

ЭНДОМЕТРИОИДНАЯ КИСТА ЯИЧНИКОВ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С.В. Пауков^{1,2}, С.А. Леваков^{1,2}, Н.А. Шешукова¹, Е.А. Обухова¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

² Клиническая больница № 85 Федерального медико-биологического агентства России

Адрес для переписки:

Леваков Сергей Александрович, levakoff@yandex.ru

Ключевые слова:

эндометриоз, эндометриоидная киста яичников

Для цитирования:

Пауков С.В., Леваков С.А., Шешукова Н.А., Обухова Е.А.
Эндометриоидная киста яичников: обзор литературы.

Зарождение жизни. 2022; (1): 12–23.

DOI 10.46393/27826384_2022_1_12

Аннотация

Проведен системный анализ современных данных об этиологии, патогенезе и клиническом течении эндометриоидных кист яичников как проявлений наружного генитального эндометриоза. В обзор включены статьи отечественных и зарубежных авторов за последние 10 лет. Проанализированы сведения об особенностях клинического течения заболевания, современных подходах к диагностике и лечению эндометриоидных кист яичников.

ENDOMETRIOID OVARIAN CYST: A REVIEW OF THE LITERATURE

S.V. Paukov^{1,2}, S.A. Levakov^{1,2}, N.A. Sheshukova¹, E.A. Obukhova¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Clinical Hospital No. 85 of the Federal Medical and Biological Agency of Russia

For correspondence:

Sergey A. Levakov, levakoff@yandex.ru

Key words:

endometriosis, endometrioid ovarian cyst

For citation:

Paukov S.V., Levakov S.A., Sheshukova N.A.,
Obukhova E.A. Endometrioid ovarian cyst: a review
of the literature. The origin of life. 2022; (1): 12–23.

DOI 10.46393/27826384_2022_1_12

Summary

A systematic analysis of modern data on etiology, pathogenesis and clinical course of endometrioid ovarian cysts as manifestations of external genital endometriosis has been carried out. The review includes articles by domestic and foreign authors over the past 10 years. Information on the peculiarities of the clinical course of the disease, modern approaches to the diagnosis and treatment of endometrioid ovarian cysts were analyzed.

Несмотря на то что с момента описания von Rokitansky (1860 г.) эндометриодных «шоколадных кист» и «наружного эндометриоза» минуло более 150 лет, эндометриоз и поныне является одной из актуальных проблем современной медицины, оставаясь в ряду самых загадочных и труднообъяснимых заболеваний, причиняющих существенный ущерб здоровью женщин. Большинство исследователей сходятся во мнении, что эндометриоз – это гормонозависимое заболевание, развивающееся на фоне нарушения гомеостаза, сущность которого заключается в разрастании ткани, сходной по строению и функциям с эндометрием, но находящейся за пределами границ нормального расположения слизистой оболочки матки. Стрижаков А.Н. и Давыдов А.И. определяют эндометриоз как «дисгормональный опухолевый процесс с инфильтративным характером роста и возможностью метастазирования».

Эндометриозом страдают приблизительно 5,5 млн женщин в США и 16 млн женщин в Европе. По данным статистики Российской Федерации, с 1999 г. отмечен неуклонный рост показателей заболеваемости эндометриозом женщин старше 18 лет: с 218 на 100 000 чел. в 1999 г. до 435,1 в 2014 г., что составляет, по данным различных авторов, от 12 до 50% женщин репродуктивного возраста [1]. В структуре гинекологической заболеваемости эндометриоз прочно удерживает 3-е место после воспалительных заболеваний и миомы матки, приводя к значительным нарушениям репродуктивной функции, стойкому болевому синдрому (71–87%) и бесплодию (21–47%). Эндометриоз выявляется у 5–25% женщин, имеющих симптом тазовой боли, у 50% подростков с дисменореей и более чем в 7% случаев ассоциирован с новообразованиями органов малого таза [2].

Хотя эндометриоз является частой гинекологической проблемой, во многих исследованиях авторы сообщают о длительных задержках с постановкой диагноза от момента появления первых симптомов тазовой боли – промежуток времени между появлением первых симптомов и постановкой диагноза достигал 8,6 года [3]. Этой длительной задержке способствует ряд факторов, связанных как с врачом, так и с пациенткой. Дифференциация дисменореи на первичную и вторичную иногда представляет трудности: больные могут скрывать интенсивность ежемесячной менструальной боли, проявляя нерешительность в привлечении внимания врача к этой проблеме и думая только о своей неспособности забеременеть. Однако многие женщины с эндометриозом сообщали, что спрашивали своего врача, может ли эндометриоз быть причиной тяжелой дисменореи, и получали отрицательный ответ [4].

До настоящего времени окончательно не выяснено, что является причиной частого рецидива этого заболевания и каковы механизмы различной клини-

ческой активности эндометриоза. Дискуссионным остается вопрос о маркерах рецидива заболевания. Важным также является получение ответов на вопрос, в чем причины недостаточной эффективности медикаментозной терапии, в том числе и гормональной.

При изучении причин обострения и рецидива эндометриоза обнаружено, что первое место среди них по значимости занимают аборт, а также радикальные операции по поводу эндометриоза, особенно когда в результате этого прекращается менструальная функция, а яичники или их часть сохраняются. Например, после надвлагалищной ампутации матки оставляется перешеек матки, пораженный эндометриозом, очаг позадишеечного эндометриоза или другой локализации. У этих больных в ближайшие месяцы после операции и, реже, через год эндометриоз приобретает особенно неблагоприятное течение, вызывает сильные боли, обнаруживается врастание в смежные органы (стенку кишки, мочевого пузыря, мочеточники) с нарушением их функций [5].

К сожалению, до сих пор не разработано простого неинвазивного точного метода диагностики эндометриоза, что повышает риск рецидива заболевания после прекращения любого метода терапии (консервативного или хирургического). В определенной степени с этим может быть связана задержка с постановкой диагноза, которая может достигать, по разным данным, 7–12 лет от момента появления первоначальных признаков заболевания [6]. Поскольку в 10–15% случаев при тяжелых формах заболевания могут поражаться смежные органы малого таза (кишечник, мочевой пузырь и др.), эта проблема не только представляет интерес для гинекологов, но и достаточно актуальна для общих хирургов, урологов и других специалистов.

Так как в последние годы число диагностированных случаев заболевания демонстрирует экспоненциальный рост, эндометриоз приобретает все большее социальное значение, переставая быть только медицинской проблемой. Изнуряющие боли, периодическая (а иногда полная) потеря трудоспособности, бесплодие – все это препятствуют раскрытию потенциала и полной реализации возможностей женщин в экономической, социальной сферах и в семье [7, 8].

В настоящее время как клиницисты, так и морфологи связывают успехи в дальнейшем изучении эндометриоза с комплексными исследованиями, уточняющими этиологию и патогенез заболевания. Этиология эндометриоза является многофакторной, во многом она связана с гормональными нарушениями: потенцируемым эстрогенами (системными и локальными) хроническим воспалительным процессом в эктопически расположенной ткани эндометрия. При этом наблюдаются повышение локального синтеза эстрадиола, усиление чувствительности эндометриодной ткани к эстроге-

нам и снижение противодействующего влияния прогестерона, в том числе в результате резистентности к этому гормону. Повышение локальной продукции E2 происходит за счет усиления активности ферментов ароматазы и 17 β -гидроксистероид дегидрогеназы типа 1 (17 β ГСД-1), сочетающейся с недостаточной активностью фермента 17 β ГСД-2, под влиянием которого определенное количество сильного эстрадиола (E2) должно превращаться в слабый эстрон (E1). Накопление локального E2 стимулирует воспалительные процессы в эндометриоидной ткани за счет усиления образования простагландина E2 (ПГЕ2), который, в свою очередь, стимулирует активность ароматазы, создавая патологический замкнутый круг [9].

Помимо выше описанной теории, в настоящее время предложены еще несколько причин развития эндометриоза:

- аутоиммунное нарушение;
- неблагоприятная наследственность;
- ретроградная менструация;
- врожденный порок развития;
- распространение эндометриальной ткани через лимфатическую или кровеносную систему;
- нарушение функции иммунной и эндокринной систем под воздействием внешних неблагоприятных факторов (например, диоксинов).

На сегодняшний день существует более 100 различных клинических классификаций эндометриоза, разработанных по следующим основаниям:

- происхождению;
- глубине поражения;
- локализации экстрагенитального эндометриоза;
- анатомическим проявлениям:
 - локализации и площади поражения, степени спаечного процесса (rASRM, 1996);
 - морфофункциональным особенностям и этиопатогенезу (Brosens I., 2000);
 - анатомическим характеристикам и необходимому объему вмешательства [10, 11].

В соответствии с общепринятой классификацией эндометриоза по месту локализации, этот процесс подразделяется на генитальный – наружный и внутренний (аденомиоз, эндометриоз интерстициального отдела маточных труб и перешейка матки) – и экстрагенитальный. Наружный генитальный эндометриоз, в свою очередь, обозначается как перитонеальный (поражения яичников, маточных труб и тазовой брюшины) и экстраперитонеальный (поражения влагалища, шейки матки, ретроцервикальной области и наружных половых органов).

Существуют три морфоклинические формы наружного генитального эндометриоза (НГЭ):

- эндометриоидные импланты на поверхности брюшины малого таза и яичников (перитонеальный эндометриоз);
- кисты яичников, выстланные слизистой эндометрия (эндометриомы);

- солидные образования сложной структуры, включающие наряду с эндометриоидной тканью жировую и мышечно-фиброзную ткани (ректовагинальные эндометриоидные узлы).

Каждая из этих трех форм может обладать или не обладать тенденцией к инфильтративному росту. Все три формы эндометриоза могут быть вариантами одного патологического процесса или характеризоваться различными механизмами развития, однако их общими гистологическими характеристиками являются:

- присутствие эндометриальных стромальных и эпителиальных клеток;
- персистирующие кровоизлияния в очаге;
- наличие признаков воспаления [12].

Эндометриоидные кисты яичников, являясь формой наружного генитального эндометриоза, классифицируются следующим образом:

- стадия I – мелкие точечные эндометриоидные образования на поверхности яичников, брюшине прямокишечно-маточного пространства без образования кистозных полостей;
- стадия II – эндометриоидная киста одного яичника размером не более 5–6 см с мелкими эндометриоидными включениями на брюшине малого таза. Незначительный спаечный процесс в области придатков матки без вовлечения кишечника;
- стадия III – эндометриоидные кисты обоих яичников (диаметр кисты одного яичника более 5–6 см и небольшая эндометриома другого). Эндометриоидные гетеротопии небольшого размера на париетальной брюшине малого таза. Выраженный спаечный процесс в области придатков матки с частичным вовлечением кишечника;
- стадия IV – двусторонние эндометриоидные кисты яичников больших размеров (более 6 см) с переходом патологического процесса на соседние органы – мочевой пузырь, прямую и сигмовидную кишку. Распространенный спаечный процесс.

На основании данных клинико-лабораторных, морфологических и молекулярно-биологических исследований предложено выделять два варианта эндометриоидных образований яичников: кистозный и железисто-фиброзный [13].

Описаны молекулярно-биологические особенности тканей эндометриоидных кист яичников: снижение процессов апоптоза, относительно высокая пролиферативная активность, интенсивный процесс неоангиогенеза, высокая экспрессия факторов роста (FGF, EGF), а также повышение экспрессии интегринных молекул и матриксных металлопротеиназ (MMPs) [14].

Клиническая картина эндометриозных поражений яичников характеризуется значительной вариабельностью проявлений от малосимптомного течения до выраженной симптоматики с прослеживаемой тенденцией к полярности активного и неактивного процесса, а также рецидивирующим и не рецидивирующим характером заболевания. Вместе с тем причина столь разной клинической активности эндометриоза недостаточно известна, и ее изучение позволит существенно улучшить результаты и прогноз проводимого лечения. Отличия рецидивирующей формы эндометриозных кист яичников от не рецидивирующей состоят в следующем:

- наличие более выраженной клинической симптоматики;
- отягощенный акушерско-гинекологический анамнез и наследственность;
- высокий процент соматической патологии и проведенных оперативных вмешательств;
- частое сочетание с гиперпластическими процессами эндометрия, аденомиозом, воспалительными заболеваниями матки и придатков, а также с миомой матки.

Наиболее частыми симптомами эндометриоза являются хроническая тазовая боль (ХТБ), дисменорея, обильное менструальное кровотечение и глубокая диспареуния. По данным эпидемиологических исследований, примерно у четверти женщин с ХТБ диагностируется лапароскопически подтвержденный эндометриоз [15].

Все женщины с эндометриозом испытывают дисменорею различной степени выраженности, при этом только у 5–8% женщин тяжесть боли может быть незначительной. О наличии боли при половой жизни сообщили 92% женщин с эндометриозом, причем чаще она возникала непосредственно во время полового акта, а не в его начале или в посткоитальный период. Другие виды боли, которую испытывают женщины с эндометриозом, в порядке их частоты были следующими: боль в пояснице (93%), боль во время овуляции (87%), тазовая боль, не связанная с менструацией, овуляцией, мочеиспусканием или половой жизнью (79%), дизурия (71%) и ректальная боль (67%) [16].

В отношении патогенеза синдрома ХТБ при эндометриозе были получены доказательства увеличенной экспрессии нервных волокон и нейроактивных веществ в его очагах по сравнению с интактной брюшиной женщин без эндометриоза. Эта гипотеза раздражения и/или инвазии нервов была подтверждена во многих исследованиях, показавших повышение экспрессии фактора роста нервов в очагах эндометриоза, потенцирующее развитие центральной сенситизации – ключевого механизма формирования ХТБ [17]. Во многих исследованиях подтверждена взаимосвязь между болью и нейровоспалением, в связи с чем их называют «злыми близнецами» («evil twins») [18].

Установлено, что нейровоспаление является одним из ключевых механизмов формирования хронической боли, так как длительное персистирование периферического нейровоспаления в конце концов неизбежно приводит к активации клеток микроглии и астроцитов, называемых «иммуноцитами центральной нервной системы» (центральное нейровоспаление) [19].

Одновременно в эндометриозных очагах образуются простагландины, напрямую генерирующие боль и воспаление. Простагландин E2 также стимулирует фермент ароматазу, который преобразовывает андрогенные предшественники в эстрогены, способствующие росту эндометриозных поражений. Это важный самоподпитываемый (self-feeding) механизм развития и прогрессирования эндометриоза.

Бесплодие является вторым по частоте симптомом эндометриоза. Его распространенность среди женщин с бесплодием колеблется от 25 до 50% по сравнению с 5% у фертильных женщин. У женщин с эндометриозом частота наступления беременности снижена до 2–10% в месяц, в отличие от здоровых женщин, у которых она достигает 15–20% [20]. В США эндометриоз является причиной применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) при бесплодии у 5–7% пациенток [21].

Коэффициент фертильности, рассчитываемый как отношение числа рождений к численности женщин репродуктивного возраста, у здоровых женщин равен 0,15–0,20, а у больных эндометриозом – 0,02–0,10 [22].

Установлено, что причинами бесплодия при эндометриозе могут быть следующие факторы:

- спаечный процесс в малом тазу, который мешает продвижению яйцеклетки в фаллопиеву трубу;
- неполноценность яйцеклетки (лютеинизация неовулировавшего фолликула);
- вещества, вырабатываемые эндометриозными очагами, препятствуют продвижению яйцеклетки в фаллопиеву трубу: простагландины, интерлейкины, макрофаги, фактор некроза опухолей;
- воспаление в малом тазу, вызываемое эндометриозом, стимулирует выработку клеток, которые «атакуют» сперматозоиды и укорачивают время их жизни;
- повышение частоты ановуляции (недостаточность лютеиновой фазы).

Данные отечественных и международных клинических исследований показали, что по ряду характеристик эндометриоз имеет следующие черты, сходные со злокачественными заболеваниями:

- потеря контроля клеточной пролиферации;
- локальное, отдаленное расположение очагов, что характерно для процесса метастазирования злокачественных опухолей;

- повышение уровня онкомаркеров СА-125, СА-19-9, раково-эмбрионального антигена (РЭА), НЕ-4 и проч.

Эти характеристики и послужили началом проведения множества научных исследований, посвященных рискам развития онкологических заболеваний на фоне эндометриоза, в том числе возможной связи эндометриоидных кист с раком яичников. Выявлено, что при эндометриоидных кистах яичников во многих случаях при морфологическом исследовании обнаруживаются эпителиальные аномалии: метаплазия (12,1%), гиперплазия (9,4%), атипия (5,9%) и карцинома (4,1%), – то есть более 15% изменений имеют стойкую связь с малигнизацией [23]. Эти данные подтверждаются результатами недавних проведенных отечественных исследований: было установлено, что в эпителии стенок эндометриоидных кист в 39% случаев имеются папиллярные гиперпластические изменения, а атипия клеток встречалась в 41% наблюдений. Данная атипия в 34% случаев была расценена как регенераторная/дистрофическая, а в 6,4% – как истинная неопластическая [24].

Вопрос о возможности трансформации данного заболевания в злокачественные новообразования является очень важным, так как восприятие эндометриоза как заболевания без учета онкологического аспекта было бы неполным. Рассматривать данную нозологию в новом аспекте побуждают данные о развитии в 0,5–1% случаев эндометриоз-ассоциированных новообразований яичников, которые в большей степени представлены эндометриоидным и светлоклеточным подтипами опухолей [25, 26].

Накопилось большое количество свидетельств в поддержку взаимосвязи эндометриоза и рака, хотя распространенность рака яичников у пациенток с этим заболеванием невелика и составляет от 1 до 10% [27, 28]. Показано, что распространенность эндометриоза у пациенток с эпителиальным раком яичников, особенно при эндометриоидных и светлоклеточных типах опухоли, превышает таковую в популяции в целом и позволяет говорить о повышенном риске развития рака яичников у таких больных. Опираясь на данные мировой литературы, можно отметить, что рак яичников, развившийся у больных эндометриозом, в 40–55% наблюдений представлен именно эндометриоидной аденокарциномой, в 20–40% – светлоклеточной [29]. Опубликованные данные метаанализа 13 исследований показывают, что при эндометриозе яичников суммарный риск малигнизации увеличивается в 6,5 раза, при этом риск развития светлоклеточных опухолей возрастает в 3,05 раза, эндометриоидных опухолей – в 2,04 раза, а низкодифференцированных злокачественных опухолей – в 2,11 раза [30].

Существуют две гипотезы развития подобной малигнизации:

- в большинстве случаев эндометриоидные карциномы развиваются вследствие малигнизации

эктопически расположенной эндометриоидной ткани через фазу «атипичного эндометриоза», а не из покрывающего яичник эпителия [31];

- эндометриоз и рак имеют общие, предрасполагающие развитию этих заболеваний механизмы и (или) факторы (например, генетическая предрасположенность, иммунная/ангиогенная дисрегуляция, воздействие токсинов окружающей среды) с последующим нарушением молекулярных проводящих путей [32].

Более предпочтительным представляется второе объяснение. Способность эндометриоидной ткани к инфильтративному росту с проникновением в окружающую ткань с ее последующей деструкцией, отсутствие вокруг очагов эндометриоза соединительнотканной капсулы, тенденция к метастазированию и другие признаки сближают эндометриоз с опухолевым процессом. Хотя многие авторы допускают и независимое друг от друга развитие этих заболеваний, несмотря на общие этиопатогенетические механизмы [33].

Таким образом, учитывая высокую распространенность НГЭ, клиницисту следует принимать во внимание возможность малигнизации эндометриоидных кист яичников и глубокого инфильтративного эндометриоза, а также увеличение риска развития ряда онкологических заболеваний у этой группы пациенток. Неоднозначность мнений относительно схожести эндометриоза и рака яичников по этиологическим факторам риска требует дальнейшего изучения и поиска предикторов развития злокачественных новообразований. Это позволит раскрыть механизмы патогенеза рака яичников при эндометриозе и определить дальнейшие пути его профилактики и лечения.

Диагностика эндометриоза основана на симптомах тазовой боли и находках при обследовании больной. Существует ряд характерных жалоб и признаков, связанных с менструальным циклом и особенностями половой жизни, которые позволяют врачу заподозрить эндометриоз. Тщательный сбор анамнеза с учетом факторов риска развития эндометриоза, несомненно, является одним из важнейших инструментов обследования, позволяющим предположить наличие этого заболевания у пациенток с умеренной/тяжелой тазовой болью. Выявление следующих 6 признаков в истории болезни говорит о повышенном риске и высокой вероятности наличия эндометриоза:

- абдоминально-тазовая боль, дисменорея, меноррагия, снижение фертильности, диспареуния и (или) посткоитальное кровотечение [34];
- симптомы дисменореи и (или) диспареунии, не отвечающие на лечение нестероидными противовоспалительными препаратами и комбинированными оральными контрацептивами (КОК) [35];
- симптомы дисменореи и (или) диспареунии, связанные с пропуском занятий в школе или работы [36];

- многократные обращения в отделения неотложной помощи из-за тяжелой дисменореи;
- эндометриоз у матери или сестер пациентки;
- снижение фертильности, несмотря на регулярные овуляции, проходимость маточных труб и нормальные показатели спермограммы у партнера;
- учащение, неотложные позывы или боль при мочеиспускании;
- диарея, запор, тошнота, дисхезия, схваткообразные боли в кишечнике, вздутие живота и чувство быстрого насыщения.

Хорошо изучены и описаны такие факторы риска развития эндометриоза, как уже упомянутый семейный анамнез в отношении эндометриоза, позднее начало половой жизни, низкая физическая активность, повышенная нагрузка на эндометрий (короткие менструальные циклы, обильные/длительные менструации, раннее менархе, позднее наступление менопаузы), а также избыточная масса тела женщины. Однако недавно проведенные исследования относительно последнего фактора ставят под сомнение зависимость развития эндометриоза от повышенного индекса массы тела [37]. Было установлено, что для пациенток с эндометриозом характерны более низкий индекс массы тела и снижение количества жировой ткани в целом по сравнению с женщинами без этого заболевания. Авторы обнаружили прямые корреляции между недостаточным весом и эндометриозом [отношение шансов (ОШ) = 1,41, 95% доверительный интервал (ДИ) = 1,16–1,66], то есть шанс наличия сниженного веса был на 41% выше у женщин с эндометриозом. Наоборот, обнаружено снижение шанса выявления эндометриоза у женщин с избыточным весом (ОШ = 0,95; 95% ДИ 0,72–1,18) и ожирением (ОШ = 0,88; 95% ДИ 0,54–1,21). Полученные результаты позволяют предположить, что вес ниже нормы может служить фактором риска для развития эндометриоза, в то время как избыточный вес и ожирение – своего рода защитными факторами.

Причины и этиологическая основа такой корреляции остаются неясными. Самыми простыми объяснениями называют хроническую боль, отрицательно воздействующую на аппетит, а также частый прием нестероидных противовоспалительных препаратов для ее лечения, вызывающих побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (например, тошноту и диарею) и нарушающих усвоение пищи. Обнаружено снижение пролиферативной способности жировых клеток у пациенток с эндометриозом. Уровень малых некодирующих молекул РНК, дифференцированно экспрессирующихся при эндометриозе, изменен в сыворотке женщин с этим заболеванием; они оказывают влияние на экспрессию генов в адипоцитах, а значит, могут участвовать в механизмах нарушения метаболизма жировой ткани [38].

При бимануальном гинекологическом исследовании у больных с эндометриоидными кистами определяются опухолевидные образования в области придатков матки, болезненность стенок малого таза и уплотнения в области кардинальных связок матки, а также ретрофлексия тела матки. Последняя увеличивает риск облитерации дугласова пространства в 3,2 раза, а будучи фиксированной в ретрофлексии – в 6,2 раза [39]. Клиническими маркерами глубокого инфильтративного эндометриоза (DIE) являются ограничение подвижности матки, наличие эндометриоидных кист яичников, пальпируемые узлы, дисхезия.

Методы лабораторной и инструментальной диагностики эндометриоза можно разделить на исследование биомолекулярных и генетических маркеров и инструментальные методы (трансвагинальная и трансректальная ультрасонография + ЦДК, МРТ, лапароскопия).

Пока не существует четких патогномоничных симптомов или специфических, неинвазивных биомаркеров, достаточных для постановки диагноза эндометриоза. Ни одно из этих исследований не может точно подтвердить эндометриоз (хотя их результаты исследований могут заставить думать о возможном наличии этого заболевания), а отрицательные результаты ни одного из этих исследований не могут точно опровергнуть наличие этого заболевания. Кроме того, существует слабая корреляция между симптомами и тяжестью/распространенностью патологического процесса [40].

Хотя измерение уровня онкоантигенов в крови и перитонеальной жидкости является признанным методом диагностики эндометриоза, далеко не все из них обладают достаточной чувствительностью. Так, СА-125, специфичный для аденокарциномы яичника, в подавляющем большинстве случаев при эндометриозе повышается весьма незначительно (его чувствительность при этой патологии не превышает 27%). К сожалению, было установлено, что и другие сывороточные опухолевые антигены (СА-19-9, НЕ-4, а также сывороточный IL-6 и TNF α) при эндометриозе не демонстрируют высокой чувствительности, поэтому их определение является лишь вспомогательным методом диагностики [41]. Довольно высокой диагностической ценностью характеризуется определение сывороточного РЭА, уровень которого при эндометриозе повышается более чем в 2 раза.

Тем не менее повышение уровня указанных онкомаркеров является надежным методом мониторинга течения заболевания – прогностическим признаком рецидива эндометриоза, обнаруживаемым за 2 месяца до его клинических проявлений, что позволяет своевременно начать лечение [10, 11]. В недавно проведенных исследованиях показана высокая прогностическая ценность в отношении возможности рецидива эндометриоидных образований определения

экспрессии гена рецепторов прогестерона PGRmlC1 в ткани первичного эндометриоидного образования [42].

В ряде исследований показана высокая диагностическая ценность определения уровней таких маркеров эндометриоза, как плазменный урокортин (нейропептид) с чувствительностью 88% и специфичностью 90% и антиэндометриоидные антитела сыворотки крови (чувствительность 87%, специфичность 87%), радиоиммунным методом и методом прямой иммунофлюоресценции.

Трансвагинальное УЗИ + ЦДК при подозрении на эндометриоз с целью выявления эндометриомы или глубокого эндометриоза с поражением кишечника, мочевого пузыря или мочеточника является ключевым методом обследования. В недавно проведенных исследованиях у 79% (42/53) пациенток лапароскопические результаты соответствовали таковым при проведении УЗИ (95% ДИ 68–90%, $p < 0,0001$). У большинства женщин с эндометриозом не выявляются никакие отклонения при проведении трансвагинального УЗИ, потому что этот метод обследования не позволяет диагностировать небольшие изолированные перитонеальные очаги, характерные для стадии I, являющейся наиболее распространенной стадией этого заболевания [43].

Однако УЗИ полезно и для обнаружения эндометриоидных кист яичников и узлов глубокого инфильтративного эндометриоза [44]. По данным эхографического исследования, односторонние эндометриоидные кисты яичников определяются у 79–81% пациенток, двусторонние – у 18–19%. Поражения чаще всего бывают единичными, гораздо реже обнаруживаются две и более кисты (19%), их размеры колеблются в диапазоне от 0,8 до 12 см, в большинстве случаев размер не превышает 3–7 см [12]. Трансвагинальное УЗИ обладает превосходной чувствительностью ($> 90\%$) и специфичностью ($> 90\%$) для диагностики эндометриом, благодаря характерным визуализационным признакам [2]:

- относительно небольшие размеры кисты, диаметр которой обычно не превышает 7 см;
- расположение сзади или сбоку от матки;
- наличие средней и повышенной эхогенности несмещаемой мелкодисперсной взвеси;
- двойной контур образования со значительной толщиной стенок (0,2–0,6 см).

Существенную помощь в диагностике как эндометриоза, так и его проявлений в виде эндометриоидных кист оказывают магнитно-резонансная томография и спиральная компьютерная томография. При этом особенностью эндометриоидных кист является инверсия МР-сигнала на T1- и T2-взвешенных изображениях.

Золотой стандарт для диагностики заболевания – прямая визуализация в ходе лапароскопии и гистологическое исследование биопсированных очагов

эндометриоза. Тяжесть заболевания лучше всего определяется при оценке внешнего вида эндометриоидных поражений и их местоположения, а также вовлечения в патологический процесс соседних органов, хотя она может не коррелировать с выраженностью симптомов.

Однако в настоящее время многие эксперты склоняются к тому, что такой окончательный диагноз требуется не во всех случаях перед назначением медикаментозной терапии [45]. Ряд специалистов ведущих мировых медицинских организаций высказываются в пользу эмпирического лечения до получения точного хирургического диагноза, в частности эксперты Американского колледжа акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG) (2010). Согласно рекомендациям Британского национального института здоровья и высококачественного ведения (UK National Institute for Health and Care Excellence – NICE), эмпирическая терапия до лапароскопии может быть встроена в алгоритм диагностики и лечения, если беременность не является приоритетной задачей. Потенциально такой подход приведет к снижению боли, послужит профилактикой центральной сенситизации боли и бесплодия, в целом может изменить «траекторию жизни пациента» на данном этапе [46, 47].

Стоит учитывать и то, что лапароскопия – это инвазивное вмешательство, которое несет определенные риски, поэтому некоторые гинекологи не спешат рекомендовать или выполнять эту диагностическую процедуру, особенно у молодых девушек [48, 49].

Однако только данные лапароскопии в состоянии дать объективный прогноз больной эндометриозом в отношении ее перспектив забеременеть самостоятельно или же применять ВРТ [25].

В настоящее время лапароскопическими признаками эндометриоза считаются:

- очаги эндометриоза цвета «сгоревшего пороха» или мелкие красные или синие пятна со сморщиванием поверхности;
- киста яичников не более 12 см в диаметре (чаще 7–8 см);
- спайки с боковой поверхностью малого таза и (или) с задним листком широкой маточной связки;
- дегтеподобное густое содержимое кисты «шоколадного цвета»;
- для аденомиоза характерна шаровидная форма матки и мраморность ее поверхности, при этом нередко имеет место сочетание эндометриоза различной локализации.

Отсутствие надежных критериев объективной оценки интенсивности боли, не до конца ясные механизмы ее формирования при высокой вариабельности клинической симптоматики, недостаточная специфичность применяемых в клинической практике неинвазивных диагностических маркеров

и прочее обуславливают сложность задачи выбора эффективного метода лечения эндометриоза. Следует отметить, что в мире не существует четких рекомендаций по применению какого-либо метода с наибольшим эффектом при конкретной клинической форме аденомиоза. За врачом всегда остается право выбора лечебной методики, во многом базирующейся на его врачебной интуиции и клинической практике. Спорные вопросы в патогенезе эндометриоза делают возможным равноправное существование различных клинических подходов к выбору лечебного воздействия.

До настоящего времени ни одна из предложенных стратегий лечения эндометриоза не привела к полному излечению и не позволила избежать рецидивов заболевания вследствие множественных полисистемных нарушений, лежащих в основе его этиопатогенеза. При проведении гормональной терапии эндометриоза клиницисту следует руководствоваться основным принципом: ни один препарат не ликвидирует морфологический субстрат эндометриоза, а лишь оказывает опосредованное влияние на него, чем и объясняется симптоматический и клинический эффект [50].

Лечение эндометриоза предусматривает четыре основные цели:

- уменьшение интенсивности болей;
- предотвращение прогрессирования заболевания;
- предотвращение рецидивов заболевания, что снижает риск последующего радикального хирургического вмешательства и позволяет сохранить фертильность;
- лечение бесплодия.

На сегодняшний день существуют следующие варианты лечения эндометриоза: консервативный, хирургическое удаление очагов эндометриоза и пораженных им органов и комбинированная трехэтапная терапия.

Гормональная терапия считается альтернативой хирургическому лечению при симптомах, характерных для эндометриоза, и отсутствии абсолютных показаний к оперативному лечению; ее применяют также в качестве послеоперационной адъювантной терапии, снижающей риск возникновения рецидивов. Гормонотерапия эндометриоза основана на двух главных стратегиях. Это либо создание состояния «псевдоменопаузы» за счет блокады гипофизарно-яичниковой системы с инициацией гипоэстрогении, приводящей к атрофии очагов эндометриоза [агонисты и антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) в сочетании с add-back терапией, ингибиторы ароматазы], либо индукция состояния псевдодецидуализации с последующей блокадой пролиферации и атрофией очагов эндометриоза (КОК, прогестагены, селективные модуляторы прогестероновых рецепторов) [51].

Поскольку тазовая боль и бесплодие – две наиболее частые причины обращения женщин за медицинской помощью при эндометриозе, следует учитывать, что все гормональные препараты блокируют овуляцию в течение всего времени их применения, поэтому ряд авторов считают, что представляется нецелесообразным использование их у планирующих беременность молодых женщин. Тем не менее ниша для медикаментозной терапии существует и в этом случае. Клиницист должен помнить, что репродуктивный ответ на первое хирургическое вмешательство всегда выше, чем на все последующие, в том числе за счет снижения овариального резерва, поэтому следует приложить максимальные усилия, чтобы избежать повторных хирургических вмешательств. В этом случае значимость медикаментозного лечения трудно переоценить.

Гормональная ингибирующая терапия в послеоперационном периоде может понадобиться в следующих случаях при лечении бесплодия, обусловленного эндометриозом:

- на начальном этапе подготовки пациентки к экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО);
- между несколькими циклами лечения с целью предотвращения рецидива эндометриоза [52].

Незамедлительно начатая после хирургического вмешательства терапия гестагенами последнего поколения при возникновении рецидива эндометриозной кисты может стать разумной альтернативой повторному хирургическому лечению [53]. Результаты недавнего систематического обзора показали, что диеногест в дозе 2 мг/сут обладает комплексным и благоприятным воздействием на воспалительную микросреду эндометриозных поражений, что определяет его высокую клиническую эффективность [54]. Важно, что при длительном использовании (60 месяцев) препараты с диеногестом демонстрировали хорошую переносимость и отсутствие неблагоприятных эффектов в отношении важнейших метаболических параметров [55, 56]. Данные, представленные в недавно опубликованном ежегодном отчете Американского центра по контролю за заболеваниями и их предотвращением, показывают, что в гормонотерапии эндометриоза наиболее часто применяются именно прогестины, КОК и агонисты ГнРГ (75, 15 и 7% соответственно). В немалой степени это обусловлено наличием достаточного числа серьезных побочных эффектов при назначении агонистов ГнРГ и антигонадотропных препаратов, так как продолжительность лечения зависит от вида лекарственного средства, ответа на лечение и наличия упомянутых побочных эффектов.

Установлено, что назначение в послеоперационном периоде агонистов ГнРГ вызывает уменьшение интенсивности болей, а также отсрочку рецидива болевого синдрома более чем на 12 месяцев, если

агонисты применялись в течение 6 месяцев (ESHRE, 2008). У пациенток, не заинтересованных в беременности, показано назначение супрессивной гормонотерапии после удаления эндометриoidных кист яичников. Применение КОК в течение, по крайней мере, 24 месяцев эффективно снижает тяжесть болевого синдрома и частоту рецидивов [уровень доказательности 1-а (SOGS, 2010)].

У большинства пациенток лечение эндометриоза следует начинать с комплексной консервативной терапии; только при отсутствии положительного эффекта при ее проведении в течение 3–4 месяцев следует решать вопрос о хирургическом вмешательстве [50]. Критериями эффективности консервативной терапии следует считать купирование основных симптомов заболевания и восстановление гематологических показателей. Учитывая хроническое и рецидивирующее течение заболевания, гормональная терапия назначается на длительный срок и должна быть заранее спрогнозирована, вне зависимости от наличия симптоматики (боли, ациклических кровотечений, меноррагий) [57].

Другие исследователи считают хирургическое лечение первой и безальтернативной линией терапии эндометриоза, однако указывают, что риск возникновения рецидивов заболевания при этом довольно высок (40–50% в течение 5 лет), так как нерадикальное удаление очагов эндометриоза может способствовать прогрессированию эндометриоза [58]. Известно, что основными показаниями к хирургическому вмешательству при эндометриозе являются: ХТБ, бесплодие, эндометриoidные кисты яичников и поражение соседних органов с нарушением их функций.

Для диагностики и ликвидации анатомического субстрата эндометриоза нередко уже на первом этапе проводится лечебно-диагностическая лапароскопия, однако во время оперативного вмешательства удаляются лишь видимые очаги эндометриоза, поэтому возможно сохранение тазовых болей, для купирования которых требуется гормональная супрессивная терапия. Несмотря на множество преимуществ именно лапароскопического способа операции (меньшая травматизация тканей и частота развития послеоперационных осложнений, увеличение койкооборота, снижение стоимости койко-дня, сокращение времени реабилитации пациенток и прочее), следует учитывать и довольно высокую частоту развития рецидива заболеваний после данной лечебно-диагностической процедуры. Она колеблется от 30 до 55% спустя 7 лет [56], а около 20% могут не испытать никакого улучшения от проведенного хирургического лечения [59].

Методы и объемы оперативного вмешательства при эндометриозе зависят как от стадии распространенности заболевания, так и от степени вовлечения в процесс смежных органов и нарушения их функций. При планировании объемов вмеша-

тельства огромное значение имеет как возраст, так и репродуктивные планы самой пациентки. Поэтому объем операции может варьировать от удаления (эксцизия) или деструкции (абляция) эндометриoidной ткани с адгезиолизисом до экстирпации матки с придатками, а в случае вовлечения в процесс соседних органов – с реконструктивными операциями на них. Ряд авторов указывают, что даже гистерэктомия по поводу эндометриоза не всегда является эффективной. Так, при сохранении яичников у 7,3% женщин в течение 2 лет и у 21,6% женщин в течение 7 лет проводится повторная операция из-за рецидива боли [60]. При проведении гистерэктомии одновременно с двусторонней овариэктомией эти показатели ниже – 4 и 8,3% соответственно. Это может быть связано с неполным удалением эндометриoidных очагов, развитием центральной сенситизации и нераспознанным или недолеченным сопутствующим заболеванием (миофасциальная боль в области тазового дна, интерстициальный цистит, синдром раздраженного кишечника и др.) [61].

При эндометриoidных кистах яичников методом выбора является оперативное лечение, направленное на наиболее полное удаление всех видимых очагов эндометриоза и резекцию яичников в пределах здоровых тканей. Подход к лечению этой патологии полностью соответствует таковому при любом доброкачественном новообразовании яичников – то есть отказ от коагуляции тканей органа. До сих пор не существует единого мнения относительно необходимости удаления капсулы эндометриoidной кисты размером менее 30 мм. Ряд экспертов в области эндометриоза придерживаются мнения, что подобное удаление оправдано с точки зрения морфологической верификации диагноза, а также дифференциальной диагностики с раком яичников. Основными задачами операции, особенно у пациенток репродуктивного возраста, являются сохранение фертильности и предотвращение рецидивирования заболевания.

Также стоит принимать во внимание и то, что любое яичниковое образование является поводом для онкологической настороженности, с учетом описанных выше рисков малигнизации эндометриoidных кист. Рекомендованы полная энуклеация стенки эндометриoidной кисты после ее опорожнения и промывание оставшейся полости кисты. Применение техники абляции кисты возможно только при угрозе удаления яичника или резком снижении уровня его овариального резерва, что нередко бывает при повторных операциях по поводу эндометриoidных кист. Лапароскопический метод удаления эндометриoidных кист яичников рекомендован при их размере не более 3–4 см, однако вопрос о размерах этих образований как показания для оперативного вмешательства до сих пор остается дискуссионным.

Клиницисту часто приходится делать непродолжительный выбор в пользу хирургического лечения или использования ВРТ в качестве первоначального лечения бесплодия у пациенток с эндометриозными кистами яичников. Большое значение при этом имеет состояние овариального резерва, определяемое уровнями биомаркеров: антимюллерова гормона (АМГ), фолликулостимулирующего гормона, ингибина В, тестостерона и количеством антральных фолликулов в яичниках (по данным УЗИ) [62]. В настоящее время среди исследователей отсутствует согласие по вопросу влияния двусторонних эндометриозных кист на овариальный резерв. Авторы ряда исследований пришли к заключению, что овариальный резерв, по данным уровня АМГ, был значимо снижен у пациенток с эндометриозными кистами по сравнению как с женщинами с доброкачественными неэндометриозными опухолями яичников, так и с женщинами без патологии яичников [63].

Не вызывает сомнений то, что наличие эндометриозных кист неблагоприятно воздействует на овариальный резерв, и это положение еще более усугубляется после их хирургического лечения. Вопросы влияния эндометриозных кист на окружающую ткань яичников и овариальный резерв, а также вопросы влияния хирургического лечения на фертильность и результаты ВРТ все еще остаются спорными и активно обсуждаются. В многочисленных исследованиях сообщается о более низких показателях овариального резерва после хирургического лечения эндометриозной кисты яичника [64]. Некоторые эксперты полагают, что при наличии эндометриозной кисты яичника этот показатель может быть снижен еще до хирургического вмешательства, что поднимает вопрос о негативном влиянии на фертильность операций на яичниках, особенно повторных [65]. Способствовать прояснению ситуации может рекомендованное измерение уровня АМГ до и после оперативного вмешательства. Врачу следует проявлять особую осторожность при выборе объема оперативного вмешательства у пациенток, которые уже подвергались операции на яичнике, так как повторная манипуляция может отрицательно сказаться на величине овариального резерва и даже привести к полной потере фертильности. Установлено, что 73,5% пациенток, перенесших резекцию яичников по поводу эндометриозных кист, имеют сниженный овариальный резерв, а 8,5% не отвечают на последующее введение индукторов овуляции [32, 66].

Другими словами, с одной стороны, наличие эндометриозных кист может снижать качество ооцитов, влиять на ответ яичников на стимуляцию овуляции, затруднять поиск ооцитов, способствовать прогрессированию заболевания во время процедуры ЭКО, оказывать негативное воздействие на исход беременности или повышать риск малигнизации

и развития рака яичников, хотя и крайне редко, в последующем [35]. С другой стороны, предшествующее удаление эндометриозных кист увеличивает риск бедного ответа яичников на стимуляцию овуляции в ходе ЭКО, связанного не только с удалением здоровой ткани, но также с развитием локального фиброза и ухудшением кровоснабжения яичника после электрохирургической коагуляции [67].

Несмотря на несомненную эффективность оперативного удаления эндометриозных кист яичников, в послеоперационном периоде требуется назначение длительной гормональной терапии в связи с наиболее высокой при эндометриозе частотой развития рецидивов заболевания (по данным разных авторов, от 15–21% спустя 1–2 года до 55% спустя 5 лет) [68]. По мнению экспертов в области изучения эндометриоза, в связи с такой высокой вероятностью рецидивов выбор тактики ведения пациенток должен осуществляться не между хирургическим и медикаментозным лечением, а между подготовительной медикаментозной терапией и последующим хирургическим лечением, после которого в большинстве случаев должно быть проведено длительное медикаментозное лечение [69]. Другими словами, лечение эндометриозных кист яичников должно быть комплексным с применением различных методов и средств, включая психосоциальную реабилитацию пациенток.

Таким образом, эндометриоз следует рассматривать как хроническое заболевание, требующее планового лечения в течение всей жизни, цель которого – добиться максимально эффективного использования медикаментозной терапии и избежать повторных хирургических вмешательств. Хотя на сегодняшний день считается, что эндометриоз является «болезнью, которую невозможно вылечить», дальнейшее изучение и уточнение его этиопатогенетических механизмов позволит более успешно применять и комбинировать разнообразные адекватные способы и методы лечения этого заболевания, что даст возможность реализовать главный лозунг Всемирного общества по эндометриозу: «Следующее поколение женщин будет жить без эндометриоза» [70].

Литература

1. Barbieri R.L. Why are there delays in the diagnosis of endometriosis. *OBG Management*. 2017; 29 (3): 8–11.
2. Nisenblat V., Bossuyt P.M., Farquhar C. et al. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 2: CD009591.
3. Hudelist G., Fritzer N., Thomas A. et al. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum. Reprod.* 2012; 27 (12): 3412–3416.
4. Seear K. The etiquette of endometriosis: stigmatisation, menstrual concealment and the diagnostic delay. *Soc. Sci. Med.* 2009; 69 (8): 1220–1227.

5. Айламазян Е.Э., Ярмолинская М.М., Молотков А.С. и др. Классификация эндометриоза. Журнал акушерства и женских болезней. 2017; 66 (12): 77–92.
6. Gupta J. et al. How do adolescent girls and boys perceive symptoms suggestive of endometriosis among their peers? Findings from focus group discussions in New York City. *BMJ Open*. 2018; 8 (6): e020657.
7. Кира Е.Ф., Цвелев Ю.В. Эндометриозидная болезнь. Гинекология: руководство для врачей. Под ред. В.Н. Серова, Е.Ф. Кира. М.: Литера, 2008. 840 с.
8. Facchin F. et al. Impact of endometriosis on quality of life and mental health: pelvic pain makes the difference. *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* 2015; 36 (4): 135–141.
9. Abdul Karim A.K., Shafiee M.N., Abd Aziz N.H. et al. Reviewing the role of progesterone therapy in endometriosis. *Gynecol. Endocrinol.* 2019; 35 (1): 10–16.
10. Адамян Л.В. и др. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации. М., 2016.
11. Адамян Л.В., Гаспарян С.А. Генитальный эндометриоз. Ставрополь: СГМА, 2002. 228 с.
12. Адамян Л.В., Демидов В.Н., Гус А.И. и др. Диагностика эндометриоза. Лучевая диагностика и терапия в акушерстве и гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012: 409–451.
13. Булатова Л.С. и др. Эндометриозидные образования яичников. Особенности экспрессии рецепторов стероидных гормонов в ткани. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2018; 1 (спецвыпуск): 60–64.
14. Посисеев Д.В. Иммунные механизмы инвазивности эндометриальных клеток при эндометриозе. М., 2006.
15. Gambadauro P., Carli V., Hadlaczky G. Depressive symptoms among women with endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019; 220 (3): 230–241.
16. Markham R., Luscombe G.M., Manconi F., Fraser I.S. A detailed profile of pain in severe endometriosis. *JEPPD*. 2019; 11 (2): 85–94.
17. Vincent K. Pelvic pain in women: clinical and scientific aspects. *Curr. Opin. Support Palliat. Care*. 2011; 5: 143–149.
18. Tirlapur S.A. et al. The 'evil twin syndrome' in chronic pelvic pain: a systematic review of prevalence studies of bladder pain syndrome and endometriosis. *Int. J. Surg.* 2013; 11 (3): 233–237.
19. Loggia M.L. et al. Evidence for brain glial activation in chronic pain patients. *Brain*. 2015; 138 (3): 604–615.
20. Богуславская Д.В. Эндометриоз и бесплодие (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2011; 2: 69–73.
21. US CDC ART report. 2004. URL: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss5606a1.htm>.
22. World Fertility Patterns, UN. 2015. URL: <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/fertility/world-fertility-patterns-2015.pdf>.
23. Prefumo F., Todeschini F. Epitelial abnormalities in cystic ovarian endometriosis. *Gynecol. Oncol.* 2002; 84 (2): 280.
24. Леваков С.А., Громова Т.А., Шешукова Н.А. и др. Возможность неопластической трансформации эндометриоза яичников. Акушерство и гинекология. 2018; 3: 96–101.
25. Леваков С.А., Кедрова А.Г., Максименко Т. и др. Оценка онкологической безопасности при планировании и наступлении беременности у онкогинекологических больных. Материалы научно-практической конференции с международным участием «Вспомогательные репродуктивные технологии у онкологических больных». 23.09.2011. Обнинск, 2011.
26. Носова Ю.В., Солопова А.Е., Хабас Г.Н. Современные тенденции в скрининге и дифференциальной диагностики эпителиальных опухолей яичников. Акушерство и гинекология. 2019; 9: 50–56.
27. Байрамова Н.Н., Протасова А.Э. Значимость эндометриоза как предиктора развития эндометриозидного рака яичника. Материалы I Национального конгресса «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению». М., 2016.
28. Паяниди Ю.Г., Жордания К.И., Логинов В.И. и др. Эндометриоз и эндометриозидный рак яичников. Акушерство и гинекология. 2017; 1 (15): 44–48.
29. Koshiba A. et al. Dienogest therapy during the early stages of recurrence of endometrioma might be an alternative therapeutic option to avoid repeat surgeries. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2018; 44 (7): 1189–1341.
30. Pearce C.L., Templeman C. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol.* 2012; 13 (4): 385–394.
31. Ярмолинская М.И., Молотков С.И., Протасова А.Э. и др. Рак яичника у больных эндометриозом. Онкогинекология. 2017; 3: 23–31.
32. Taniguchi F. New knowlege and insighns abput the malignant transformation of endometriosis. *J. Obstet. Gynaecol.* 2017; 43 (7): 1093–1100.
33. Эндометриоз: диагностика и ведение: рекомендации Канадского общества акушеров гинекологов. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2010; 32 (7): 1–28.
34. Ballard K.D., Seaman H.E., de Vries C.S., Wright J.T. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study. Part 1. *BJOG*. 2008; 115 (11): 1382–1391.
35. Somigliana E. et al. Risks of conservative management in women with ovarian endometriomas undergoing IVF. *Hum. Reprod. Update*. 2015; 21 (4): 486–499.
36. Zannoni L., Giorgi M., Spagnolo E. et al. Dysmenorrhea, absenteeism from school, and symptoms suspicious for endometriosis in adolescents. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2014; 27 (5): 258–265.

37. Jenabi E. et al. The association between body mass index and the risk of endometriosis: a meta-analysis. *JEPPD*. 2019; 11 (2).
38. Zolbin M.M., Mamillapalli R., Nematian S.E. et al. Adipocyte alterations in endometriosis: reduced numbers of stem cells and microRNA induced alterations in adipocyte metabolic gene expression. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2019.
39. Cheewadhanaraks S., Peeyanjarassri K., Dhanaworavibul K., Liabsuetrakul T. Positive predictive value of clinical diagnosis of endometriosis. *J. Med. Assoc. Thai.* 2004; 87 (7): 740–744.
40. Johnson N.P. et al. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum. Reprod. Update.* 2017; 32: 315–324.
41. Morotti M. et al. Peripheral changes in endometriosis-associated pain. *Hum. Reprod. Update.* 2014; 20 (5): 717–736.
42. Bulatova L. Morphogenic characteristics of ovarian tissues adjacent to the cyst wall of endometrioma. *Materials of 12th world congress on endometriosis.* Brazil. 2014; 189.
43. Chowdary P., Stone K., Ma T. et al. Multicentre retrospective study to assess diagnostic accuracy of ultrasound for superficial endometriosis – Are we any closer? *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2019; 59 (2): 279–284.
44. Guerriero S., Condous G., van den Bosch T. et al. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016; 48 (3): 318–332.
45. Taylor H.S. et al. An evidence-based approach to assessing surgical versus clinical diagnosis of symptomatic endometriosis. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2018; 142: 131–142.
46. Agarwal S.K., Chapron C., Giudice L.C. et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019; 220 (4): 354.e1–354.e12.
47. NICE guideline. Accessed May 18, 2018. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng733>.
48. Benagiano G. et al. Progress in the diagnosis and management of adolescent endometriosis: an opinion. *Reprod. Biomed. Online.* 2018; 36: 102–114.
49. Yeung P. Jr. et al. Endometriosis morbidity: can it be prevented with early diagnosis and complete excision? *J. Endometr. Pelvic. Pain. Disord.* 2017; 9: 17–29.
50. Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Роль современной гормономодулирующей терапии в комплексном лечении генитального эндометриоза. *Проблемы репродукции.* 2011; 6: 66–77.
51. Чернуха Г.Е. Современные прогестагены в лечении эндометриоза. *Проблемы репродукции.* 2012; 4: 68–71.
52. Muller V. et al. Growth hormone co-treatment in IVF/ICSI cycles in poor responders. *Gynecol. Endocrinol.* 2017; 33 (1): 18–21.
53. Kurman R.J. et al. The dualistic model of ovarian cancerogenesis. *Am. Pathol.* 2016; 186 (4): 733–747.
54. Grandi G. et al. Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review. *Inflamm. Res* 2016; 65 (3): 183–192.
55. Ota Y. et al. Long-term administration of dienogest reduces recurrence after excision of endometrioma. *JEPPD.* 2015; 7 (2): 63–67.
56. Römer T. Long-term treatment of endometriosis with dienogest: retrospective analysis of efficacy and safety in clinical practice. *Arch. Gynecol. Obst.* 2018; 298 (4): 747–753.
57. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil. Steril.* 2008; 90: 260–269.
58. Guo S.W. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum. Reprod. Update.* 2009; 15: 44.
59. Abbott J., Hawe J., Hunter D. et al. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil. Steril.* 2004; 82: 878–884.
60. Shakiba K., Bena J.F., McGill K.M. et al. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery. *Obstet. Gynecol.* 2008; 111: 1285–1292.
61. Rizk B. et al. Recurrence of endometriosis after hysterectomy. *Facts Views Vis. Obygn.* 2014; 6 (4): 219–227.
62. Koninckx P.R., Ussia A., Adamyan L.V. et al. Deep endometriosis: definition, diagnosis and treatment. *Fertil. Steril.* 2012; 98 (3): 564–571.
63. Muzii L., Di Tucci C., Di Felicianantonio M. et al. Antimüllerian hormone is reduced in the presence of ovarian endometriomas: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2018; 110: 932–940.
64. Hamdan M. et al. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2015; 21 (6): 809–825.
65. Giacomini E., Sanchez A.M., Sarais V. et al. Characteristics of follicular fluid in ovaries with endometriomas. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017; 209: 34–38.
66. Almog B., Shehata F., Shezaf B. et al. Effects of ovarian endometrioma on the number of oocytes retrieved for in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 2011; 95: 525–527.
67. Bourdon M. et al. Endometriosis and ART: A prior history of surgery for OMA is associated with a poor ovarian response to hyperstimulation. *PLoS One.* 2018; 13 (8).
68. Bedaiwy M.A. Long-term management of endometriosis: medical therapy and treatment of infertility. *SRM.* 2011; 8 (3): 10–14.
69. Chapron C., Souza C., Borghese B. et al. Oral contraceptives and endometriosis. *Hum. Reprod.* 2011; 26 (8): 2028–2035.
70. As-Sanie S., Black R., Giudice L.C. et al. Assessing research gaps and unmet needs in endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019; 221 (2): 86–94.