УДК 618.13/.16-002

DOI: 10.31549/2541-8289-2021-2-3-8

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

Тимофеева Ю.С., Волчек А.В., Кулешов В.М.,
Айдагулова С.В., Маринкин И.О.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский
университет» Минздрава России

CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS

Timofeeva Yu.S., Volchek A.V., Kuleshov V.M.,
Aidagulova S.V., Marinkin I.O.

Novosibirsk State Medical University

АННОТАЦИЯ

Проведено попарное сравнение клинических характеристик пациенток с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) I–III стадий с помощью точно-го критерия Фишера. У пациенток с наиболее распространенной (и впервые диагностируемой) II стадией выявлено наибольшее количество статистически значимых корреляций между клиническими признаками: дисменореи с первичным бесплодием ($p = 0,0201$) с локализацией эндометриозных гетеротопий в позадиматочном пространстве ($p = 0,0214$) и на крестцово-маточных связках ($p = 0,0259$); кроме того, выявлена взаимосвязь между симптомом хронической тазовой боли и наличием эндометриозных гетеротопий в переднематочном пространстве ($p = 0,0071$) и на крестцово-маточных связках ($p = 0,0228$). Наряду с этим у них отмечено сочетание очагов аденомиоза с множественной миомой тела матки ($p = 0,0000$). У пациенток с НГЭ III стадии выявлено лишь одно статистически значимое ($p = 0,0139$) сопряжение клинических признаков — диспареунии и гетеротопий на крестцово-маточных связках.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, клинические особенности, лабораторные показатели, болевой синдром.

ABSTRACT

A pairwise comparison of the clinical characteristics of patients with external genital endometriosis (EGE) stages I–III was carried out using Fisher's exact test. Patients with the most common (and newly diagnosed) stage II showed the greatest number of statistically significant correlations between clinical signs: dysmenorrheas with primary infertility ($p = 0,0201$), with localization of endometrioid heterotopias in the pouch of Douglas ($p = 0,0214$) and sacro-uterine ligaments ($p = 0,0259$); in addition, a relationship was found between the symptom of chronic pelvic pain and the presence of endometrioid heterotopias in the uterovesical space ($p = 0,0071$) and on the sacro-uterine ligaments ($p = 0,0228$). Along with this, they have a combination of foci of adenomyosis with multiple myoma of the uterine body was noted ($p = 0,0000$). In patients with stage III EGE, only one statistically significant ($p = 0,0139$) contingency of clinical signs was revealed — dyspareunia and heterotopias on the sacro-uterine ligaments.

Keywords: external genital endometriosis, clinical characteristics, laboratory parameters, pain syndrome.

Автор, ответственный за переписку

Corresponding author

Айдагулова Светлана Владимировна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52.
E-mail: s.aydagulova@gmail.com

Aidagulova Svetlana Vladimirovna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: s.aydagulova@gmail.com

© ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, 2021

ВВЕДЕНИЕ

Наружный генитальный эндометриоз значительно снижает репродуктивное здоровье и качество жизни миллионов женщин. По разным данным, патологию диагностируют у 30–50 % женщин детородного возраста с бесплодием [1–3]. Несмотря на достижения современной медицины, нет общей точки зрения о патогенезе эн-

дометриоза, который характеризуется персистентной эстрогензависимой активностью, тазовой болью и некоторыми идентичными опухолевому процессу фундаментальными проявлениями [4–6]. Изучение эндометриозных гетеротопий при помощи полногеномных методов исследования не выявило надежных биомаркеров для неинвазивной диагностики и про-

гноза эндометриозной болезни, часто имеющей сопутствующие гинекологические заболевания [7].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительный анализ клинических характеристик пациенток с наружным генитальным эндометриозом различных стадий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены клинические данные 92 пациенток в возрасте от 29,88 до 30,70 лет ($30,16 \pm 2,79$) лет с впервые диагностированным наружным генитальным эндометриозом (НГЭ), которых разделили на три репрезентативные по возрасту группы в зависимости от стадии заболевания согласно классификации Американского общества по проблемам фертильности [8] и Российским клиническим рекомендациям [9]. В соответствии с ними, определение стадии НГЭ основано на подсчете в баллах общей площади и глубины эндометриозных гетеротопий: группа 1 — 12 пациенток с НГЭ I стадии (13 %), группа 2 — 60 чел. с НГЭ II стадии (65 %), группа 3 — 20 чел. с НГЭ III стадии (22 %), что свидетельствует о диагностике заболевания на более поздних стадиях [10]. В контрольную группу (КГ) вошли 90 женщин аналогичного возраста (от 24 до 36 лет — $29,70 (2,49)$ лет), которых обследовали в комплексе с лапароскопией при подготовке к вспомогательным репродуктивным технологиям.

Всем пациенткам проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза и брюшной полости, по показаниям — магнитно-резонансная томография. Локализацию эндометриозных гетеротопий определяли при лапароскопии. При обследовании пациенток особое внимание уделяли анамнезу: жалобы с акцентом на наличие болевого синдрома и характер боли, характеристика менструальной функции, число беременностей и их исходы, сопутствующие гинекологические заболевания, стандартный соматический статус. Высокоинформативным методом исследования являлся физикальный гинекологический осмотр, позволяющий выявить опухолевидные образования в области придатков (эндометриозные кисты), увеличение размеров матки, ограничение ее подвижности, а также оценить состояние влагалищных сводов и ректовагинальной клетчатки.

Исследование содержания в сыворотке крови фолликулостимулирующего (ФСГ) и антимюллера (АМГ) гормонов позволило оценить

основные показатели овариального резерва с целью определения этапности хирургической тактики и выявления возможных показаний к предоперационному проведению сегментированных протоколов вспомогательных репродуктивных технологий.

Обследование и лечение пациенток проводили с их письменного информированного согласия в соответствии с законодательством РФ и этическими принципами проведения медицинских исследований, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол от 27.03.2014 № 63).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение 92 пациенток по стадиям НГЭ в исследовании соответствовало частоте распространенности стадий при обследовании и диагностике пациенток в клинической практике [10].

Среди жалоб 92 пациенток с НГЭ доминировали бесплодие, болевой синдром и нарушения овариально-маточного цикла. Основной жалобой в группе 1 отмечено бесплодие (75 %), в группах 2 и 3 — болевой синдром (48 и 65 % случаев соответственно). Преобладающей жалобой пациенток КГ являлось бесплодие (75,5 %), что обусловлено структурой заболевания, основным показанием к диагностической лапароскопии и основным интраоперационным диагнозом — спаечным периаднекситом (табл. 1).

Несмотря на выраженность болевого синдрома как основной жалобы на второй и последующих стадиях НГЭ, основной причиной первичного обращения пациенток, у которых впоследствии подтверждается диагноз, является первичное бесплодие. От 42 до 66 % пациенток всех групп обратились к гинекологу в процессе планирования беременности. Длительность бесплодия до оперативного вмешательства широко варьировалась — от 1 до 11 лет, чаще от 3,5 до 4,5 лет (табл. 2). Мужской фактор, несмотря на существенные абсолютные значения (6–16 %), малозначим и не выходит за рамки популяционного риска.

Более высокий процент обращений по поводу отсутствия беременности в группе 1 (66,6 %), очевидно, связан с тем, что начальные формы эндометриозной болезни реже сопровождаются эмоционально значимой манифестацией бо-

Таблица 1

Структура жалоб пациенток с наружным генитальным эндометриозом

Жалобы	Группа 1 (n = 12)		Группа 2 (n = 60)		Группа 3 (n = 20)		Контроль (n = 90)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Жалоб нет	0	0	14	23,3	5	25	9	10
Бесплодие	9	75	17	28,3	10	50	68	75,6
Болевой синдром (в т. ч. диспареуния)	3 (1)	25 (8,3)	29 (1)	48,3 (1,6)	13 (4)	65 (20)	13	14,4
Длительные обильные менструации	0	0	2	3,3	1	5	0	0
Перименструальные кровянистые выделения	0	0	2	3,3	0	0	0	0

левого синдрома, но уже становятся причиной эндометриоз-ассоциированного бесплодия.

Акушерский анамнез: до 66 % пациенток групп сравнения обратились к гинекологу в процессе планирования беременности. Первичное бесплодие стало поводом для дальнейшего обследования в 90 % случаев в группе 1, 39,4 % — в группе 2 и в 76 % случаев — в группе 3. Достоверного различия между группами сравнения по акушерскому анамнезу не отмечено. КГ и группы сравнения статистически значимо не различались по признаку отсутствия беременностей в анамнезе и методам родоразрешения (см. табл. 2). Сравнения по беременностям с абортным исходом, учитывая специфику группы контроля, не проводились.

Нарушения овариально-маточного цикла не являлись значимыми в исследованных группах ($p > 0,05$). Специфичность этих нарушений низка — большинство диагнозов НГЭ впервые выставляется при ультразвуковом исследовании. Низкая специфичность — следствие наличия в

большинстве случаев только одного симптома. Лишь у 5 из 16 пациенток самой многочисленной группы 2 выявлено более одного типа нарушений овариально-маточного цикла (табл. 3).

Гинекологические заболевания наряду с НГЭ имелись у 55 (59 %) пациенток, из них у 41 % — воспалительные заболевания органов малого таза (табл. 4). Достоверных различий между группами с разными стадиями НГЭ не выявлено, кроме отмеченного статистически значимого увеличения частоты наблюдений миомы тела матки и патологии шейки матки в зависимости от стадии развития патологического процесса ($p = 0,018$ и $p = 0,009$ соответственно).

Воспалительные заболевания и ИППП — достоверных различий между группами сравнения по признаку наличия воспалительных заболеваний не отмечено (табл. 5).

Анализ соматической заболеваемости показал, что относительный риск наличия НГЭ статистически значимо коррелирует со следующими патологическими процессами и фенотипиче-

Таблица 2

Характеристика бесплодия пациенток с наружным генитальным эндометриозом

Характеристика	Группа 1 (n = 12)		Группа 2 (n = 60)		Группа 3 (n = 20)		Контроль (n = 90)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Отсутствие беременностей (в т. ч. бесплодие)	10 (9)	83,3 (90)	38 (15)	63,3 (39,5)	13 (10)	65 (76,9)	46 (41)	51 (89)
Роды в анамнезе	2	16,7	15	25	5	25	12	13,3
Кесарево сечение	0	0	3	5	0	0	9	10
Аборты	1	8,3	9	15	3	15	29	32,2
Выкидыши	0	0	4	6,7	1	5	14	15,6
Трубная беременность	0	0	1	1,7	0	0	11	12,2
Первичное бесплодие	8	66,7	17	28,3	7	35	54	60
Вторичное бесплодие	0	—	5	8,3	3	15	16	17,8
Мужское бесплодие	2	16,7	4	6,7	2	10	12	13,3
Длительность бесплодия, годы	3,75		4,39		2,58		4,11	

Таблица 3

Нарушения овариально-маточного цикла

Вид нарушения	Группа 1 (n = 12)		Группа 2 (n = 60)		Группа 3 (n = 20)		Контроль (n = 90)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Без нарушений	6	50	41	68,3	14	70	65	72,2
Альгоменорея	3	25	12	20	4	20	6	6,7
Опсоменорея	1	8,3	3	5	0	0	1	1,1
Олигоменорея	1	8,3	0	0	0	0	1	1,1
Рецидивирующие аномальные маточные кровотечения	1	8,3	5	8,3	2	10	1	1,1
Дисменорея	0	0	1	1,7	0	0	4	4,4

Таблица 4

Невоспалительные гинекологические заболевания

Заболевание	Группа 1 (n = 12)		Группа 2 (n = 60)		Группа 3 (n = 20)		Контроль (n = 90)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Миома тела матки	1	8,3	10	16,7	7	35	9	10
Гиперплазия эндометрия	0	0	1	1,7	0	0	1	1,1
Полип эндометрия	1	8,3	3	5	3	15	1	1,1
Патология шейки матки	2	16,7	16	26,7	12	60	29	32,2
Киста яичника	—	—	1	1,7	—	—	6	6,7
Киста яичника	0	0	2	3,3	2	10	5	5,6
Эндометриоз яичника	0	0	3	5	1	5	—	—
Аденомиоз (внутренний эндометриоз)	1	8,3	8	13,3	2	10	—	—
Синдром поликистозных яичников	2	16,7	0	0	0	0	9	10
Мультифолликулярные яичники	1	8,3	3	5	0	0	2	2,2
Апоплексия яичника	1	8,3	2	3,3	0	0	2	2,2
Двурогая матка	1	8,3	0	0	0	0	1	1,1

Таблица 5

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) и инфекции, передаваемые половым путем (ИППП)

Заболевание	Группа 1 (n = 12)		Группа 2 (n = 60)		Группа 3 (n = 20)		Контроль (n = 90)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ВЗОМТ	2	16,7	11	18,3	6	30	44	48,9
Хламидиоз	0	0	1	1,7	1	5	11	12,2
Уреаплазмоз	1	8,3	4	6,7	1	5	6	6,7
Гарднереллез	1	8,3	0	0	0	0	9	10
Вирус папилломы человека	0	0	1	1,7	0	0	21	23,3

Таблица 6

Клинические и фенотипические особенности, сопряженные с НГЭ

Патология и особенности фенотипа	Отношение шансов (ОШ)	95% ДИ	p
Хронический гастрит	6,18	2,03–18,83	0,0013
Недифференцированная дисплазия соединительной ткани	8,4	1,88–37,47	0,0053
Диффузный нетоксический зоб	2,73	1,08–6,9	0,03
Дефицит массы тела	2,93	1,01–8,52	0,0474

Таблица 7

Лабораторные показатели гормонального профиля и онкомаркера СА125 в сыворотке крови пациенток с НГЭ

Показатели	Группа 1 (n = 12)		Группа 2 (n = 60)		Группа 3 (n = 20)	
	M ± SD	min/max	M ± SD	min/max	M ± SD	min/max
СА125, ед./мл	15,6 ± 4,4	8,3/23,2	41,4 ± 4,6	5,8/57,2	37,2 ± 14,9	10,1/69,0
АМГ, нг/мл	4,4 ± 3,0	0,6/11,9	4,9 ± 2,2	0,4/9,9	4,5 ± 2,6	0,9/10,6
ФСГ, мМе/мл	7,3 ± 2,2	0,9/13,1	7,2 ± 2,0	4,1/11,9	7,3 ± 2,1	2,9/11,2
ЛГ, мМе/мл	4,9 ± 2,2	2,3/9,7	4,9 ± 2,5	0,2/10,1	4,2 ± 1,9	0,4/8,7
Эстрадиол, пг/мл	270 ± 159	84/660	237 ± 151	10/662	226 ± 134	14/439
Прогестерон, нмоль/л	23,7 ± 5,4	0,9/69,9	48,0 ± 35,6	1,0/186,2	35,8 ± 20,6	0,7/76,1
Пролактин, мМе/мл	518 ± 130	246/738	435 ± 161	111,1/865,4	437 ± 154	212/788
Тестостерон, нмоль/л	1,5 ± 0,6	0,3/2,5	1,5 ± 0,5	0,3/2,5	1,6 ± 0,5	0,6/2,4

скими особенностями (табл. 6). Лабораторные показатели гормонального профиля и онкомаркера СА125 в сыворотке крови пациенток с НГЭ представлены в табл. 7.

С помощью точного критерия Фишера проведено попарное сравнение всех клинических характеристик пациенток групп 2 и 3 (в которых возможно проведение статистического анализа встречаемости изучаемых параметров) с 95%-ным доверительным интервалом.

В наиболее многочисленной по выборке группе 2 выявлено наибольшее количество взаимосвязей. Во-первых, дисменорея у пациенток группы 2 статистически значимо коррелировала с первичным бесплодием (ОШ = 4,1195, 95% ДИ 1,1165–16,8024, $p = 0,0201$), наличием эндометриозидных гетеротопий в позадимадном пространстве (ОШ = 4,8739, 95% ДИ 1,1368–30,1354, $p = 0,0214$) и на крестцово-маточных связках (ОШ = 4,3643, 95% ДИ 1,1394–21,1118, $p = 0,0259$). Кроме того, показательно и статистически значимо сопряжение диспареунии и наличия гетеротопий в переднематочном пространстве (ОШ = 9,7649, 95% ДИ 2,2113–53,2110, $p = 0,0000$).

Как и следовало ожидать, в группе 2 у пациенток с НГЭ имелись статистически значимые корреляции между симптомом хронической тазовой боли и наличием эндометриозидных гетеротопий в переднематочном пространстве (ОШ = 6,3905, 95% ДИ 1,3927–31,6916, $p = 0,0071$) и на крестцово-маточных связках (ОШ = 8,6449, 95% ДИ 1,1011–397,8242, $p = 0,0228$).

В группе 2 у пациенток с НГЭ в 8 из 60 случаев с помощью УЗИ и гистероскопии выявлены очаги аденомиоза, которые очень часто сочетались с множественной миомой тела матки (с небольшим размером миоматозных узлов), которая выявлена у 10 женщин, что обеспечило очень высокие показатели сопряжения данных

патологических процессов (ОШ = 31,6342, 95% ДИ 4,1313–419,0695, $p = 0,0000$). Кроме того, дефицит массы тела у пациенток данной группы сочетался с патологией шейки матки (кроме *cancer in situ*) (ОШ = 13,5450, 95% ДИ 1,1998–718,2743, $p = 0,0155$). В группе 3 выявлено лишь одно статистически значимое сопряжение клинических признаков — диспареунии и гетеротопий на крестцово-маточных связках (ОШ = 20,0443, 95% ДИ 1,2720–1356,8720, $p = 0,0139$), что согласуется с проведенным ранее исследованием [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительный анализ клинических характеристик пациенток с наружным генитальным эндометриозом трех различных стадий между собой, в сопоставлении с КГ и внутри каждой из групп, выявил наиболее значимые: циклический или постоянный болевой синдром и бесплодие. Статистически значимыми сопутствующими патологическими процессами и фенотипическими особенностями стали хронический гастрит, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, диффузный нетоксический зоб и дефицит массы тела.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Machairiotis N., Stylianaki A., Dryllis G. et al. Extrapelvic endometriosis: a rare entity or an under diagnosed condition? // Diagn. Pathol. 2013. Vol. 8. P. 194. DOI: 10.1186/1746-1596-8-194.
2. Becker C.M., Gattrell W.T., Gude K., Singh S.S. Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: A systematic review // Fertil. Steril. 2017. Vol. 108 (1). P. 125–136. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.004.

3. Amălinei C., Păvăleanu I., Lozneanu L. et al. Endometriosis — Insights into a multifaceted entity // *Folia Histochem. Cytobiol.* 2018. Vol. 1 (2). P. 61–82. DOI: 10.5603/FHC.a2018.0013.
4. Laganà A.S., Garzon S., Götte M. et al. The pathogenesis of endometriosis: Molecular and cell biology insights // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20 (22). P. 5615. DOI: 10.3390/ijms20225615.
5. Маринкин И.О., Тимофеева Ю.С., Кулешов В.М. и др. Особенности экспрессии синдекана-1 и гепараназы в эпителии эндометриоидных кист яичников III стадии // *Акушерство и гинекология.* 2018. № 11. С. 86–91.
6. Маринкин И.О., Айдагулова С.В., Тимофеева Ю.С. и др. Особенности экспрессии декорина в гетеротопическом эндометрии при двух формах генитального эндометриоза // *Бюллетень СО РАМН.* 2014. Т. 34, № 2. С. 24–28.
7. Klemmt P.A.B., Starzinski-Powitz A. Molecular and cellular pathogenesis of endometriosis // *Curr. Women's Health Rev.* 2018. Vol. 14 (2). P. 106–116. DOI: 10.2174/1573404813666170306163448.
8. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996 // *Fertil. Steril.* 1997. Vol. 67 (5). P. 817–821. DOI: 10.1016/s0015-0282(97)81391-x.
9. Эндометриоз. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2020. URL: https://www.dzhmao.ru/spesz/klin_recom/akushGinekol/2020/KR_259_endometrio.pdf.
10. Zondervan K.T., Becker C.M., Koga K. et al. Endometriosis // *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2018. Vol. 4 (1). DOI: 10.1038/s41572-018-0008-5.
11. Тимофеева Ю.С., Волчек А.В., Кулешов В.М., Маринкин И.О., Айдагулова С.В. Анализ проявлений болевого синдрома при наружном генитальном эндометриозе I–III стадий // *Акушерство и гинекология.* 2019. № 11. С. 129–135. DOI: 10.18565/aig.2019.11.129-135.

тальном эндометриозе I–III стадий // *Акушерство и гинекология.* 2019. № 11. С. 129–135. DOI: 10.18565/aig.2019.11.129-135.

Поступила 24.03.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тимофеева Юлия Сергеевна — ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Волчек Александр Викторович — младший научный сотрудник лаборатории клеточной биологии и фундаментальных основ репродукции Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Кулешов Виталий Михайлович — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Айдагулова Светлана Владимировна — д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией клеточной биологии и фундаментальных основ репродукции Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Маринкин Игорь Олегович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Тимофеева Ю.С., Волчек А.В., Кулешов В.М., Айдагулова С.В., Маринкин И.О. Клиническая характеристика пациенток с наружным генитальным эндометриозом // *Сиб. мед. вестн.* 2021. № 2. С. 3–8.