до оперативного лікування.

Отримані нами результати підтверджуються даними літератури стосовно ефективності при больовому синдромі вказаних препаратів (дієногест, аналоги гонадотропін-релізинг гормону, НПЗП відповідно) [15,21].

При порівнянні больового синдрому під час та/або напередодні менструації за ВАШ між жінками ОГ, які отримували в якості гормональної консервативної терапії аналоги гонадотропін-релізинг гормонів (n=6) та жінками ОГ, які отримували дієногест (n=19), статистичних відмінностей не виявлено. Жінки з ОГ, що отримували дієногест, мали середнє значення за ВАШ больового синдрому під час та/або напередодні менструації на рівні $3,28 \pm 1,99$ см, а жінки ОГ, що отримували аналоги гонадотропін-релізинг гормонів – $2,86 \pm 1,16$ см відповідно (p=0,46).

Слід зазначити, що серед жінок ОГ, які отримували в якості гормонального консервативного лікування після операції аналоги гонадотропін-релізинг гормонів (далі n=9=100%), 6 (66,6%) жінок відмічали «припливи жару» під час використання аналогів гонадотропін-релізинг гормонів, що є одним з побічних ефектів при використанні даних препаратів [15]. Жінки з ОГ, що після операції лікувались дієногестом в якості гормональної консервативної терапії, побічних ефектів при використанні даного препарату не відмічали.

ЕХ – захворювання хронічне, схильне не тільки до рецидивів, а і до прогресування. Для контролю за перебігом ЕХ неможливо постійно проводити ендоскопічні втручання, але потрібен маркер, який дозволяв би оцінити ефективність проведеного лікування, або при його відсутності контролювати перебіг ЕХ для подальшого менеджменту таких жінок.

Враховуючи вищевказане, після оперативного етапу лікування ЕХ та консервативного етапу при його наявності, для контролю ефективності обраної тактики ведення пацієнок з ОГ, було проведено повторне визначення вмісту CSF-1 в менструальній крові.

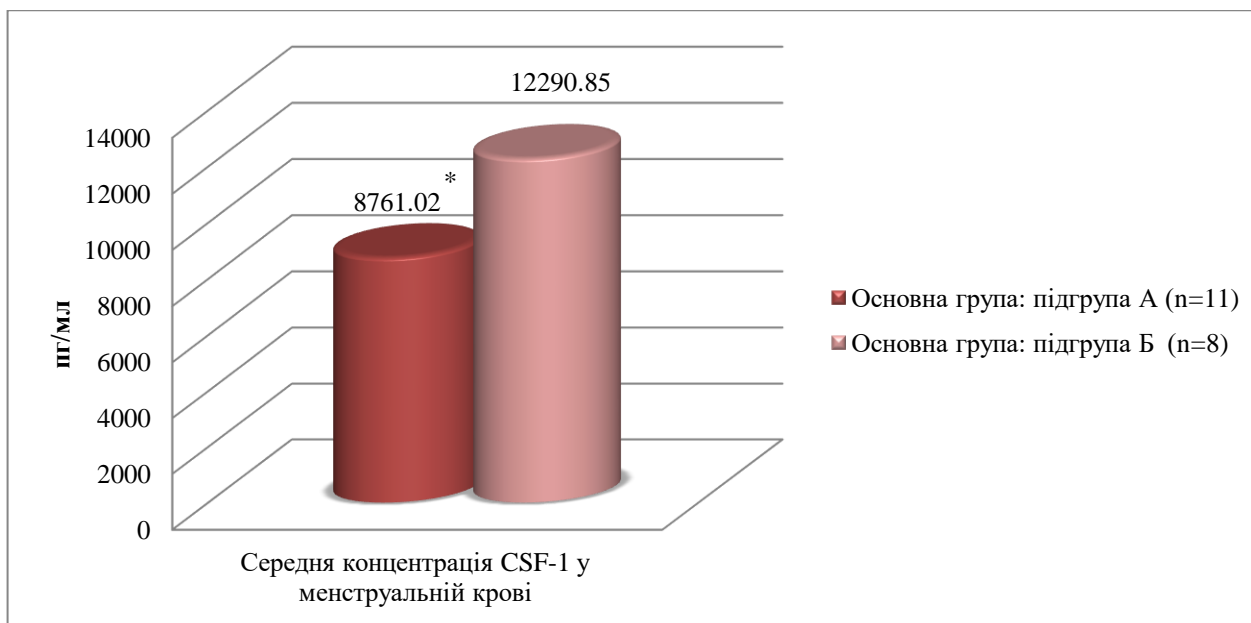
Ми порівняли показники CSF-1 у менструальній крові жінок ОГ до оперативного лікування (n=43), у жінок з ОГ, які приймали консервативну терапію після проведеного оперативного лікування ЕХ – підгрупа А (n=11) та у

жінок з ОГ, які після оперативного лікування відмовились від прийому консервативної терапії – підгрупа Б (n=8).

Визначення концентрації CSF-1 у менструальній крові проводилось жінкам з ОГ, які відмовились від наступного консервативного лікування після 6 місяців від проведеної операції, або через 6 місяців від початку прийому консервативної терапії. Термін визначення концентрації CSF-1 після операції таким жінкам вибраний в залежності від терміну прийому гормональної консервативної терапії (6 місяців). Жінки з ОГ, які приймали гормональну терапію після оперативного лікування на момент її призначення не мали репродуктивних планів.

В попередньому розділі зазначено, що середній показник вмісту CSF-1 в менструальній крові в ОГ та КГ до оперативного лікування достовірно відрізнявся та становив у жінок ОГ $9431,6 \pm 2866,22$ пг/мл, що було в 1,4 рази вище, ніж у жінок КГ, в яких рівень показника був $6637,12 \pm 954,05$ пг/мл відповідно ($p < 0,001$).

Жінки ОГ, що відмовились від препаратів консервативної терапії (підгрупа Б) через 6 місяців від проведеного оперативного лікування мали середнє значення вмісту CSF-1 на рівні $12290,85 \pm 2294,35$ пг/мл. Визначення концентрації CSF-1 в менструальній крові у жінок ОГ, які отримували консервативну терапію, тобто підгрупи А, виявило середні показники концентрації CSF-1 на рівні $8761,02 \pm 2816,4$ пг/мл, що статистично значимо мало різницю. Тобто середнє значення концентрації CSF-1 жінок ОГ в підгрупі Б було у 1,4 рази вищим, ніж середнє значення концентрації CSF-1 жінок ОГ підгрупи А ($p = 0,02$) (мал. 7.2).



Мал. 7.2. Середнє значення концентрації CSF–1 у менструальній крові жінок основної групи у підгрупі А та підгрупі Б.

Примітка: * - $p < 0,05$ у порівнянні з жінками основної групи підгрупи Б.

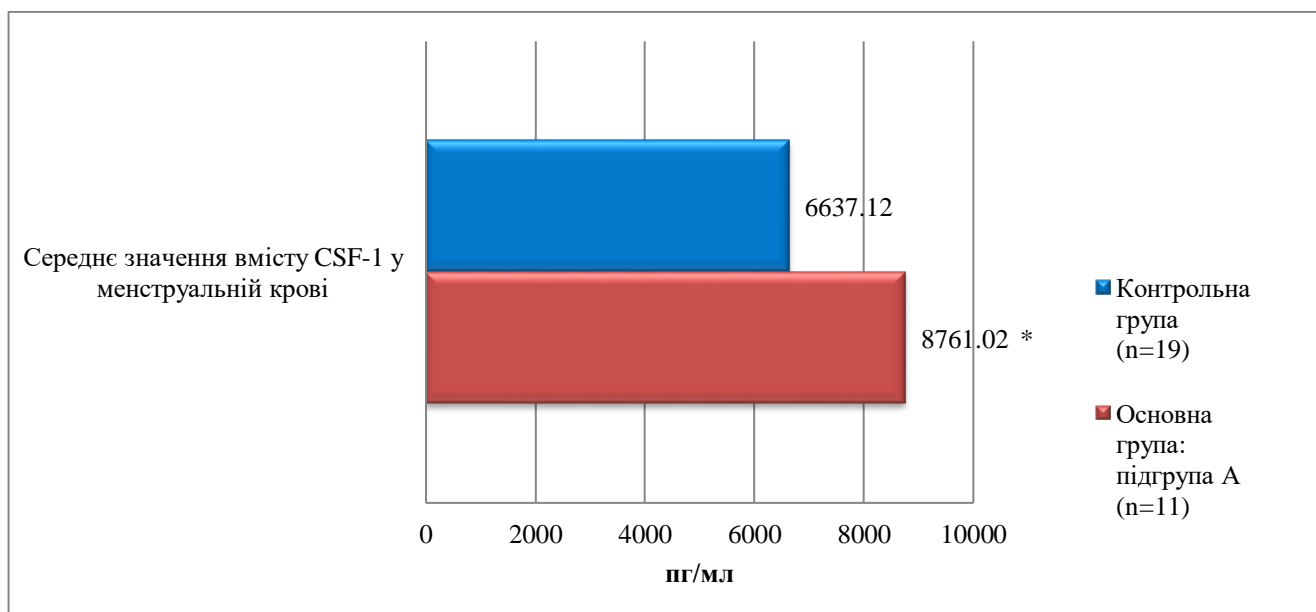
Жінки з ЕХ, як було зазначено раніше, мають схильність до рецидивів після проведеної як оперативної, так і комплексної терапії (оперативне лікування з наступним консервативним лікуванням).

Ми провели порівняння показників концентрації CSF–1 в менструальній крові жінок ОГ, які відмовились від консервативної терапії, а саме підгрупи Б з показниками жінок ОГ до оперативного лікування ЕХ.

Діагностовано значні відмінності: жінки з ОГ, що не приймали запропоновану протокольну консервативну терапію - підгрупа Б, мали середнє значення концентрації CSF–1 у менструальній крові на рівні $12290,85 \pm 2294,35$ пг/мл, що було в 1,3 рази більше, ніж у жінок з ОГ до оперативного лікування, а саме $9431,6 \pm 2866,22$ пг/мл відповідно ($p=0,01$). Таким чином, можливо збільшення даного показника в менструальній крові після оперативного лікування при відмові від подальшої консервативної терапії, вказує на те, що в організмі виникають гіперкомпенсаторні механізми, що направлені на прогресування хвороби, які в подальшому можуть приводити до рецидування.

При визначенні вмісту CSF-1 у менструальній крові жінок ОГ підгрупи А, які приймали консервативну терапію, середнє значення вмісту CSF-1 дорівнювало $8761,02 \pm 2816,4$ пг/мл, що достовірно не відрізнялось від показників концентрації CSF-1 в менструальній крові жінок ОГ до оперативного лікування, а саме $9431,6 \pm 2866,22$ пг/мл ($p > 0,05$).

При проведенні порівняння середніх показників вмісту CSF-1 жінок ОГ підгрупи А та жінок КГ виявлена різниця в даних показниках, що вказує на лише стабілізацію ЕХ. Середнє значення вмісту CSF-1 жінок ОГ підгрупи А було достовірно більше в 1,3 рази та дорівнювало $8761,02 \pm 2816,4$ пг/мл проти показників КГ, а саме – $6637,12 \pm 954,05$ пг/мл відповідно ($p < 0,001$) (мал. 7.3).



Мал. 7.3. Середнє значення концентрації CSF-1 у менструальній крові жінок основної групи підгрупи А в порівнянні з жінками контрольної групи.

Примітка: * - $p < 0,05$ у порівнянні з жінками контрольної групи.

З даного розділу можливо зробити висновок про доцільність комплексного підходу до лікування ЕХ, а також необхідності подальшої консервативної терапії після проведеного оперативного лікування за умов відсутності репродуктивних планів. Прийом консервативної терапії після операції зменшував больовий

синдром у жінок ОГ під час та/або перед менструацією в 2,9 разів (в порівнянні з жінками ОГ до оперативного лікування), а значення рівню CSF-1 - у 1,4 рази (в порівнянні з жінками, які відмовились від прийому наступної консервативної терапії після оперативного лікування). Вважаємо доцільним використовувати визначення рівня CSF-1 у менструальній крові (неінвазивно) не тільки для діагностики ЕХ, але і для оцінки ефективності лікування ЕХ через 6 місяців після обраної тактики (значення рівню CSF-1 $\leq 8761,02 \pm 2816,4$ пг/мл свідчить про стабілізацію ЕХ).

Матеріали, які були викладені в даному розділі оприлюднені в наступній науковій праці автора:

1. Орлова ЮА, Громова АМ, Шликова ОА. Динамічне визначення макрофагального колонієстимулюючого фактору (CSF-1) при ендометріюїдній хворобі у менструальній крові на дооперативному етапі та після послідуєчого консервативного лікування. Вісник проблем біології і медицини. 2021; 4 (162): 155–158.

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

При проведенні аналізу сучасної світової літератури нами виявлено, що ураження ЕХ жінок різних вікових категорій у світі становить від 2 до 10%, особливо ЕХ актуальна для жінок фертильного віку та має прогресивну тенденцію до збільшення поширеності [227].

Жінки з ЕХ мають не сприятливий прогноз щодо вагітності, ендометріоз–асоційоване непліддя складає вагому частку серед таких жінок, сягаючи 77,3% [91,228]. Все це обмежує самореалізацію жінок в різних сферах життя.

ЕХ є поліетіологічною хворобою з компонентом хронічного асептичного запалення, однак на сьогодні немає єдиної точки зору стосовно патогенезу даного захворювання [229].

Теорій розвитку ЕХ досить багато (імплантаційна, генетична, гормональна, дизонтогенетична, метапластична, неопластична та ін.), але жодна теорія не підлягає поняттю «золотий стандарт» та не дає повну цілісну картину для розуміння цієї хвороби [4,230]. Все це обмежує практикуючого лікаря в діагностиці та таргетному лікуванні ЕХ.

Однак, незважаючи на відсутність єдиної точки зору щодо патогенезу ЕХ, багато науковців сходяться в тому, що ЕХ є хворобою з залученням макрофагів. Але і в даному твердженні є розбіжності, які стосуються домінуючого фенотипу макрофагів при вказаній патології, хоча більшість наукових дослідників схиляється до переважання макрофагів фенотипу M2 [7,8,231].

При реверсії клітин ендометрію у черевну порожнину при ретроградному току крові під час менструації, що є у 90% здорових жінок [4,6,22], виникає цілий ряд запальних реакцій. В навколишньому середовищі ендометріальних клітин, а саме в перитонеальній рідині, значно збільшується кількість макрофагів. У жінок з ЕХ їх кількість збільшується більше, ніж у жінок без ЕХ [232].

Одним з факторів, що сприяє поляризації макрофагів до фенотипу M2 є CSF-1, рівень якого у жінок з ЕХ за різними даними варіює. Даний фактор

знаходиться в різних середовищах, встановлено, що ендометрій його також продукує [12].

Доповнення патогенезу ЕХ призведуть не тільки до повноцінного розуміння патології, а і до розширення можливостей діагностики та лікування таких хворих. На сьогодні єдиним «золотим стандартом» діагностики ЕХ є лапароскопія з подальшим гістологічним підтвердженням хвороби.

Метою дослідження було з'ясування патогенетичних ланок «каскадного запалення» шляхом визначення ензимних маркерів M1/M2 макрофагів та CSF-1 при ендометріозі.

Дослідження включало в себе два етапи. Перший етап – описова ретроспективна оцінка 61 історії хвороби жінок репродуктивного віку (середнє значення віку становило $30,44 \pm 5,6$ років) з ЕХ, що підтверджена під час оперативного втручання з подальшим гістологічним дослідженням. Всі жінки описової ретроспективної оцінки з ЕХ перебували на стаціонарному лікуванні в гінекологічному відділенні КП «Полтавська центральна районна клінічна лікарня» ПМР у період з 2015 по 2018 роки.

Другим етапом було проспективне дослідження жінок з та без ЕХ.

До проспективного дослідження увійшли 50 жінок з ЕХ, що була встановлена за клінічно активними ендометріюїдними гетеротопіями та характерною симптоматикою ЕХ за результатами УЗД ОМТ та хірургічною візуалізацією з подальшим гістологічним дослідженням. У КГ увійшли жінки без ознак ЕХ в кількості 30 осіб. 80 жінок з проспективного дослідження були прооперовані з приводу гінекологічної патології.

Серед 50 жінок, що увійшли до ОГ, у 20 осіб (40%) була ЕХ, у 30 (60%) жінок ЕХ поєднувалась з непліддям. В КГ (n=30) з доброякісним утвореннями яєчників були 17 (56,7%) жінок, з непліддям невстановленого генезу - 10 (33,3%), з гідросальпінксом - 3 (10%) жінки.

Критеріями включення в проспективне дослідження були: репродуктивний вік жінок, доброякісні утворення яєчників та/або маткових труб, первинне та вторинне непліддя нез'ясованого генезу, ендометріюїдні гетеротопії різної

локалізації з підтвердженими клінічними проявами, УЗД ОМТ та наступною лапароскопічною/лапаротомічною візуалізацією з подальшим гістологічним дослідженням.

Критеріями виключення з проспективного дослідження були: відсутність або аномалії розвитку матки, позаматкова/маткова вагітність, злякисні новоутворення органів репродуктивного тракту.

ЕХ уражає жінок різних вікових категорій від підліткового до менопаузального віку, однак найбільшим прошарком жінок, що уражаються ЕХ, є жінки репродуктивного віку [233]. Жінки нашого проспективного дослідження з ОГ (n=50) та КГ (n=30) були репродуктивного віку та не відрізнялись за цим параметром. Вік жінок в ОГ в середньому дорівнював $31,04 \pm 6,3$ років, в КГ – $30,8 \pm 6,8$ років, що статистично не відрізнялось ($p > 0,05$).

При проведенні анкетування жінок проспективного дослідження нами було оцінено наявність або відсутність психологічного перенавантаження у жінок та виявлено, що фактор психологічного перенавантаження відмічали достовірно у 1,6 рази більше жінки ОГ у порівнянні з жінками КГ (70% проти 43,3% відповідно; $p = 0,03$), що підтверджує впливовість даного фактору для ЕХ. Виявилось, що психологічне перенавантаження було фактором ризику розвитку ЕХ (ВШ 3,05; 95% ДІ [1,19–7,83], $p < 0,05$). Такої думки притримуються і Reis F.M. та співав. (2020), які вважають, що наявність хронічного психологічного перенавантаження та стресу є важливим для розвитку ЕХ, особливо якщо це стосується підліткового та репродуктивного віку [234].

При проведенні оцінки інших факторів ризику виникнення ЕХ у жінок груп дослідження нами виявлено, що ризик розвитку ЕХ був достовірно підвищений у жінок, які мали 0 (I) групу крові (ВШ 3,33; 95% ДІ [1,09–10,16], $p < 0,05$). Кількість жінок, які мали вказану групу крові в ОГ було більше в 2,4 рази, ніж у КГ ($p = 0,029$).

Питання взаємозв'язку між наявною групою крові жінки та ризиком розвитку ЕХ сьогодні залишається досить актуальним, але, водночас, суперечливим. З одного боку, дослідниками вказується на наявний зв'язок між

групою крові за системою АВО та розвитком ЕХ, зокрема при наявній А(ІІ) групі крові жінки ризик розвитку ЕХ підвищується від 1,6 до 2,9 разів у порівнянні з жінками без ЕХ [235,236,237], з іншого, в наукових працях не вказується на ризик розвитку ЕХ при різних групах крові, однак зазначається, що серед жінок з ЕХ у 40,6 % випадків дійсно домінує саме 0 (І) група крові [238].

Одним з преморбідних факторів у жінок з ЕХ, що виявлено нами з описової ретроспективної оцінки, була надлишкова маса тіла у 16 (26,22%) жінок. На думку багатьох дослідників, жирова тканина є депо естрогену [214], а при ЕХ доказана патогенетична роль гіперестрогенії, як вагомого фактору ризику розвитку ЕХ [239,40], що підтверджується і нашими дослідженнями.

Відомо, що ЕХ уражує не тільки репродуктивну систему, а і може метастазувати у інші органи та системи органів, що порушує їх нормальне функціонування [91]. Тому нами була оцінена екстрагенітальна патологія у жінок досліджуваних груп, яка була діагностована у жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ згідно анамнезу у 53 (86,88%) випадках, а у жінок ОГ у 50 (100%) випадках.

Ми встановили, що середня кількість соматичних хвороб на одну жінку в ОГ та КГ достовірно відрізнялась та була у 1,43 більше у жінок ОГ в порівнянні з жінками КГ ($p=0,002$). Отже, жінки з ЕХ дійсно мають більше патологій різних органів і систем, окрім основного захворювання [240,241].

Про проведенні оцінки екстрагенітальної патології у жінок досліджуваних груп нами було виявлено, що у жінок ОГ в 1,74 рази була більша середня кількість на одну жінку хвороб органів травлення в порівнянні з КГ ($p=0,04$). Також у жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ більш за все серед соматичної патології були відмічені патології органів травлення, а саме у 34 (55,7%) жінок, тобто у кожної другої жінки, що співпадає з думкою інших дослідників. В дослідженні Игенбаевой Е. В. та співав. (2016) зазначалось, що найчастішими соматичними патологіями, що супроводжують жінок з ЕХ були саме патології органів травлення, які спостерігались у 40,2% жінок [242].

Заслужує уваги наявність в анамнезі в 2 рази більша середня кількість хвороб органів сечової системи на одну жінку в ОГ на відміну від жінок КГ ($0,66 \pm 0,68$ проти $0,33 \pm 0,54$ відповідно; $p=0,04$), особливо за рахунок рецидивуючого циститу (52% проти 23,3% відповідно; $p<0,05$). За даними Paulson J.D. та співав. (2007) вказується, що поєднання інтестиціального циститу та ЕХ є досить патогномонічним для хворих на ендометріоз, а частота зустрічаємості цих двох патологій сягає 66% у таких жінок [243].

Серед структури та середньої кількості патологій органів дихання на одну жінку ОГ та КГ достовірної різниці нами не виявлено, однак виявлено відмінності в кількості разів захворювання на назофарингіт протягом 1 року у жінок досліджуваних груп. Нами було виявлено, що в ОГ в 6 разів більший відсоток жінок хворіли на назофарингіт з більшою частотою, а саме 4–5 разів на рік в порівнянні з жінками КГ (20% проти 3,3% відповідно; $p=0,04$) і навпаки, в 1,4 рази менший відсоток жінок ОГ хворіло на назофарингіт з частотою 1–2 рази на рік в порівнянні з жінками КГ (54% проти 76,7% відповідно; $p=0,04$), що може свідчити про виснаження загального імунітету у жінок ОГ. Такої ж думки щодо порушень в імунній системі, які проявляються більшою частотою захворюваності на назофарингіт протягом року серед жінок з ендометріозом притримуються і інші дослідники, зокрема, Логинова О.Н. та співав. (2011) [82].

Також виявлені значні відмінності серед хвороб крові в групах досліджуваних жінок. Виявлено, що жінки ОГ в 6,6 разів більше в порівнянні з жінками КГ мали в анамнезі підтверджену лабораторно анемію різного ступеня важкості, яка вірогідно пов'язана з хронічною надмірною втратою крові під час менструації, що є одним з характерних симптомів ЕХ (22% проти 3,33%; $p=0,029$). Наші результати узгоджуються з даними Choi E.J. та співав. (2017), якими показано, що анемія є коморбідним захворюванням як для локалізації ЕХ у матці, так і для інших локалізацій процесу [244].

При проведенні порівняльної оцінки параметрів менструальної функції нами встановлено, що початок менструації був відмічений у жінок ОГ достовірно у 1,1 рази пізніше, ніж у жінок КГ ($13,4 \pm 1,75$ років проти $12,6 \pm 1,3$ років

відповідно; $p=0,025$). Також відрізнялась тривалість менструальної кровотечі у жінок досліджуваних груп: у жінок ОГ тривалість менструальної кровотечі була у 1,13 разів довша, ніж у жінок КГ ($5,64 \pm 1,08$ днів проти $5 \pm 0,87$ днів; $p=0,015$), однак дані показники не виходили за межі нормальних значень. Отримані нами результати співпадають з даними Логинова О.Н. та співав. (2011), за якими в середньому тривалість менструальної кровотечі у жінок з ЕХ складала $5,12 \pm 0,27$ днів, що вкладається в фізіологічну тривалість менструації, а вік менархе дорівнював у таких жінок $13,2 \pm 0,26$ років, що було своєчасним [82].

При проведенні анкетування в проспективному дослідженні для оцінки обсягу крововтрати під час менструації ми використовували піктограму самооцінки обсягу крововтрати [204]. Надмірний обсяг менструальної кровотечі, що перевищував би 80 мл, був достовірно в 6,3 разів у більшій кількості жінок ОГ (42% проти 6,67% відповідно; $p < 0,001$). Надмірні менструації відмічені нами і при проведенні описової ретроспективної оцінки у 55,7% жінок з ЕХ, що є типовим для вказаної патології. Отримані нами дані підтверджуються і іншими дослідженнями. Вважається, що в залежності від локалізації ендометріозу в органах репродуктивної системи надмірна менструальна кровотеча зустрічається у від 26,8% до 52% жінок та є патогномонічною для ЕХ в цілому [245,246].

Вважається, що одним з класичних проявів ЕХ є мажучі з коричневим відтінком виділення із статевих шляхів перед або після менструації, які зазвичай відмічає у себе кожна 5 жінка при ЕХ, що, можливо, є проявом гіполютеїнізму у таких жінок [247,248]. Отримані нами результати не суперечать літературним даним. В ОГ відсоток жінок, що мали скарги на мажучі темно-коричневі виділення перед менструацією був достовірно більший в 3,6 разів, ніж відсоток жінок з даною скаргою в КГ (48% проти 13,3% відповідно; $p < 0,001$). Отже, даний симптом є характерним для ЕХ.

Відомо, що жінки з ЕХ у 42–85% випадків під час менструації мають виражений больовий синдром, що пов'язують, зазвичай, з гіперпродукцією простагландинів, набряком та виділенням крові ендометріюідними гетеротопіями [248]. Слід зауважити, що патогенез больового синдрому у жінок з ЕХ також

тісно пов'язаний з локальним збільшенням нейроендокриноцитів (апудоцитів) в осередках ендометріоїдних гетеротопій. Апудоцити сприяють секреції прозапальних медіаторів та через активні хемоатрактанти викликають посилення міграції макрофагів при ЕХ. Паралельно з цим у жінок з ЕХ виникає стимуляція росту нових нервових волокон з наступним розвитком гіперчутливості та гіпералгезії [249].

У проведеному нами дослідженні серед відсотку жінок, що мали больовий синдром під час та/або напередодні менструації в групах дослідження достовірної різниці виявлено не було (72% проти 73,3% відповідно; $p=0,89$), однак інтенсивність болю під час та/або напередодні менструації була принципово різна. Ми проводили оцінку больового синдрому у жінок груп проспективного дослідження під час та/або напередодні менструації з використанням ВАШ [200,201]. У жінок з ОГ при підрахунку за ВАШ біль під час та/або напередодні менструації був в 2,19 разів сильніший в порівнянні з жінками КГ ($8,5\pm 1,34$ см проти $3,88\pm 2,24$ см відповідно; $p<0,001$). Слід також зазначити, що параметр болю, класифікований як «сильний біль» (ВАШ від 7,5 до 10 см) був притаманний у 9,7 разів більшому відсотку жінок ОГ, ніж КГ (88,9% проти 9,1% відповідно; $p<0,001$).

Тривалість болю під час менструації також відрізнялась та була у 2,69 разів довше у жінок ОГ в порівнянні з жінками КГ ($4,5\pm 0,87$ днів проти $1,68\pm 0,64$ днів відповідно; $p<0,001$).

Диспареунія в нашому дослідженні у жінок ОГ відмічена у 2,4 рази частіше, ніж у жінок КГ (64% проти 26,6% відповідно; $p=0,001$). Отримані нами дані співпадають з літературними. Вважається, що диспареунія – один з провідних симптомів при ЕХ. За своєю поширеністю половина жінок з наявною ЕХ мають диспареунію [250]. В патогенезі диспареунії у жінок з ЕХ увагу дослідників привертає ІЛ-1 β , який виробляється макрофагами (кількість яких у перитонеальній рідині збільшена при даній патології до 80%) у великій кількості в перитонеальній рідині [80,251]. ІЛ-1 β стимулює гіперекспресію фактору росту

нервів, що сприяє локальному нейрогенезу у ендометріюїдних гетеротопіях та призводить до диспареунії при ЕХ [251].

Таким чином, наявність вираженого хронічного довготривалого больового синдрому під час та/або напередодні менструації, що є виснажливим, та диспареунії є характерними для ЕХ, впливає на якість життя та можливість самореалізації жінки, як зазначає і світова література [248,250].

При проведенні оцінки гінекологічного анамнезу жінок досліджуваних груп нами було встановлено, що в ОГ було в 1,63 разів більше жінок, що перехворіли на сальпінгофорит в порівнянні з жінками КГ (60% проти 36,6% відповідно; $p=0,04$).

Важливо зазначити, що встановлено не тільки більший відсоток жінок в ОГ, що мали згідно анамнезу сальпінгофорит, а ще й сильний позитивний кореляційний зв'язок між топікою ураження додатків матки в минулому та топікою ураження ЕХ додатків матки на момент обстеження ($r=0,78$, $p<0,05$). Нами також було визначено, що перенесений сальпінгофорит був фактором ризику розвитку ЕХ (ВШ 2,59; 95% ДІ [1,02–6,59], $p=0,04$).

Описаний нами факт зв'язку між перенесеним запальним захворюванням додатків матки та ЕХ підтверджує участь запалення у патогенезі даної патології, що також доведено й іншими дослідниками, які зазначають, що попередньо перенесені запальні захворювання органів малого тазу послаблюють імунну відповідь, що сприяє посиленню прикріплення ектопічного ендометрію та провокує розвиток ЕХ [252].

Гінекологічна патологія, така як доброякісні утворення яєчників були присутні у жінок ОГ достовірно в 1,76 разів більше, ніж в КГ (100% проти 56,7%; $p=0,001$).

В ході проведеного дослідження виявлено, що у жінок з ОГ епізодів АМК було в 7,2 разів більше, ніж в КГ (24% проти 3,33% відповідно; $p=0,02$), що підтверджується даними і інших дослідників. АМК є одним з частих проявів ЕХ та, як зазначають Singh S. та співав. (2020), зустрічається у жінок з ЕХ практично у 69% випадків [253].

При проведенні оцінки репродуктивного потенціалу у жінок груп дослідження нами встановлено, що відсоток жінок ОГ, які мали як первинне, так і вторинне непліддя був в 1,8 разів більше, ніж жінок з таким діагнозом в КГ (60% проти 33,3% відповідно; $p=0,02$) (фактор чоловічого непліддя був виключений в обох групах дослідження). Слід зазначити, що у жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ майже у кожній третій жінки також було встановлено непліддя.

Середня кількість вагітностей на одну жінку відрізнялась в обох досліджуваних групах та була нижча у 1,9 разів в ОГ в порівнянні з середньою кількістю вагітностей на одну жінку в КГ ($0,56\pm 0,76$ вагітностей проти $1,06\pm 1,31$ вагітностей відповідно; $p=0,018$).

Відомо, що у жінок з ЕХ спроможність до настання вагітності знижена [218]. В патогенезі ендометріоз–асоційованого непліддя важливу роль відводять хронічному запаленню, що присутнє при ЕХ у перитонеальній порожнині. Вважається, що при надходженні у черевну порожнину ендометріюїдних гетеротопій виникає гостра запальна реакція за рахунок активації Т–хелперів та регуляторних Т–клітин. Після гострої фази макрофаги та моноцити в черевній порожнині підтримують хронічне запалення, при якому утворюється ЗПОМТ та нові судини, що і сприяє порушенню фертильності у таких жінок [254].

Важливо відмітити, що ЕХ є підступною хворобою не тільки через свою клінічну картину та ускладнення. Не рідкими є рецидиви даної хвороби не тільки після консервативної терапії, а і після проведеного оперативного лікування. У жінок ОГ рецидиви за нашими спостереженнями зустрічались у 28% випадках.

За даними літератури рецидиви у жінок з ЕХ в залежності від поширеності ендометріозу зустрічаються до 55% випадків при попередньому хірургічному видаленні ендометріюїдних гетеротопій навіть через 5–7 років [255].

Все це ускладнює не тільки діагностику ЕХ, але і лікування, та ставить виклик перед практикуючим лікарем.

Як вважають більшість дослідників, які вивчають ЕХ, діагностика хвороби на догоспітальному етапі вкрай важка. Цей факт ґрунтується не тільки на

нескінченній кількості теорій патогенезу ЕХ, а й на тому, що достовірної неінвазивної діагностики просто не існує [256].

Єдиним достовірним підтвердженням ЕХ на сьогодні є візуалізація хвороби під час оперативного втручання (переважно лапароскопічним доступом) з наступною гістологічною діагностикою захворювання [15,256]. Це обмежує лікаря, особливо при наявній підозрі на ЕХ в підлітковому віці, адже інвазивна діагностика в такому випадку не є методом вибору і лікування призначається при наявності лише клінічної симптоматики. Однак слід зазначити, що на УЗД ОМТ ЕХ може маскуватись під інші патологічні стани, що також ускладнює її діагностику наявними доступними та допустимими методами [91].

До оперативного лікування жінкам груп проспективного дослідження проводилось УЗД ОМТ. При наявності об'ємного утворення яєчників для виключення онкологічної патології яєчників жінкам досліджуваних груп визначались рівні СА–125 та HE–4.

В нашому дослідженні за даними УЗД ОМТ ЕХ виявлена у 29 (65,9%) жінок ОГ. У жінок описової ретроспективної оцінки з ЕХ на УЗД ОМТ діагноз підтверджений у 35 (58,3%) жінок. УЗД ОМТ вважається досить достовірним методом діагностики ЕХ з ендометріюїдними гетеротопіями різного розташування. Чутливість методу УЗД ОМТ при ЕХ становить до 89%, а специфічність – до 99% [257,258]. Цілком можливо, що на виявлення ЕХ впливає досвід спеціаліста.

При проведенні УЗД ОМТ у жінок груп дослідження нами було виявлено достовірно більші середні значення розмірів матки у жінок ОГ в порівнянні з даними показниками КГ (довжина матки, передньо–задній розмір, поперечний розмір) в 1,1 рази, 1,09 та 1,08 разів ($p=0,012$; $p=0,04$; $p=0,02$ відповідно), хоча дані показники і не виходили за вікові норми [207]. Слід зазначити, що серед жінок ОГ в 1,2 рази рідше зустрічалась звичайна (грушоподібна) форма матки в порівнянні з жінками КГ (84,1% проти 100% відповідно; $p<0,05$) та тільки жінки ОГ мали у 15,9% випадках округлу форму матки.

При підрахунку об'єму матки також виявлені значні відмінності. У жінок ОГ об'єм матки був в 1,33 рази більше, ніж в КГ ($62,68 \pm 29,99$ проти $46,82 \pm 16,93$ см³; $p < 0,001$). Враховуючи, що в обох досліджуваних групах були жінки, які народжували та не народжували, дані показники підпадали під інтервал норми ($26,4 \pm 8,31$ см³ – $65,9 \pm 14,5$ см³), однак, як нами зазначено, в ОГ були більші показники, що співпадає з літературними даними [206,207]. Округла форма матки, її збільшення, особливо передньо–заднього розміру, є характерним для ураження ЕХ матки [207,259].

Оцінка ехогенності міометрію матки жінок груп дослідження виявила достовірні відмінності. Відсоток жінок в ОГ, що на УЗД ОМТ мали таку ознаку, як «неоднорідна структура міометрію», був в 3,1 разів більше, ніж в КГ (31,82% проти 10,35% відповідно; $p = 0,04$), що також є характерним для залучення матки до ЕХ [260].

Середні розміри ендометріюїдних кіст у жінок ОГ на УЗД ОМТ були в 2 рази більше, ніж доброякісні утворення яєчників у жінок КГ ($5,08 \pm 1,98$ см проти $2,48 \pm 0,85$ см відповідно; $p < 0,001$). Всі ендометріюїдні кісти у жінок ОГ на УЗД ОМТ візуалізувались з геморагічним вмістом різної ехо–щільності. Отримані нами результати співпадають з літературними даними, де зазначається, що в залежності від стадії ЕХ розмір ендометріюїдних кіст може досягати 5–12 см з накопиченням густого «шоколадного» вмісту [261,262].

Середнє значення показника СА–125 у жінок ОГ було в 2,52 рази статистично вище, ніж у жінок в КГ ($48,62 \pm 40,45$ Од/мл проти $19,26 \pm 12,66$ Од/мл; $p = 0,003$), однак кількість жінок ОГ, у яких він перевищував вікові показники норми (35 Од/мл) була невеликою, а саме 13 (48,14%) жінок. Наші дані стосовно СА–125 та його показовості при ЕХ співпадають з даними світової літератури. За даними Muyltermans M. та співав. (1995), чутливість методу визначення СА–125 у сироватці крові жінок з ЕХ становить від 14 до 17%, при визначенні рівня СА–125 у сироватці крові жінок з 1 та 2 стадіями ЕХ не виявляється підвищення рівнів показника. При діагностиці глибокого інфільтративного ендометріюзу чутливість методу зростає до 24–36%, а при діагностиці аденоміюзу взагалі не має ніякої

діагностичної цінності. Отже, визначення рівня СА–125 не є доказовим у якості неінвазивної діагностики ЕХ [263].

Різниці між середнім значенням рівня НЕ–4 у жінок ОГ та КГ взагалі не виявлено ($50,56 \pm 22,29$ пмоль/л проти $51,76 \pm 10,87$ пмоль/л; $p > 0,05$), а перевищення даними показниками вікових норм було лише у 2 (10%) жінок ОГ. На результати значень НЕ–4 за даними літератури впливає багато факторів, зокрема, паління, вік жінки. При ЕХ його підвищення відмічається лише у 3% пацієнток, а його визначення показане здебільшого для виключення злоякісності при ендометріозі. Отже, цінність даного показника в якості неінвазивного маркера ЕХ не встановлена [264], що підтверджено і нашими дослідженнями.

Таким чином, неінвазивна діагностика ЕХ на сьогодні є відкритим та актуальним питанням.

Всі жінки груп дослідження були прооперовані в плановому порядку з приводу зазначених гінекологічних патологій в гінекологічних відділеннях міста Полтави.

Під час оперативного втручання при оцінці органів черевної порожнини нами виявлено значні відмінності в наявності та ступенях важкості ЗПОМТ у жінок груп дослідження. Насамперед, відсоток жінок ОГ, у яких був ЗПОМТ був в 1,8 разів більше, ніж в КГ (84% проти 46,7% відповідно; $p = 0,001$). Також нами виявлено, що серед жінок ОГ в порівнянні з КГ достовірно встановлений у більшому відсотку жінок важкий ступінь ЗПОМТ, а саме 3 ступінь (на 20%) та 4 ступінь ЗПОМТ (на 16%) ($p < 0,05$). Отже, жінки з ЕХ схильні до більш поширеного ЗПОМТ, причиною якого є сама хвороба.

ЗПОМТ є патологією, що при ЕХ зустрічається від 64,2% до 84,4%. Слід зауважити, що більший відсоток ЗПОМТ у таких жінок відмічається саме при двобічних ендометріюїдних кістах яєчників розміром більше 4 см. ЗПОМТ при ЕХ обумовлений наявністю місцевого хронічного запалення, що характерне для ЕХ, що в подальшому і викликає формування ЗПОМТ. ЗПОМТ може також утворюватись за рахунок ендометріюїдних гетеротопій, які кровоточать [101,254,265]. Слід наголосити, що ЗПОМТ при ЕХ, особливо 3 та 4 ступенів

поширеності впливає на виникнення рецидиву ЕХ до 77,3% випадків, а також при рецидиві ЕХ сприяє утворенню глибокого інфільтративного ендометріозу [266].

При оцінці ступеня поширення ЕХ у жінок ОГ нами було встановлено, що найбільше ураження в черевній порожнині припадає на ендометріюїдні кісти яєчників: лівого яєчника – до 48%, правого яєчника – до 34% та одночасно обох яєчників – до 18%. Також відсоток ураження яєчників лише ендометріюїдними гетеротопіями без ендометріюїдних кіст яєчників був достатньо високим – до 28%, як і ураження крижово–маткових зв'язок ендометріюїдними гетеротопіями – до 20%. Наші дані про домінуючу локалізацію ЕХ в черевній порожнині співпадають з даними інших досліджень, де вказується, що найбільша поширеність ЕХ в черевній порожнині припадає на ураження яєчників, дугласова простору, крижово–маткових зв'язок [267].

При проведенні оцінки ступенів важкості ЕХ нами були встановлені від 1 до 4 стадії захворювання. Отже, 1 стадію ЕХ мали 2 (4%) жінки ОГ, 3 стадію мала найбільша кількість жінок ОГ, а саме 33 (66%) жінки, у 15 (30%) жінок ОГ було діагностовано 4 стадію ЕХ.

Таким чином, на сьогодні діагностика ЕХ полягає в підтвердженні даної патології інвазивним методом, а «золотим стандартом» є лапароскопічна/лапаротомічна візуалізація з подальшим гістологічним дослідженням [15]. Особливо це становить складність для діагностики ЕХ в підлітковому віці, адже за даними літератури маніфестація даної патології припадає на час після початку першої менструації, а достовірної неінвазивної діагностики ЕХ на сьогодні не існує, тому перед клініцистом стає досить складна задача. Слід відмітити, що у підлітковому віці симптоматика ЕХ не є типовою та проявляється ациклічним больовим синдромом до 90,6%, шлунково–кишковими симптомами (діарея, запор) до 56% та дизурією до 52% випадків [268].

Хоча патогенез ЕХ вивчений недостатньо, багато дослідників сходиться на думці, що ЕХ – це хронічний процес, в якому на пряму задіяна макрофагальна ланка, однак питання домінуючого типу поляризації макрофагів у патогенезі ЕХ залишається невирішеним [231]. На особливу увагу при цьому заслуговує ще й те,

що кількість макрофагів у жінок з ЕХ, де є ектопічний ендометрій, більша в порівнянні з жінками, які не страждають на ЕХ [105].

Це спонукало нас до проведення визначення фенотипу макрофагів, який домінує в ендометрії та перитонеальній рідині жінок з ЕХ шляхом дослідження їх маркерних ензимів за методикою, вказаною в Розділі 2.

Маркерними ензимами макрофагів субпопуляції М1 є іNOS, М2 – Arg1 [269]. Поляризацію за М1 фенотипом макрофагів визначали при іNOS>Arg1, за М2 - при Arg1>іNOS. Також провели оцінку кількісної активності вказаних ензимів у ендометрії та перитонеальній рідині жінок груп дослідження.

Після попереднього виключення запалення за рахунок бактеріоскопічного та бактеріологічного досліджень вмісту піхви та цервікального каналу при проведенні індивідуальної оцінки домінуючого фенотипу макрофагів у ендометрії жінок груп дослідження достовірної різниці у переважаючому фенотипі макрофагів в ОГ в порівнянні з жінками з КГ виявлено не було, однак в ОГ фенотип М1 в ендометрії переважав у 83,3% випадків та в КГ у 77,8% випадків ($p < 0,05$). М2 фенотип макрофагів превалював у 16,7% жінок ОГ та у 22,2% жінок КГ ($p > 0,05$). На сьогодні наукових робіт, що відображають вплив поляризації макрофагів у ендометрії на розвиток ЕХ недостатньо, однак відомо, що у таких жінок кількість макрофагів в даній тканині збільшена та присутній певний дисбаланс у субпопуляціях. За одними даними в ендометрії жінок з ЕХ в порівнянні із здоровими жінками превалюють М1 макрофаги, за іншими даними – домінує саме фенотип М2, відповідно, єдиної точки зору з цього приводу не існує [270,271,272].

Під час аналізу кількісної активності маркерних ензимів макрофагів М1 (іNOS) та М2 (Arg1) у ендометрії жінок досліджуваних груп нами було виявлено, що середнє значення кількісної активності іNOS було більше у 1,77 разів у ендометрії жінок ОГ в порівнянні з КГ ($1,74 \pm 1,36$ мкмоль/хв/1 г білка проти $0,98 \pm 0,573$ мкмоль/хв/1 г білка відповідно; $p = 0,04$). Отримані нами результати співпадають з літературними. За даними Wu M.Y. та співав. (2003) при ЕХ у ендометрії жінок виникає збільшення іNOS у 2,4 рази в порівнянні з жінками

групи контролю [273]. Збільшення iNOS відмічається при значній кількості асептичних хронічних запальних захворювань, таких як: остеоартрит, ревматоїдний артрит, множинний склероз, цукровий діабет, ожиріння та захворювання судин, нирок, серця, шкіри та ін. [274,275,276]. Отже, на нашу думку, збільшення iNOS у жінок з ЕХ в порівнянні з жінками без ЕХ в проведеному дослідженні пов'язане з наявністю хронічного асептичного запалення ендометрія (інфекційний фактор запалення виключений).

В ході проведеної індивідуальної оцінки переважаючого типу макрофагів в перитонеальній рідині у жінок досліджуваних груп нами було виявлено, що жінки ОГ мали в 1,7 разів менше домінуючий тип макрофагів М1 в порівнянні з жінками КГ (41,7% проти 71,4% відповідно; $p=0,04$). Однак у 2 рази більшого відсотка жінок з ОГ достовірно переважали макрофаги М2 в порівнянні з жінками КГ (58,3% проти 28,6% відповідно; $p=0,03$). Питання поляризації макрофагів при ЕХ є досить дискусійним, однак більшість авторів наукових робіт схиляється до думки, що у жінок з ЕХ в перитонеальній рідині дійсно переважають макрофаги субпопуляції М2 та сприяють проліферативним процесам при ЕХ, неоангіогенезу, також за їх участі виникає ремоделювання екстрацелюлярного матриксу, що визиває ураження очеревини при ЕХ [277,278]. Таким чином, згідно наших досліджень можливо зробити висновок, що в розвитку ЕХ важливий вплив в перитонеальній рідині мають макрофаги фенотипу М2. Результати, що ми отримали, не суперечать літературним даним.

Далі ми виявили, що відсоток жінок ОГ, що мали в перитонеальній рідині макрофаги фенотипу М2 був на 16,6% більше, ніж тих, що мали макрофаги фенотипу М1, що спонукало нас до проведення визначення відповідності фенотипів макрофагів у перитонеальній рідині до ступеня важкості ЕХ.

Нами було визначено, що при домінуванні макрофагів М1 в перитонеальній рідині у жінок ОГ 10% осіб мали 1 стадію ЕХ, а, відповідно, 90% – 3 стадію ЕХ. Серед жінок ОГ, у яких в перитонеальній рідині превалював фенотип макрофагів М2, було встановлено, що 3 стадія ЕХ була у 57,1% жінок, у 42,9% була діагностовано 4 стадія ЕХ. Таким чином, при 4 стадії ЕХ достовірно на 42,9%

більше домінують макрофаги субпопуляції M2 ($p=0,02$), що вказує на вплив даного фенотипу макрофагів на прогресування ЕХ.

Далі при оцінці кількісної активності маркерних ензимів макрофагів в перитонеальній рідині у жінок досліджуваних груп нами було виявлено, що у жінок ОГ середнє значення кількісної активності iNOS перевищувало відповідні показники КГ у 1,73 рази ($0,826\pm 0,683$ мкмоль/хв/1 г білка проти $0,477\pm 0,235$ мкмоль/хв/1 г білка відповідно; $p=0,02$). Згідно даним літератури у жінок з ЕХ підвищення експресії iNOS у перитонеальній рідині сприяє непліддю. Пояснюється це тим, що при збільшеному виробленні iNOS продукується велика кількість оксиду азоту (NO), що є токсичним для ембріону, активності маткових труб та інгібує імплантацію [279,280].

Середнє значення кількісної активності Arg1 в перитонеальній рідині також відрізнялось у жінок груп дослідження та в ОГ було більше в 1,38 разів на відміну від КГ ($0,614\pm 0,344$ мкмоль/хв/1 г білка проти $0,443\pm 0,345$ мкмоль/хв/1 г білка відповідно; $p=0,04$).

Нами було проведене визначення кількісної активності ензимних маркерів макрофагів iNOS та Arg1 в перитонеальній рідині в залежності від стадії ЕХ. Нами виявлено, що у жінок ОГ було достовірне зменшення в 2,9 разів кількісної активності iNOS із прогресуванням стадії ЕХ від 3 до 4 ($0,859$ ($0,340-1,546$) мкмоль/хв/1 г білка проти $0,297$ ($0,208-0,347$) мкмоль/хв/1 г білка відповідно; $p=0,02$) та, навпаки, зростання в 1,9 рази кількісної активності Arg1 від 3 до 4 стадії ЕХ ($0,453$ ($0,346-0,571$) мкмоль/хв/1 г білка проти $0,844$ ($0,766-0,979$) мкмоль/хв/1 г білка відповідно; $p=0,03$), що свідчить про переключення прозапального фенотипу макрофагів M1, що є характерним для 3 стадії ЕХ та підтверджує наявність асептичного запалення в перитонеальній рідині при ЕХ, та переключення на протизапальний M2 фенотип при 4 стадії ЕХ. Результати наших досліджень про переключення при ЕХ з гострої асептичної запальної реакції (яка виникає при ендометріїдних гетеротопіях в черевній порожнині) на хронічний запальний процес за рахунок M1 та M2 відповідно в перитонеальній рідині відмічають і Табо Т. та співав. (2017) [254]. Також M2 фенотип макрофагів

відповідає імунній відповіді з Th-2 і сприяє формуванню тканини, яка пов'язана з хронічним запаленням [277,281].

Виявлення в нашому дослідженні у перитонеальній рідині жінок з ЕХ домінуючого фенотипу макрофагів М2 підводило нас до дослідження фактору, що впливає на поляризацію макрофагів за цим фенотипом. Цим фактором слугував CSF-1 [143]. Слід зазначити, що окрім поляризації макрофагів у фенотип М2, при ЕХ CSF-1 є фактором хронічного запалення та приймає участь у проліферативних процесах [142].

Отже, за методикою, вказаною в розділі 2, ми визначили рівень CSF-1 у менструальній крові до оперативного втручання (ендометрій продукує CSF-1) та перитонеальній рідині у жінок груп дослідження.

Важливо зазначити, що жінки досліджуваних груп до оперативного лікування протягом 3-х місяців не приймали ніякої гормональної терапії.

При визначенні концентрації CSF-1 в менструальній крові нами вперше виявлено збільшення середнього значення вмісту CSF-1 у жінок ОГ в 1,42 рази в порівнянні з КГ ($9431,6 \pm 2866,22$ пг/мл проти $6637,12 \pm 954,05$ пг/мл відповідно; $p < 0,001$). Таким чином, CSF-1 є важливою ланкою патогенезу при ЕХ, сприяє її розвитку та може використовуватись в якості її діагностичного маркера. Отримані високі концентрації CSF-1 у менструальній крові жінок ОГ на нашу думку пов'язані з патологічним ендометрієм з асептичним запаленням (збільшене вироблення iNOS в 1,77 разів в порівнянні з КГ).

В дослідженні Haslinda Y. та співав. (2016) проводилось визначення домінуючого типу макрофагів у жінок з ендометріозом у менструальній крові. В даному дослідженні було показано, що у жінок з ЕХ у менструальній крові не тільки переважає фенотип макрофагів М2, а ще й зменшується співвідношення М1/М2 [282]. Таким чином, враховуючи, що CSF-1 сприяє поляризації макрофагів за М2 фенотипом, отримані нами результати щодо високих концентрацій CSF-1 у менструальній крові жінок з ЕХ не суперечать літературним.

Аналіз результатів щодо збільшеного рівня CSF-1 у менструальній крові жінок ОГ підводив нас до визначення даного показника у перитонеальній рідині жінок груп дослідження.

Нами встановлено достовірну відмінність у значеннях вмісту CSF-1 в перитонеальній рідині жінок досліджуваних груп. У жінок ОГ середній рівень CSF-1 був у 1,2 рази більший, ніж у жінок КГ ($2027,05 \pm 732,64$ пг/мл проти $1725,62 \pm 466,06$ пг/мл відповідно; $p=0,029$). Отримані нами дані підтверджуються літературними, де зазначається, що у жінок з ЕХ в перитонеальній рідині концентрація CSF-1 може підвищуватись до 3,5 разів в порівнянні з жінками без ЕХ [12,283]. На противагу попереднім дослідженням є дані, де відзначена роль CSF-1 при ЕХ тільки в поєднанні з непліддям. Однак, слід зазначити, що в дослідженні не проведене порівняння концентрацій CSF-1 у жінок лише з ЕХ без непліддя [284]. Таким чином, вірогідно, що у жінок з ЕХ цей фактор не тільки продовжує продукуватись патологічним ектопічним ендометрієм в черевній порожнині, призводить до поляризації макрофагів M2, а й створює сприятливі умови для розвитку самої хвороби та підтримує хронічне проліферативне запалення.

Також ініціація ЕХ за рахунок CSF-1 описана в інших дослідженнях, де вказано, що CSF-1 впливає на проліферативні процеси в ендометріюїдних гетеротопіях, та є відповідальним за прикріплення до очеревини клітин ендометрію [142].

Враховуючи, що одним із ускладнень ЕХ є ЗПОМТ, ми вирішили порівняти показники рівнів даного фактору до стадії ЗПОМТ у жінок з ОГ. Нами була виявлена достовірна різниця між середніми показниками вмісту CSF-1 в перитонеальній рідині при 1 та 3 ступенях поширеності ЗПОМТ у жінок ОГ в 1,4 рази ($1554,66 \pm 666,68$ пг/мл проти $2179,97 \pm 453,7$ пг/мл відповідно; $p=0,02$) та при 1 та 4 ступенях поширеності ЗПОМТ у жінок ОГ в 1,6 рази ($1554,66 \pm 666,68$ пг/мл проти $2470,26 \pm 735,41$ пг/мл відповідно; $p=0,013$). Отже, ми встановили, що CSF-1 впливає на поширення ЗПОМТ при ЕХ.

Далі згідно наказу МОЗ України № 319 від 6 квітня 2016 року [15] жінкам з ОГ після оперативного лікування було запропоновано та призначено (при відсутності репродуктивних планів) прийом дієногесту за схемою 2 мг кожен день протягом 6 місяців або препаратів - аналогів гонадотропін-релізинг гормонів по 3,75 мг внутрішньом'язово кожні 4 тижні протягом 6 місяців. Всі жінки приймали разом з гормональною терапією протизапальну (НПЗП).

Як вважається, прийом комплексної консервативної терапії після оперативного лікування за відсутності репродуктивних планів показаний жінкам з ЕХ, тому як це захворювання хронічне, схильне до рецидування та супроводжується сильним больовим синдромом під час менструації [249].

В нашому дослідженні кількість жінок з ОГ, які приймали комплексну консервативну терапію була 35 (70%) осіб, інші 15 (30) жінок відмовились від прийому консервативної терапії.

Ми врахували попередні показники больового синдрому за шкалою ВАШ у жінок ОГ та провели анкетування після курсу 6 місячної терапії обраними препаратами знову за ВАШ. Виявлено, що больовий синдром у жінок ОГ, які приймали консервативну терапію після оперативного втручання зменшився у 2,9 разів ($8,58 \pm 1,27$ см проти $2,96 \pm 1,1$ см відповідно; $p < 0,001$). При прийомі гормональної терапії у пацієток з ЕХ, як відмічено в літературі, виявляється зменшення больового синдрому у 2,42 рази, вираженість диспареунії – в 3,41 разів, зменшується овуляторний біль у 3,33 рази [249].

Враховуючи підтверджену нами діагностичну цінність CSF-1 при ЕХ ми використали визначення вмісту CSF-1 у менструальній крові жінок ОГ для контролю за ефективністю лікування.

Ми провели порівняння показників вмісту CSF-1 у менструальній крові до оперативного лікування у жінок ОГ, після лише хірургічного лікування, тобто тих жінок, які відмовились від прийому консервативної терапії (підгрупа Б ОГ), та жінок, які отримали хірургічне та наступне комплексне консервативне лікування (підгрупа А ОГ).

Ми виявили статистичну різницю між показниками вмісту CSF-1 у менструальній крові жінок ОГ підгрупи Б та ОГ підгрупи А. Жінки, які відмовились після оперативного лікування від наступної консервативної терапії (підгрупа Б ОГ) мали вміст CSF-1 в 1,4 рази вищий, ніж жінки, які отримали її після хірургічного лікування (підгрупа А ОГ) ($12290,85 \pm 2294,35$ пг/мл проти $8761,02 \pm 2816,4$ пг/мл відповідно; $p=0,02$). Отримані нами результати підтверджують необхідність використання наступної довготривалої консервативної терапії після оперативного лікування при відсутності репродуктивних планів.

Високі показники CSF-1 у жінок після оперативного лікування без наступної консервативної терапії (підгрупа Б ОГ) можуть свідчити на нашу думку про те, що при ЕХ наявні гіперкомпенсаторні механізми, що сприяють відновленню ендометріюїдних гетеротопій, та, таким чином, можливо і рецидивів.

Однак, прийом комплексної консервативної терапії, на нашу думку, після оперативного лікування приводить лише до стабілізації хвороби. Це підтверджується тим, що показники вмісту CSF-1 в менструальній крові жінок ОГ підгрупи А був більше від показників КГ у 1,3 рази ($8761,02 \pm 2816,4$ пг/мл проти $6637,12 \pm 954,05$ пг/мл відповідно; $p < 0,001$).

Таким чином, на нашу думку, можливо розвиток ЕХ починається з підвищеної експресії iNOS у ендометрії, що спричиняє його асептичне запалення з подальшою хронізацією. CSF-1 експресується патологічними клітинами ендометрію у збільшеній кількості, під час менструації з ретроградним током крові потрапляє до черевної порожнини та приймає участь у ініціюванні ЕХ та проліферації ендометріюїдних гетеротопій. Ендометрій при ретроградному закиданні до черевної порожнини разом з менструальною кров'ю викликає місцеву запальну реакцію з міграцією макрофагів. При ЕХ хоча і переважають макрофаги фенотипу M2 в порівнянні з жінками з КГ, в перитонеальній рідині виникає переключення прозапального пулу макрофагів M1 на протизапальний пул M2 з погіршенням стадії ЕХ. Автономний патологічний ектопічний ендометрій при ЕХ у черевній порожнині продовжує гіперпродукцію CSF-1 та під впливом

останнього виникає поляризація макрофагів у M2 фенотип та підтримується хронічне проліферативне запалення. Також вірогідно за рахунок високих концентрацій CSF-1 в перитонеальній рідині виникає прогресування ЗПОМТ, що спричиняє рецидиви ЕХ, а за рахунок гіперекспресії iNOS у перитонеальній рідині (що було зазначено раніше) може виникати уникання від апоптозу ендометріюїдних клітин (мал. 8.1).



Мал. 8.1. Схема можливих елементів патогенезу ендометріюїдної хвороби (за власними даними).

Виявлення таких значних відмінностей у вмісті CSF-1 як в перитонеальній рідині, так і в менструальній крові (неінвазивний забір матеріалу) саме у жінок з ЕХ відкриває цілий спектр діагностичних можливостей його використання в якості маркера ЕХ у жінок різних вікових категорій. Також слід зауважити, що при наявній клінічній картині, але відсутності видимих ендометріюїдних гетеротопій при оперативному втручанні для підтвердження діагнозу ЕХ можливо використання визначення вмісту CSF-1 у перитонеальній рідині.

Використання комплексного лікування ЕХ, а саме прийом гормональних та протизапальних препаратів після проведеного оперативного лікування є необхідним для стабілізації ЕХ. У якості контролю за перебігом ЕХ можливо використовувати визначення рівня CSF-1 в менструальній крові жінок після 6 місяців отримання консервативної терапії (при прийомі консервативної терапії після оперативного лікування вміст CSF-1 $\leq 8761,02 \pm 2816,4$ пг/мл свідчить про стабільний стан ЕХ).

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального науково–практичного завдання сучасної гінекології, яке полягає у з'ясуванні патогенетичних ланок «каскадного запалення» шляхом визначення ензимних маркерів M1/M2 макрофагів та рівня CSF-1 при ендометріозі для підвищення ефективності патогенетично обґрунтованої діагностики вказаного захворювання та контролю за лікуванням.

1. При описовій ретроспективній оцінці історій хвороб жінок з ендометріюідною хворобою виявлені наступні особливості перебігу: надмірні менструальні кровотечі були у 55,7% жінок, больовий синдром у 47,54%, непліддя у 32,7% жінок, злуковий процес органів малого тазу у 75,4% жінок. У 26,22% жінок ендометріюідна хвороба протікала на тлі надлишкової ваги, у 55,7% жінок - на тлі патології шунково-кишковго тракту.
2. За візуальною аналоговою шкалою больовий синдром під час та/або напередодні менструації до оперативного лікування був сильніший в 2,19 разів ($p<0,001$) та триваліший у 2,67 разів ($p<0,001$) у жінок з ендометріюідною хворобою в порівнянні з жінками без ендометріюідної хвороби. «Сильний біль» (від 7,5 см до 10 см за візуальною аналоговою шкалою) зустрічався у жінок з ендометріюідною хворобою в 9,7 разів частіше, ніж у жінок без ендометріюідної хвороби ($p<0,001$).
3. Ендометріюідна хвороба була діагностована за допомогою ультразвукового дослідження органів малого тазу у 65,9% жінок. Середній розмір доброякісних утворень яєчників (ендометріюідних кіст) при ультразвуковій діагностиці органів малого тазу був в 2 рази більший у жінок з ендометріюідною хворобою ($p<0,001$) в порівнянні з жінками без ендометріюідної хвороби; розміри матки (довжина матки, передньо-задній та поперечний розміри) були збільшені в 1,1 рази, 1,09 разів та 1,08 разів у жінок з ендометріюідною хворобою ($p=0,012$; $p=0,04$; $p=0,02$ відповідно) по

відношенню до даних розмірів матки у жінок без ендометріюїдної хвороби; об'єм матки був більше в 1,33 рази у жінок з ендометріюїдною хворобою, ніж у жінок без вказаної патології ($p < 0,001$); жінки з ендометріюїдною хворобою мали в 3,1 рази частіше «неоднорідну структуру міометрію» та в 1,2 рази рідше звичайну «грушоподібну» форму матки, ніж жінки без ендометріюїдної хвороби ($p = 0,04$; $p < 0,05$ відповідно).

4. Рівень CSF-1 в перитонеальній рідині у жінок з ендометріюїдною хворобою був більший у 1,2 рази ($p = 0,029$), ніж у жінок без ендометріюїдної хвороби, що можливо використовувати для встановлення діагнозу екстрагенітального ендометріюзу; при злуковому процесі органів малого тазу у жінок з ендометріюїдною хворобою вміст CSF-1 збільшувався в 1,4 рази ($p = 0,02$) при 3 ступені поширеності злукового процесу органів малого тазу в порівнянні з 1 першим ступенем поширеності злукового процесу органів малого тазу та в 1,6 разів ($p = 0,013$) - при 4 ступені поширеності злукового процесу органів малого тазу в порівнянні з 1 першим ступенем поширеності злукового процесу органів малого тазу. В менструальній крові жінок з ендометріюїдною хворобою до оперативного лікування рівень CSF-1 був 1,42 рази ($p < 0,001$) більший, ніж у жінок без ендометріюїдної хвороби, що можливо використовувати для підтвердження діагнозу ендометріюїдної хвороби з неінвазивним забором матеріалу у жінок різного віку.
5. При індивідуальній оцінці фенотипу макрофагів в перитонеальній рідині жінок з ендометріюїдною хворобою за допомогою маркерних ензимів макрофагів (iNOS, Arg1) домінує саме фенотип макрофагів M2 в 2 рази більше в порівнянні з жінками без ендометріюїдної хвороби ($p = 0,03$). У жінок з ендометріюїдною хворобою в перитонеальній рідині з прогресуванням стадії ендометріюїдної хвороби (від 3 стадії до 4 стадії) зменшується кількісна активність iNOS в 2,9 разів ($p = 0,02$), що свідчить про домінування макрофагів M1 при 3 стадії та збільшується кількісна активність Arg1 в 1,9 разів ($p = 0,03$), що вказує на переважання фенотипу макрофагів M2 при 4 стадії. В ендометрії жінок з ендометріюїдною

хворобою в 1,77 разів збільшене середнє значення кількісної активності iNOS ($p=0,04$), однак при індивідуальній оцінці фенотипу макрофагів не виявлено переважаючого типу макрофагів в порівнянні з жінками без ендометріюїдної хвороби.

6. Застосування консервативного лікування (гормональна та протизапальна терапія) після попереднього оперативного лікування ендометріюїдної хвороби зменшує больовий синдром за візуальною аналоговою шкалою у жінок з ендометріюїдною хворобою в 2,9 разів ($p<0,001$) та приводить до стабілізації ендометріюїдної хвороби, що проявляється меншими рівнями CSF-1 у менструальній крові в 1,4 рази ($p=0,02$) в порівнянні з жінками з ендометріюїдною хворобою, які відмовились від прийому консервативного лікування після попереднього оперативного лікування.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У жінок з ендометріюїдною хворобою рекомендовано використовувати візуальну аналогову шкалу для об'єктивізації больового синдрому та піктограму самооцінки обсягу крововтрати під час менструації для оцінки обсягу крововтрати.
2. При використанні оперативної тактики лікування ендометріюїдної хвороби рекомендовано визначення концентрації CSF-1 у перитонеальній рідині для діагностики генітального та екстрагенітального ендометріозу (показник CSF-1 $\geq 2027,05 \pm 732,64$ пг/мл свідчить про наявність ендометріюїдної хвороби; $p=0,029$).
3. При підозрі на ендометріюїдну хворобу рекомендовано визначення концентрації CSF-1 у менструальній крові з неінвазивним забором матеріалу (показник CSF-1 $\geq 9431,6 \pm 2866,22$ пг/мл свідчить про наявність ендометріюїдної хвороби; $p < 0,001$).
4. Лікування ендометріюїдної хвороби повинно бути довготривалим з проведенням за показаннями оперативного лікування та наступною гормональною та протизапальною терапією. Контроль за перебігом хвороби рекомендовано проводити вимірюванням концентрації CSF-1 у менструальній крові через 6 місяців після прийому консервативної терапії (вміст CSF-1 $\leq 8761,02 \pm 2816,4$ пг/мл свідчить про стабілізацію ендометріюїдної хвороби; $p=0,02$).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26; 382 (13): 1244–1256. doi: 10.1056/NEJMra1810764.
2. Пшеничнюк ЕЮ, Асатурова АВ, Адамян ЛВ, Зайцев НВ. Иммуногистохимические особенности эутопического и эктопического эндометрия у пациенток с рецидивирующим течением эндометриоидных кист яичников. *Акушерство и гинекология*. 2018; 3: 84–95. doi: 10.18565/aig.2018.3.84–95.
3. Джамалутдинова КМ, Козаченко ИФ, Гус АИ, Адамян ЛВ. Современные аспекты патогенеза и диагностики аденомиоза. *Акушерство и гинекология*. 2018; 1: 29–34. doi: 10.18565/aig.2018.1.29–34.
4. Кононов АВ, Мозговой СИ, Мозговая ЕИ, Новиков ДГ. Эндометриоз: теории происхождения. *Омский научный вестник*. 2008; 1 (65): 32–36.
5. Грищенко ВІ, Щербина МО. *Акушерство і гінекологія*. Кн.2:Гінекологія: підручник. Київ: ВСВ Медицина; 2011. 376с.
6. Солодовникова НГ, Ниаури ДА. Роль цитокинов в развитии наружного генитального эндометриоза (обзор литературы). *Вестник Санкт–Петербургского университета. Медицина*. 2006; 2: 115–122.
7. Иванов ИА, Цивьян БЛ, Вологжанин ДА, Варданян СВ, Орбели МА, Репетун АН, и др. Цитокины макрофагального звена при эндометриозе. 2013; 12 (1–2): 88–93.
8. Vallvé–Juanico J, Houshdaran S, Giudice LC. The endometrial immune environment of women with endometriosis. *Human Reproduction Update*. 2019; 25 (5): 565–592. doi: 10.1093/humupd/dmz018.
9. Xue Q, Yan Y, Zhang R, Xiong H. Regulation of iNOS on immune cells and its role in diseases. *Int J Mol Sci*. 2018 Nov 29; 19 (12): 3805. doi: 10.3390/ijms19123805.
10. Сарбаева НН, Пономарева ЮВ, Милякова МН. Макрофаги: разнообразие фенотипов и функций, взаимодействие с чужеродными материалами. *Гены и клетки*. 2016; 11(1): 9–17.

11. Jones CV, Ricardo SD. Macrophages and CSF-1: implications for development and beyond. *Organogenesis*. 2013; 9(4): 249–260. doi:10.4161/org.25676.
12. Budrys NM, Nair HB, Liu YG, Kirma NB, Binkley PA, Kumar S, et al. Increased expression of macrophage colony-stimulating factor and its receptor in patients with endometriosis. *Fertil Steril*. 2012 May; 97 (5): 1129–35. e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.02.007.
13. Wu J, Xie H, Yao S, Liang Y. Macrophage and nerve interaction in endometriosis. *Journal of neuroinflammation*. 2017; 14: 53. doi: 10.1186/s12974-017-0828-3.
14. Славичева ОС, Бондраенко СА, Сулаева ОН. Роль макрофагов в развитии болевого синдрома при аденомиозе. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2015; 2 (2): 192–195.
15. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при генітальному ендометріозі: наказ МОЗ України від 06.04.2016 № 319. Доступно: <https://www.dec.gov.ua/mtd/genitalnyj-endometrioz/>
16. Унанян АЛ. Эндометриоз и репродуктивное здоровье женщин. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2010; 4 (3): 6–11.
17. Баранов ВС. Эндометриоз как проблема системной генетики. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013; 62 (1): 71–78. doi: 10.17816/JOWD62171–78.
18. Печеникова ВА. К вопросу о нозологической значимости и правомочности использования термина «Эндометриоидная болезнь». *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012; 61 (5): 71–78. doi: 10.17816/JOWD615122–131.
19. Веропотвелян ПН, Гужевская ИВ, Веропотвелян НП. Эндометриоз у пациенток с отсроченной беременностью, страдающих бесплодием. *Здоровье женщины*. 2012; 5 (71): 155–159.
20. Слесарева КВ, Ермолова НВ, Линде ВА, Колесникова ЛВ, Томай ЛР. К вопросу о патогенезе наружного генитального эндометриоза. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2013; 1: 18–22.

21. Запорожан ВМ, Татарчук ТФ, Камінський ВВ, Бойчук АВ, Булавенко ОВ, Вдовиченко ЮП, та ін. Національний консенсус щодо ведення пацієнок із ендометріозом. Репродуктивна ендокринологія. 2015 Вер; 4 (24): 7–12.
22. Корчинська ОО, Маштепа АМ, Волошина УВ, Петренко ТГ. Ендометріоз як одна із сучасних проблем у гінекології та акушерстві (аналітичний огляд наукової літератури). Україна. Здоров'я нації. 2015; 2 (34): 104–115.
23. Brasil DL, Montagna E, Trevisan CM, La Rosa VL, Laganà AS, Barbosa CP, et al. Psychological stress levels in women with endometriosis: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Minerva Med.* 2020 Feb; 111 (1): 90–102. doi: 10.23736/S0026-4806.19.06350-X.
24. Wang Y, Nicholes K, Shih IM. The origin and pathogenesis of endometriosis. *Annu Rev Pathol.* 2020 Jan 24; 15: 71–95. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032654.
25. Cox EK, Piva M, Sharpe-Timms KL. Differential regulation of matrix Metalloproteinase-3 gene expression in endometriotic lesions compared with endometrium. *Biology of Reproduction.* 2001; 65 (4): 1297–1303. doi: 10.1095/biolreprod65.4.1297.
26. Гутикова ЛВ, Павловская МА. Значение матриксных металлопротеиназ в патогенезе генитального эндометриоза. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2016; 4: 43–49.
27. Powell WC, Fingleton B, Wilson CL, Boothby M, Matrisian LM. The metalloproteinase matrilysin proteolytically generates active soluble Fas ligand and potentiates epithelial cell apoptosis. *Curr Biol.* 1999 Dec 16–30; 9 (24): 1441–7. doi: 10.1016/s0960-9822(00)80113-x.
28. Ярмолинская МИ, Молотков АС, Денисова ВМ. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе генитального эндометриоза. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2012; 61 (2): 92–100.
29. Качалина ТС, Семерикова МВ, Стронгин ЛГ. Современные представления о патогенезе наружного генитального эндометриоза. *Современные технологии в медицине.* 2011; 1: 117–122.

30. Qi QM, Guo SW, Liu XS. Estrogen biosynthesis and its regulation in endometriosis. *Reprod Dev Med* 2017; 1: 55–61. doi: 10.4103/2096–2924.210698.
31. Tugaeva KV, Sluchanko NN. Steroidogenic acute regulatory protein: structure, functioning, and regulation. *Biochemistry (Mosc)*. 2019 Jan; 84 (1): 233–253. doi: 10.1134/S0006297919140141.
32. Attar E, Tokunaga H, Imir G, Yilmaz MB, Redwine D, Putman M, et al. Prostaglandin E2 via steroidogenic factor–1 coordinately regulates transcription of steroidogenic genes necessary for estrogen synthesis in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Feb; 94 (2): 623–31. doi: 10.1210/jc.2008–1180.
33. Ota H, Igarashi S, Sasaki M, Tanaka T. Distribution of cyclooxygenase–2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod*. 2001 Mar; 16 (3): 561–6. doi: 10.1093/humrep/16.3.561.
34. Matsuzaki S, Canis M, Pouly JL, Wattiez A, Okamura K, Mage G. Cyclooxygenase–2 expression in deep endometriosis and matched eutopic endometrium. *Fertil Steril*. 2004 Nov; 82 (5): 1309–15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.03.059.
35. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Legge F, Lauriola L, Gessi M, et al. Analysis of cyclooxygenase–2 (COX–2) expression in different sites of endometriosis and correlation with clinico–pathological parameters. *Hum Reprod*. 2004 Feb; 19 (2): 393–7. doi: 10.1093/humrep/deh054.
36. Mvondo MA, Minko Essono S, Bomba Tatsinkou FD, Ateba SB, Njamen D. The root aqueous extract of *Entada africana* Guill. et Perr. (Mimosaceae) inhibits implant growth, alleviates dysmenorrhea, and restores ovarian dynamic in a rat model of endometriosis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2017; 2017: 8563909. doi: 10.1155/2017/8563909.
37. Practice committees of the American society for reproductive medicine and the society for reproductive endocrinology and infertility. Diagnosis and treatment of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2021 Jun; 115 (6): 1416–1423. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.02.010.

38. Пашков ВМ, Лебедев ВА. Современные представления об этиологии и патогенезе генитального эндометриоза. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007; 6 (3): 52–61.
39. Marquardt RM, Kim TH, Shin JH, Jeong JW. Progesterone and estrogen signaling in the endometrium: what goes wrong in endometriosis? *Int J Mol Sci*. 2019 Aug 5; 20 (15): 3822. doi: 10.3390/ijms20153822.
40. Anderson G. Endometriosis pathoetiology and pathophysiology: roles of vitamin A, estrogen, immunity, adipocytes, gut microbiome and melatonergic pathway on mitochondria regulation. *Biomolecular Concepts*. 2019; 10 (1): 133–149. doi: 10.1515/bmc-2019-0017.
41. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, et al. Endometriosis. *Endocr Rev*. 2019 Aug 1; 40 (4): 1048–1079. doi: 10.1210/er.2018-00242.
42. Young SL. Oestrogen and progesterone action on endometrium: a translational approach to understanding endometrial receptivity. *Reprod Biomed Online*. 2013 Nov; 27 (5): 497–505. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.06.010.
43. Saha R, Pettersson HJ, Svedberg P, Olovsson M, Bergqvist A, Marions L, et al. Heritability of endometriosis. *Fertil Steril*. 2015 Oct; 104 (4): 947–952. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.035.
44. Matalliotakis M, Goulielmos GN, Zervou MI, Matalliotaki C, Koumantakis G, Matalliotakis L. The familial risk of endometriosis among the female relatives of patients with endometriosis in Greece. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders*. 2017; 9 (3): 184–187. doi:10.5301/jeppd.5000290.
45. Nouri K, Ott J, Krupitz B, Huber JC, Wenzl R. Family incidence of endometriosis in first-, second-, and third-degree relatives: case-control study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010 Jul 11; 8: 85. doi: 10.1186/1477-7827-8-85.
46. Vassilopoulou L, Matalliotakis M, Zervou MI, Matalliotaki C, Krithinakis K, Matalliotakis I, et al. Defining the genetic profile of endometriosis. *Exp Ther Med*. 2019 May; 17 (5): 3267–3281. doi: 10.3892/etm.2019.7346.

47. Kavitha K, Decherney AH. Genetics of endometriosis. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2017; 60 (3): 531–538. doi: 10.1097/GRF.0000000000000293
48. Ozcan C, Ozdamar O, Gokbayrak ME, Doger E, Cakiroglu Y, Cine N. HOXA–10 gene expression in ectopic and eutopic endometrium tissues: does it differ between fertile and infertile women with endometriosis? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019 Feb; 233: 43–48. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.11.027.
49. Alizadeh Z, Shokrzadeh N, Saidijam M, Sanoee MF. Semi–quantitative analysis of HOXA11, leukemia inhibitory factor and basic transcriptional element binding protein 1 mRNA expression in the mid–secretory endometrium of patients with endometriosis. *Iran Biomed J*. 2011; 15: 66–72.
50. Wang M, Hao C, Huang X, Bao H, Qu Q, Liu Z, et al. Aberrant expression of lncRNA (HOXA11–AS1) and Homeobox A (HOXA9, HOXA10, HOXA11, and HOXA13) genes in infertile women with endometriosis. *Reprod Sci*. 2018; 25: 654–661. doi: 10.1177/1933719117734320.
51. Wang J, Huang C, Jiang R, Du Y, Zhou J, Jiang Y, et al. Decreased endometrial IL–10 impairs endometrial receptivity by downregulating HOXA10 expression in women with adenomyosis. *Biomed Res Int*. 2018 Dec 31; 2018: 2549789. doi: 10.1155/2018/2549789.
52. Cakmak H, Taylor HS. Molecular mechanisms of treatment resistance in endometriosis: the role of progesterone–hox gene interactions. *Semin Reprod Med*. 2010 Jan; 28 (1): 69–74. doi: 10.1055/s–0029–1242996.
53. Shi H, Yu Y, Liu X, Yu Y, Li M, Wang Y, et al. Inhibition of calpain reduces cell apoptosis by suppressing mitochondrial fission in acute viral myocarditis. *Cell Biol Toxicol*. 2022; 38 (3): 487–504. doi: 10.1007/s10565–021–09634–9.
54. Penna I, Du H, Ferriani R, Taylor HS. Calpain 5 expression is decreased in endometriosis and regulated by HOXA10 in human endometrial cells. *Mol Hum Reprod*. 2008; 14 (10): 613–618. doi: 10.1093/molehr/gan055.
55. Li X, Zhang Y, Zhao L, Wang L, Wu Z, Mei Q, et al. Whole–exome sequencing of endometriosis identifies frequent alterations in genes involved in cell adhesion

- and chromatin–remodeling complexes. *Hum Mol Genet.* 2014 Nov 15; 23 (22): 6008–21. doi: 10.1093/hmg/ddu330.
56. Yilmaz BD, Bulun SE. Endometriosis and nuclear receptors. *Human Reproduction Update.* 2019; 25 (4): 473–485. doi: 10.1093/humupd/dmz005.
 57. Lessey BA, Palomino WA, Apparao KB, Young SL, Lininger RA. Estrogen receptor–alpha (ER–alpha) and defects in uterine receptivity in women. *Reprod Biol Endocrinol.* 2006; 4 (Suppl 1): 9. doi: 10.1186/1477–7827–4–S1–S9.
 58. Xie J, Wang S, He B, Pan Y, Li Y, Zeng Q, et al. Association of estrogen receptor alpha and interleukin–10 gene polymorphisms with endometriosis in a Chinese population. *Fertil Steril.* 2009 Jul; 92 (1): 54–60. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.04.069.
 59. Lattuada D, Somigliana E, Vigano P, Candiani M, Pardi G, Di Blasio AM. Genetics of endometriosis: a role for the progesterone receptor gene polymorphism PROGINS? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004 Aug; 61 (2): 190–4. doi: 10.1111/j.1365–2265.2004.02076.x.
 60. Cai H, Zhu XX, Li ZF, Zhu YP, Lang JH. MicroRNA Dysregulation and steroid hormone receptor expression in uterine tissues of rats with endometriosis during the implantation window. *Chin Med J (Engl).* 2018 Sep 20; 131 (18): 2193–2204. doi: 10.4103/0366–6999.240808.
 61. Manikandan P, Nagini S. Cytochrome P450 structure, function and clinical significance: a review. *Curr Drug Targets.* 2018; 19 (1): 38–54. doi: 10.2174/1389450118666170125144557.
 62. Al–Rubae'i SH, Naji TS, Turki KM. Common variation of the *CYP17* gene in Iraqi women with endometriosis disease. *Genom Data.* 2016 Nov 29; 11: 55–59. doi: 10.1016/j.gdata.2016.11.019.
 63. Cong L, Fu Q, Gao T. CYP17A1 rs743572 polymorphism might contribute to endometriosis susceptibility: evidences from a case–control study. *Medicine (Baltimore).* 2018 Jul; 97 (28): e11415. doi: 10.1097/MD.00000000000011415.
 64. Juo SH, Wang TN, Lee JN, Wu MT, Long CY, Tsai EM. CYP17, CYP1A1 and COMT polymorphisms and the risk of adenomyosis and endometriosis in

- Taiwanese women. *Hum Reprod.* 2006 Jun; 21 (6): 1498–502. doi: 10.1093/humrep/del033.
65. Ambros H, Keck CC, Hefler LA, Schneeberger Ch, Huber JC, Bentz EK, et al. Ten estrogen-related polymorphisms and endometriosis. *Obstetrics & Gynecology.* 2005; 106 (5) 1025–1031. doi: 10.1097/01.AOG.0000185259.01648.41.
66. Piccinato CA, Neme RM, Torres N, Silverio R, Pazzini VB, Rosa E, et al. Is cytochrome P450 3A4 regulated by menstrual cycle hormones in control endometrium and endometriosis? *Mol Cell Biochem.* 2017 Mar; 427 (1–2): 81–89. doi: 10.1007/s11010-016-2899-3.
67. Tsuchiya M, Tsukino H, Iwasaki M, Sasaki H, Tanaka T, Katoh T, et al. Interaction between cytochrome P450 gene polymorphisms and serum organochlorine TEQ levels in the risk of endometriosis. *Mol Hum Reprod.* 2007 Jun; 13 (6): 399–404. doi: 10.1093/molehr/gam018.
68. Min L, Tang J, Tong A, Mu X, Yang Y, Yi T et al. Cytochrome P450 1B1 Leu432val gene polymorphisms in the risks of benign uterine diseases: a systemic review and meta-analysis. *Int J of Clin Exp Med.* 2017; 10 (6): 8780–8787.
69. Евтушенко ИД, Наследникова ИО, Новицкий ВВ, Ильяди ЕБ, Ткачев ВН, Уразова ОИ, и др. Полиморфизм генов системы репарации ДНК при генитальном эндометриозе. *Мать и дитя в Кузбассе.* 2013; 4 (55): 49–53.
70. Shen TC, Tsai CW, Chang WS, Wang YC, Hsu HM, Li HT, et al. Genetic variants in the nucleotide excision repair genes are associated with the risk of developing endometriosis. *Biol Reprod.* 2019 Nov 21; 101 (5): 928–937. doi: 10.1093/biolre/ioz150.
71. Ahn SH, Khalaj K, Young SL, Lessey BA, Koti M, Tayade C. Immune-inflammation gene signatures in endometriosis patients. *Fertil Steril.* 2016 Nov; 106 (6): 1420–1431. e7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.07.005.
72. Angioni S, D'Alterio MN, Coiana A, Anni F, Gessa S, Deiana D. Genetic characterization of endometriosis patients: review of the literature and a

- prospective cohort study on a mediterranean population. *Int J Mol Sci.* 2020 Mar 4; 21 (5): 1765. doi: 10.3390/ijms21051765.
73. Azimzadeh P, Khorram Khorshid HR, Akhondi MM, Shirazi A. Association of interleukin-16 polymorphisms with disease progression and susceptibility in endometriosis. *Int J Immunogenet.* 2016 Oct; 43 (5): 297–302. doi: 10.1111/iji.12281.
74. Nawroth F, Rahimi G, Nawroth C, Foth D, Ludwig M, Schmidt T. Is there an association between septate uterus and endometriosis? *Hum Reprod.* 2006 Feb; 21 (2): 542–4. doi: 10.1093/humrep/dei344.
75. Alimi Y, Iwanaga J, Loukas M, Tubbs RS. The clinical anatomy of endometriosis: a review. *Cureus.* 2018 Sep 25; 10 (9): e3361. doi: 10.7759/cureus.3361.
76. Wei Y, Liang Y, Lin H, Dai Y, Yao S. Autonomic nervous system and inflammation interaction in endometriosis-associated pain. *J Neuroinflammation.* 2020 Mar 7; 17 (1): 80. doi: 10.1186/s12974-020-01752-1.
77. Liang Y, Liu D, Yang F, Pan W, Zeng F, Wu J, et al. Perineural invasion in endometriotic lesions contributes to endometriosis-associated pain. *J Pain Res.* 2018 Sep 25; 11: 1999–2009. doi: 10.2147/JPR.S168715.
78. Ferrero S, Vellone VG, Barra F. Pathophysiology of pain in patients with peritoneal endometriosis. *Ann Transl Med* 2019; 7(Suppl 1): 8. doi: 10.21037/atm.2019.01.36.
79. Зайнетдинова ЛФ, Телешева ЛФ, Шамаева ТН, Коряушкина АВ. Клинико-анамнестические особенности у женщин с наружным генитальным эндометриозом. *Человек. Спорт. Медицина.* 2017; 17 (2): 52–61.
80. Печеникова ВА, Костючек ДФ, Дурасова ЕН. Клинико-морфологические и морфофункциональные особенности эндометриоза яичников. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2010; 59 (5): 110–117.
81. Унанян АЛ, Сидорова ИС, Никонец АД, Костина ЮВ, Кузенкова НН, Елисаветская АМ, и др. Дисменорея, эндометриоз, аденомиоз: клинико-патогенетические взаимоотношения. *Гинекология.* 2018; 20 (1): 9–15.

82. Логинова ОН, Сонова ММ. Клинические особенности наружного генитального эндометриоза. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2011; 5 (3): 5–9.
83. Дурасова ЕН, Костючек ДФ, Печеникова ВА. Сравнительный анализ эндометриоза яичников и кист яичников неэндометриоидной природы. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2011; 60 (1): 31–37.
84. Ярмолинская МИ, Русина ЕИ, Хачатурян АР, Флорова МС. Клиника и диагностика генитального эндометриоза. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016; 65 (5): 4–21.
85. Бичурина АС, Гуцин ВА, Коряушкина АВ. Клинико–анамнестические особенности женщин с генитальным эндометриозом. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017; 66 (Спецвыпуск): 100–101.
86. Евсюкова ЛВ, Рязанцев ЕЛ, Рязанцева МЕ. Наружный генитальный эндометриоз. *Земский врач*. 2015; 4 (28): 45–47.
87. Баринов СВ, Новикова ЕИ, Василенко ЛН. Значение клинических факторов риска рецидива наружного генитального эндометриоза. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2013; 4 (55): 45–48.
88. Унанян АЛ, Сидорова ИС, Коган ЕА. Активный и неактивный аденомиоз: клинико–морфологические варианты развития, дифференцированный подход к терапии. *Акушерство Гинекология Репродукция*. 2012; 6 (2): 25–30.
89. Laopakorn S, Huang KG. Polypoid endometriosis of urinary bladder. *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2018; 7 (2): 86–87. doi: 10.4103/GMIT.GMIT_18_18.
90. Попов АА, Мананникова ТН, Чантурия ТЗ, Рамазанов МР, Федоров АА, Слободянюк БА. Сравнительный анализ (случай–контроль) различных форм эндометриоидной болезни. *Кубанский научный медицинский вестник* 2012; 4 (133): 86–88.
91. Падруль ММ, Широкина ЕВ, Махмудова СЭ. Проблема диагностики эндометриоза в рамках системного заболевания. *Пермский медицинский журнал*. 2018; 35 (1): 21–26. doi: 10.17816/pmj35121–26.

92. Огнерубов НА, Улитина ЕД, Огнерубова МА. Эндометриоз послеоперационного рубца: случай из практики. Вестник российских университетов. Математика. 2013; 18 (5–3): 2867–2869.
93. Корейба КА, Фатихов ИР, Рызванов АА, Федотов СС. Экстрагенитальный эндометриоз на фоне послеоперационной вентральной грыжи (клинический случай). Практическая медицина. 2010; 43: 151–152.
94. Печеникова ВА, Костючек ДФ. Экстрагенитальный эндометриоз: клинимоρφологический и иммуногистохимический анализ 45 наблюдений различной органной локализации. Журнал акушерства и женских болезней. 2010; 59 (2): 69–77.
95. Saar TD, Pacquee S, Conrad DH, Sarofim M, Rosnay P, Rosen D, et al. Endometriosis involving the sciatic nerve: a case report of isolated endometriosis of the sciatic nerve and review of the literature. Gynecol Minim Invasive Ther. 2018 Apr–Jun; 7 (2): 81–85. doi: 10.4103/GMIT.GMIT_24_18.
96. Красильникова АК, Малышкина АИ, Сотникова НЮ, Анциферова ЮС. Клиника «малых» форм эндометриоза. Вестник Ивановской медицинской академии. 2018; 23 (3): 18–21.
97. Целюба ЕА, Белокриницкая ТЕ. Клинико–анамнестическая характеристика и цитокиновый статус пациенток с генитальным эндометриозом. Мать и дитя в Кузбассе. 2012; 1: 133–135.
98. Руженков ВА, Швец КН. Медико–психологические характеристики и психологические расстройства при генитальном эндометриозе (распространенность, клиника и терапия). Научные ведомости БелГУ. Сер.: Медицина. Фармация. 2016; 35 (19): 23–29.
99. Богатова ИК, Семенова ОК. Психологические особенности женщин с генитальным эндометриозом. Вестник новых медицинских технологий. 2008; 15 (1): 61–63.
100. Ишан–Ходжаева ФР. Влияние клинимоρφологических характеристик на психоэмоциональный статус женщин с эндометриозом и бесплодием.

- Журнал акушерства и женских болезней. 2018; 67 (1): 20–25. doi: 10.17816/JOWD67120–25.
101. Abd El–Kader AI, Gonied AS, Lotfy Mohamed M, Lotfy Mohamed S. Impact of endometriosis–related adhesions on quality of life among infertile women. *Int J Fertil Steril*. 2019 Apr; 13 (1): 72–76. doi: 10.22074/ijfs.2019.5572.
102. Mehdizadeh Kashi A, Moradi Y, Chaichian S, Najmi Z, Mansori K, Salehin F, et al. Application of the World Health Organization Quality of life instrument, short form (WHOQOL–BREF) to patients with endometriosis. *Obstet Gynecol Sci*. 2018 Sep; 61 (5): 598–604. doi: 10.5468/ogs.2018.61.5.598.
103. de Freitas Fonseca M, Arago LC, Sessa FV, Dutra de Resende JA Jr, Crispi CP. Interrelationships among endometriosis–related pain symptoms and their effects on health–related quality of life: a sectional observational study. *Obstet Gynecol Sci*. 2018 Sep; 61 (5): 605–614. doi: 10.5468/ogs.2018.61.5.605.
104. Yang H, Zhou W, Chang K, Mei J, Huang L, Wang M. The crosstalk between endometrial stromal cells and macrophages impairs cytotoxicity of NK cells in endometriosis by secreting IL–10 and TGF– β . *Reproduction*. 2017; 154 (6): 815–825. doi: 10.1530/REP–17–0342.
105. Соколов ДИ, Кондратьева ПГ, Ярмолинская МИ, Крамарева НЛ, Селютин АВ, Рулев ВВ, и др. Содержание хемокинов и цитокинов в перитонеальной жидкости больных наружным генитальным эндометриозом различной степени тяжести. *Медицинская иммунология*. 2007; 9 (1): 85–90.
106. Ahn SH, Monsanto SP, Miller C, Singh SS, Thomas R, Tayade C. Pathophysiology and immune dysfunction in endometriosis. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 795976. doi: 10.1155/2015/795976.
107. Слободянюк БА, Попов АА, Чантурия ТЗ, Мананникова ТН, Мачанските ОВ, Федоров АА, и др. Иммунологические аспекты эндометриозной болезни. *Альманах клинической медицины*. 2015; 37: 123–128.
108. Herington JL, Bruner–Tran KL, Lucas JA, Osteen KG. Immune interactions in endometriosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011 Sep; 7 (5): 611–26. doi: 10.1586/eci.11.53.

109. Waiyaput W, Pumipichet S, Weerakiet S, Rattanasiri S, Sophonsritsuk A. Effect of simvastatin on monocyte chemoattractant protein-1 expression in endometriosis patients: a randomized controlled trial. *BMC Womens Health*. 2017 Sep 26; 17 (1): 89. doi: 10.1186/s12905-017-0446-3.
110. Чантурия ТЗ. Роль иммунологических факторов при развитии различных форм эндометриоза. *Актуальные проблемы медицины и биологии*. 2018; 3: 25–30. doi: 10.24411/-2587-4926-2018-10033.
111. Zhou J, Chern BSM, Barton-Smith P, Phoon JW, Tan TY, Viardot-Foucault V, et al. Peritoneal fluid cytokines reveal new insights of endometriosis subphenotypes. *Int J Mol Sci*. 2020 May 15; 21 (10): 3515. doi: 10.3390/ijms21103515.
112. Kocbek V, Vouk K, Bersinger NA, Mueller MD, Lanisnik Rizner T. Panels of cytokines and other secretory proteins as potential biomarkers of ovarian endometriosis. *J Mol Diagn*. 2015 May; 17 (3): 325–34. doi: 10.1016/j.jmoldx.2015.01.006.
113. Tarokh M, Ghaffari Novin M, Poordast T, Tavana Z, Nazarian H, Norouzian M, et al. Serum and peritoneal fluid cytokine profiles in infertile women with endometriosis. *Iran J Immunol*. 2019 Jun; 16 (2): 151–162. doi: 10.22034/IJI.2019.80258.
114. Asghari S, Valizadeh A, Aghebati-Maleki L, Nouri M, Yousefi M. Endometriosis: perspective, lights, and shadows of etiology. *Biomed Pharmacother*. 2018 Oct; 106: 163–174. doi: 10.1016/j.biopha.2018.06.109.
115. Chang KK, Liu LB, Jin LP, Zhang B, Mei J, Li H, et al. IL-27 triggers IL-10 production in Th17 cells via a c-Maf/ROR γ t/Blimp-1 signal to promote the progression of endometriosis. *Cell Death Dis*. 2017 Mar 16; 8 (3): e2666. doi: 10.1038/cddis.2017.95.
116. Peng Y, Ma J, Lin J. Activation of the CXCL16/CXCR6 axis by TNF- α contributes to ectopic endometrial stromal cells migration and invasion. *Reprod Sci*. 2019 Mar; 26 (3): 420–427. doi: 10.1177/1933719118776797.

117. Sikora J, Ferrero S, Mielczarek–Palacz A, Kondera–Anasz Z. The delicate balance between the good and the bad IL–1 proinflammatory effects in endometriosis. *Curr Med Chem.* 2018; 25 (18): 2105–2121. doi: 10.2174/0929867325666180111093547.
118. Wu MH, Hsiao KY, Tsay SJ. Endometriosis and possible inflammation markers. *Gynecology and minimally invasive therapy.* 2015; 4: 61–67. doi: 10.1016/j.gmit.2015.05.001.
119. Vicetti Miguel RD, Quispe Calla NE, Dixon D, Foster RA, Gambotto A, Pavelko SD, et al. IL–4–secreting eosinophils promote endometrial stromal cell proliferation and prevent Chlamydia–induced upper genital tract damage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 Aug 15; 114 (33): 6892–6901. doi: 10.1073/pnas.1621253114.
120. Malutan AM, Drugan T, Ciortea R, Mocan–Hognogi RF, Bucuri C, Rada MP, et al. Serum anti–inflammatory cytokines for the evaluation of inflammatory status in endometriosis. *J Res Med Sci.* 2015 Jul; 20 (7): 668–74. doi: 10.4103/1735–1995.166215.
121. Osuga Y, Hirota Y, Hirata T, Takamura M, Urata Y, Harada M, et al. Th2 cells and Th17 cells in the development of endometriosis – possible roles of interleukin–4 and interleukin–17A. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders.* 2016; 8 (4): 136–140. doi:10.5301/je.5000257.
122. Li S, Fu X, Wu T, Yang L, Hu C, Wu R. Role of interleukin–6 and its receptor in endometriosis. *Med Sci Monit.* 2017 Aug 5; 23: 3801–3807. doi: 10.12659/msm.905226.
123. Пономаренко ИВ, Конева ОА, Алтухова ОБ. Молекулярные основы этиопатогенеза и клиники эндометриоза. *Научные ведомости БелГУ. Сер.: Медицина. Фармация.* 2016; 19 (240):11–16.
124. Павлов РВ, Сельков СА. Особенности популяционного состава и функциональной активности клеток перитонеальной жидкости у женщин с наружным генитальным эндометриозом. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2008; 57 (3): 67–71.

125. Привалова ЕЕ, Медведев БИ, Зайнетдинова ЛФ. Клинико–иммунологическая характеристика пациенток с наружным генитальным эндометриозом. Вестник Южно–Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. 2008; 19 (199): 105–108.
126. Гусейнова ОМ, Гасанова ХА. Особенности иммунного ответа у больных генитальным эндометриозом. Саратовский научно–медицинский журнал. 2011; 7 (4): 804–808.
127. Качалина ТС, Стронгин ЛГ, Семерикова МВ, Андосова ЛД. Особенности иммунного и гормонального статуса больных наружным генитальным эндометриозом в сочетании с гипотиреозом. Современные технологии в медицине. 2010; 4: 73–76.
128. Zietec A, Futyma K, Nowakowski L, Gogacz M, Rechberger T. Progress on macrophage's proinflammatory products as markers of acute endometriosis. *Journal of Acute Disease*. 2015; 4 (3): 169–172. doi: 10.1016/j.joad.2015.04.001.
129. Nie MF, Xie Q, Wu YH, He H, Zou LJ, She XL, et al. Serum and ectopic endometrium from women with endometriosis modulate macrophage M1/M2 polarization via the Smad2/Smad3 pathway. *J Immunol Res*. 2018; 2018: 6285813. doi: 10.1155/2018/6285813.
130. Itoh H, Sashihara T, Hosono A, Kaminogawa S, Uchida M. Interleukin–12 inhibits development of ectopic endometriotic tissues in peritoneal cavity via activation of NK cells in a murine endometriosis model. *Cytotechnology*. 2011; 63(2): 133–141. doi: 10.1007/s10616–010–9321–x.
131. Khan KN, Yamamoto K, Fujishita A, Muto H, Koshiba A, Kuroboshi H, et al. Differential levels of regulatory T cells and T–helper–17 cells in women with early and advanced endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Oct 1; 104 (10): 4715–4729. doi: 10.1210/jc.2019–00350.
132. Ahn SH, Edwards AK, Singh SS, Young SL, Lessey BA, Tayade C. IL–17A contributes to the pathogenesis of endometriosis by triggering proinflammatory

- cytokines and angiogenic growth factors. *J Immunol*. 2015 Sep 15; 195 (6): 2591–600. doi: 10.4049/jimmunol.1501138.
133. Gogacz M, Winkler I, Bojarska–Junak A, Tabarkiewicz J, Semczuk A, Rechberger T, et al. Increased percentage of Th17 cells in peritoneal fluid is associated with severity of endometriosis. *J Reprod Immunol*. 2016 Sep; 117: 39–44. doi: 10.1016/j.jri.2016.04.289.
134. Tanaka Y, Mori T, Ito F, Koshiha A, Takaoka O, Kataoka H, et al. Exacerbation of endometriosis due to regulatory T–cell dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Sep 1; 102 (9): 3206–3217. doi: 10.1210/jc.2017–00052.
135. Han SJ, Jung SY, Wu SP, Hawkins SM, Park MJ, Kyo S, et al. Estrogen receptor β modulates apoptosis complexes and the inflammasome to drive the pathogenesis of endometriosis. *Cell*. 2015 Nov 5; 163 (4): 960–74. doi: 10.1016/j.cell.2015.10.034.
136. Sipak–Szmigiel O, Wlodarski P, Ronin–Walknowska E, Niedzielski A, Karakiewicz B, Sluczanska–Glabowska S, et al. Serum and peritoneal fluid concentrations of soluble human leukocyte antigen, tumor necrosis factor alpha and interleukin 10 in patients with selected ovarian pathologies. *J Ovarian Res*. 2017 Apr 4; 10 (1): 25. doi: 10.1186/s13048–017–0320–9.
137. Burns KA, Thomas SY, Hamilton KJ, Young SL, Cook DN, Korach KS. Early endometriosis in females is directed by immune–mediated estrogen receptor α and IL–6 cross–talk. *Endocrinology*. 2018 Jan 1; 159 (1): 103–118. doi: 10.1210/en.2017–00562.
138. Rath M, Muller I, Kropf P, Closs EI, Munder M. Metabolism via arginase or nitric oxide synthase: two competing arginine pathways in macrophages. *Front Immunol*. 2014 Oct 27; 5: 532. doi: 10.3389/fimmu.2014.00532.
139. Монастырская ЕА, Лямина СВ, Малышев ИЮ. М1 и М2 фенотипы активированных макрофагов и их роль в иммунном ответе и патологии. *Патогенез*. 2008; 6 (4): 31–39.

140. Matteo M, Cicinelli E, Neri M, Carrubba R, Carpagnano FA, Romeo F, et al. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017 Nov; 218: 99–105. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.08.014.
141. Martinez FO, Sica A, Mantovani A, Locati M. Macrophage activation and polarization. *Front Biosci.* 2008 Jan 1; 13: 453–61. doi: 10.2741/2692.
142. Aligeti S, Kirma NB, Binkley PA, Schenken RS, Tekmal RR. Colony-stimulating factor-1 exerts direct effects on the proliferation and invasiveness of endometrial epithelial cells. *Fertil Steril.* 2011 Jun 30; 95 (8): 2464–6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.03.026.
143. Hogg C, Horne AW, Greaves E. Endometriosis-associated macrophages: origin, phenotype, and function. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Jan 23; 11: 7. doi: 10.3389/fendo.2020.00007.
144. Munoz-Garcia J, Cochonneau D, Teletchea S, Moranton E, Lanoe D, Brion R, et al. The twin cytokines interleukin-34 and CSF-1: masterful conductors of macrophage homeostasis. *Theranostics.* 2021 Jan 1; 11 (4): 1568-1593. doi: 10.7150/thno.50683.
145. Jensen JR, Witz CA, Schenken RS, Tekmal RR. A potential role for colony-stimulating factor 1 in the genesis of the early endometriotic lesion. *Fertil Steril.* 2010 Jan; 93 (1): 251-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.050.
146. Chambers SK. Role of CSF-1 in progression of epithelial ovarian cancer. *Future Oncol.* 2009 Nov; 5 (9): 1429–40. doi: 10.2217/fon.09.103.
147. Scholl SM, Lidereau R, de la Rochefordiere A, Le-Nir CC, Mosseri V, Nogues C, et al. Circulating levels of the macrophage colony stimulating factor CSF-1 in primary and metastatic breast cancer patients. A pilot study. *Breast Cancer Res Treat.* 1996; 39 (3): 275–83. doi: 10.1007/BF01806155.
148. Miller JE, Monsanto SP, Ahn SH, Khalaj K, Fazleabas AT, Young SL, et al. Interleukin-33 modulates inflammation in endometriosis. *Sci Rep.* 2017 Dec 20; 7 (1): 17903. doi: 10.1038/s41598-017-18224-x.
149. Chen Y, Wang K, Xu Y, Guo P, Hong B, Cao Y, et al. Alteration of myeloid-derived suppressor cells, chronic inflammatory cytokines, and exosomal miRNA.

- Contribute to the Peritoneal Immune Disorder of Patients With Endometriosis. *Reprod Sci.* 2019 Aug; 26 (8): 1130–1138. doi: 10.1177/1933719118808923.
150. Ruiz A, Ruiz L, Colon–Caraballo M, Torres–Collazo BJ, Monteiro JB, Bayona M, et al. Pharmacological blockage of the CXCR4–CXCL12 axis in endometriosis leads to contrasting effects in proliferation, migration, and invasion. *Biol Reprod.* 2018 Jan 1; 98 (1): 4–14. doi: 10.1093/biolre/iox152.
151. Ouyang Z, Sun JP, Tian XL, Chen MX, Zhai JJ. The expressions and the roles of SDF–1/CXCR–4 and SDF–1/CXCR–4 in human endometriosis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2018 Jun 19; 98 (23): 1854–1858. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376–2491.2018.23.010.
152. Качалина ТС, Стронгин ЛГ, Семерикова МВ, Андосова ЛД. Окислительный стресс при наружном генитальном эндометриозе в сочетании с гипотиреозом. *Медицинский альманах.* 2010; 3: 114–117.
153. Montoya–Estrada A, Coria–García CF, Cruz–Orozco OP, Aguayo–Gonzalez P, Torres–Ramos YD, Flores–Herrera H, et al. Increased systemic and peritoneal oxidative stress biomarkers in endometriosis are not related to retrograde menstruation. *Redox Rep.* 2019 Dec; 24 (1): 51–55. doi: 10.1080/13510002.2019.1632603.
154. Smolarz B, Szylo K, Romanowicz H. Endometriosis: epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature). *Int J Mol Sci.* 2021 Sep 29; 22 (19): 10554. doi: 10.3390/ijms221910554.
155. Matalliotakis IM, Goumenou AG, Koumantakis GE, Neonaki MA, Koumantakis EE, Dionyssopoulou E, et al. Serum concentrations of growth factors in women with and without endometriosis: the action of anti–endometriosis medicines. *Int Immunopharmacol.* 2003 Jan; 3(1): 81–9. doi: 10.1016/s1567–5769(02)00216–3.
156. Байрамова НН, Протасова АЭ, Раскин ГА, Вандеева ЕН, Кузьмина НС, Ярмолинская МИ, и др. Эндометриоидная пограничная опухоль яичника на фоне эндометриоза. *Акушерство и гинекология.* 2018; 2: 140–4. doi: 10.18565/aig.2018.2.140–144.

157. Шамаракова МВ, Адамян ЛВ, Асатурова АВ, Ежова ЛС, Зайцев НВ, Юрова МВ, и др. Серомуцинозные опухоли яичников и эндометриоз у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2018; 7: 84–91. doi: 10.18565/aig.2018.7.84–91.
158. Pellegrini C, Gori I, Achtari C, Hornung D, Chardonnens E, Wunder D, et al. The expression of estrogen receptors as well as GREB1, c-MYC, and cyclin D1, estrogen-regulated genes implicated in proliferation, is increased in peritoneal endometriosis. *Fertil Steril*. 2012 Nov; 98 (5): 1200–8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.056.
159. Wiweko B, Muna N, Gunawarti DP, Nasution RU, Zesario A. High bax-bcl-2 ratio expression on granulosa cells from endometriosis patients. *Adv. Sci. Lett*. 2017; 23 (7): 6720–6722. doi:10.1166/asl.2017.9380.
160. Goumenou A, Panayiotides I, Matalliotakis I, Vlachonikolis I, Tzardi M, Koumantakis E. Bcl-2 and Bax expression in human endometriotic and adenomyotic tissues. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001 Dec 1; 99 (2): 256–60. doi: 10.1016/s0301-2115(01)00381-5.
161. Delahanty RJ, Xiang YB, Spurdle A, Beeghly-Fadiel A, Long J, Thompson D, et al. Polymorphisms in inflammation pathway genes and endometrial cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013 Feb; 22 (2): 216–23. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0903.
162. Дубровина СО, Берлим ЮД, Мажугин ВЮ, Красильникова ЛВ, Арешян КА, Гимбут ВС, и др. Сравнительная характеристика эутопических и эктопических эндометриальных клеток у пациентов с эндометриомами яичников. *Гинекология*. 2016; 18 (4): 77–80.
163. Сахаутдинова ИВ, Мустафина ГТ, Хабибуллина РН, Яркина ЕИ. Современные методы диагностики и лечения эндометриоза яичников. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2015; 10 (1): 113–117.
164. Ulrich U, Buchweitz O, Greb R, Keckstein J, I von Leffern, Oppelt P, et al. National German guideline (S2K). Guideline for diagnosis and treatment of

- endometriosis, AWMF Registry No 015–045. *Geburtsh Frauenheilk.* 2014; 74: 1104–1118. doi:10.1055/s–0034–1383187.
165. Барто РА, Чечнева МА. Ультразвуковая диагностика ретроцервикального эндометриоза. *Альманах клинической медицины.* 2015; 37: 93–99.
166. Тарламазян АВ, Столярова УВ. Вопросы этиологии, патогенеза, классификации, диагностики и лечения ретроцервикального эндометриоза. *Саратовский научно–медицинский журнал.* 2016; 12 (2): 138–144.
167. Макаров ИО, Овсянникова ТВ, Шеманаева ТВ, Боровкова ЕИ, Куликов ИА, Гуриев ТД. 3D УЗИ в норме и при изменениях шейки матки. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2013; 7 (2): 23–26.
168. Новикова ЕИ, Баринов СВ, Мозговой СИ, Василенко ЛН. Новые подходы к диагностике генитального эндометриоза. *Омский научный вестник.* 2012; 1 (108): 46–48.
169. Krentel H, Cezar C, Becker S, Di Spiezio Sardo A, Tanos V, Wallwiener M, et al. From clinical symptoms to MR imaging: diagnostic steps in adenomyosis. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 1514029. doi: 10.1155/2017/1514029.
170. Поздняков СА, Абдуллаев РЯ, Грищенко ОВ, Бобрицкая ВВ. Трансвагинальная эхография в диагностике аденомиоза и цервикального эндометриоза. *Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия «Медицина».* 2006; 12 (720): 123–127.
171. Puente JM, Fabris A, Patel J, Patel A, Cerrillo M, Requena A, et al. Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016 Sep 20; 14 (1): 60. doi: 10.1186/s12958–016–0185–6.
172. Wee–Stekly W–W, Kew CCY, Chern BSM. Endometriosis: a review of the diagnosis and pain management. *Gynecol Minim Invasive Ther.* 2015; 4 (4): 106–109. doi: 10. 1016/j. gmit. 2015.
173. Berger J, Henneman O, Rhemrev J, Smeets M, Jansen FW. MRI–ultrasound fusion imaging for diagnosis of deep infiltrating endometriosis – a critical

- appraisal. *Ultrasound Int Open*. 2018 Sep; 4 (3): 85–90. doi: 10.1055/a-0647-1575.
174. Zhang Y, Xiao X, Xu F, Lin Q, Xu J, Du B. Evaluation of uterosacral ligament involvement in deep endometriosis by transvaginal ultrasonography. *Front Pharmacol*. 2019 Apr 11; 10: 374. doi: 10.3389/fphar.2019.00374.
175. Li JJ, Chung JPW, Wang S, Li TC, Duan H. The investigation and management of adenomyosis in women who wish to improve or preserve fertility. *Biomed Res Int*. 2018 Mar 15; 2018: 6832685. doi: 10.1155/2018/6832685.
176. Дубасова ИШ. Эндометриоз как частая патология в гинекологии. *Вестник КазНМУ*. 2013; 3 (2):13–14.
177. Андреева ЕН, Гаврилова ЕФ. Генитальный эндометриоз: пути решения проблемы в XXI веке. *Вестник репродуктивного здоровья*. 2011; 2: 3–10.
178. Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *F1000Res*. 2019 Apr 23; 8: F1000 Faculty Rev-529. doi: 10.12688/f1000research.14817.1.
179. Коновалова ОГ, Размахнин ЕВ, Анохина МА, Солопова МС, Троицкая НИ. Применение лапароскопии в диагностике маточно–перитонеального рефлюкса. *Acta Biomedica Scientifica*. 2010; 5: 69–71.
180. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Donnez J. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril*. 2012 Sep; 98 (3): 564–71. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.07.1061.
181. Hwang H, Chung YJ, Lee SR, Park HT, Song JY, Kim H, et al. Clinical evaluation and management of endometriosis: guideline for Korean patients from Korean Society of Endometriosis. *Obstet Gynecol Sci*. 2018 Sep; 61 (5): 553–564. doi: 10.5468/ogs.2018.61.5.553.
182. Доброхотова ЮЭ, Грудкин АА. Диагностические и лечебные аспекты при эндометриозе у пациенток с хронической тазовой болью. *Лечебное дело*. 2012; 2: 75–80.
183. Кира ЕФ, Ермолинский ИИ, Мелько АИ. Эндометриозная болезнь. Современные принципы лечения. *Гинекология*. 2004; 05: 231–237.

184. Namavar Jahromi B, Farrokhnia F, Tanideh N, Vijayananda Kumar P, Parsanezhad ME, Alaei S. Comparing the effects of Glycyrrhiza glabra root extract, a cyclooxygenase-2 inhibitor (Celecoxib) and a gonadotropin-releasing hormone analog (Diphereline) in a rat model of endometriosis. *Int J Fertil Steril*. 2019 Apr; 13 (1): 45–50. doi: 10.22074/ijfs.2019.5446.
185. Нестеровская ИВ, Осипова АА. Неконтрацептивные эффекты гормональных контрацептивов. Часть 1. Дисменорея, эндометриоз, дисфункциональные маточные кровотечения. *Оржин. Акушерство, гинекология и репродукция*. 2008; 6: 11–14.
186. Орлова СА, Балан ВЕ, Левкович Е.А. Современные тенденции медикаментозного лечения эндометриоза. *Медицинский совет*. 2015; 20: 28–33.
187. Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Res*. 2019 Mar 13; 8: F1000 Faculty Rev–283. doi: 10.12688/f1000research.17242.1.
188. Сахаутдинова ИВ, Хабибуллина РН. Оценка эффективности восстановления репродуктивной функции у женщин с эндометриоидными кистами яичников на фоне применения диеногеста. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2016; 18 (7): 29–34.
189. Геркулов ДА. Место гормональной терапии в преодолении бесплодия, ассоциированного с тяжелыми формами эндометриоза. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015; 64 (5): 32–35.
190. Cezar TC, Schweppe KW, Pletzer KR, Becker S, Krentel H, Torres-De La Roche LA, et al. The cost-effective, but forgotten, medical endometriosis therapy: a prospective, quasi-randomized study on progestin therapy. *Facts Views Vis Obgyn*. 2018 Dec; 10 (4): 181–190.
191. Татарчук ТФ, Захаренко НФ, Тутченко ТН. Новые подходы к проблемным вопросам лечения генитального эндометриоза. *Репродуктивная эндокринология*. 2013; 3 (11): 36–45.

192. Феськов ВО. Сучасні підходи до лікування безпліддя у жінок, хворих на ендометріоз яєчників, з використанням екстракорпорального запліднення. *ScienceRise: Medical Science*. 2017; 7 (15): 39–43. doi: 10.15587/2519–4798.2017.107739.
193. Chowdhury I, Banerjee S, Driss A, Xu W, Mehrabi S, Nezhat C, et al. Curcumin attenuates proangiogenic and proinflammatory factors in human eutopic endometrial stromal cells through the NF- κ B signaling pathway. *J Cell Physiol*. 2019 May; 234 (5): 6298–6312. doi: 10.1002/jcp.27360.
194. Адамян ЛВ, Логинова ОН, Сонова ММ. Оптимизация лечения наружного генитального эндометриоза с использованием антиоксидантных средств. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2012; 4: 22–28.
195. Шубина АН, Киселев АВ, Егорова АА, Баранов ВС. На пути к генной терапии эндометриоза. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012; 61 (3): 148–158.
196. Zheng R, Zeng D, Wan T–T, Guo W–B, Guo Y, Liu M–J. Predisposing factors for predicting the therapeutic response of adenomyosis after uterine artery embolization: serum CA125 levels and accompanying endometriosis. *Diagn Interv Radiol* 2018; 24: 364– 371. doi: 10.5152/ dir.2018.17479.
197. Макухина ТБ, Поморцев АВ. Эхографические особенности внутреннего эндометриоза тела матки у пациенток после селективной эмболизации маточных артерий. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2010; 6: 90–95.
198. Ueki M, Tsurunaga T, Ushiroyama T, Ueda M. Macrophage activation factors and cytokines in peritoneal fluid from patients with endometriosis. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol*. 1994 Dec; 20 (4): 427–31. doi: 10.1111/j.1447-0756.1994.tb00492.x.
199. Xiaocui L, Wei H, Yunlang C, Zhenzhen Z, Min A. CSF-1-induced DC-SIGN⁺ macrophages are present in the ovarian endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2022 Mar 8; 20 (1): 48. doi: 10.1186/s12958-022-00901-w.

200. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: visual analog scale for pain (VAS pain), numeric rating scale for pain (NRS pain), mcgill pain questionnaire (MPQ), short-form mcgill pain questionnaire (SF-MPQ), chronic pain grade scale (CPGS), short form-36 bodily pain scale (SF-36 BPS), and measure of intermittent and constant osteoarthritis pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov; 63 Suppl 11: 240–52. doi: 10.1002/acr.20543.
201. Овакимян АС, Адамян ЛВ, Коган ЕА, Козаченко ИФ, Чернов ДН, Арсланян КН. Болевой синдром при эндометриозе: клинико-морфологические и молекулярные механизмы. *Проблемы репродукции*. 2015; 21 (6): 39–46.
202. Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні: наказ МОЗ України № 417 від 15.07.2011. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0417282-11#Text>.
203. Паньків ВІ. Ожирение. *Международный эндокринологический журнал*. 2013; 5 (53): 150–156.
204. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при аномальних маткових кровотечах: наказ МОЗ України від 13.04.2016 № 353. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0353282-16#Text>.
205. Сенчук АЯ, Венцовский БМ, Чермак ИИ. Руководство по практическим навыкам в гинекологии и акушерстве. 2-е изд., испр. и доп. Киев: ООО «Интермед»; 2012. 466с.
206. Буланов НМ. Ультразвуковая гинекология: курс лекций в трех томах. Москва: ООО «Издательский дом Видар-М»; 2011. 1. 290с.
207. Смит НЧ, Смит ЭПМ. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии понятным языком. Москва: Практическая медицина; 2010. 304с.
208. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies,

- mullerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril*. 1988 Jun; 49 (6): 944–55. doi: 10.1016/s0015–0282(16)59942–7.
209. Захаров ИС, Ушакова ГА, Демьянова ТН, Болотова СН, Фетищева ЛЕ, Петрич ЛН, и др. Спаечная болезнь органов малого таза: современные возможности профилактики. *Consilium Medicum*. 2016;18 (6): 71–73.
210. Yelins'ka AM, Akimov OYe, Kostenko VO. Role of AP–1 transcriptional factor in development of oxidative and nitrosative stress in periodontal tissues during systemic inflammatory response. *Ukr. Biochem. J*. 2019; 91 (1): 80–85. doi: 10.15407/ubj91.01.080.
211. Akimov OY, Kostenko VO. Role of NF–κB transcriptional factor activation during chronic fluoride intoxication in development of oxidative–nitrosative stress in rat's gastric mucosa. *J Trace Elem Med Biol*. 2020 Apr 19; 61: 126535. doi: 10.1016/j.jtemb.2020.126535.
212. Akimov OY, Kostenko VO. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride. *Ukr Biochem J*. 2016 Nov–Dec; 88 (6): 70–5. doi: 10.15407/ubj88.06.070.
213. Всемирная организация здравоохранения. Женщины и здоровье. Всемирная организация здравоохранения. 2018. World Health Organization. Доступно: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/women-s-health>
214. Сулаева ОН, Белемец НИ. Половые особенности регуляции жировой ткани. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2017; 4 (60): 11–19. doi: 10.24026/1818–1384.4(60).2017.118729.
215. Pacheco KG, Fortes de Oliveira MR. The prevalence of ovarian varices in patients with endometriosis. *Ann Vasc Surg*. 2016 Jul; 34: 135–43. doi: 10.1016/j.avsg.2015.12.027.
216. Falcone T, Flyckt R. Clinical management of endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2018 Mar; 131 (3): 557–571. doi: 10.1097/AOG.0000000000002469.
217. Карахалис ЛЮ, Майорова А–МВ, Климова СВ, Пенжоян ГА. Сравнительный анализ менструальной функции пациенток с эндометриозом и девушек, рожденных от матерей с эндометриозом. В: Айламазян ЭК,

- редактор. Материалы 8-го Международного научного конгресса «Оперативная гинекология – новые технологии»; 2016 Октяб 20–22; Санкт–Петербург. Санкт–Петербург: ООО «Издательство Н–Л»; 2016, с. 48–49.
218. Ярмолинская МИ, Денисова ВМ. Значение генитального эндометриоза в патогенезе бесплодия. Журнал акушерства и женских болезней. 2013; 62 (6): 67–77.
219. Алехина АГ, Блесманович АЕ, Петров ЮА. Бесплодие при эндометриозной болезни. Современные проблемы науки и образования. 2018; 4: 187–187.
220. Українець РВ, Корнева ЮС. Перитонеальні макрофаги–ключове звено в становленні, прогресивуванні і підтриманні ендометриозних гетеротопій і розвитку ендометриоз–асоційованого бесплодя (огляд літератури). *Problemy Reproduktsii*. 2019; 25 (3): 51–56. doi: 10.17116/repro20192503151.
221. Prins JR, Marissen LM, Scherjon SA, Hoek A, Cantineau AEP. Is there an immune modulating role for follicular fluid in endometriosis? A narrative review. *Reproduction*. 2020 Jan; 159 (1): 45–54. doi: 10.1530/REP–19–0050.
222. Громова АМ, Громова ОЛ, Кетова ОМ. Роль ультразвукових параметрів при виборі репродуктивно–пластичних операцій при лейоміомах матки. Вісник проблем біології і медицини. 2014; 3 (2): 260–262.
223. Glantz SA. *Primer of biostatistics*. 4th ed. San Francisco, CA: McGraw Hill, Health Professions Division; 1997. 473p.
224. Suschek CV, Schnorr O, Kolb-Bachofen V. The role of iNOS in chronic inflammatory processes in vivo: is it damage-promoting, protective, or active at all? *Curr Mol Med*. 2004 Nov; 4 (7): 763–75. doi: 10.2174/1566524043359908.
225. Kielbik M, Szulc–Kielbik I, Klink M. The potential role of iNOS in ovarian cancer progression and chemoresistance. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 9; 20 (7): 1751. doi: 10.3390/ijms20071751.

226. Yu J, Chen LH, Zhang B, Zheng QM. The modulation of endometriosis by lncRNA MALAT1 via NF- κ B/iNOS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 May; 23 (10): 4073–4080. doi: 10.26355/eurrev_201905_17908.
227. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022 Feb 26; 2022 (2): hoac009. doi: 10.1093/hropen/hoac009.
228. Shafrir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Aug; 51: 1-15. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001.
229. Meng X, Li Y, Li Q, Yang J, An M, Fu X, et al. Involvement of bradykinin and bradykinin B1 receptor in patients with endometriosis. *Exp Ther Med*. 2021 Nov; 22 (5): 1240. doi: 10.3892/etm.2021.10675.
230. Czyzyk A, Podfigurna A, Szeliga A, Meczekalski B. Update on endometriosis pathogenesis. *Minerva Ginecol*. 2017 Oct; 69 (5): 447-461. doi: 10.23736/S0026-4784.17.04048-5.
231. Capobianco A, Rovere-Querini P. Endometriosis, a disease of the macrophage. *Front Immunol*. 2013 Jan 28; 4: 9. doi: 10.3389/fimmu.2013.00009.
232. Guo M, Bafligil C, Tapmeier T, Hubbard C, Manek S, Shang C, et al. Mass cytometry analysis reveals a distinct immune environment in peritoneal fluid in endometriosis: a characterisation study. *BMC Med*. 2020 Jan 7; 18 (1): 3. doi: 10.1186/s12916-019-1470-y.
233. Weber ML, Germeyer A. Endometriose und Klimakterisches Syndrom [Endometriosis and Menopause]. *Ther Umsch*. 2021; 78 (8): 441-446. German. doi: 10.1024/0040-5930/a001295.
234. Reis FM, Coutinho LM, Vannuccini S, Luisi S, Petraglia F. Is stress a cause or a consequence of endometriosis? *Reprod Sci*. 2020 Jan; 27 (1): 39-45. doi: 10.1007/s43032-019-00053-0.

235. Daliri K, Tabei SM, Amini A, Derakhshankhah H. Are ABO and Rh blood groups new genetic risk factors for endometriosis? *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Nov; 288 (5): 961-3. doi: 10.1007/s00404-013-2844-6.
236. Demir B, Dilbaz B, Zahran M. ABO and Rh blood groups distribution in patients with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2010 Feb; 281 (2): 373-4. doi: 10.1007/s00404-009-1129-6.
237. Borghese B, Chartier M, Souza C, Santulli P, Lafay-Pillet MC, de Ziegler D, et al. ABO and Rhesus blood groups and risk of endometriosis in a French Caucasian population of 633 patients living in the same geographic area. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 618964. doi: 10.1155/2014/618964.
238. Malekzadeh F, Moini A, Amirchaghmaghi E, Daliri L, Akhoond MR, Talebi M, et al. The association between ABO and Rh blood groups and risk of endometriosis in Iranian women. *Int J Fertil Steril*. 2018 Jun; 12 (3): 213–217. doi: 10.22074/ijfs.2018.5435.
239. Zanetta GM, Webb MJ, Li H, Keeney GL. Hyperestrogenism: a relevant risk factor for the development of cancer from endometriosis. *Gynecol Oncol*. 2000 Oct; 79 (1): 18-22. doi: 10.1006/gyno.2000.5905.
240. Зотов СВ, Мотырева ПЮ, Волчек АВ, Лихачева ВВ, Азарова ОВ, Айзикович БИ. Анализ распространённости экстрагенитальной патологии у инфертильных женщин с наружным генитальным эндометриозом. *Acta Biomedica Scientifica*. 2022; 7 (2): 24-33. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.3.
241. Оразов МР, Духин АО, Шкрели И, Бикмаева ЯР. Структура соматической патологии женщин с рецидивирующим овариальным эндометриозом. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2016; (Спецвыпуск): 122-123.
242. Игенбаева ЕВ, Узлова ТВ, Куренков ЕЛ. Медико-социальный портрет пациенток с эндометриозом. *Человек. Спорт. Медицина*. 2016; 16 (3): 13-18. doi: 10.14529/hsm160302.
243. Paulson JD, Delgado M. The relationship between interstitial cystitis and endometriosis in patients with chronic pelvic pain. *JSLs*. 2007 Apr–Jun; 11 (2): 175–81.

244. Choi EJ, Cho SB, Lee SR, Lim YM, Jeong K, Moon HS, et al. Comorbidity of gynecological and non-gynecological diseases with adenomyosis and endometriosis. *Obstet Gynecol Sci.* 2017 Nov; 60 (6): 579-586. doi: 10.5468/ogs.2017.60.6.579.
245. Оразов МР, Чайка АВ, Носенко ЕН. Новые возможности в терапии метроррагий, вызванных аденомиозом. *Трудный пациент.* 2013; 11 (11): 39-42.
246. Treloar SA, Bell TA, Nagle CM, Purdie DM, Green AC. Early menstrual characteristics associated with subsequent diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Jun; 202 (6): 534.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2009.10.857.
247. Оразов МР. Особенности эндокринного баланса у женщин с болевым синдромом аденомиоза. *Трудный пациент.* 2014; 12 (8-9): 10-13.
248. Ефанова НА, Михельсон АФ, Лебедеенко ЕЮ, Заика ВГ, Феоктистова ТЕ, Ефанов СЮ, и др. Современные аспекты патогенеза основных клинических проявлений и перспектив терапии эндометриоза. *Таврический медико-биологический вестник.* 2018; 21 (3): 180-185.
249. Оразов МР, Демяшкин ГА, Хамошина МБ, Закирова ЯР, Жарков НВ, Батов МА. Патогенез тазовой боли при наружном генитальном эндометриозе: варианты лечения. *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения.* 2017; 3 (17): 117-125. doi: 10.24411/2303-9698-2017-00044
250. Shum LK, Bedaiwy MA, Allaire C, Williams C, Noga H, Albert A, et al. Deep dyspareunia and sexual quality of life in women with endometriosis. *Sex Med.* 2018 Sep; 6 (3): 224-233. doi: 10.1016/j.esxm.2018.04.006.
251. Peng B, Alotaibi FT, Sediqi S, Bedaiwy MA, Yong PJ. Role of interleukin-1 β in nerve growth factor expression, neurogenesis and deep dyspareunia in endometriosis. *Hum Reprod.* 2020 Apr 28; 35 (4): 901-912. doi: 10.1093/humrep/deaa017.
252. Hill CJ, Fakhreldin M, Maclean A, Dobson L, Nancarrow L, Bradfield A, et al. Endometriosis and the fallopian tubes: theories of origin and clinical implications. *J Clin Med.* 2020 Jun 18; 9 (6): 1905. doi: 10.3390/jcm9061905.

253. Singh S, Soliman AM, Rahal Y, Robert C, Defoy I, Nisbet P, et al. Prevalence, symptomatic burden, and diagnosis of endometriosis in Canada: Cross-Sectional Survey of 30 000 Women. *J Obstet Gynaecol Can.* 2020 Jul; 42 (7): 829-838. doi: 10.1016/j.jogc.2019.10.038.
254. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017 Jun; 96 (6): 659-667. doi: 10.1111/aogs.13082.
255. Качалина ТС, Зиновьев АН, Зяблова МЕ. Рецидивы эндометриоидных кист: факторы риска и профилактика. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2016; 1(14): 6-10.
256. Gupta D, Hull ML, Fraser I, Miller L, Bossuyt PM, Johnson N, et al. Endometrial biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Apr 20; 4 (4): CD012165. doi: 10.1002/14651858.CD012165.
257. Acar S, Millar E, Mitkova M, Mitkov V. Value of ultrasound shear wave elastography in the diagnosis of adenomyosis. *Ultrasound.* 2016 Nov; 24 (4): 205-213. doi: 10.1177/1742271X16673677.
258. Guerriero S, Saba L, Ajossa S, Peddes C, Angiolucci M, Perniciano M, et al. Three-dimensional ultrasonography in the diagnosis of deep endometriosis. *Hum Reprod.* 2014 Jun; 29 (6): 1189-98. doi: 10.1093/humrep/deu054.
259. Цвелев ЮВ, Беженарь ВФ, Повзун СА, Фридман ДБ. Клиническая диагностика аденомиоза. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2005; LIV (3): 91-98.
260. Eisenberg VH, Arbib N, Schiff E, Goldenberg M, Seidman DS, Soriano D. Sonographic signs of adenomyosis are prevalent in women undergoing surgery for endometriosis and may suggest a higher risk of infertility. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 8967803. doi: 10.1155/2017/8967803.
261. Сахаутдинова ИВ, Хабибуллина РН. Оценка овариального резерва при эндометриоидных кистах яичников у женщин с нереализованной репродуктивной функцией. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс».* 2017; 19 (5): 32-37.

262. Гериева М.М. Эндометриодные кисты яичников (обзор). Вестник хирургии Казахстана. 2012; 2 (30): 91-92.
263. Muyldermans M, Cornillie FJ, Koninckx PR. CA125 and endometriosis. *Hum Reprod Update*. 1995 Mar; 1 (2): 173-87. doi: 10.1093/humupd/1.2.173.
264. Zapardiel I, Gorostidi M, Ravaggi A, Allende MT, Silveira M, Abehsera D, et al. Utility serum marker HE4 for the differential diagnosis between endometriosis and adnexal malignancy. *Int J Gynecol Cancer*. 2016 Jan; 26 (1): 52-5. doi: 10.1097/IGC.0000000000000579.
265. Exacoustos C, De Felice G, Pizzo A, Morosetti G, Lazzeri L, Centini G, et al. Isolated ovarian endometrioma: a history between myth and reality. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018 Jul-Aug; 25 (5): 884-891. doi: 10.1016/j.jmig.2017.12.026.
266. Борисова АВ, Козаченко АВ, Франкевич ВЕ, Чаговец ВВ, Кононихин АС, Стародубцева НЛ, и др. Факторы риска развития рецидива наружного генитального эндометриоза после оперативного лечения: проспективное когортное исследование. *Медицинский совет*. 2018; 7: 32-38. doi: 10.21518/2079-701X-2018-7-32-38.
267. Signorile PG, Cassano M, Viceconte R, Spyrou M, Marcattilj V, Baldi A. Endometriosis: a retrospective analysis on diagnostic data in a cohort of 4,401 patients. *In vivo*. 2022 Jan–Feb; 36 (1): 430–438. doi: 10.21873/invivo.12721.
268. Shim JY, Laufer MR. Adolescent endometriosis: an update. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2020 Apr; 33 (2): 112–119. doi: 10.1016/j.jpag.2019.11.011.
269. de Campos GY, Oliveira RA, Oliveira–Brito PKM, Roque–Barreira MC, da Silva TA. Pro–inflammatory response ensured by LPS and Pam3CSK4 in RAW 264.7 cells did not improve a fungistatic effect on *Cryptococcus gattii* infection. *PeerJ*. 2020 Nov 25; 8: 10295. doi: 10.7717/peerj.10295.
270. Lagana AS, Garzon S, Gotte M, Vigano P, Franchi M, Ghezzi F, et al. The pathogenesis of endometriosis: molecular and cell biology insights. *Int J Mol Sci*. 2019 Nov 10;20(22):5615. doi: 10.3390/ijms20225615.

271. Riccio LDGC, Santulli P, Marcellin L, Abrao MS, Batteux F, Chapron C. Immunology of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Jul; 50: 39-49. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.010.
272. Takebayashi A, Kimura F, Kishi Y, Ishida M, Takahashi A, Yamanaka A, et al. Subpopulations of macrophages within eutopic endometrium of endometriosis patients. *Am J Reprod Immunol.* 2015 Mar; 73 (3): 221-31. doi: 10.1111/aji.12331.
273. Wu MY, Chao KH, Yang JH, Lee TH, Yang YS, Ho HN. Nitric oxide synthesis is increased in the endometrial tissue of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2003 Dec; 18 (12): 2668-71. doi: 10.1093/humrep/deg484.
274. Ma Y, Song X, Ma T, Li Y, Bai H, Zhang Z, et al. Aminoguanidine inhibits IL-1 β -induced protein expression of iNOS and COX-2 by blocking the NF- κ B signaling pathway in rat articular chondrocytes. *Exp Ther Med.* 2020 Sep; 20 (3): 2623-2630. doi: 10.3892/etm.2020.9021.
275. Kroncke KD, Fehsel K, Kolb-Bachofen V. Inducible nitric oxide synthase in human diseases. *Clin Exp Immunol.* 1998 Aug; 113 (2): 147-56. doi: 10.1046/j.1365-2249.1998.00648.x.
276. Krol M, Kepinska M. Human nitric oxide synthase - its functions, polymorphisms, and inhibitors in the context of inflammation, diabetes and cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 23; 22 (1): 56. doi: 10.3390/ijms22010056.
277. Miller JE, Ahn SH, Marks RM, Monsanto SP, Fazleabas AT, Koti M, et al. IL-17A modulates peritoneal macrophage recruitment and M2 polarization in endometriosis. *Front Immunol.* 2020 Feb 14; 11: 108. doi: 10.3389/fimmu.2020.00108.
278. Li Q, Yuan M, Jiao X, Huang Y, Li J, Li D, et al. M1 Macrophage-derived nanovesicles repolarize M2 macrophages for inhibiting the development of endometriosis. *Front Immunol.* 2021 Jul 20; 12: 707784. doi: 10.3389/fimmu.2021.707784.

279. Yeo SG, Won YS, Lee HY, Kim YI, Lee JW, Park DC. Increased expression of pattern recognition receptors and nitric oxide synthase in patients with endometriosis. *Int J Med Sci.* 2013 Jul 30; 10 (9): 1199-208. doi: 10.7150/ijms.5169.
280. Osborn BH, Haney AF, Misukonis MA, Weinberg JB. Inducible nitric oxide synthase expression by peritoneal macrophages in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril.* 2002 Jan; 77 (1): 46-51. doi: 10.1016/s0015-0282(01)02940-5.
281. Hudson QJ, Ashjaei K, Perricos A, Kuessel L, Husslein H, Wenzl R, et al. Endometriosis patients show an increased M2 response in the peritoneal CD14^{low}/CD68^{low} macrophage subpopulation coupled with an increase in the T-helper 2 and T-regulatory cells. *Reprod Sci.* 2020 Oct; 27 (10): 1920–1931. doi: 10.1007/s43032-020-00211-9.
282. Haslinda Yu, Sa'adi A, Hendaro H, Hoesin F. M1 M2 macrophage expression in menstrual blood flakes of women with endometriosis. *Majalah Obstetri & Ginekologi.* 2016; 24 (2): 64–69. doi: 10.20473/mog.V24I22016.64–69.
283. Weinberg JB, Haney AF, Xu FJ, Ramakrishnan S. Peritoneal fluid and plasma levels of human macrophage colony-stimulating factor in relation to peritoneal fluid macrophage content. *Blood.* 1991 Jul 15; 78 (2): 513-6.
284. Fukaya T, Sugawara J, Yoshida H, Yajima A. The role of macrophage colony stimulating factor in the peritoneal fluid in infertile patients with endometriosis. *Tohoku J Exp Med.* 1994 Mar; 172 (3): 221–6. doi: 10.1620/tjem.172.221.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Орлова ЮА. До питання патогенезу деяких прозапальних та імунологічних ланок ендометріїдної хвороби (огляд літератури). Вісник проблем біології і медицини. 2019; 4 (1): 38–43.
2. Орлова ЮА, Мартиненко ВБ. Ендометріоз як глобальна багаторівнева проблема, ретроспективна характеристика хворих. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020; 20(2): 63–69.
3. Орлова ЮА. Порівняльна характеристика (випадок–контроль) жінок з та без ендометріїдної хвороби. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021; 21(3): 93–99.
4. Орлова ЮА, Громова АМ, Акімов ОЄ, Кетова ОМ. Роль типу поляризації макрофагів у патогенезі ендометріїдної хвороби. Запорозький медичний журнал. 2021; 23(5): 644–650. (Web of science).
5. Orlova YA, Hromova AM, Kaidashev IP, Shlykova OA, Izmailova OV, Martynenko VB. Pathogenetic role of macrophage colony–stimulating factor (csf–1) in predicting endometrioid disease. Wiadomosci lekarskie. 2021; 74(8): 1939–1944. (Scopus).
6. Орлова ЮА, Громова АМ, Шликова ОА. Динамічне визначення макрофагального колонієстимулюючого фактору (CSF–1) при ендометріїдній хворобі у менструальній крові на дооперативному етапі та після послідуєчого консервативного лікування. Вісник проблем біології і медицини. 2021; 4 (162): 155–158.
7. Орлова ЮА. Ретроспективна оцінка деяких клінічних, діагностичних та лікувальних особливостей зовнішнього генітального ендометріозу. Матеріали Всеукраїнської науково–практичної конференції молодих учених: «Медична наука в практику охорони здоров'я»: тези доповідей; 2019; 22 листопада; Полтава. Полтава; 2019. с.35.

8. Орлова ЮА. Характеристика менструальної функції жінок при ендометріоїдній хворобі. Матеріали Всеукраїнської науково–практичної конференції «Медична наука в практику охорони здоров'я»: тези доповідей; 2020; 27 листопада; Полтава. Полтава; 2020. с.23.
9. Орлова ЮА, Громова АМ, Шликова ОА. Рівень макрофагального колонієстимулюючого фактору росту (CSF–1) в менструальній крові у жінок з ендометріоїдною хворобою, можливості неінвазивної діагностики. Проблеми екології та медицини. Матеріали Всеукраїнської міждисциплінарній науково–практичній конференції з міжнародною участю «УМСА–століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100–річчя від заснування УМСА)» : тези доповідей; 2021; 9 жовтня; Полтава. Полтава; 2021. 25(3–4)(додаток). с. 38.
10. Орлова ЮА. Оцінка больового синдрому при ендометріоїдній хворобі. Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених: тези доповідей; 2021; 12–14 квітня; Тернопіль. Тернопіль, Укрмедкнига; 2021.с. 105.

ДОДАТОК Б**ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Всеукраїнська науково–практична конференція молодих учених: «Медична наука у практику охорони здоров'я» (22 листопада 2019 року, Полтава).
2. Всеукраїнська науково–практична конференція з міжнародною участю, присвячена Міжнародному дню передчасно народженої дитини «Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича–Амбодика» 29–30 листопада 2019 року, Полтава).
3. Всеукраїнська науково–практична конференція молодих учених: «Медична наука у практику охорони здоров'я» (27 листопада 2020 року, Полтава).
4. Всеукраїнська науково–практична онлайн конференція з міжнародною участю: II Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича–Амбодика присвячена 100–річчю УМСА: «Перинатальна допомога в умовах реформування системи охорони здоров'я України: проблеми і перспективи» (27–28 листопада 2020 року, Полтава).
5. Всеукраїнська науково–практична конференція молодих учених: «Медична наука–2021» (3 грудня 2021 року, Полтава).
6. Науково–практична онлайн конференція з міжнародною участю: III Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича–Амбодика: «Нові стратегії та підходи до організації медичної допомоги вагітним, роділлям, породіллям та новонародженим в умовах регіоналізації перинатальної служби» (26–27 листопада 2021 року, Полтава).
7. Всеукраїнська міждисциплінарна науково–практична конференція з міжнародною участю «УМСА–століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100–річчя від заснування УМСА)» (9 жовтня 2021 року, Полтава).