

Инфильтративный эндометриоз и спаечный процесс: есть ли причинно-следственная связь?

М.Р. Оразов^{✉1}, Л.М. Михалева², М.А. Бекулова¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Россия

Аннотация

Эндометриоз – состояние хронического воспаления, ассоциированное с адгезивными процессами в малом тазу и формированием синдрома тазовой боли. Патогенез образования спаек имеет сходные компоненты с механизмом возникновения эндометриозных гетеротопий. Комплексный подход к терапии инфильтративного эндометриоза доказывает свою результативность и является наиболее рациональным для данной когорты пациенток. Использование протеолитических ферментов, давно вошедшее в клиническую практику, – это патогенетически обоснованное дополнение к фармакологической стратегии врача акушера-гинеколога.

Ключевые слова: инфильтративный эндометриоз, спаечный процесс, Лонгидаз, гестагены, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона

Для цитирования: Оразов М.Р., Михалева Л.М., Бекулова М.А. Инфильтративный эндометриоз и спаечный процесс: есть ли причинно-следственная связь? Гинекология. 2021; 23 (2): 198–204. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200743

IN AID OF THE CLINICIAN

Infiltrative endometriosis and adhesions: is there a cause-and-effect relationship?

Mekan R. Orazov^{✉1}, Ljudmila M. Mihaleva², Madina A. Bekulova¹

¹People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

Abstract

Endometriosis is a chronic inflammation condition which is associated with adhesive processes in the small pelvis and pelvic pain syndrome. The pathogenesis of adhesions has similar components to the mechanism of endometrioid heterotopia. A comprehensive approach to the treatment of infiltrative endometriosis proves its effectiveness and is the most rational for this cohort of patients. The use of proteolytic enzymes, which has long been included in clinical practice, is a pathogenetically reasonable addition to the pharmacological strategy in obstetrician-gynecologist practice.

Key words: infiltrative endometriosis, adhesions, Longidase, gestagens, gonadotropin-releasing hormone agonists

For citation: Orazov MR, Mihaleva LM, Bekulova MA. Infiltrative endometriosis and adhesions: is there a cause-and-effect relationship? Gynecology. 2021; 23 (2): 198–204. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200743

Эндометриозная болезнь замыкает тройку лидеров в структуре гинекологической заболеваемости во всем мире. Распространенность эндометриоза по последним статистическим данным достигла уже 10% в популяции женщин репродуктивного возраста [1]. В сочетании с послеоперационными спайками он занимает около 20% в структуре всех этиологических факторов хронической тазовой боли [2]. Заболевание также ассоциировано с дисменореей, диспареунией, бесплодием. Не последнюю роль в развитии клинической картины играет формирование перитонеальных спаек. Наличие адгезивного процесса в области малого таза выявляется у 60% женщин, страдающих разными формами эндометриоза. Проблемой становятся

не только проявления спаечного процесса, но и его высокая рецидивирующая способность после лапароскопического лизиса [3].

Патогенез инфильтративных форм эндометриоза

Основу патогенеза составляет эстрогензависимое хроническое состояние воспаления [4]. Согласно постулатам ретроградной теории, выдвинутой J. Sampson, заброс менструальной крови в брюшную полость может являться пусковым механизмом формирования эндометриозных гетеротопий [5–7]. Играть роль не только сам факт заброса, но и свойства аутопатического эндометрия, которые по последним данным отличаются от эндометрия здоровых

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

Михалева Людмила Михайловна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир., зав. лаб. клинической морфологии ФГБНУ НИИМЧ. E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Бекулова Мадина Ануаровна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: madina.bekulova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5259-2800

✉ Mekan R. Orazov – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

Ljudmila M. Mihaleva – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RANS, Research Institute of Human Morphology. E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Madina A. Bekulova – Graduate Student, People's Friendship University of Russia. E-mail: madina.bekulova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5259-2800

женщин. Высокая концентрация факторов адгезии, например ламининов, в эндометрии пациенток, страдающих разными формами эндометриоза, подтверждается некоторыми исследованиями. В эутопическом эндометрии больных эндометриозом выявлено повышение уровня матричной РНК LAMC-2 почти в 3 раза [8]. Ламинины – это крупные гликопротеиды, они способны менять функциональное состояние иммунной системы, усиливая адгезивный потенциал. Инвазия, следующая за процессами адгезии, реализуется при помощи матриксных металлопротеиназ (ММП). Расщепляя белковый каркас внеклеточного матрикса, металлопротеиназы отвечают за ремоделирование брюшины. Зарегистрирована повышенная экспрессия ММП-1, ММП-2, ММП-9 и ММП-14 как в эутопическом эндометрии, так и в эктопическом очаге [9–11].

Иммунный дисбаланс лежит в основе многих компонентов патогенеза. Существует достаточное количество данных о том, что у страдающих эндометриозом развиваются дефицит Т-лимфоцитов, снижение функции NK-клеток, что создает условия для роста и функционирования эктопических эндометриозных очагов. Одним из важных иммунных факторов являются дендритные клетки, незрелые формы которых были обнаружены в эктопических эндометриозных очагах и окружающих тканях, в то время как в здоровых тканях они выявлены не были [12, 13].

Макрофаги, обнаруженные в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом, активно участвуют в процессах имплантации и роста эктопических очагов посредством секреции активных веществ. Например, трансформирующий фактор роста β – активный фактор клеточной адгезии – напрямую индуцирует этот процесс через регулирование интегринов; интерлейкин (ИЛ)-1 усиливает активность циклооксигеназы-2 и таким образом усугубляет простагландиную насыщенность тканей.

Современная теория (Р. Koninckx и соавт., 2019) постулирует, что пусковым фактором эндометриоза является комбинация генетически и эпигенетически обусловленных событий, кофактором последних выступает инфекция; она меняет иммунный статус эктопических очагов эндометриоза [14].

Бактериальный фактор с недавних пор стал рассматриваться в качестве пускового крючка для воспалительной реакции, развивающейся в ответ на заброс фрагментов эндометрия в брюшную полость. Первичная активация микробными стимулами ведет к активации Toll-подобных рецепторов и их сигнальных путей. Воздействие липополисахаридов бактерий на TLR4 (Toll-подобные рецепторы 4-го типа) усиливает продукцию агентов, роль которых в патогенезе эндометриоза неоднократно описывалась: фактор роста гепатоцитов, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли α [15, 16].

Существует и другой аспект этой концепции. Микробная контаминация активирует факторы врожденного иммунитета с формированием молекулы DAMP (dangerous associated molecular patterns). В дальнейшем DAMP вовлекается в транскрипцию ядерного фактора κB (NF- κB), который участвует в обеспечении воспалительного каскада реакций. При эндометриозе эти молекулы также выделяются из поврежденных эктопическим эндометрием тканей, провоцируя вторую волну повреждения, блокируя апоптоз путем усиления экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2 [17].

Несмотря на обилие теорий и их некоторую соподчиненность, первопричины возникновения эндометриоза все еще до конца неизвестны.

Определенное влияние на развитие эндометриоза имеет витамин D, который по сути своей является скорее гормоном, чем витамином. Он ингибирует синтез провоспалительных цитокинов. Таким образом, нормальные уровни витамина D препятствуют возникновению системного воспалительного ответа, что является одним из несомненных патогенетических звеньев эндометриозной болезни [18–20].

Инфильтративный эндометриоз выделяют среди других его форм, он имеет принципиальные особенности формирования. Например, S. Gordts и соавт. считают, что глубокий эндометриоз является специфическим типом аномальной доброкачественной, подобной эндометрию, клеточной опухоли, развивающейся при особом генетическом и эпигенетическом модулировании [21].

Роль стволовых клеток эндометрия в развитии эктопических очагов установлена на основании оценки экспрессии маркера CD15. Известно, что гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) является гематopoэтическим фактором роста и иммуномодулятором, активно участвующим в воспалительных реакциях. Определение уровня антител к ГМ-КСФ в сыворотке крови пациентов с эндометриозом может рассматриваться в качестве маркера диагностики ГИЭ. Обнаружено, что уровень антител к ГМ-КСФ ассоциирован с тяжестью заболевания, особенно у больных ГИЭ ($p < 0,0001$) с наибольшим количеством поражений ($p = 0,0034$), включая поражение пищеварительной системы ($p = 0,0041$)* [22].

Патогенез спаечного процесса

Патогенез развития спаечного процесса практически идентичен для всех этиологических факторов. Образование спаек является универсальной реакцией брюшины на повреждение [23].

В норме равновесие между фибринолитической и свертывающей системой находится в балансе. В ответ на травму брюшины происходит инфильтрация этой зоны воспалительными клетками – нейтрофилы, макрофаги и др. Далее происходит выпотевание экссудата и коагуляция белков, что ведет к формированию фибриновых нитей между органами в качестве репарации. Если системы организма в нормальном состоянии, то фибринолитическая активность будет индуцирована и в течение 24–72 ч произойдет лизис спаек [24].

Гипоксия, сопутствующая повреждению брюшины, способствует локальному снижению фибринолиза, сопровождающемуся воспалительной реакцией, в которой участвуют кинины, простагландины, система свертывания крови [25].

Тканевой активатор плазминогена (tPA – tissue plasminogen activator) представляет собой естественный щит против патологического спайкообразования. Активный фермент плазмина, который образуется из неактивного плазминогена под воздействием tPA и активатора плазминогена урокиназного типа, расщепляет фибриновую матрицу на осколки фибрина, которые не способствуют образованию спаек. Фибриновые нити растворяются, если фибринолиз адекватен [26].

В условиях хронического воспаления такой сценарий невозможен. При стойком снижении фибринолитической

*Коган Е.А., Хачатрян А.М., Парамонова Н.Б. и др. Прогнозирование развития распространенных форм инфильтративного эндометриоза на основании оценки экспрессии CD15 в биоптатах эндометрия. Патент РФ на изобретение №2634263/24.10.2017.

активности брюшины нити фибрина подвергаются длительной нейтрофильной и макрофагальной инфильтрации, начинаются процессы неоангиогенеза. Основным агентом этого процесса называют VEGF. Он индуцирует деградацию и ремоделирование сосудистой мембраны, миграцию и пролиферацию эндотелия, формирование капиллярных петель. Также VEGF усиливает воспалительный ответ посредством связывания с рецепторами макрофагов [27].

Активация факторов адгезии, таких как фибронектин, коллаген I типа, VEGF, трансформирующий фактор роста $\beta 1$, циклооксигеназа-2, tPA, приводит к индукции фибринолиза. Дисбаланс между активаторами и ингибиторами плазминогена приводит к образованию спаек. Наиболее эффективными ингибиторами являются PAI-1 и PAI-2, экспрессируемые в клетках мезенхимы, эндотелия и макрофагах [28–30].

Ген PAI-1 – SERPINE1 может являться еще одним патогенетическим фактором спайкообразования при эндометриозе. Ген PAI-1 – SERPINE1 находится на длинном плече хромосомы 7 (7q21.3-q22). Исследуемый полиморфизм гена находится в промоторной области гена и известен как полиморфизм 4G/5G. В результате промоторной мутации повреждается сайт связывания с ингибиторами транскрипции, что ведет к повышению концентрации PAI в крови, таким образом снижает уровень плазмина и, следовательно, угнетает фибринолиз. Имеют место 3 варианта генотипа: 5G/5G, 5G/4G, 4G/4G. По данным российского исследования у пациенток с эндометриозом вариант 4G/4G встречался в 1,91 раза чаще, чем у пациенток контрольной группы – у 7 (17%); при этом вариант генотипа 5G/5G встречался реже в 1,26 раза ($p < 0,01$) [31].

Клиническая картина

Тазовая боль при инфильтративных формах эндометриоза имеет определенные характеристики: постоянный или постоянно-циклический характер боли, диссоциация интенсивности болевого синдрома и масштаба повреждений, склонность к рецидиву [4].

Диспареуния – боль при половом акте; 2/3 пациенток с эндометриозом предъявляют данную жалобу гинекологу. Диспареуния обладает принципиальным влиянием на качество жизни пациенток репродуктивного возраста, усугубляется присоединением психологических проблем, что обуславливает социальную значимость разработки более эффективных методов лечения. Многочисленные опросы и исследования подтверждают это [32, 33].

Дисхезия – боль при дефекации, признак глубокого инфильтративного эндометриоза влагалищной и цервикальной локализации.

Дизурия – боль при мочеиспускании, характерная для наружного генитального эндометриоза.

Дисменорея – болезненные менструации, также пагубно влияющие на качество жизни, успешные межличностные отношения [34].

Бесплодие – это жалоба приводит к акушеру-гинекологу в 25–50% случаев [35]. При инфильтративном эндометриозе бесплодие реализуется за счет трубно-перитонеального фактора.

Лечение

Дуэт медикаментозной терапии и хирургических методов лечения лежит в основе рационального подхода к ведению

пациенток с инфильтративными формами эндометриоза. Баланс максимальной эрадикации эндометриoidных очагов и бережного отношения к пораженным тканям – это один из базовых принципов хирургии эндометриоза. Показанием к хирургическому лечению инфильтративного эндометриоза являются, как правило, реализованный тазовый болевой синдром и нарушение функции соседних органов.

Основу медикаментозного лечения составляют анальгетики и патогенетическая терапия; первая линия препаратов – прогестагены, препараты запаса – агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона**.

Нестероидные противовоспалительные препараты являются высокоэффективными в отношении купирования болевого синдрома за счет блокирования пути циклооксигеназы. Однако их использование ассоциировано с высокой частотой побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта [36]. Ульцерогенное действие ограничивает использование кратким курсом до 3 мес. Нейромодуляторы же выступают в качестве препаратов, ориентированных на нейропатический компонент тазовой боли, и в составе комплексной терапии обладают известной эффективностью [37, 38].

В авангарде патогенетической терапии стоят прогестагены. Специально разработанный для лечения эндометриоза диеногест обладает антипролиферативным, противовоспалительным эффектом, ингибирует неоангиогенез. Имеется большой массив данных в пользу эффективности диеногеста. Применение в течение 6 мес позволяет добиться снижения интенсивности болевого синдрома вплоть до полной его элиминации. За счет снижения активности процессов неоангиогенеза препарат ограничивает рост эндометриoidных очагов, что подтверждено рядом исследований. Безопасность диеногеста стала предметом длительного анализа: использование препарата до 15 мес существенно не влияет на минеральную плотность костной ткани, низкая частота побочных эффектов обеспечивает высокую комплаентность [39–43].

Второй эшелон составляют агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона. Их действие сродни «функциональной овариэктомии». Таким образом, к побочным эффектам применения данных препаратов относятся классические маркеры снижения эстрогенной депривации – приливы, нарушения настроения и сна, сухость влагалища.

В качестве противоспаечной терапии в клинической практике используются барьеры. Для профилактики образования спаек в послеоперационном периоде используется аппликация жидкостей [44].

Например, первый тип подобных жидкостей – это изотонические растворы, необходимые для реализации эффекта гидрофлотации. Однако их эффективность не доказана в крупных клинических рандомизированных исследованиях и поставлена под сомнение [45].

Второй тип – сочетание стероидов, гепаринов, антигистаминов и кристаллоидов. Используются разные комбинации данных агентов, что теоретически должно снизить интенсивность адгезивных процессов, как было доказано в исследованиях на животных. Но в клинических испытаниях данный вид барьера не показал свою результативность в отношении как частоты наступления беременности, так и профилактики формирования послеоперационных спаек [30].

Третий тип – это декстраны. Метод искусственного асцитита лежит в основе достижения эффекта. Этот способ наиболее предпочтителен после дрелинга яичников при синдроме

**Клинические рекомендации Минздрава России «Эндометриоз». 2020.

ме поликистозных яичников. Для операций же по поводу эндометриоза рекомендовано применение окисленной регенированной целлюлозы.

В целом эффективность разных видов противоспаечных барьеров в борьбе с послеоперационными спайками все еще находится в «серой зоне» и опровергается последним метаанализом [46].

Перспективным антифиброзирующим препаратом является Лонгидаза. Это фермент гиалуронидаза в комплексе с высокомолекулярным носителем – производным N-оксида полиэтиленпиперазина. Конъюгированная форма гиалуронидазы позволяет повысить устойчивость фермента к температуре и ингибиторам, добиться пролонгированного действия. Лонгидаза также обладает антиоксидантными, хелатирующим, противовоспалительными, иммуномодулирующими свойствами [47].

Свои эффекты Лонгидаза реализует в противоспаечном действии и способствует обратному развитию фиброзной ткани. Специфическими субстратами гиалуронидазы являются вещества соединительной ткани – гликозаминогликаны (в том числе хондроитин-6-сульфат, хондроитин-4-сульфат, хондроитин и гиалуроновая кислота). Вследствие гидролиза (деполимеризации) снижаются вязкость гликозаминогликанов и способность связывать воду и ионы металлов, в результате отмечается повышение проницаемости и трофики тканей. Антиоксидантная способность гиалуронидазы заключается в высвобождении ионов железа в процессе гидролиза, индукции свободнорадикальных реакций и синтеза коллагена [24].

Согласно инструкции, препарат применяется вагинально в виде суппозитория либо внутримышечно в виде раствора для инъекций. В клинической практике зачастую используется комбинация внутримышечного введения препарата с физиотерапией.

В отечественном исследовании при участии 238 пациенток применение препарата в составе комплексной терапии эндометриоза сопровождалось снижением болевого синдрома – на 93,4% по сравнению с группой, получавшей только агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (88%). Также в группе применения Лонгидазы было зарегистрировано снижение уровня провоспалительных хемокинов в перитонеальной жидкости, что свидетельствует об иммуномодулирующей способности препарата [31].

Лонгидаза также показывает эффективность и в отношении диспареунии – на 86,8%. Отмечено достоверное снижение болезненности при пальпации заднего свода влагалища на 94% [48].

Установлены статистически значимые сдвиги цитокинового статуса в группе пациенток, применявших бовгиалуронидазы азоксимер (Лонгидаза): интерферон, фактор некроза опухоли α, ИЛ-4, ИЛ-6 [49].

В сравнительном исследовании применение Лонгидазы приводило к более быстрому клиническому улучшению по сравнению с Лидазой: исчезновение или уменьшение интенсивности болевого синдрома. Местные и общие симптомы после комплексной терапии в группе применения Лонгидазы исчезли почти полностью. При дальнейшем наблюдении в течение 6–12 мес у пациенток восстановилась репродуктивная и менструальная функция. Также отмечено улучшение параметром иммунитета: снижение количества циркулирующих иммунных комплексов в цервикальной слизи [50].

В проспективное исследование, проведенное в 2016 г., вошли 126 пациенток, оперированных по поводу эндометриоза. В послеоперационном периоде в двух группах были

использованы Лонгидаза и стандартная послеоперационная терапия (низкомолекулярные гепарины). В 1-й группе в течение 3 мес отмечались улучшение общего самочувствия, значительное уменьшение боли или полное ее исчезновение. Во 2-й группе пациенток также было улучшение, но переносимость препарата в 1-й группе была лучше. При ультразвуковом контроле признаков спаечного процесса («нечеткий контур яичника», фиксация яичников, наличие «жидкостных образований» в малом тазу, индекс резистентности в яичниковых артериях) не было выявлено [31].

Заключение

Эндометриоз остается нерешенной проблемой гинекологии. Его инфильтративные формы чреваты формированием спаечного процесса, который несет на себе частичную ответственность за проявления тазового болевого синдрома и бесплодие. Экономические затраты на лечение и реабилитацию пациенток только растут, поэтому мировое медицинское сообщество находится в постоянном поиске новых терапевтических стратегий. На сегодняшний день рациональным является комплексный подход к терапии спаечного процесса при эндометриозе. Протеолитические ферменты в сочетании с патогенетически обоснованной терапией стали перспективным направлением менеджмента инфильтративного эндометриоза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

1. Радецкая Л.Е., Дейкало Н.С. Эндометриоз: современные принципы диагностики и лечения (обзор литературы). Часть 1. Терапия. *Вестник ВГМУ*. 2019; 6. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/endometrioz-sovremennye-printsipy-dagnostiki-i-lecheniya-obzor-literatury-chast-1-terapiya>. Ссылка активна на 16.02.2021 [Radetskaia LE, Deikalo NS. Endometrioz: sovremennye printsipy diagnostiki i lecheniia (obzor literatury). Chast' 1. Terapiia. *Vestnik VGMU*. 2019; 6. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/endometrioz-sovremennye-printsipy-dagnostiki-i-lecheniya-obzor-literatury-chast-1-terapiya>. Accessed: 16.02.2021 (in Russian)].
2. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., и др. Колекальциферол в терапии тазовой боли, ассоциированной с наружным генитальным эндометриозом. *Трудный пациент*. 2019; 5. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kolekalsiferol-v-terapii-tazovoy-boli-assotsiirovannoy-s-naruzhnym-genitalnym-endometriozom>. Ссылка активна на 16.02.2021 [Orazov MR, Radzinskii VE, Khamoshina MB, et al. Kolekal'tsiferol v terapii tazovoi boli, assotsiirovannoi s naruzhnym genital'nyim endometriozom. *Trudnyi patsient*. 2019; 5. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kolekalsiferol-v-terapii-tazovoy-boli-assotsiirovannoy-s-naruzhnym-genitalnym-endometriozom>. Accessed: 16.02.2021 (in Russian)].
3. Young VJ, Brown JK, Saunders PT, et al. The role of the peritoneum in the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2013; 19 (5): 558–69.
4. Гинекология. Национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017 [Gynecology. National leadership. Ed. G.M. Savelyeva, G.T. Sukhikh, V.N. Serova et al. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian)].
5. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, et al. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/ epigenetic theory. *Fertil Steril*. 2019; 111 (2): 327–40. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.013
6. Sampson JA. Metastatic or embolic endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. *Am J Pathol*. 1927; 3 (2): 93–110.

7. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1927; 14 (2): 422–69.
8. Locci R, Nisolle M, Angioni S, et al. Expression of the gamma 2 chain of laminin-332 in eutopic and ectopic endometrium of patients with endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013; 11: 94. DOI: 10.1186/1477-7827-11-94
9. Cazacu E, Zota E, Marghiescu C, et al. Immunoexpression of matrix metalloproteinases MMP-1, MMP-2, MMP-9 and MMP-14 in extragenital endometriosis and eutopic endometrium. *Mold Med J.* 2020; 63 (4): 6–11. DOI: 10.5281/zenodo.4016800
10. Zafrakas M, Kotronis K, Papasozomenou P, et al. Extracellular matrix metalloproteinases in the etiopathogenesis of endometriosis: a systematic review and critical appraisal. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2020; 47 (2): 147–53.
11. Huang Y, Shen L, Cai A, Xiao J. Effect of warming Yang and removing blood stasis method on matrix metalloproteinases / tissue inhibitor metalloproteinases levels secreted by cultured endometrial cells from patients with endometriosis. *J Tradit Chin Med.* 2015; 35 (5): 571–6.
12. Ефанова Н.А., Михельсон А.Ф., Лебеденко Е.Ю., и др. Современные аспекты патогенеза основных клинических проявлений и перспектив терапии эндометриоза. *Таврический медико-биологический вестник.* 2018; 21 (3) [Efanova NA, Mikhel'son AF, Lebedenko EYu, et al. Sovremennye aspekty patogeneza osnovnykh klinicheskikh proiavlennii i perspektiv terapii endometrioza. *Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik.* 2018; 21 (3) (in Russian)].
13. Schulke L, Berbic M, Manconi F, et al. Dendritic cell populations in the eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2009; 24 (7): 1695–703. DOI: 10.1093/humrep/dep071
14. Koninckx PR, Ussia A, Tahlak M, et al. Infection as a potential cofactor in the genetic-epigenetic pathophysiology of endometriosis: a systematic review. *Facts Views Vis Obgyn.* 2019; 11 (3): 209–16.
15. Bourlev V, Volkov N, Pavlovitch S, et al. The relationship between microvessel density, proliferative activity and expression of vascular endothelial growth factor-A and its receptors in eutopic endometrium and endometriotic lesions. *Reproduction.* 2006; 132: 501–9.
16. Оразов М.Р., Токтар Л.Р. Бактериальная контаминация: новое слово в патогенезе эндометриоза. *Акушерство и гинекология.* 2018; 3 (21). Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/bakterialnaya-kontaminatsiya-novoe-slovo-v-patogeneze-endometrioza>. Ссылка активна на 22.12.2020 [Orazov MR, Toktar LR. Bakterial'naia kontaminatsiia: novoe slovo v patogeneze endometrioza. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2018; 3 (21). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/bakterialnaya-kontaminatsiya-novoe-slovo-v-patogeneze-endometrioza>. Accessed: 22.12.2020 (in Russian)].
17. Короткова Т.Д., Адамян Л.В., Степанян А.А., и др. Клеточные и молекулярные факторы врожденного иммунитета в патогенезе наружного генитального эндометриоза у женщин. *Проблемы репродукции.* 2018; 24 (6): 22–31 [Kortkova TD, Adamian LV, Stepanian AA, et al. Kletochnye i molekuliarnye faktory vrozhdennogo immuniteta v patogeneze naruzhnogo genital'nogo endometrioza u zhenshchin. *Problemy reproduksii.* 2018; 24 (6): 22–31 (in Russian)]. DOI: 10.17116/repro20182406122
18. Kalinitchenko SY. Vitamin D and women's reproductive health. *Problemy reproduksii.* 2016; 4: 28–36.
19. Evangelisti G, Barra F, Fichera M, Ferrero S. Vitamin D and endometriosis: Is there a correlation with disease severity? *Clin Exp Reprod Med.* 2020; 47 (3): 233–4. DOI: 10.5653/cerm.2019.03342
20. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., и др. Витамин D₃ (холекальциферол) и тазовая боль, индуцированная эндометриозом яичников. *Трудный пациент.* 2018; 16 (4): 34–9 [Orazov MR, Radzinskii VE, Khamoshina MB, et al. Vitamin D3 (kholekal'tsiferol) i tazovaia bol', indutsirovannaia endometrioza iaichnikov. *Trudnyi patsient.* 2018; 16 (4): 34–9 (in Russian)].
21. Gordts S, Koninckx P, Brosens I. Pathogenesis of deep endometriosis. *Fertil Steril.* 2017; 108 (6): 872–85.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.08.036
22. Pacchiarotti A, Caserta D, Sbracia M, Moscarini M. Expression of oct-4 and c-kit antigens in endometriosis. *Fertil Steril.* 2011; 95 (3): 1171–3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.10.029
23. Минаев С.В., Обозин В.С., Пустошкина Л.Т., и др. Новые аспекты в патогенезе спаечного процесса брюшной полости. *Вестн. хирургии им. И.И. Грекова.* 2009; 168 (1): 45–9 [Minaev SV, Obozin VS, Pustoshkina LT, et al. Novye aspekty v patogeneze spaechnogo protsesssa briushnoi polosti. *Vestn. khirurgii im. I.I. Grekova.* 2009; 168 (1): 45–9 (in Russian)].
24. Дубровина С.О. Современные представления о спаечном процессе. *Доктор.Ру.* 2016; 3 (120): 34–8 [Dubrovina SO. Sovremennye predstavleniia o spaechnom protsesse. *Doktor.Ru.* 2016; 3 (120): 34–8 (in Russian)].
25. Бурлев В.А., Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С. Перитонеальные спайки: от патогенеза до профилактики. *Пробл. репродукции.* 2009; 3: 36–44 [Burlev VA, Dubinskaia ED, Gasparov AS. Peritoneal'nye spaiiki: ot patogeneza do profilaktiki. *Probl. reproduksii.* 2009; 3: 36–44 (in Russian)].
26. Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Александрина А.Д., и др. Эндометриоз и спаечный процесс: что мы знаем и что можем. *Гинекология.* 2020; 22 (6): 32–7 [Dubrovina SO, Berlim YuD, Alexandrina AD, et al. Endometriosis and adhesion process: what we know and what we can. *Gynecology.* 2020; 22 (6): 32–7 (in Russian)]. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200569
27. Alpay Z, Saed GM, Diamond MP. Postoperative adhesions: from formation to prevention. *Semin Reprod Med.* 2008; 26 (4): 313–21.
28. Di Zereg GS, Tulandi T. Prevention of intra-abdominal adhesions in gynaecological surgery. *Reprod Biomed Online.* 2008; 17 (3): 303–6.
29. Shavell V, Saed G, Diamond M. Review: cellular metabolism: contribution to postoperative adhesion development. *Reprod Sci.* 2009; 16 (7): 627–34.
30. Molinas CR, Binda MM, Koninckx PR. Angiogenic factors in peritoneal adhesion formation. *Gynecol Surg.* 2006; 3 (3): 157–67.
31. Лапина И.А., Озолина Л.А., Доброхотова Ю.Э., и др. Лечение эндометриоза: фармакологические аспекты противоспаечной активности. *Consilium Medicum.* 2016; 6. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-endometrioza-farmakologicheskie-aspekty-protivospaechnoy-aktivnosti>. Ссылка активна на 13.01.2021 [Lapina IA, Ozolina LA, Dobrokhotova YuE, et al. The treatment of endometriosis. Pharmacological aspects of anti-adhesive activity. *Consilium Medicum.* 2016; 18 (6): 77–81. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-endometrioza-farmakologicheskie-aspekty-protivospaechnoy-aktivnosti>. Accessed 13.01.2021 (in Russian)].
32. Wahl KJ, Intiaz S, Lisonek M, et al. Dyspareunia in Their Own Words: A Qualitative Description of Endometriosis-Associated Sexual Pain [published online ahead of print, 2020 Dec 5]. *Sex Med.* 2020; 9 (1): 100274. DOI: 10.1016/j.esxm.2020.10.002
33. Wahl KJ, Orr NL, Lisonek M, Noga H, et al. Deep Dyspareunia, Superficial Dyspareunia, and Infertility Concerns Among Women With Endometriosis: A Cross-Sectional Study. *Sex Med.* 2020; 8 (2): 274–81. DOI: 10.1016/j.esxm.2020.01.002
34. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Костин И.Н. Хроническая тазовая боль в гинекологической практике. *Доктор.Ру.* 2019; 7 (162): 30–5 [Radzinskii VE, Orazov MR, Kostin IN. Khronicheskaiia tazovaia bol' v ginekologicheskoi praktike. *Doktor.Ru.* 2019; 7 (162): 30–5 (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-30-35
35. Волкова С.В., Абитова М.З., Михалева Л.М., и др. Причины бесплодия при эндометриозе: версии и контраверсии XXI в. *Акушерство и гинекология.* 2020; 3 (29). Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/prichiny-besplodiya-pri-endometrioze-versii-i-kontraversii-xxi-v>. Ссылка активна на 07.01.2021 [Volkova SV, Abitova MZ, Mikhaleva LM, et al. Prichiny besplodiia pri endometrioze: versii i kontraversii XXI v. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2020; 3 (29). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/prichiny-besplodiya-pri-endometrioze-versii-i-kontraversii-xxi-v>. Accessed: 07.01.2021 (in Russian)]. DOI: 10.24411/2303-9698-2020-13018
36. Lai ZZ, Yang HL, Ha SY, et al. Cyclooxygenase-2 in Endometriosis. *Int J Biol Sci* 2019; 15 (13): 2783–97. DOI: 10.7150/ijbs.35128

37. Кузнецова Д.Е., Прокопенко С.В., Макаренко Т.А., и др. Дифференцированная терапия инфильтративного эндометриоза и синдрома хронической тазовой боли в зависимости от вегетативного статуса пациенток. *Проблемы репродукции*. 2018; 24 (6): 121–31 [Kuznetsova DE, Prokopenko SV, Makarenko TA, et al. Differentsirovannaia terapiia infiltrativnogo endometrioza i sindroma khronicheskoi tazovoi boli v zavisimosti ot vegetativnogo statusa patsientok. *Problemy reproduksii*. 2018; 24 (6): 121–31 (in Russian)]. DOI: 10.17116/repro201824061121
38. Слободин Т.Н., Маслова И.Г. Патогенез и современный комплексный подход в лечении болевых синдромов в неврологии. *Международ. неврол. журн.* 2018; 6 (100). Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogenez-i-sovremennyy-kompleksnyy-podhod-v-lechenii-bolevykh-sindromov-v-nevrologii>. Ссылка активна на 07.01.2021 [Slobodin TN, Maslova IG. Patogenez i sovremennyy kompleksnyi podkhod v lechenii bolevykh sindromov v nevrologii. *Mezhdunar. nevrol. zhurn.* 2018; 6 (100). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogenez-i-sovremennyy-kompleksnyy-podhod-v-lechenii-bolevykh-sindromov-v-nevrologii>. Accessed: 07.01.2021 (in Russian)].
39. Del Forno S, Mabrouk M, Arena A, et al. Dienogest or norethindrone acetate for the treatment of ovarian endometriomas: can we avoid surgery? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019; 238: 120–4.
40. Caruso S, Iraci M, Cianci S, et al. Effects of long-term treatment with dienogest on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain. *J Pain Res.* 2019; 12: 2371–8.
41. Bayer. Visanne Post-approval Observational Study (VIPOS) [cited 2019 Nov]. Available at: <https://clinicaltrials.bayer.com/study/20018>
42. Bayer. To evaluate effectiveness of Visanne in improving quality of life in Asian women with Endometriosis [cited 2019 Nov]. Available at: <https://clinicaltrials.bayer.com/study/2084>
43. Caruso S, Iraci M, Cianci S, et al. Comparative, open-label prospective study on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain on 2mg dienogest/30 microg ethinyl estradiol continuous or 21/7 regimen oral contraceptive. *J Endocrinol Invest.* 2016; 39 (8): 923–31.
44. Imai A, Suzuki N. Topical non-barrier agents for postoperative adhesion prevention in animal models. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 149 (2): 131–5.
45. Brown CB, Luciano AA, Martin D, et al. Adept (icodextrin 4% solution) reduces adhesions after laparoscopic surgery for adhesiolysis: a double-blind, randomized, controlled study. *Fertil Steril.* 2007; 88 (5): 1413–26.
46. Ahmad G, Kim K, Thompson M, et al. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database Sys Rev.* 2020; 3: CD000475. DOI: 10.1002/14651858.CD000475.pub4
47. Иванова А.С., Юрьева Э.А., Длин В.В. Фиброзирующие процессы. Патология соединительной ткани. Методы диагностики и принципы коррекции фиброза. *Диагностический справочник*. М., 2008; с. 6–185 [Ivanova AS, Yurieva EA, Dlin VV. Fibrosing processes. Pathophysiology of connective tissue. Diagnostic methods and principles of fibrosis correction. *Diagnostic reference book*. Moscow, 2008; p. 6–185 (in Russian)].
48. Мануйлова Т.Ю., Ярмолинская М.И., Тхазаплизева С.Ш., и др. Опыт применения препарата лонгидазы у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2015; 4. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-preparata-longidaza-u-patsientok-s-naruzhnym-genitalnym-endometrioziem>. Ссылка активна на 13.01.2021 [Manuilova TI, Iarmolinskaia MI, Tkhasaplizheva SS, et al. Opyt primeneniia preparata longidazy u patsientok s naruzhnym genitalnym endometrioziem. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. VF Snegireva*. 2015; 4. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-preparata-longidaza-u-patsientok-s-naruzhnym-genitalnym-endometrioziem>. Accessed: 13.01.2021 (in Russian)].
49. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., и др. Эффективность комплексной терапии тазовой боли, ассоциированной с аденомиозом. *Трудный пациент*. 2020; 4. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-kompleksnoy-terapii-tazovoy-boli-assotsirovannoy-s-adenomioziem>. Ссылка активна на 19.01.2021 [Orazov MR, Radzinskii VE, Khamoshina MB, et al. Effektivnost' kompleksnoi terapii tazovoi boli, assotsirovannoi s adenomioziem. *Trudnyi patsient*. 2020; 4. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-kompleksnoy-terapii-tazovoy-boli-assotsirovannoy-s-adenomioziem>. Accessed: 19.01.2021 (in Russian)].
50. Эффективность применения Лонгидазы в комплексной терапии спаечной болезни органов малого таза при эндометриозе. *Фарматека*. 2012; 4: 48–51 [Effektivnost' primeneniia Longidazy v kompleksnoi terapii spaечноi bolezni organov malogo taza pri endometrioze. *Farmateka*. 2012; 4: 48–51 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2021



OMNIDOCTOR.RU