

Новгинов Дмитрий Сергеевич

**НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА
НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат
диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института.

Научный руководитель:

профессор кафедры акушерства и гинекологии
с курсом перинатологии МИ РУДН,
доктор медицинских наук, профессор

**Ордяниц
Ирина Михайловна**

Официальные оппоненты:

Руководитель отдела гинекологии и эндокринологии
НИИ АГиР им. Д.О. Отта, профессор кафедры акушерства
и гинекологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова,
профессор РАН, доктор медицинских наук, профессор

**Ярмолинская
Мария Игоревна**

Профессор кафедры акушерства, гинекологии
и перинатологии института клинической медицины
им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

**Давыдов
Александр Ильгизирович**

Ведущая организация: государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии" (101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а).

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2024 года в _____ ч. на заседании диссертационного совета ПДС 0300.017 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <https://www.rudn.ru/science/dissovvet/dissertacionnye-sovety/pds-0300017>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ПДС 0300.017
кандидат медицинских наук, доцент

**Лебедева
Марина Георгиевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Согласно современным представлениям, истинную распространенность эндометриоза установить практически невозможно ввиду разнообразия его форм. Результаты популяционных исследований указывают на интервал 0,8–11% (Borghet M.V. et al., 2018; Zondervan K. et al., 2020). При встречаемости заболевания среди женщин детородного возраста до 2–10% (Giudice I.C., 2018), эндометриоз диагностируют у 30–50% пациенток с хронической тазовой болью (ХТБ) и необъяснимым бесплодием (Eskenari B. et al., 2019). Поскольку болезнь значительно снижает качество жизни женщин (Ruszała M. et al., 2022), а до верификации диагноза в среднем проходит 6–8 лет (Kennedy S. et al., 2015), актуальность ранней диагностики эндометриоза несомненна.

Заслуживает внимания тенденция к росту распространенности наружного генитального эндометриоза (НГЭ) среди россиянок, что ставит во главе угла риск ятрогенной хирургической травмы и снижения репродуктивного потенциала молодых женщин (Хамошина М.Б. и соавт., 2021). Так, по данным Герасимова А.М. (2021), встречаемость перитонеального эндометриоза среди пациенток гинекологического стационара за десять лет возросла более, чем втрое (с 38,5 до 123,3 на 100 женщин). Вместе с тем среди них соответственно вырос удельный вес пациенток с эндометриозом яичников (с 12,1 до 34,6%) и больных с эндометриозом двух и более локализаций. Важную роль в этом играет качество диагностики.

Примечательно, что «золотым стандартом» верификации НГЭ долгое время служила непосредственная визуализация очагов поражения при лапароскопии (ЛСК) с последующим гистологическим подтверждением наличия в биоптатах эндометриальных желез и стромы. Однако инвазивность метода, ограничения в доступности эндохирургических технологий вкупе с зачастую бессимптомным течением НГЭ практически до конца XX века способствовали возможной задержке постановки диагноза, вплоть до 8–12 лет (Cromeens M.G. et al., 2021).

Безусловно, ЛСК — высокоинформативный и надёжный метод диагностики НГЭ, особенно перитонеального, и гистологическое заключение остается во главе угла принятия решений в большинстве ситуаций. Однако недостатки хирургического метода (затратность, инвазивность, высокий риск осложнений), и отсутствие убедительных доказательств его преимуществ перед гормональной терапией после появления препаратов с доказанной эффективностью и безопасных при длительном применении способствовали смене парадигмы тактики ведения пациенток (Zondervan K. et al., 2020; Elbasueny B., 2023). В последние годы ЛСК рассматривают как резервный метод диагностики, необходимый в случае отрицательных результатов магнитно-резонансной томографии и ультразвукового исследования (УЗИ), либо при неэффективности медикаментозной терапии (ESHRE guideline: endometriosis, 2020).

Перечисленное выше подчеркивает острую необходимость дальнейших исследований, направленных на разработку простых, эффективных и, главное, — неинвазивных технологий как можно более ранней диагностики эндометриоза, в том числе НГЭ.

Степень разработанности темы. В последние десятилетия внимание ученых-исследователей и клиницистов приковано к поиску именно неинвазивных диагностических методик. Неинвазивные тесты могут основываться на выявлении биомаркеров — специфических показателей, индикаторов нормального или патологического процесса, либо оценки ответа на воздействие, включая терапевтическое (Wehling M., 2021). В качестве потенциальных биомаркеров эндометриоза в крови, моче, менструальной крови и эндометрии изучены сотни молекул разных классов — цитокины, гликопротеины, факторы роста, ангиогенеза, апоптоза и другие (Сорокина А.В., 2011; Hudson Q.J. et al., 2020; Ярмолинская М.И. и соавт., 2023). Проблема пока далека от окончательного решения, большие надежды возлагаются на относительно «молодые» протеомику, геномику и технологию ДНК-микрочипов (Anastasiu C.V. et al., 2020).

Одним из наиболее изучаемых потенциальных биомаркеров многих болезней, в том числе эндометриоза, стали микроРНК — короткие (21–25 нуклеотидов) одноцепочечные РНК, относящиеся к классу малых, некодирующих РНК. Они выступают основными небелковыми регуляторами экспрессии генов, действующими за счет связи с комплементарными мРНК. Выделяясь из клеток внутри внеклеточных везикул, микроРНК работают как межклеточные мессенджеры, переносящие информацию от клетки к клетке. Благодаря присущей микроРНК стабильности в биологических средах и тканевой специфичности, многие авторы считают их подходящими кандидатами для неинвазивной диагностики различных заболеваний, в том числе эндометриоза (Anastasiu C.V. et al., 2020; Nazri H.M. et al., 2023).

Получены многочисленные свидетельства изменения экспрессии микроРНК при эндометриозе в эутопическом либо одновременно в эутопическом и эктопическом эндометрии (Agrawal S. et al., 2018; Monnaka V.U. et al., 2021), выявлены различия в концентрации циркулирующих в крови микроРНК у здоровых и больных эндометриозом женщин (Vanhie A. et al., 2019). Однако имеющиеся сведения разнородны, отражают низкую сопоставимость результатов исследований и не систематизированы.

Все вышеизложенное подчеркивает актуальность активного научного поиска технологий неинвазивной диагностики НГЭ, что и определило выбор темы настоящего исследования.

Цель исследования: улучшить неинвазивную диагностику наружного генитального эндометриоза.

В соответствии с целью определены **задачи** исследования:

1. Установить распространённость наружного генитального эндометриоза среди пациенток, госпитализированных в гинекологический стационар.

2. Выявить особенности клинико-социальной характеристики пациенток гинекологического стационара с наружным генитальным эндометриозом.

3. Определить клинико-анамнестические факторы риска верификации наружного генитального эндометриоза.

4. Исследовать уровни miR-183, miR-125b, miR-126, miR-16, miR-15a, miR-200a, miR-20a, miR-21, miR-222 и miR-29b и оценить их диагностическую значимость для верификации наружного генитального эндометриоза и его осложнений (спаечный процесс, бесплодие).

5. Определить предикторы и построить модели прогноза риска наружного генитального эндометриоза и его осложнений (спаечный процесс, бесплодие).

6. Разработать алгоритм обследования пациенток репродуктивного возраста с подозрением на наружный генитальный эндометриоз и спаечный процесс в малом тазу и оценить его эффективность.

Научная новизна исследования. Получены новые данные об участии ряда микроРНК в патогенезе НГЭ. Доказана прогностическая значимость для верификации НГЭ уровня miR-183, уровней miR-20a, miR-222 и miR-29b у фертильных пациенток. Впервые описаны снижение уровня miR-29b в крови у пациенток с НГЭ и повышение уровня miR-200a у пациенток со спаечным процессом, независимо от наличия/отсутствия НГЭ. Показано предиктивное значение уровня miR-200a для верификации спаечного процесса, в том числе при НГЭ.

Определены клинико-анамнестические предикторы риска наличия у пациентки НГЭ — болезни системы пищеварения в целом (повышение риска в 9,34 раза) и хронический гастрит (повышение риска в 2,7 раза). Впервые установлена значимая взаимосвязь снижения сывороточной концентрации общего билирубина в крови и укорочения АЧТВ у пациенток с НГЭ. Доказано прогностическое значение их уровней для выделения контингентов вероятностного риска наличия у пациенток НГЭ.

Концептуально обоснован алгоритм обследования пациенток репродуктивного возраста с использованием методик неинвазивной диагностики, предусматривающий выделение среди женщин репродуктивного возраста групп риска НГЭ, требующего хирургического лечения, а также наличия спаечного процесса.

Теоретическая и практическая значимость. В результате исследования расширены представления о патогенезе НГЭ, участии в нем конкретных микроРНК: miR-183, регулирующей клеточную пролиферацию, инвазию и эпителиально-мезенхимальный переход и miR-29b, участвующей в подавлении ангиогенеза, усилении апоптоза и клеточной дифференцировки.

Выявлено повышение в сыворотке крови пациенток со спаечным процессом уровня miR-200a, участвующей в развитии фиброза, что позволяет считать дисрегуляцию miR-200a одним из звеньев патогенеза спаечного процесса в малом тазу, в том числе при НГЭ. Показана возможность

неинвазивной диагностики спаечного процесса в малом тазу на основе анализа уровня miR-200a.

Уточнены клиничко-анамнестические факторы риска наличия НГЭ, доказано предиктивное значение наличия в анамнезе болезней системы пищеварения и хронического гастрита в отношении возможной верификации заболевания. Доказана возможность использования рутинных лабораторных тестов (уровни общего билирубина и АЧТВ в сыворотке крови) для расчета вероятности верификации НГЭ-у конкретной пациентки.

Предложен авторский алгоритм ведения пациенток с подозрением на НГЭ и спаечный процесс в малом тазу, позволяющий выделить контингенты риска, подлежащие углубленному обследованию на амбулаторном этапе, и предотвратить необоснованные хирургические вмешательства.

Методология и методы исследования. Диссертационная работа представляет собой проспективное исследование вида «случай–контроль», выполненное в период 2017–2022 гг. на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии (зав. кафедрой — засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, д.м.н., проф. В.Е. Радзинский) медицинского института (МИ) РУДН — в отделении гинекологии ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ» (зав. отделением — к.м.н. Д.Г. Арютин) и в филиале №1 «Женская консультация» (зав. филиалом — к.м.н. Л.Д. Оразмурадова).

В соответствии с дизайном исследования (Рисунок 1), а также критериями включения и исключения, были обследованы 80 женщин репродуктивного возраста, направленных на плановую лапароскопию в гинекологическое отделение. По результатам лапароскопии и морфологического исследования пациенток стратифицировали на две группы: I (исследуемую) составили 54 женщины с лапароскопически и морфологически верифицированным НГЭ (МКБ-10 N80.1, N80.2, N80.3); II (контроль) — 26 женщин без такового.

Критерии включения женщин в основную группу: репродуктивный возраст, плановая госпитализация для лапароскопического вмешательства, лапароскопически и гистологически подтвержденный НГЭ (Рисунок 1), согласие на участие в исследовании и использование персональных данных. Критерии включения женщин во II группу («контроль»): репродуктивный возраст, плановая госпитализация для лапароскопического вмешательства, отсутствие лапароскопических и гистологических признаков НГЭ. Критерии исключения: злокачественные опухоли, острые воспалительные заболевания любой локализации, аденомиоз, опухоли яичников, беременность и период лактации, отказ от участия в исследовании.

Клиническое обследование включало: сбор жалоб и анамнеза; общий осмотр с измерением артериального давления, пульса, роста и массы тела; специальное гинекологическое исследование; комплексное лабораторное обследование [клинический анализ крови,

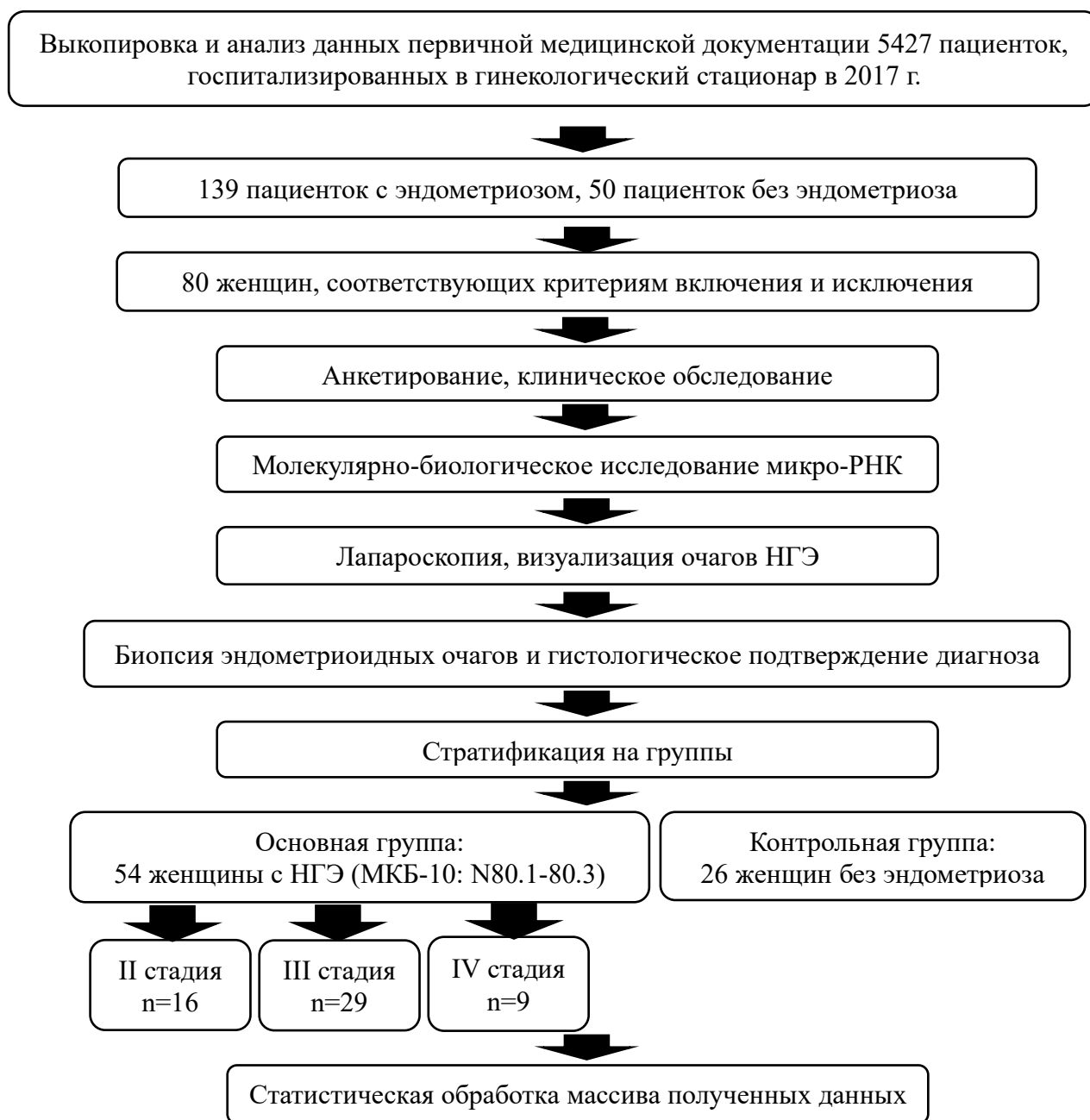


Рисунок 1 — Дизайн исследования

биохимический анализ крови (концентрация общего белка, мочевины, билирубина общего, креатинина, глюкозы, АЛТ, АСТ), коагулограмма (протромбиновый индекс, АЧТВ, МНО, протромбиновое время, концентрация фибриногена), клинический анализ мочи, определение группы крови и резус-фактора, исследование онкомаркеров (СА-125, НЕ4, СА19-9), микроскопическое и бактериологическое исследование отделяемого половых органов, цитологическое исследование соскоба с шейки матки, молекулярно-биологическое исследование экспрессии miR-183, miR-125b, miR-126, miR-16, miR-15a, miR-200a, miR-20a, miR-21, miR-222 и miR-29b]; электрокардиографию; УЗИ органов малого таза и вен нижних конечностей; рентгенографию органов грудной клетки; гистологическое исследование макро- и микропрепаратов (стенки эндометриоидных кист и эндометриоидных гетеротопий).

ЛСК выполняли при помощи эндовидеохирургической системы Karl Storz (ФРГ). Во время ЛСК уточняли диагноз НГЭ и его стадию согласно шкале rAFS (Revised American Fertility Society, 1995), выявляли спаечный процесс. При верификации ЭКЯ их удаляли, выявленные очаги перитонеального эндометриоза коагулировали либо иссекали.

Полученный интраоперационно материал для гистологической верификации диагноза исследовали в патологоанатомическом отделении ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ» (зав. отделением — Т.А. Власенко). Материал фиксировали в 10% растворе формалина, затем образцы заливали в парафин, из полученных блоков получали гистологические срезы. Окрашенные гематоксилином и эозином срезы исследовали при микроскопии.

Перед ЛСК у всех пациенток брали образцы крови для молекулярно-биологического исследования уровня 10 микроРНК: miR-183, miR-125b, miR-126, miR-16, miR-15a, miR-200a, miR-20a, miR-21, miR-222 и miR-29b. После центрифугирования отделившуюся плазму хранили в морозильной камере, образцы транспортировали в термоконтейнере с хладоэлементами. Исследование выполняли в лаборатории молекулярной генетики (зав. лабораторией — д. биол. наук А.В. Вершинин) ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук» (г. Новосибирск).

Значения экспрессии исследованных микроРНК представляли в виде $2^{-\Delta Ct}$ — величины пороговых циклов амплификации. Соотношение экспрессий описывали в виде $2^{-\Delta Ct (осн.)}/2^{-\Delta Ct (контроль)}$, если экспрессия в группе пациенток с эндометриозом превышала таковую в контрольной группе, и в виде $2^{-\Delta Ct (контроль)}/2^{-\Delta Ct (осн.)}$, если наоборот, экспрессия в исследуемой группе была ниже, чем в контроле.

Положения, выносимые на защиту:

1. Ранняя неинвазивная диагностика наружного генитального эндометриоза, прежде всего с поражением яичников, является неиспользованным резервом снижения риска ятрогенной хирургической травмы и репродуктивного потенциала молодых женщин.
2. Клинико-anamnestическим фактором риска наружного генитального эндометриоза выступают болезни системы пищеварения (ОШ=9,4; 95% ДИ 3,5–25,3), среди которых статистически значим хронический гастрит (ОШ=2,7; 95% ДИ 1,1–6,8).
3. В качестве предикторов риска наличия у пациенток репродуктивного возраста наружного генитального эндометриоза могут использоваться показатели АЧТВ, концентрации билирубина в сыворотке крови и уровень miR-183. Уровни miR-20a, miR-222 и miR-29b могут быть применимы для верификации наружного генитального эндометриоза у фертильных женщин.
4. Определение уровня miR-200a позволяет диагностировать тазовые перитонеальные спайки независимо от наличия/отсутствия наружного генитального эндометриоза.

5. Предложенный алгоритм обследования пациенток репродуктивного возраста с использованием разработанной математической модели позволяет на догоспитальном этапе выделить контингент высокого риска наличия наружного эндометриоза и тазовых перитонеальных спаек, обосновать необходимость углубленного обследования, а также целесообразность и (при наличии показаний) время выполнения хирургического вмешательства. Внедрение разработанного алгоритма в клиническую практику способствует снижению ($p < 0,05$) необоснованных госпитализаций пациенток с диагнозом НГЭ.

Степень достоверности и апробация результатов работы. Статистическую обработку данных выполняли в программах Statistica TIBCO Software Inc. (версия 13.5.0.17) и IBM SPSS. Сравнение двух независимых групп по количественному признаку осуществляли при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни, более двух — Краскела-Уоллиса. Сравнение групп по качественному бинарному признаку выполняли при помощи критерия χ^2 и точного критерия Фишера, если частота признака ≤ 5 . Для оценки диагностической ценности предложенных маркеров использовали ROC-анализ и критерий Юдена для выбора «точки отсечения» значения маркеров. Для корреляционного анализа использовали критерии Спирмена и Кендалла.

Математическую модель ранней верификации НГЭ строили на основе уравнения, полученного в ходе логистического регрессионного анализа. Оценку статистической значимости математической модели выполняли методом максимального правдоподобия, оценку значимости коэффициентов регрессоров — тестом Вальда. За уровень статистической значимости принято значение $p < 0,05$.

Диссертация выполнена в рамках приоритетного направления научно-исследовательской деятельности кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН, «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях» (номер гос. регистрации 01.9.70 007346, шифр темы 317712).

Автором лично проведена выкопировка данных из первичной медицинской документации, проведена статистическая обработка и анализ массива данных, курация всех пациенток, вошедших в исследование, на этапе стационара. Участие автора в сборе первичного материала — более 90%, в обобщении, анализе и внедрении результатов работы в практику, подготовке и публикации научных статей — 100%. Все научные положения и выводы работы автором сформулированы лично.

Результаты работы доложены, обсуждены и одобрены на: IX Общероссийском конференц-марафоне «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2022), VI Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: уральские чтения» (Екатеринбург, 2022); XVI, XVII

Общероссийских научно-практических семинарах «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2022; 2023).

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН 30 июня 2023 г. протокол №19.

Результаты проведенного диссертационного исследования внедрены в учебный процесс студентов и клинических ординаторов кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института РУДН и клиническую практику Филиала №1 «Женская консультация» ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ».

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 6 — в изданиях, рекомендованных ВАК РФ и РУДН.

Диссертация изложена на 114 страницах, состоит из введения, 7 глав, заключения, списка сокращений и списка литературы; иллюстрирована 35 таблицами, 27 рисунками. Список литературы включает 170 источников, в том числе 151 иностранный.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты работы и их обсуждение. Проведенный анализ показал, что всего в 2017 г. в отделение гинекологии, послужившее базой исследования, было госпитализировано 5427 пациенток, из них 139 — с диагнозом «N80 Эндометриоз» (2,6%). С подтвержденным впоследствии НГЭ (N80.1–80.3) поступило 128 женщин, что составило 2,4% от всех госпитализированных за год и 92,1% из числа всех пациенток с эндометриозом. Интересно, что Герасимов А.М. и соавт. (2021) сообщали о гораздо большей (9,2%) доле гинекологических больных, госпитализированных с эндометриозом в качестве основного диагноза.

Структура показаний, согласно которым пациентки, вошедшие в исследование, были направлены на лапароскопию, представлена на Рисунке 2. Как видно на диаграмме, большинство больных с НГЭ направляли на лапароскопию в связи с обнаружением ЭКЯ. В контрольной группе бóльшая часть пациенток поступали на диагностическую лапароскопию по поводу бесплодия.

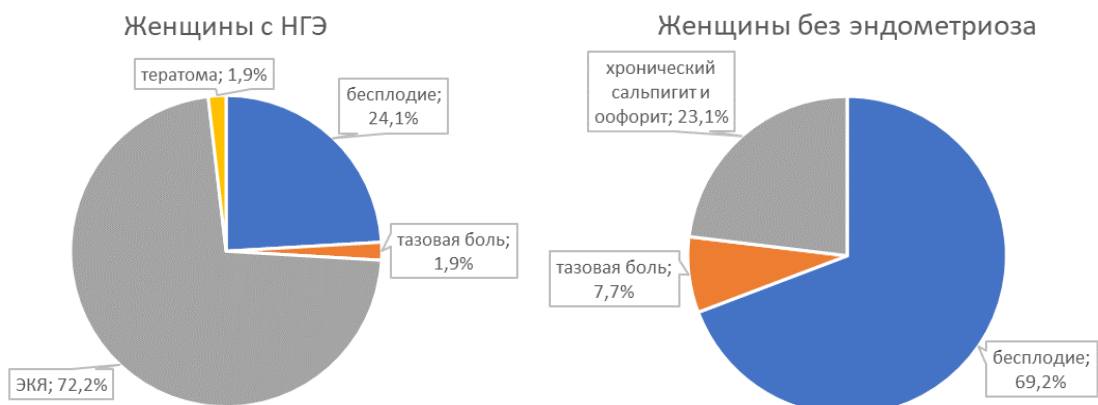


Рисунок 2 — Показания к лапароскопии у обследованных пациенток

Распределение пациенток по стадиям НГЭ представлено в Таблице 1, откуда видно, что у 70,4% пациенток были выявлены III или IV стадии заболевания, причем IV стадия — у каждой шестой. Пациенток с I стадией в исследовании не оказалось, что не противоречит современным представлениям о запоздалой диагностике заболевания (Cromeens M.G. et al., 2021).

Таблица 1 — Распределение пациенток основной группы по стадиям эндометриоза

Пациентки с НГЭ (n=54)	Количество, абс. числа	Удельный вес, % к итогу
II стадия	16	29,6
III стадия	29	53,7
IV стадия	9	16,7

У большинства (92,6%) пациенток с НГЭ имели место ЭКЯ, у 77,8% — односторонние (Таблица 2). Высокая частота ЭКЯ среди обследованных вполне объяснима: эта форма НГЭ легче других диагностируется неинвазивными методами на догоспитальном этапе.

Таблица 2 — Встречаемость эндометриоидных кист яичников в исследуемой группе

Пациентки с НГЭ (n=54)	Количество, абс. числа	Удельный вес, % к итогу
с эндометриоидными кистами:	50	92,6
— односторонними	42	77,8
— двусторонними	8	14,8
без эндометриоидных кист	4	7,4

Пациентки обеих групп были в возрасте от 20 до 48 лет, их средний возраст статистически не различался ($p=0,204$). Средний возраст больных НГЭ составил $33,7 \pm 7,2$ года, что совпадает с данными масштабного исследования Naas D. et al. (2012).

Среди обследованных преобладали женщины с высшим образованием (61,3%), при этом уровень образования между группами не различался ($p=0,607$). Сходную частоту высшего образования у пациенток с эндометриозом и без него (75,3 и 62,0%), но со статистически значимым преобладанием у первых обнаружили Артымук Н.В. и соавт. (2022).

Частота табакокурения среди пациенток сравниваемых групп не имела различий ($p=0,204$), что согласуется с результатами метаанализа, постулировавшего, что курение не влияет на риск возникновения эндометриоза (Bravi F. et al., 2014). ИМТ пациенток этих групп также достоверно не различался и находился в пределах нормы ($p=0,671$). Установлено, что для женщин с НГЭ не характерна избыточная масса тела. Несмотря на то, что при IV стадии средний ИМТ был выше, чем при II и III, статистически различия оказались не значимы ($p>0,05$). Данные литературы также говорят об отсутствии связи между эндометриозом и ожирением (Tang Y et al., 2020).

Значимых различий в параметрах менструальной функции пациенток сравниваемых групп выявлено не было ($p>0,05$), все показатели укладывались в диапазон нормы. Для пациенток с НГЭ не было характерно менархе до 12 лет, что согласуется с данными Marcellin L. et al. (2019).

По показателям репродуктивного анамнеза группы также не различались ($p>0,05$). Для женщин изучаемой когорты оказались характерны малое число беременностей в анамнезе (в среднем $1,0\pm 1,4$) и низкий паритет (в среднем $0,7\pm 0,9$ родов), что можно объяснить высокой частотой бесплодия (при НГЭ — 24,1%, в контроле — 69,2%, $p<0,0001$). На отсутствие родов в анамнезе указывали 61,1% пациенток с НГЭ (в контроле — 92,3%, $p=0,0039$).

Анализ встречаемости экстрагенитальных заболеваний (Рисунок 3), показал, что болезни крови, нервной системы и органов пищеварения у пациенток с НГЭ наблюдались чаще, но значимое различие выявлено только для болезней системы пищеварения ($p=0,006$).

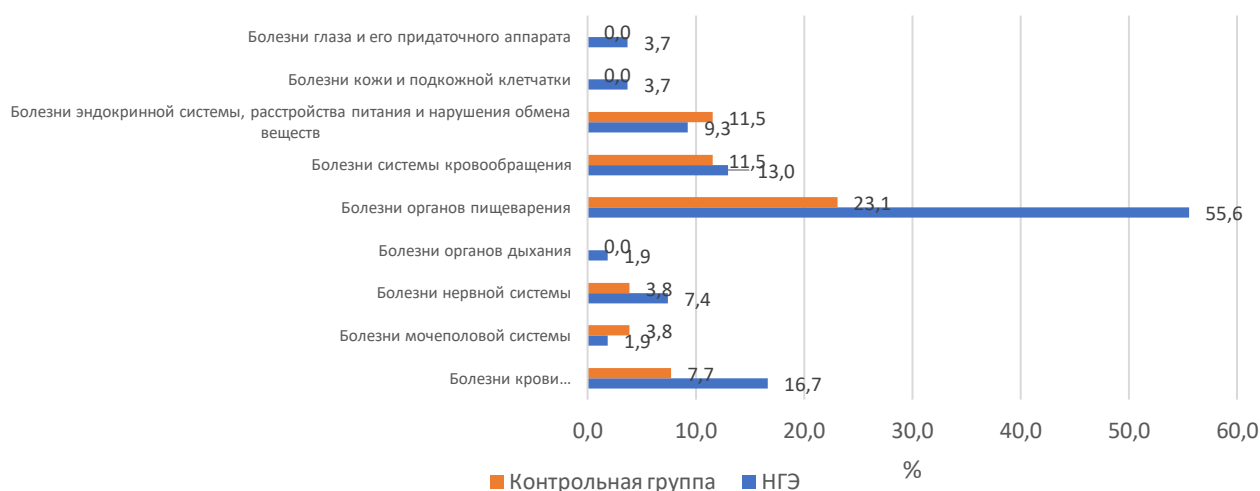


Рисунок 3 — Экстрагенитальные заболевания у обследованных пациенток

Болезни крови у обследованных были представлены тромбоцитопенией и анемией с преобладанием последней, при этом анемия имела место у 14,8% пациенток с НГЭ. Среди болезней системы пищеварения (Рисунок 4) преобладали гастрит (37,5% из числа всех женщин), дуоденит (10%) и синдром раздраженного кишечника (5,0%).

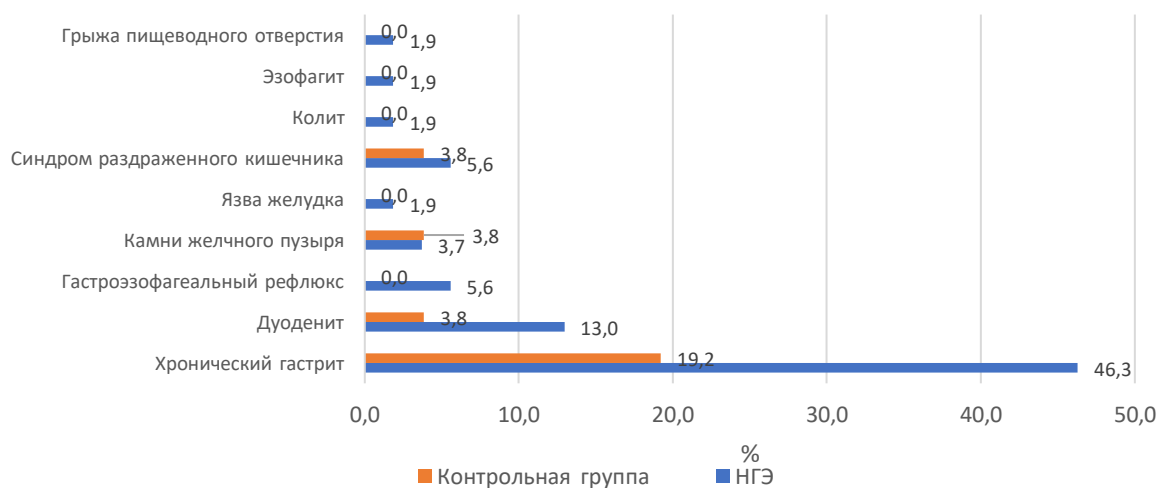


Рисунок 4 — Болезни органов пищеварения у обследованных пациенток

В ходе исследования установлено, что наличие болезней системы пищеварения сопряжено с повышением риска НГЭ в 9,4 раза (ОШ=9,4; 95% ДИ: 3,5–25,3), а наличие хронического гастрита — в 2,7 раза (ОШ=2,7; 95% ДИ: 1,1–6,8). Последний в качестве фактора риска описали также Тимофеева Ю.С. и соавт. (2021).

Анализ встречаемости гинекологических заболеваний (Рисунок 5) выявил значимо более высокую (в 1,3 раза, $p=0,031$) частоту спаечного процесса в брюшной полости у женщин с НГЭ, вероятность его обнаружения у этих пациенток была выше в 1,89 раза (ОШ=1,89; 95% ДИ: 1,15–11,04).

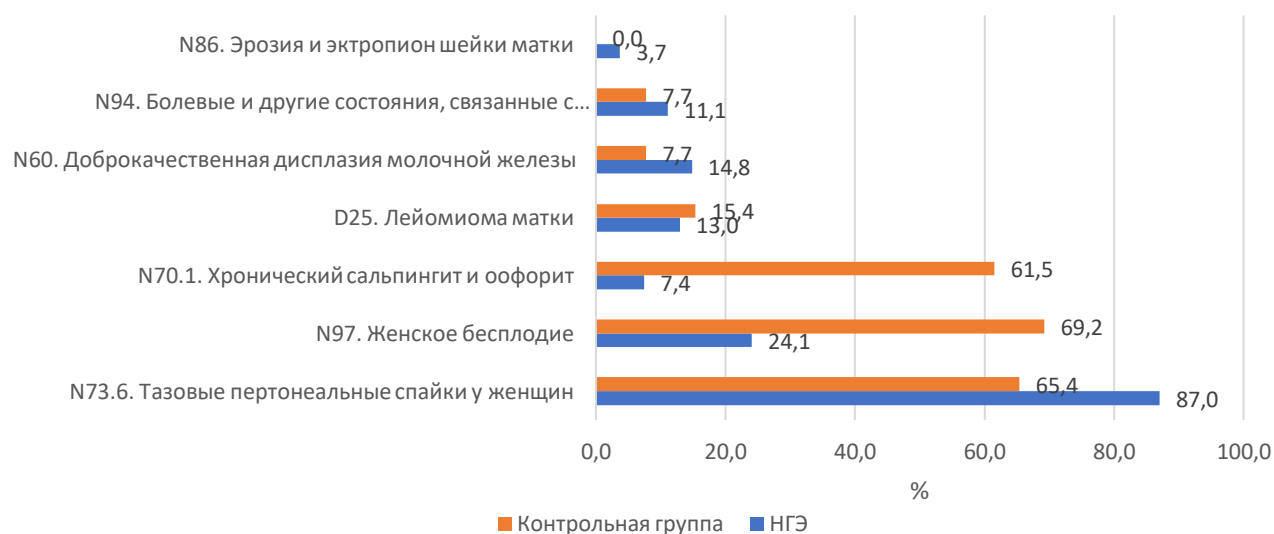


Рисунок 5 — Гинекологические заболевания у обследованных пациенток

Как видно из данных, представленных на Рисунке 5, частота встречаемости миомы матки у пациенток с НГЭ оказалась сопоставимой ($p=0,508$) с контролем. Результаты Ахмедовой С.Р. (2021) напротив, показывают более высокую встречаемость миомы у больных эндометриозом (33,7%), чем без такового (15,5%). В то же время у пациенток с НГЭ оказалась выше частота доброкачественной дисплазии молочных желез (в 1,9 раза, $p=0,304$), что согласуется с данными Farland L.V. et al. (2016). Частота же хронических воспалительных заболеваний придатков матки оказалась ожидаемо ниже (в 8,3 раза, $p<0,001$), что можно объяснить особенностью формирования контрольной группы. Интересно, что встречаемость ХТБ у обследованных пациенток с НГЭ была сопоставима с контролем ($p=0,634$), но значительно ниже обнаруженной в работе Артымук Н.В. и соавт. (2022) — 41,3%.

В ходе исследования не было выявлено различий в параметрах клинического анализа крови между пациентками с НГЭ и без него, а также между пациентками с различными стадиями НГЭ ($p>0,05$). Однако, по данным Cho H.Y. et al. (2022), уровни гемоглобина, гематокрита, среднего объема эритроцитов и средней концентрации гемоглобина в эритроците были значимо

ниже у пациенток с эндометриозом в целом, а при III–IV стадиях ниже, чем при I–II.

В то же время проведенный анализ позволил установить статистически значимое различие показателя АЧТВ между сравниваемыми группами (при НГЭ — $30,6 \pm 2,8$ с, в контроле — $32,9 \pm 3,4$ с, $p=0,03$). При этом зависимости показателей коагулограммы от стадий НГЭ обнаружить не удалось ($p>0,05$). Полученные данные созвучны мнению Viganò P. et al. (2018), которые полагают, что в патогенезе эндометриоза важную роль играет состояние локальной системы коагуляции.

В ходе исследования также обнаружено различие показателей сывороточной концентрации общего билирубина между исследуемой и контрольной группами ($9,2 \pm 3,6$ против $16,1 \pm 9,1$ ммоль/л, $p=0,017$). У пациенток с разными стадиями НГЭ различий по показателям биохимического анализа крови выявлено не было ($p>0,05$). Тканевые уровни билирубина рассматривают в качестве индикатора оксидативного стресса и воспаления, ассоциированных в том числе с эндометриозом (Mangione R. et al., 2023), что позволяет предположить неполноценность функционирования этих защитных систем клетки у пациенток с НГЭ.

При помощи УЗИ были оценены размеры ЭКЯ. Несмотря на значительный размах (15–130 мм), их средний размер составил $40,1 \pm 18,9$ мм (95% ДИ: 15,8–23,7), Me (25%; 75%) была равна 34,5 мм (30,0; 50,5), мода — 32,0 мм. Схожие результаты описаны у других исследователей: $46,8 \pm 2,17$ мм (Zareii A. et al., 2023); Me (25%; 75%) = 53 мм (38; 73) (Van Holsbeke. et al., 2010).

В ходе молекулярно-биологического исследования анализируемые микроРНК удалось обнаружить не во всех образцах, поэтому для каждой микроРНК указано количество пациенток, у которых ее детектировали (Таблица 3).

Таблица 3 — Экспрессия микроРНК у пациенток сравниваемых групп

	НГЭ				Контрольная группа				$2^{-\Delta Ct(\text{опыт})} / 2^{-\Delta Ct(\text{контроль})}$	P
	n	mean $2^{-\Delta Ct}$	-95% ДИ	+95% ДИ	n	mean $2^{-\Delta Ct}$	-95% ДИ	+95% ДИ		
miR-125b	54	0,064	0,047	0,082	26	0,055	0,035	0,075	1,16	0,501
miR-126	54	3,060	2,528	3,592	26	3,031	2,275	3,788	1,01	0,873
miR-16	54	26,869	20,310	33,427	26	30,222	17,961	42,484	0,89	0,809
miR-15a	54	2,107	1,740	2,475	26	2,369	1,605	3,132	0,89	0,778
miR-183	51	0,009	0,006	0,013	26	0,006	0,003	0,010	1,50	0,017
miR-200a	51	0,008	0,006	0,009	25	0,007	0,005	0,009	1,14	0,658
miR-20a	54	12,657	10,555	14,758	26	15,227	10,726	19,729	0,83	0,723
miR-21	54	18,275	15,470	21,079	26	18,423	13,928	22,917	0,99	0,971
miR-222	54	0,350	0,305	0,394	26	0,410	0,297	0,524	0,85	0,731
miR-29b	54	0,427	0,371	0,483	26	0,437	0,323	0,550	0,98	0,865

Из данных Таблицы 3 видно, что экспрессия miR-183 у пациенток с НГЭ превышала таковую в контроле в 1,5 раза ($p<0,05$). Противоречит этому описание снижения её экспрессии в эктопическом эндометрии по сравнению с эутопическим, а также данные о снижении её

одновременно в эуто- и в эктопическом эндометрии у женщин с эндометриозом по сравнению со здоровыми (Filigheddu N. et al., 2010; Shi X.Y. et al., 2014).

В последние годы в ряде исследований показаны изменения экспрессии miR-183 при различных видах опухолей, в том числе — прямо противоположные, даже при одних и тех же болезнях. Известно, что miR-183 регулирует клеточную пролиферацию, миграцию, инвазию и эпителиально-мезенхимальный переход (один из механизмов канцерогенеза), но в различных тканях это происходит совершенно по-разному, поскольку мишень данной микроРНК — сотни генов (Cao D. et al., 2020).

При оценке экспрессии 10 микроРНК у бесплодных пациенток обеих групп значимых различий обнаружено не было (Таблица 4). Можно предположить, что при бесплодии, независимо от ассоциации с НГЭ, одни и те же патологические процессы в малом тазу одинаково влияют на экспрессию этих микроРНК.

Таблица 4 — Экспрессия микроРНК у женщин обеих групп с бесплодием

	НГЭ				Контроль				$2^{-\Delta Ct(\text{осн.})}/2^{-\Delta Ct(\text{контроль})}$	<i>p</i>
	n	mean $2^{-\Delta Ct}$	-95% ДИ	+95% ДИ	n	mean $2^{-\Delta Ct}$	-95% ДИ	+95% ДИ		
miR-125b	13	0,076	0,022	0,129	18	0,042	0,022	0,062	1,81	0,193
miR-126	13	3,482	2,078	4,887	18	2,771	1,780	3,762	1,26	0,289
miR-16	13	23,903	16,460	31,345	18	27,153	10,460	43,846	0,88	0,271
miR-15a	13	1,927	1,531	2,323	18	2,288	1,209	3,368	0,84	0,347
miR-183	13	0,007	0,004	0,011	18	0,005	0,001	0,010	1,40	0,075
miR-200a	12	0,007	0,004	0,010	18	0,006	0,003	0,008	1,17	0,300
miR-20a	13	14,435	10,482	18,387	18	11,637	6,701	16,572	1,24	0,097
miR-21	13	20,136	13,041	27,232	18	16,766	10,733	22,800	1,20	0,347
miR-222	13	0,381	0,269	0,494	18	0,324	0,208	0,441	1,18	0,347
miR-29b	13	0,466	0,326	0,606	18	0,337	0,237	0,437	1,38	0,155

Сравнение же экспрессии 10 микроРНК у пациенток обеих групп, не имевших указания в анамнезе на бесплодие (Таблица 5), выявило три микроРНК (miR-20a, miR-222 и miR-29b), экспрессия которых при наличии НГЭ была статистически значимо ниже по сравнению с пациентками без бесплодия в контроле (соответственно в 1,9, 1,8 и 1,6 раза, $p < 0,05$).

Таблица 5 — Экспрессия микроРНК у женщин обеих групп без бесплодия

	НГЭ				Контроль				$2^{-\Delta Ct(\text{контроль})}/2^{-\Delta Ct(\text{осн.})}$	<i>p</i>
	n	mean $2^{-\Delta Ct}$	-95% ДИ	+95% ДИ	n	mean $2^{-\Delta Ct}$	-95% ДИ	+95% ДИ		
miR-125b	41	0,061	0,044	0,078	8	0,084	0,037	0,132	1,38	0,148
miR-126	41	2,926	2,349	3,503	8	3,617	2,342	4,892	1,24	0,164
miR-16	41	27,809	19,364	36,253	8	37,129	18,888	55,370	1,34	0,140
miR-15a	41	2,164	1,690	2,639	8	2,549	1,613	3,485	1,18	0,239
miR-183	38	0,010	0,005	0,014	8	0,008	-0,001	0,018	0,80	0,393
miR-200a	39	0,008	0,006	0,010	7	0,009	0,004	0,014	1,13	0,328
miR-20a	41	12,093	9,561	14,625	8	23,306	15,088	31,524	1,93	0,004
miR-21	41	17,684	14,575	20,794	8	22,149	15,575	28,724	1,25	0,096
miR-222	41	0,340	0,291	0,389	8	0,603	0,356	0,851	1,77	0,022
miR-29b	41	0,415	0,352	0,477	8	0,661	0,396	0,926	1,59	0,014

Снижение экспрессии циркулирующей miR-20a в сыворотке и плазме крови было показано в работах Jia S.Z. et al. (2013), Wang L. et al. (2016). Роль этой малой РНК многогранна. Её снижение, как и miR-200a, отражает процессы эпителио-мезенхимального перехода. Мишенью miR-20a выступают TGF- β и ИЛ-8, ее снижение сопровождается повышением концентрации данных цитокинов, что ассоциируется с воспалением и активацией репарации тканей, отражающих разрастание гетеротопий. Следует подчеркнуть, что TGF- β — один из доказанных промоторов эпителио-мезенхимального перехода (Agrawal S. et al., 2018).

В ходе исследования также была выявлена значимо более высокая (в 2,0 раза, $p=0,013$) экспрессия miR-200a у пациенток обеих групп (с НГЭ и без него) со спаечным процессом в малом тазу (Таблица 6).

Таблица 6 — Экспрессия микроРНК в зависимости от наличия спаечного процесса

	Спаечный процесс есть				Спаечного процесса нет				Соотношение экспрессии	<i>p</i>
	n	mean $2^{-\Delta Ct}$	-95% ДИ	+95% ДИ	n	mean $2^{-\Delta Ct}$	-95% ДИ	+95% ДИ		
miR-125b	64	0,066	0,050	0,082	16	0,042	0,023	0,061	1,57	0,080
miR-126	64	3,177	2,714	3,641	16	2,544	1,415	3,673	1,25	0,144
miR-16	64	28,907	21,895	35,920	16	24,163	15,574	32,752	1,20	0,652
miR-15a	64	2,228	1,820	2,635	16	2,050	1,456	2,644	1,09	0,759
miR-183	61	0,008	0,005	0,011	16	0,008	0,004	0,012	1,00	0,865
miR-200a	62	0,008	0,007	0,009	14	0,004	0,002	0,006	2,00	0,013
miR-20a	64	13,925	11,619	16,230	16	11,761	7,552	15,970	1,18	0,482
miR-21	64	19,310	16,654	21,965	16	14,375	9,492	19,258	1,34	0,087
miR-222	64	0,360	0,314	0,406	16	0,407	0,250	0,564	0,88	0,995
miR-29b	64	0,438	0,387	0,490	16	0,398	0,231	0,565	1,10	0,151

Хроническое воспаление с постоянным ремоделированием брюшины весьма характерно для НГЭ: присутствие эктопической ткани в брюшной полости ассоциировано с гиперпродукцией простагландинов, цитокинов и хемокинов (Chen S. et al., 2023). Роль микроРНК в регуляции продукции этих веществ интенсивно обсуждается в литературе, при патологических процессах в брюшине изменения экспрессии эпигенетических регуляторов вполне закономерны. По данным Wei X. et al. (2019), экспрессия miR-200a была снижена при диализ-ассоциированном перитонеальном фиброзе у крыс, а введение в перитонеальную полость ее аналога снижало концентрацию коллагена в перитонеальной жидкости, предотвращая спайкообразование.

На основании полученных данных была предпринята попытка создать математическую модель прогноза риска верификации НГЭ. Поскольку у пациенток сравниваемых групп уровень АЧТВ и концентрация билирубина значимо отличались, при помощи ROC-анализа была исследована их диагностическая ценность в отношении выявления НГЭ (Рисунки 6–7).

При помощи критерия Юдена была выбрана точка отсечения значения АЧТВ, равная 31,6 с. При этом значении чувствительность метода составила 70,3%, специфичность — 61,5%, диагностическая точность — 66,0%. Таким образом, при АЧТВ \leq 31,6 с у пациентки будет

верифицирован НГЭ с точностью 66,0%. Выбранная точка отсечения концентрации билирубина оказалась равна 11,1 мкмоль/л (чувствительность — 71,4%, специфичность — 72,7%, диагностическая точность — 71,7%). То есть при уровне билирубина $\leq 11,1$ мкмоль/л с точностью 71,7% у женщины диагностируют НГЭ.

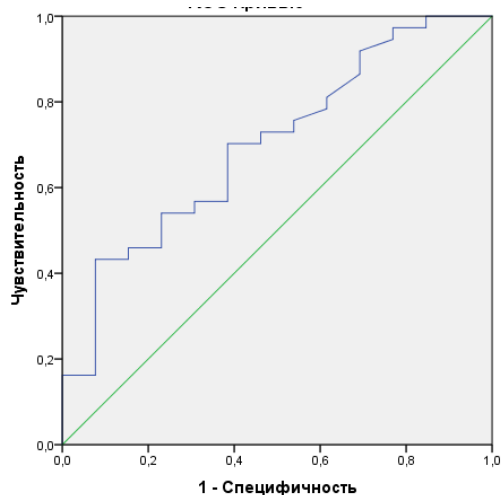


Рисунок 6 — ROC-кривая классификации женщин с НГЭ на основе АЧТВ; AUC=0,701, 95% ДИ (0,539; 0,862)

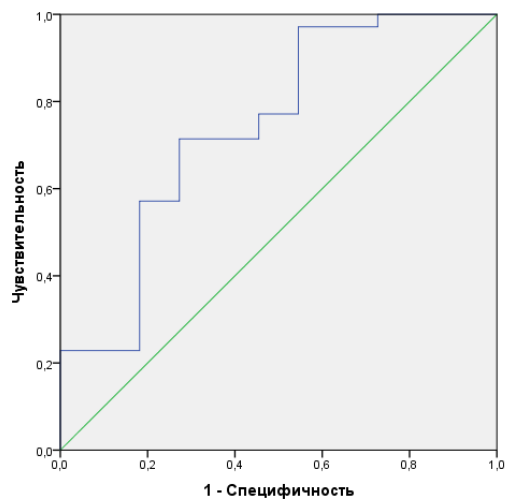


Рисунок 7 — ROC-кривая классификации женщин с НГЭ на основе концентрации билирубина; AUC=0,743, 95% ДИ (0,562; 0,924)

Методом бинарной логистической регрессии было получено уравнение (Таблица 7), рассчитывающее вероятность наличия НГЭ на основе АЧТВ и концентрации билирубина: $P = 1 - \frac{1}{1+e^{-y}}$, где P — вероятность наличия НГЭ, e — число Эйлера, равное 2,718, $y = -16,682 + 0,251 * X_1 + 0,4 * X_2$, где X_1 — концентрация билирубина общего, X_2 — АЧТВ, -16,682 — постоянный коэффициент. Уровни значимости входящих в уравнение регрессоров оказались меньше 0,05, поэтому их включение было оправдано. Процент конкордантности составил 80,95%. Доля верно классифицированных пациенток без НГЭ составила 45,5%, с НГЭ — 93,6%.

Таблица 7 — Параметры расчета уравнения логистической регрессии для двух регрессоров

Регрессор	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	Статистика критерия Вальда χ^2	p	Отношение шансов (95% ДИ)
X_1 Билирубин	0,251	0,0975	6,642	0,010	1,286 (1,062–1,557)
X_2 АЧТВ	0,400	0,1635	5,972	0,015	1,491 (1,082–2,055)

На Рисунке 8 представлен график ROC-анализа полученного уравнения. Площадь под кривой — 0,88.

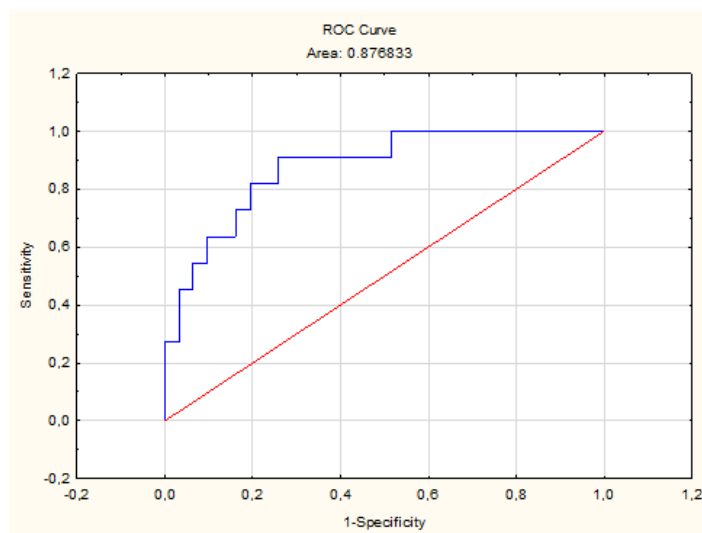


Рисунок 8 — График ROC-анализа уравнения логит-регрессии с регрессорами «АЧТВ, билирубин общий»

Учитывая статистически значимо чаще встречающийся в анамнезе пациенток с НГЭ гастрит, была предпринята попытка методом бинарной логистической регрессии получить уравнение, рассчитывающее вероятность НГЭ на основе АЧТВ, концентрации билирубина и наличия гастрита в анамнезе (Таблица 8).

Таблица 8 — Параметры расчета уравнения логистической регрессии для трех регрессоров

Регрессоры	Коэффициент регрессии β	Стандартная ошибка	Статистика критерия Вальда χ^2	p	Отношение шансов (95% ДИ)
X ₁ Билирубин	0,251	0,099	6,381	0,012	1,285 (1,058–1,56)
X ₂ АЧТВ	0,408	0,169	5,842	0,016	1,503 (1,080–2,09)
X ₃ гастрит	0,273	0,472	0,334	0,563	1,727 (0,271–10,99)

Как видно из данных Таблицы 8, уровень значимости регрессора «гастрит» оказался выше 0,05, поэтому включение его в уравнение не было обоснованным.

Поскольку среди 10 изученных микроРНК только уровень miR-183 статистически значимо различался у пациенток сравниваемых групп, при помощи ROC-анализа была определена её диагностическая ценность в отношении наличия НГЭ (Рисунок 9).

При помощи критерия Юдена была выбрана точка отсечения уровня miR-183: $2^{-\Delta Ct} = 0,0042$. При этом значении чувствительность метода составила 72,5%, специфичность — 61,5%, диагностическая точность — 68,8%.

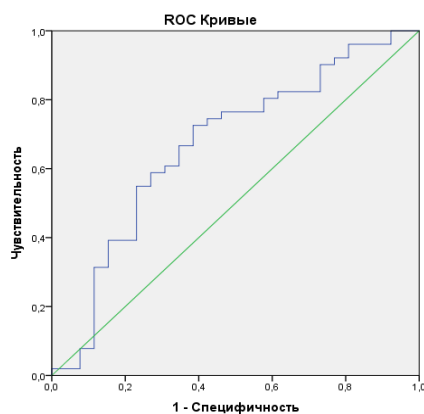


Рисунок 9 — ROC-кривая классификации женщин с НГЭ на основе экспрессии miR-183; AUC=0,668, 95% ДИ (0,535; 0,801)

После этого была предпринята попытка методом бинарной логистической регрессии получить уравнение, рассчитывающее вероятность НГЭ на основе АЧТВ, концентрации билирубина и экспрессии miR-183 (Таблица 9). Как видно из данных Таблицы 9, уровень значимости регрессора «miR-183» оказался выше 0,05, поэтому включение его в уравнение не было обоснованным.

Таблица 9 — Параметры расчета уравнения логистической регрессии для трех регрессоров

	Коэффициент регрессии β	Стандартная ошибка	Статистика критерия Вальда χ^2	P	Отношение шансов (95% ДИ)
X ₁ Билирубин	0,253	0,098	6,691	0,010	1,287 (1,063–1,569)
X ₂ АЧТВ	0,391	0,165	5,606	0,018	1,479 (1,070–2,045)
X ₃ miR-183	-14,330	83,452	0,029	0,864	-

Поскольку экспрессия miR-20a, miR-222 и miR-29b также значимо отличалась между пациентками без бесплодия из двух групп, при помощи ROC-анализа была определена их диагностическую ценность в выявлении НГЭ среди женщин без бесплодия (Рисунок 10).

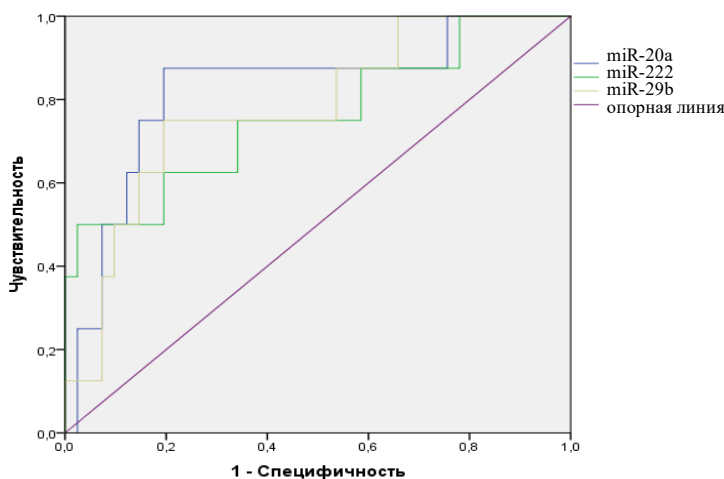


Рисунок 10 — ROC-кривые классификации женщин с НГЭ среди пациенток без бесплодия на основе уровней экспрессии miR-20a, miR-222 и miR-29b

При помощи критерия Юдена выбраны точки отсечения значений экспрессии и рассчитаны соответствующие значения чувствительности, специфичности и диагностической точности в выявлении НГЭ среди пациенток без бесплодия (Таблица 10).

Таблица 10 — Диагностическая ценность микроРНК для НГЭ у женщин без бесплодия

	AUC	-95% ДИ	+95% ДИ	Точка отсечения $2^{-\Delta Ct}$	Чувствительность, %	Специфичность, %	Диагностическая точность, %
miR-20a	0,823	0,651	0,995	16,06	88	80	82
miR-222	0,759	0,553	0,965	0,68	50	98	90
miR-29b	0,777	0,603	0,952	0,53	75	80	78

Из данных, представленных в Таблице 10, видно, что наилучший из трех представленных диагностический потенциал имеет miR-20a: бóльшая площадь под кривой и чувствительность.

В связи с этим была предпринята попытка методом бинарной логистической регрессии получить уравнение, рассчитывающее вероятность НГЭ среди пациенток без бесплодия на основе уровней miR-20a, miR-222 и miR-29b (Таблица 11).

Таблица 11 — Параметры расчета уравнения логистической регрессии для miR-регрессоров

	Коэффициент регрессии β	Стандартная ошибка	Статистика критерия Вальда χ^2	P	Отношение шансов (95% ДИ)
X_1 miR-20a	0,089	0,074	1,420	0,233	1,093 (0,944–1,264)
X_2 miR-222	4,620	2,911	2,519	0,112	101,454 (0,338–30460,708)
X_3 miR-29b	-1,121	3,525	0,101	0,751	0,326 (0,000–326,696)

Как видно из данных Таблицы 11, уровень значимости регрессоров выше 0,05, поэтому включение их в уравнение необоснованно. Но, с учетом значения коэффициента регрессии для miR-222, методом бинарной логистической регрессии была предпринята попытка получить уравнение, рассчитывающее вероятность НГЭ среди пациенток без бесплодия на основе данной микроРНК: $P = 1 - \frac{1}{1+e^{-y}}$, где P — вероятность НГЭ, e — число Эйлера, равное 2,718, $y = -4,312+5.928 \cdot X_1$, где X_1 — экспрессия miR-222, -4.312 — постоянный коэффициент.

Таблица 12 — Параметры расчета уравнения логистической регрессии для miR-222

	Коэффициент регрессии β	Стандартная ошибка	Статистика критерия Вальда χ^2	P	Отношение шансов (95% ДИ)
X_1 miR-222	5,928	2,177	7,415	0,006	7,415 (1,661–10,194)

Как видно из данных Таблицы 12, уровень значимости входящего в уравнение регрессора оказался меньше 0,05, поэтому его включение оправдано. Процент конкордантности составил

87,5%. Доля верно классифицированных пациенток без НГЭ составила 37,5%, с НГЭ — 97,5%.

На Рисунке 11 представлен график ROC-анализа полученного уравнения. Площадь под кривой — 0,75.

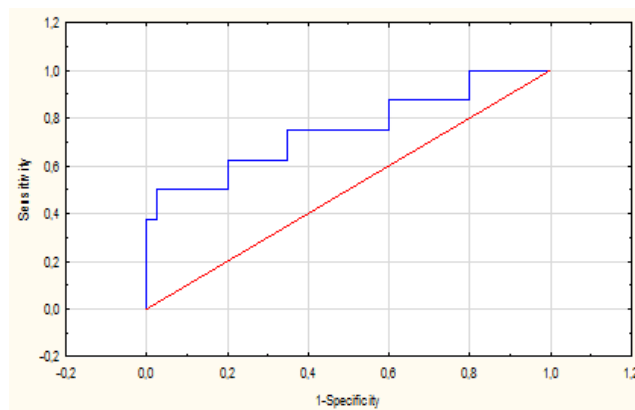


Рисунок 11 — График ROC-анализа уравнения логит-регрессии с регрессором «miR-222»

Поскольку экспрессия miR-200a статистически значимо отличалась у пациенток обеих групп в зависимости от наличия спаечного процесса в брюшной полости, при помощи ROC-анализа была определена её диагностическая ценность (Рисунок 12).

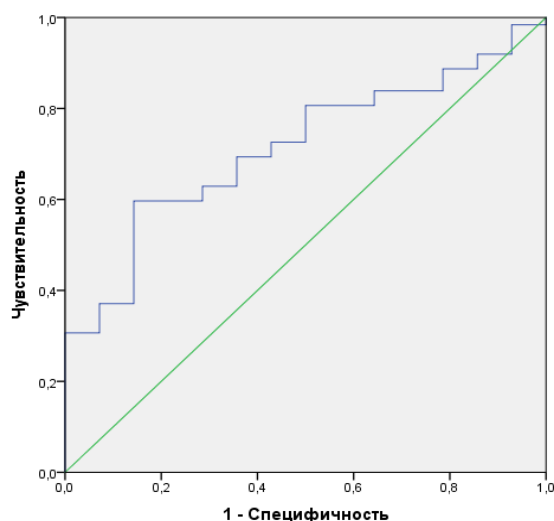


Рисунок 12 — ROC-кривая классификации женщин со спаечным процессом в брюшной полости на основе экспрессии miR-200a; AUC=0,714, 95% ДИ (0,586; 0,843)

При помощи критерия Юдена была выбрана точка отсечения значения уровня miR-200a: $2^{-\Delta Ct} = 0,0028$. При этом значении чувствительность метода составила 80,6%, специфичность — 50,0%, диагностическая точность — 73,7%.

На основе интеграции полученных результатов был разработан алгоритм обследования пациенток репродуктивного возраста с подозрением на НГЭ и спаечный процесс в брюшной полости (Рисунок 13).

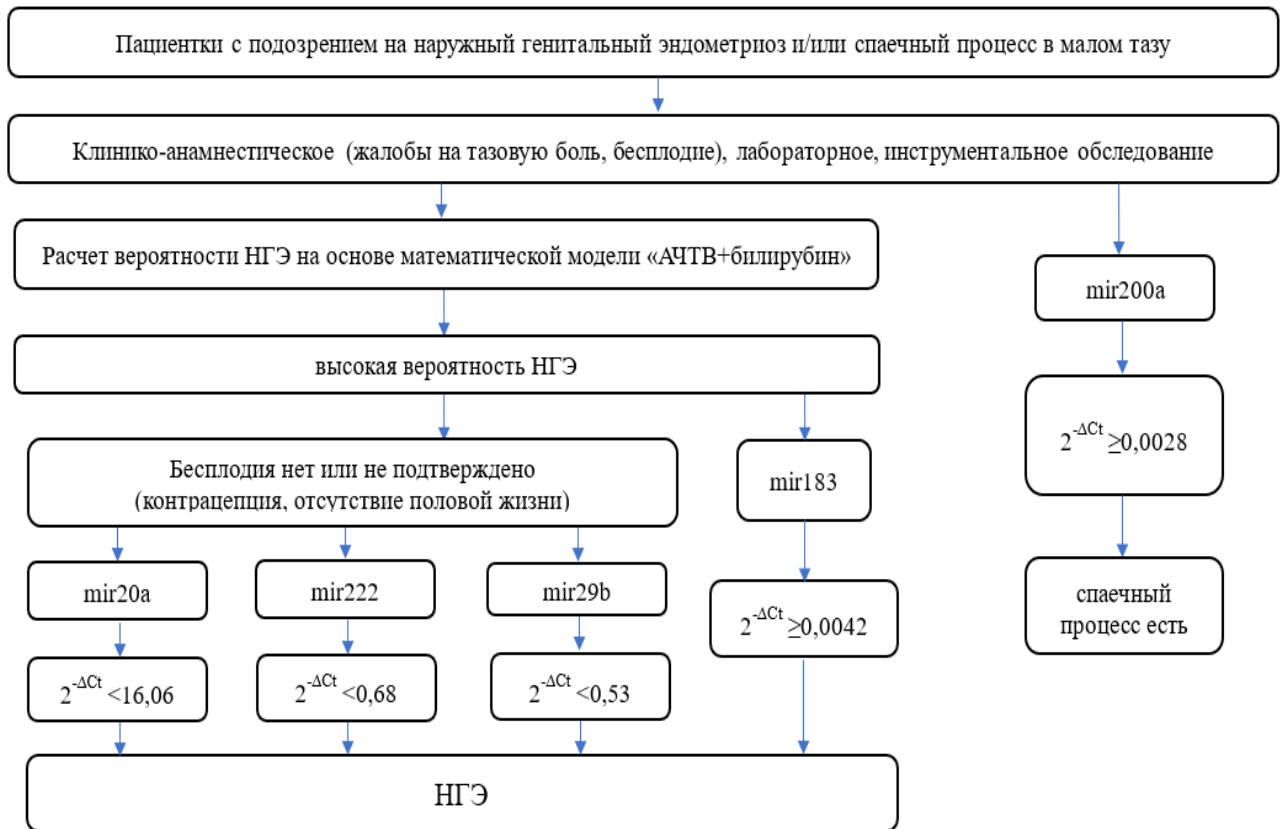


Рисунок 13 — Алгоритм обследования пациенток репродуктивного возраста с подозрением на наружный генитальный эндометриоз и спаечный процесс в малом тазу

Расчет вероятности НГЭ доступен по ссылке:



Предложенный алгоритм в период 2020–2022 гг. был валидизирован на выборке пациенток Филиала №1 «Женская консультация» ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ» в возрасте от 20 до 48 лет. В Таблице 13 представлена динамика доли госпитализированных с эндометриозом женщин за период 2017–2022 гг. по данным гинекологического отделения.

Таблица 13 — Динамика доли пациенток с эндометриозом в гинекологическом отделении

	2017 г.		2020 г.		2022г.	
	Количество пациенток, абс. числа	Удельный вес, % к итогу	Количество пациенток, абс. числа	Удельный вес, % к итогу	Количество пациенток, абс. числа	Удельный вес, % к итогу
Всего пациенток	5427	100	6031	100	5592	100
Из них: N80	139	2,6	127	2,1	147	2,6
N80.1–80.3	128	2,4	91	1,5	121	2,2
Доля среди N80:	-	92,1	-	71,2	-	82,3
N80.1	113	81,3	87	68,5	117	79,6
N80.2	0	0	1	0,8	1	0,7
N80.3	15	10,8	3	2,4	3	2,0

Как видно из данных Таблицы 13, после внедрения алгоритма в клиническую практику женских консультаций, прикрепленных к указанному стационару, доля всех пациенток, госпитализированных с НГЭ (N80.1–80.3), в 2022 г. в сравнении с показателем 2017 г. уменьшилась в 1,2 раза ($p=0,0136$), а доля больных с поражениями тазовой брюшины (N80.3) — в 5,4 раза ($p=0,0022$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная парадигма диагностики эндометриоза обоснованно опирается на визуализацию очагов. Однако заболевание может протекать бессимптомно, либо маскироваться под другие гинекологические болезни, что создает предпосылки для удлинения периода верификации. Особенно коварен в этом отношении НГЭ, прежде всего с поражением яичников, запоздалая диагностика которого зачастую приводит пациентку на операционный стол. С учетом среднего возраста таких больных (30 лет) и тенденций к отсроченному материнству, следует признать, что ранняя диагностика НГЭ приобрела чрезвычайную актуальность с точки зрения снижения риска ятрогенной хирургической травмы яичника и снижения овариального резерва пациенток, не реализовавших репродуктивную функцию.

Выявленные отличия контингента госпитализированных пациенток с НГЭ, включая особенности уровней микроРНК, позволяют концептуально обосновать алгоритм неинвазивной диагностики заболевания, предусматривающий выделение среди пациенток репродуктивного возраста группы риска НГЭ, а также спаечного процесса, зачастую с ним ассоциированного.

Проведенное исследование дает основание сделать следующие **выводы**:

1. Среди пациенток гинекологического стационара диагноз «Эндометриоз» (N80) встречается у 2,6%, в том числе 81,3% госпитализируются по поводу эндометриоза яичников (N80.1), причем средний размер кист достигает $40,1 \pm 18,9$ мм.

2. Пациенток с наружным генитальным эндометриозом, поступивших в гинекологический стационар, отличают: молодой возраст (в среднем – $33,7 \pm 7,2$ года), более высокая частота тазовых перитонеальных спаек (87,0% против 65,4% в контроле, $p < 0,05$), более высокая встречаемость болезней системы пищеварения (55,6% против 23,1%, $p < 0,05$), в том числе хронического гастрита (46,3% против 19,2%, $p < 0,05$), а также более низкие показатели АЧТВ ($30,6 \pm 2,8$ с против $32,9 \pm 3,4$ с в группе без НГЭ, $p < 0,05$) и концентрации общего билирубина ($9,2 \pm 3,6$ против $16,1 \pm 9,1$ ммоль/л, $p < 0,05$). Большинство женщин (72,2%) не предъявляют жалоб и направляются для хирургического лечения эндометриодных кист яичников (у 14,8% — билатеральных). При этом 61,1% пациенток не имеют в анамнезе родов, а 24,1% — бесплодны.

3. Клинико-anamнестическим фактором риска верификации наружного генитального эндометриоза следует считать наличие у пациентки болезней системы пищеварения (ОШ=9,4; 95% ДИ 3,5–25,3), прежде всего хронического гастрита (ОШ=2,7; 95% ДИ 1,1–6,8).

4. Уровень miR-183 позволяет диагностировать НГЭ при его значении $2^{-\Delta Ct} \geq 0,0042$ (чувствительность — 72,5%, специфичность — 61,5%, диагностическая точность — 68,8%). Определение в крови уровня miR-200a позволяет верифицировать спаечный процесс в малом тазу при значении $2^{-\Delta Ct} \geq 0,0028$ (чувствительность — 80,6%, специфичность — 50,0%, диагностическая точность — 73,7%).

5. Исследованные микроРНК не имеют диагностической значимости для выявления наружного генитального эндометриоза среди пациенток с установленным бесплодием. Однако уровни miR-20a, miR-222 и miR-29b применимы для его верификации у фертильных женщин.

6. Разработанная математическая модель прогноза с использованием в качестве предикторов показателей АЧТВ и общего билирубина сыворотки крови позволяет рассчитать персональную вероятность наличия у пациентки наружного генитального эндометриоза с чувствительностью 90,8% и специфичностью 74,0%.

7. Предложенный алгоритм обследования пациенток репродуктивного возраста с использованием разработанной математической модели позволяет на догоспитальном этапе выделить контингент высокого риска наличия наружного генитального эндометриоза и тазовых перитонеальных спаек, обосновать необходимость углубленного обследования, а также целесообразность и (при наличии показаний) время выполнения хирургического вмешательства. Внедрение разработанного алгоритма позволило за 5 лет снизить долю пациенток, поступающих в стационар с диагнозом НГЭ (N80.1–80.3) среди всех больных эндометриозом в 1,2 раза ($p = 0,0136$), с диагнозом «эндометриоз тазовой брюшины» (N80.3) — в 5,4 раза ($p = 0,0022$).

Полученные результаты позволяют сформулировать **практические рекомендации:**

1. Для вычисления вероятности верификации наружного генитального эндометриоза может быть использована математическая модель, учитывающая уровень АЧТВ и концентрацию

билирубина в сыворотке крови.

2. Пациенткам с подозрением на наружный генитальный эндометриоз для повышения эффективности его неинвазивной диагностики после клинико-инструментального обследования может быть предложено определение уровней miR-20a, miR-222, miR-29b и miR-183.

3. После клинико-инструментального обследования пациенткам с ХТБ или бесплодием с целью неинвазивной диагностики спаечного процесса в брюшной полости может быть предложено исследование уровня miR-200a.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Перспективны исследования, направленные на определение прогностической ценности экспрессии микроРНК у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, а также на разработку неинвазивных тестов, дифференцирующих стадию НГЭ. Актуально направление разработки методов неинвазивной дифференциальной диагностики эндометриоза и других гинекологических заболеваний, таких как аденомиоз и опухоли яичников, ставших критериями исключения в данной работе.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бабаева, Э.И. Иммунологические аспекты патогенеза эндометриозной болезни / Э.И. Бабаева, Д.С. Новгин, Д.Г. Арютин // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. — 2016. — №2. — С. 123–126.
2. Бесплодие, ассоциированное с эндометриозом: от легенды к суровой реальности. М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина [и соавт.] / Трудный пациент. — 2019. — №17 (1-2). — С. 6–12.
3. МикроРНК в патогенезе, диагностике и лечении болезней репродуктивной системы / Д.С. Новгин, И.М. Ордянец, А.А. Ямурзина, Э.И. Бабаева // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. — 2020. — Т. 8. — № S3(29). — С. 80-85.
4. Генетические аспекты эндометриоз-ассоциированного бесплодия / М.З. Абитова, М.Б. Хамошина, Л.М. Михалева [и соавт.] // Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству: тезисы VIII Общеросс. конференц-марафона. Санкт-Петербург, 10–12 февраля 2022 года. — М: Редакция журнала StatusPraesens, 2022. — С. 4.
5. Эндометриоз-ассоциированное бесплодие: версии и контраверсии / И.М. Ордянец, З.В. Зюкина, Д.С. Новгин [и соавт.] // Ульяновский медико-биологический журнал. — 2023. — №3. — С. 6–13.
6. Современные представления о рецептивности эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии (аналитический обзор) / И.М. Ордянец, З.В. Зюкина, Д.Р. Асатрян, Д.С. Новгин // Фундаментальная и клиническая медицина. — 2023. — Том 8. — №2. — С. 110–119.
7. Ордянец, И.М. Клинико-anamnestические факторы риска развития наружного генитального эндометриоза у женщин репродуктивного возраста [Электронный ресурс] / И.М. Ордянец, Д.С. Новгин, З.В. Зюкина // Женское здоровье и репродукция. — 2023. — № 5 (60). — Режим доступа: <https://journalgynecology.ru/statyi/kliniko-anamnesticheskie-factory-riska-razvitiya-naruzhnogo-genitalnogo-endometrioza-u-zhenshin-reproduktivnogo-vozrasta/>
8. Неинвазивная диагностика эндометриоза на основе плазменной экспрессии микроРНК / И.М. Ордянец, Д.С. Новгин, З.В. Зюкина [и соавт.] // Фундаментальная и клиническая медицина. — 2023. — Т. 8. — №4. — С. 24–36.

НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

Новгин Дмтрий Сергеевич

(Россия)

В диссертации концептуально обоснован алгоритм неинвазивной диагностики наружного генитального эндометриоза (НГЭ), предусматривающий выделение на амбулаторном этапе контингентов риска НГЭ, требующего хирургического лечения, и тазовых перитонеальных спаек. Расширены представления о патогенезе НГЭ, участии в нем конкретных микроРНК. Доказано, что в качестве предикторов риска могут использоваться показатель АЧТВ, уровни общего билирубина в сыворотке крови и miR-183, а уровни miR-20a, miR-222 и miR-29b применимы для верификации НГЭ у фертильных женщин. Установлено, что определение уровня miR-200a позволяет диагностировать тазовые перитонеальные спайки независимо от наличия НГЭ. Предложен алгоритм обследования пациенток репродуктивного возраста с использованием математической модели, которая позволяет на догоспитальном этапе обосновать необходимость углубленного обследования и хирургического лечения. Показано, что внедрение разработанного алгоритма в амбулаторную практику способствует снижению ($p < 0,05$) необоснованных госпитализаций пациенток с диагнозом НГЭ.

NON-INVASIVE DIAGNOSTICS EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS

Novginov Dmitry Sergeevich

(Russia)

The dissertation conceptually substantiates an algorithm for noninvasive diagnosis of external genital endometriosis (OGE), which provides for the allocation of risk contingents of OGE requiring surgical treatment and pelvic peritoneal adhesions at the outpatient stage. The understanding of the pathogenesis of OGE and the participation of specific microRNAs in it has been expanded. It has been proven that the APTT index, serum total bilirubin levels and miR-183 can be used as risk predictors, and miR-20a, miR-222 and miR-29b levels are applicable for the verification of OGE in fertile women. It was found that the determination of the miR-200a level makes it possible to diagnose pelvic peritoneal adhesions regardless of the presence of OGE. An algorithm for examining patients of reproductive age using a mathematical model is proposed, which allows to justify the need for in-depth examination and surgical treatment at the prehospital stage. It is shown that the introduction of the developed algorithm into outpatient practice contributes to a decrease ($p < 0.05$) in unjustified hospitalizations of patients diagnosed with OGE.