

*На правах рукописи*

**ГРОМОВА ТАТЬЯНА АЛЕКСАНДРОВНА**

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА  
ЯИЧНИКОВ**

**14.01.01 – Акушерство и гинекология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**Москва – 2019**

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, профессор **Леваков Сергей Александрович**

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор **Кира Евгений Федорович**  
Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра женских болезней и репродуктивного здоровья Института усовершенствования врачей, заведующий кафедрой

Доктор медицинских наук, профессор **Беженарь Виталий Федорович**  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства, гинекологии и неонатологии, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 года в 14.00 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.072.15 на базе ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 и на сайте: [www.rsmu.ru](http://www.rsmu.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 года

**Ученый секретарь Диссертационного совета**

Доктор медицинских наук, профессор **Хашукоева Асият Зульчифовна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** В последние годы отмечается неуклонный рост частоты генитального эндометриоза в структуре гинекологической заболеваемости. Данное заболевание справедливо рассматривается как типичный представитель мультифакторных заболеваний с распространенностью от 2 до 60% среди женщин репродуктивного периода [Vercellini P. et al., 2012; Brown J. и соавт., 2017; Fuldeore M.J. et al., 2017]. Однако, несмотря на значительное число исследований посвященных эндометриозу, многие вопросы по этиологии, патогенезу, диагностике и лечению до сих пор остаются нерешенными [Беженарь В.Ф. и соавт., 2017; Verbic M. et al., 2013; Guerriero S. Et al., 2016].

Среди всех поражений наружного генитального эндометриоза ведущая роль принадлежит эндометриозу яичников (ЭЯ), который встречается в 17–44% случаев [Кира Е.Ф. и соавт., 2017; Rousset P. et al., 2014; Kvaskoff M. et al., 2015] и характеризуется частым рецидивирующим течением (от 11% до 50%) и формированием бесплодия [Хашукоева А.З. и соавт., 2011; Коган Е.А. и соавт., 2017; Адамян Л.В. и соавт., 2018; Kajihara H. et al., 2012; Guerriero S. et al., 2016; Yalcin S.E. et al., 2017].

Одной из важнейших областей в изучении ЭЯ является снижение риска развития рецидива заболевания после перенесенного оперативного лечения и сохранение репродуктивной функции данной группы пациенток. Специфических лабораторных тестов для скрининга и диагностики эндометриоза и развития его рецидива на данный момент не существует [Адамян Л.В. и соавт., 2013; Joseph E.K. et al., 2013]. Однако, в ряде российских и зарубежных исследований определены возможные факторы риска развития рецидива, основанные на анамнестических данных и результатах проведения оперативного лечения [Gutzeit A. et al., 2012; Yalcin S.E. et al., 2017]. Также выявлена корреляция между клиническими особенностями ЭЯ и некоторыми данными морфологических и иммуногистохимических исследований, которые подтверждают генетически детерминированные варианты течений эндометриоза – рецидивирующий и нерецидивирующий [Унанян А.Л. 2007; Kobayashi H. et al., 2014; Guerriero S. et al., 2016]. В связи с этим, ранняя диагностика ЭЯ иногда представляется затрудненной как из-за значительной вариабельности проявления, отсутствия патогномоничных симптомов, многогранного характера нарушений, связанных с субъективной

интерпретацией данных, получаемых при оценке инструментальных методов обследования, так и по причине отсутствия единых иммуногистохимических и морфологических интерпретаций полученных результатов.

Наличие генетической связи, а также гистопатологических и молекулярных сходств дает возможность оценивать эндометриоз как неопластический процесс, предполагать его способность к малигнизации и рассматривать как предшественника специфических типов рака яичников (РЯ) [Omwandho C.O.A. et al., 2010; Akbarzadeh-Jahromi M. et al., 2013; Muzii L. et al., 2016]. Этот вопрос является актуальным в настоящее время, поскольку эндометриоз-ассоциированный рак яичников развивается от 0,3% до 1,6% наблюдений [Viganò P. et al., 2004; Kovachev P.S. et al., 2017], а по данным других исследований до 2,5% [Сонова М.М. и соавт., 2013; Oral E. et al., 2003; Mckinnon B. et al., 2015]. В связи с чем, правильная интерпретация полученных гистологических данных и последующее использование определенных иммуногистохимических методов обследования позволяет заподозрить развитие неопластических процессов и разработать верную тактику ведения пациенток с ЭЯ. Сформулированные выше проблемы определили актуальность темы настоящего исследования.

### **Цель исследования**

Снижение риска рецидивирования эндометриоза яичников у женщин репродуктивного возраста путем выявления его клинических и молекулярно-биологических особенностей.

### **Задачи исследования**

1. Охарактеризовать частоту и факторы риска рецидивирования и возможности опухолевой трансформации эндометриоза яичников.
2. Обосновать прогностическую значимость методов лучевой диагностики для оценки риска рецидивирования и опухолевого роста эндометриоза яичников.
3. Разработать дифференцированный подход хирургического лечения пациенток с эндометриозом яичников.
4. Выявить иммуногистохимические и морфологические критерии риска неопластической трансформации эндометриоза яичников.
5. Разработать алгоритм наблюдения, обследования и лечения пациенток с риском развития рецидива эндометриоза яичников.

### **Научная новизна**

В ходе проведения исследования, с учетом результатов анализа полученных данных при использовании клинических, лучевых, морфологических и иммуногистохимических методов диагностики, нами предложен новый подход к изучению эндометриоза яичников с учетом онкологической настороженности. Выявлены факторы риска рецидивирования, определена значимость лучевых методов диагностики - проведение трансвагинального ультразвукового исследования с обязательным использованием цветового доплеровского картирования для оценки характера кровотока в образовании яичника, а также магнитно-резонансной томографии, позволяют прогнозировать риск развития рецидива эндометриоза яичников. Определены гистологические и молекулярно-биологические критерии риска неопластической трансформации эндометриоза яичников. Подтверждена гистогенетическая связь эндометриоза яичников со светлоклеточными опухолями яичников.

На основании вышеуказанных выявленных критериев предложено дифференцированное хирургическое лечение пациенток с учетом онкологической настороженности и разработан алгоритм наблюдения, обследования и консервативного лечения пациенток с риском развития рецидива эндометриоза яичников в целях сохранения фертильности в репродуктивном периоде.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В результате проведенного исследования определены факторы риска рецидивирования эндометриоза яичников и обоснована значимость лучевых методов исследования, на основании которых на предоперационном этапе возможно определить пациенток, угрожаемых по риску развития рецидива данного заболевания. В исследовании подтверждена высокая частота развития гистологических и молекулярно-биологических изменений в очагах эндометриоза яичников, которые свидетельствуют о повышенном риске неопластической трансформации. Подтверждена гистогенетическая связь эндометриоза яичников со светлоклеточными опухолями яичников на основании выявленного уровня экспрессии ядерного фактора гепатоцитов-1beta. Разработанный дифференцированный подход к хирургическому лечению пациенток с эндометриозом яичников на основании полученных данных обуславливает проведение оперативного лечения с учетом онкологической настороженности.

Предложенный алгоритм наблюдения, обследования и лечения пациенток, угрожаемых по развитию рецидивирования заболевания, позволяет снизить возможный риск рецидива и сохранить фертильность у женщин репродуктивного периода. Полученные данные могут быть использованы в виде практических рекомендаций акушерами-гинекологами для оптимизации наблюдения и лечения пациенток с ЭЯ.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Применение лучевых методов исследования позволяет провести правильную дифференциальную диагностику форм эндометриоза в предоперационном периоде с выявлением риска развития рецидива и выбор адекватного объема хирургического лечения с учетом онкологической настороженности.

2. Пациентки с эндометриозом яичников подвержены развитию атипичических изменений в эпителии очагов эндометриоза в 41,0% наблюдений, в том числе в 6,4% - формированию истинной атипии эпителия. Гистологические и молекулярно-биологические изменения в очагах эндометриоза свидетельствуют о потенциальном риске их неопластической трансформации с развитием одного из вариантов эндометриоз-ассоциированного рака яичников – светлоклеточных аденокарцином.

3. Разработанный алгоритм по наблюдению, обследованию и лечению пациенток с риском развития рецидива эндометриоза яичников позволит определить персонализированный подход к лечению в зависимости от его степени активности.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследований внедрены в практику гинекологических отделений ГБУЗ ГКБ им. братьев Бахрушиных ДЗМ, ФБУЗ «Лечебно-реабилитационный центр Минэкономразвития России», ГБУЗ ГКБ им. М.П. Кончаловского ДЗМ, а также внедрены в программу преподавания кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФGAOY BO Первый MГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и кафедры акушерства и гинекологии Института повышения квалификации ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.

### **Апробация работы**

Результаты диссертационного исследования были доложены и обсуждены на: IV Научно-практической конференции по акушерству и гинекологии с международным участием «Снегиревские чтения» (24-26 февраля 2016, Москва); Российской научно-практической конференции с международным участием «Снегиревские чтения» (27 февраля-1 марта 2017, Москва); V съезде российского общества патологоанатомов с международным участием (1-4 июня 2017, Челябинск).

Апробация диссертации состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедры акушерства и гинекологии Института повышения квалификации ФГБУ ФНКЦ ФМБА России и врачей гинекологического отделения ГБУЗ ГКБ им. братьев Бахрушиных ДЗМ (протокол № 6 от 28.03.2018).

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 4 - в рецензируемых научных изданиях, определенных перечнем ВАК при Минобрнауки РФ, и 1 публикация в журнале, входящем в базу данных Scopus.

### **Личное участие автора**

Автором самостоятельно проведен библиографический поиск и анализ источников литературы по теме исследования, сбор и анализ анамнестических данных, отбор архивных наблюдений для проведения патоморфологического и иммуногистохимического методов исследований, отбор пациентов для выполнения проспективного исследования, а также статистическая обработка, анализ и обобщение полученных результатов, подготовлены текст диссертационной работы и публикации по основным результатам работы.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 171 странице печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 183 источника, из них 14 - отечественных и 169 иностранных, и приложения. Работа содержит 7 таблиц и 40 рисунков (в

приложении 58 рисунков).

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В работе проанализированы истории болезней 147 пациенток с эндометриозом яичников и 28 пациенток с аденокарциномами яичников на основании архивного материала ГБУЗ ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ (главный врач – д.м.н. А.Р. Габриелян) и ГБУЗ ГКБ им. братьев Бахрушиных ДЗМ (главный врач – д.м.н. С.А. Фурсов) за 2014-2016 гг.. Исследование выполнено на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор С.А. Леваков), морфологическое исследование проводилось на кафедре патологической анатомии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор О.В. Зайратьянц) и в патолого-анатомическом отделении ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России (заведующий отделением – к.м.н. Д.В. Калинин).

В исследование включены 147 пациенток с выявленными эндометриодными кистами яичников и последующим проведенным оперативным лечением в возрасте от 18 до 45 лет с установленным диагнозом эндометриоза яичников и/или рецидивирующего эндометриоза яичников. Основными критериями исключения явились возраст менее 18 лет и старше 45 лет, пациентки с подтвержденной беременностью или на фоне лактации, наличие сопутствующей экстрагенитальной патологии и сопутствующие онкологические заболевания.

Группа из 28 пациенток с аденокарциномами яичников была разделена на 4 подгруппы, каждая из которых включает 7 наблюдений (подгруппа 1 - светлоклеточная аденокарцинома, подгруппа 2 - эндометриодная аденокарцинома, подгруппа 3 - высокодифференцированная серозная аденокарцинома, подгруппа 4 - муцинозная аденокарцинома). Критерии включения: злокачественные эпителиальные опухоли яичников. Критерии исключения: смешанный вариант рака яичников по данным гистологического исследования и наличие других онкологических заболеваний.

Для проведения специальных методов исследования было включено 147 фрагментов ткани яичников, полученных в результате резекции яичников по причине эндометриоза и 8 фрагментов аденокарцином яичников, полученных в результате аднексэктомии (2 случая светлоклеточных, 2 -

высокодифференцированных серозных, 2 - эндометриоидных и 2 - муцинозных аденокарцином). Морфологическое исследование включало в себя гистологическое, иммуногистохимическое и морфометрическое исследования. В ходе проведения гистологического исследования из 147 изученных наблюдений было отобрано 78 с сохранным эпителием эндометриоидных кист яичников, исходя из качества гистологических срезов. Иммуногистохимическим методом (ИГХ - метод) были исследованы отобранные 43 наблюдения: 35 наблюдений с ЭЯ изучены с четырьмя моно- и поликлональными антителами (количество наблюдений отобрано исходя из качества гистологических срезов) и 8 с аденокарциномами яичников изучены только с поликлональными антителами к HNF-1 $\beta$ . В качестве первичных использовали антитела к маркеру пролиферирующих клеток, ядерному белку Ki-67 (моноклональное антитело, клон MIB-1, DAKO, Норвегия, в разведении 1:150), ингибитору апоптоза Bcl-2 (моноклональное антитело, клон 124, Cell Marque, США, в разведении 1:250), онкопротеину p53 (моноклональное антитело, клон DO7, Cell Marque, США, в готовом к использованию разведении), белку суперсемейства транскрипционных факторов, ядерному фактору гепатоцитов-1beta (HNF-1B, поликлональное антитело, GeneTex, США, в разведении 1:200). Постановку реакций осуществляли одновременно для всего материала с целью получения сопоставимых данных, согласно протоколам, прилагаемым фирмами-изготовителями к моно- и поликлональным антителам. Для визуализации реакций применяли готовую тест-систему с универсальными вторичными антителами, мечеными хромогеном (3,3'-диаминобензидином) – Histophine (Nichirei Corp., Япония). Учитывали два негативных контроля (на специфичность реакции и отсутствие активной эндогенной пероксидазы) и один внутренний позитивный (на специфичность реакции). Гистологические и иммуногистохимические препараты исследовали и фотографировали на микроскопе Axio Imager (Carl Zeiss Microscopy, Германия). С помощью морфометрического метода для отобранных 43 наблюдений проводилась количественная оценка результатов ИГХ-реакции методом Histochemical score (H-score) с учетом количества и интенсивности окрашенных ядер (Ki-67, p53, HNF-1B) и цитоплазмы (Bcl-2) клеток.

Для проведения проспективного исследования было отобрано 90 пациенток с подтвержденным диагнозом ЭЯ по данным патоморфологического исследования

и наличием информированного согласия пациентки на участие в исследовании. Критериями исключения явились проведение оперативного лечения в объеме надвлагалищной ампутации матки у пациенток в позднем репродуктивном периоде по показаниям и информированный отказ пациентки от участия в исследовании. Отобранные пациентки с учетом анамнестических, клинических данных, хода проведения оперативного лечения, а также полученных результатов патоморфологического исследования были разделены на подгруппы низкого, среднего и высокого риска развития рецидива эндометриоза.

Всем пациенткам после проведения оперативного лечения проводился контроль уровня АМГ. Далее проводилось назначение аГнРГ в течение 3 месяцев (Бусерелин 3,75 мг, в/м, 1 раз каждые 4 недели). После окончания терапии проводилось ТВ-УЗИ с ЦДК и контроль уровня онкомаркеров (СА-125, СА-19-9, НЕ-4). При желании пациентки реализовать репродуктивную функцию (59 пациенток, 65,6%) проводилось дальнейшее наблюдение. При отсутствии желания пациентки в реализации данной функции (31 пациентка, 34,4%) в группах со средним и высоким риском развития рецидива ЭЯ назначался препарат из группы прогестинов в течение 6 месяцев (диеногест 2 мг, перорально, 1 раз в сутки, непрерывно). По истечении 6 месяцев проводился повторный контроль уровня вышеуказанных онкомаркеров и ТВ-УЗИ с ЦДК и дальнейшее наблюдение. Пациенткам из группы низкого риска в дальнейшем проводилось только наблюдение.

### **Статистическая обработка результатов**

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 20.0. При проведении гистологического, ИГХ и мофрoметрического исследований результаты обрабатывали статистически с использованием программного обеспечения MS Office Excel и Statistica for Windows 10.0, представляли в виде среднего значения  $\pm$  стандартное квадратическое отклонение ( $M \pm \sigma$ ).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Результаты анализа клинических данных пациенток с ЭЯ**

В исследуемой группе наиболее часто встречался возраст в диапазоне от 27 до 35 лет (средний возраст составил  $31,76 \pm 5,84$  лет).

При поступлении 108 пациенток (73,5%) предъявляли различные жалобы. Бесплодие наблюдалось у 66 пар супругов (44,9%). Женский фактор выявлен в 43,5% наблюдений (64): бесплодие в течение 2 лет и более встречалось чаще – 53,1% (34), бесплодие в течение 1-2 лет - в 46,9% (30), первичное бесплодие наблюдалось в 93,8% (60), вторичное бесплодие - в 6,2% (4). Жалобы на тазовую боль тянущего характера в нижних отделах живота и в области поясницы, усиливающуюся накануне менструации и резко болезненные менструации (дисменорея) отмечались в 36,7% (54): продолжительность менее или более полугода выявлена в равном соотношении (50,0%, соответственно). Жалобы на нарушение менструального цикла наблюдались в 14,97% (22). Полученные данные соотносятся с данными российских и зарубежных исследований [Зайцев А.В. и соавт., 2011; Ouchi N. et al., 2014; Menakaya U. et al., 2016].

Отягощенный анамнез по наличию ЭЯ с проведенным первичным и повторным оперативным лечением имелся в 10,2% наблюдений (15), из них повторное оперативное лечение в связи с рецидивом ЭЯ отмечено в 1,4%. Полученные данные незначительно уступают показателям зарубежных исследований [Kajihara H. et al., 2012; Yalcin S.E. et al., 2017]. В данной подгруппе дисменорея наблюдалась в 46,7%, а бесплодие в 53,3%, что показывает большую частоту жалоб по сравнению с пациентками с первичным ЭЯ. Также выявлено, что вероятность рецидива ЭЯ сохранялась стабильной на протяжении первых 3-4 лет после операции.

При первичном ЭЯ лапароскопическим доступом в 53,3% была выполнена односторонняя резекция яичника, в 33,3% - двусторонняя резекция яичников, в 13,3% - односторонняя аднексэктомия. В наблюдениях с рецидивом заболевания был осуществлен лапароскопический доступ с проведением двусторонней резекции яичников (1,4%). После оперативного лечения медикаментозная терапия препаратами из группы аГнРГ была назначена лишь в 11,8% и в 17,6% - препаратами из группы КОК.

Отягощенный соматический анамнез (ОСА) выявлен в 51,7% (76) имелись отягощающие факторы. В 71,1% (54) выявлялись заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в 21,1% (16) - заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС), в 11,8% (9) - заболевания органов дыхания (ОД), в 7,9% (6) - доброкачественные заболевания молочных желез (МЖ), в 6,6% (5) - заболевания

эндокринной системы (ЭС) и заболевания почек и мочевыводящих путей (МВП), соответственно, в 3,5% (3) - заболевания органов зрения (ОЗ) и в 2,6% (2) - заболевания опорно-двигательного аппарата. В подгруппе пациенток с отягощенным анамнезом по наличию рецидива ЭЯ отягощенный соматический анамнез (ОСА) был зафиксирован в 53,3% наблюдений. Заболевания ЖКТ - 62,5%, ССС - 37,5% ЭС - 25,0%, доброкачественные заболевания МЖ - 37,5%, заболевания почек и МВП - 12,5%, ОЗ - 12,5%, что демонстрирует большую частоту заболеваний ССС, ЭС и заболеваний МЖ по сравнению с пациентками с первичным ЭЯ. Среди обследованных 147 пациенток роды были у каждой четвертой (26,5%), самопроизвольные выкидыши в анамнезе наблюдались в 5,4%.

Отягощенный гинекологический анамнез (ОГА), требующий наблюдения или назначения консервативных методов лечения, отмечен в 48,9% (72), из которых в 30,6% отмечены изменения шейки матки (22), в 26,4% - хронический сальпингоофорит (19), в 22,2% - миома матки малых размеров и аденомиоз с равной частотой встречаемости (16), соответственно, в 6,9% - болевая форма апоплексии яичника (5), в 6,9% - ВПЧ-инфекция (5), в 2,8% - острая форма сальпингоофорита (2). ОГА, требующий хирургических методов лечения, выявлен в 17,7% (26). Наиболее часто отмечена патология эндометрия: в 46,2% наблюдений (12) - полип эндометрия, в 23,1% (6) - гиперплазия эндометрия. Изменения шейки матки наблюдались в 46,2% (12), анемическая форма апоплексии яичника в 19,2% (5), трубная беременность в 11,5% (3). В подгруппе пациенток с рецидивом ЭЯ в анамнезе среди гинекологических заболеваний требующих наблюдения преобладала миома матки малых размеров - 26,7%, а среди гинекологических заболеваний, требующих хирургического лечения - гиперплазия эндометрия (46,7%) и полип эндометрия (53,3%), что показывает большую частоту ОГА у данной когорты пациенток.

### **Результаты лабораторных методов обследования у пациенток с ЭЯ**

При оценке общих лабораторных показателей отклонения выявлены в 36,7% наблюдений (54). По результатам общего анализа крови наблюдалось снижение уровня гемоглобина в 12,3%, уровня эритроцитов в 1,4%, уровня гематокрита в 2,0%. Отклонение уровня лейкоцитов отмечено в 7,5% (90,9% - лейкоцитоз, 9,1% - лейкопения), уровня лимфоцитов в 8,2% (41,7% - лимфоцитоз, 58,3% - лимфоцитопения), уровня тромбоцитов в 4,8% (тромбоцитоз - 28,6%,

тромбоцитопения - 71,4%). Повышение показателя скорости оседания эритроцитов выявлено в 10,9% наблюдений. Отклонения показателей коагулограммы зафиксированы в 1,4% (уровня АЧТВ, ПВ, ПТ, МНО, фибриногена), а основных показателей биохимического анализа крови в 0,7% (уровень общего билирубина, креатинина и мочевины). Таким образом, тщательно проводилась лабораторная диагностика общих анализов, однако полноценно не определялся уровень онкомаркеров и не оценивался исходный (дооперационный) овариальный резерв по показателям уровня АМГ и ТВ-УЗИ органов малого таза. В таблице 1 представлена оценка показателей онкомаркеров (СА-19-9, СА-125, СА-72-4, СА-15-3 НЕ4, РЭА), уровень которых был обследован в условиях женских консультаций перед поступлением на оперативное лечение.

**Таблица 1**

**Показатели онкомаркеров у обследуемой группы пациенток**

Онкомаркер (ОМ)	Норма	Обследовано пациенток n(%)	Колебания (ЕД/мл)	Количество пациенток с повышением ОМ n(%)	Среднее значение повышенных показателей
СА-125	0-35	74 (50,34%)	2-273	36 (48,65%)	77,90±8,35
СА-19-9	0-37	51 (34,69%)	0,6-136	6 (11,76%)	80,53±12,37
СА 72-4	0-6,9	7 (4,76%)	1,69-35,9	4 (57,14%)	19,72±6,47
СА 15-3	0-31,4	16(10,88%)	1-19,99	-	-
НЕ-4	0-140	7 (4,76%)	15,6-68,45	-	-
РЭА	0-4,9	18 12,24%)	0,3-1,87	-	-

Наиболее часто проводилось обследование показателя СА-125 (повышен в 48,6%, среднее значение составило 77,90±8,35 Ед/мл) и СА 19-9 (повышен в 11,8%, средний показатель - 80,53±12,37 Ед/мл). Уровень СА-72-4 повышен в 57,1% (средний показатель - 19,72±6, 47 Ед/мл). При проведении сравнения показателей онкомаркеров и уровня АМГ у пациенток с первичным эндометриозом и с его рецидивирующей формой не выявлено никаких достоверных различий между данными подгруппами. Выявлена статистически достоверная корреляция между уровнем СА 19-9 и лейкоцитами ( $p=0,014$ ), корреляция между уровнем СА 19-9 и уровнем эритроцитов, зависимость между уровнем СА 19-9 и количеством родов в анамнезе ( $p=0,031$ ), корреляция между уровнем СА 19-9 и длительностью существования ЭЯ до проведения оперативного лечения ( $p=0,015$ ), взаимосвязь между локализацией ЭЯ и уровнем СА 19-9

( $p=0,033$ ), корреляция при оценке показателей СА-125 и уровня лимфоцитов ( $p=0,019$ ).

#### **Результаты инструментальных методов обследования по данным ретроспективного анализа у пациенток с эндометриозом яичников**

Перед оперативным лечением пациенткам в условиях женских консультаций в 85,7% (126) была проведена рентгенография грудной клетки (патологии не обнаружено), в 74,8% (110) по УЗИ брюшной полости отклонения найдены в 21,8%, в 34,0% (50) по данным УЗИ МЖ в 4,1% выявлена фиброзно-кистозная мастопатия. ЭГДС проведено в 75,5% (111) и в 53,2% из них выявлены патологические изменения. При проведении колоноскопии (71,43%, 105) патологические изменения выявлены в 20,95%. УЗДГ вен нижних конечностей было осуществлено в 65,3% (96) и в 3,1% зафиксирована варикозная болезнь нижних конечностей 1-2 стадии.

#### **Результаты лучевых методов обследования по данным ретроспективного анализа у пациенток с эндометриозом яичников**

В 85,0% ЭЯ был охарактеризован как однокамерное унилатеральное образование (125) размерами от 3 см до 6 см (84,4%). Билатеральная локализация ЭЯ встречалась в 15,0% (22), а размеры от 6,1 см до 11 см в 15,7% (23). Структура образования в 59,2% (87) являлась анэхогенной с мелкодисперсным содержимым в 46,3% (68). Как гипоэхогенное образование ЭЯ описан в 25,8% (38), а как гиперэхогенное, изоэхогенное и эхоплотное образования в 7,5%, 6,1%, 1,4% наблюдений, соответственно. В 12,2% (18) выявлены гиперэхогенные включения, в 2,0% перегородки в просвете образования. Стенки кисты описывались как четкие и ровные, но в 6,8% (10) наблюдений выявлено уплотнение стенок с колебанием от 0,3 до 0,57 см. Описание кровотока в образовании яичника отмечено лишь в 6,8% (10), при этом образование являлось аваскулярным. Спаечный процесс в малом тазу описан в 6,8%. В 1,4% зафиксировано наличие ретроцервикального эндометриоза I стадии. Частота постановки клинического диагноза была следующей: ЭЯ установлен в 55,1% (81), в 36,7% (54) установлены тератома или фиброма яичника, в 1,4% (2) тубовариальное образование, а в 6,8% (10) ЭЯ не описан. Несмотря на высокую чувствительность и специфичность данного метода [Guerriero S. et al., 2016], расхождение клинического и интраоперационного диагнозов составило 44,9% (66). В связи с чем, предопределяется необходимость

повышения качества проводимой ультразвуковой диагностики ЭЯ в условиях женских консультаций с обязательным проведением ЦДК всем пациенткам.

В 13,6% (20) проведено МРТ малого таза. ЭЯ был описан как одностороннее образование, расположенное сзади и сбоку от матки, с неровными утолщенными стенками. При T2-взвешенном изображении образование имело гипоинтенсивный магнитнорезонансный сигнал. Определялся гомогенный характер понижения сигнала с равномерным «затенением». Ретроцервикальный эндометриоз описан как образование в ректовагинальном пространстве неоднородной структуры с четкими контурами локализованный между задней стенкой шейки и тела матки и передней стенкой прямой кишки. Вовлечение смежных органов не зафиксировано. РЦЭ соответствовал I стадии заболевания. Во всех наблюдениях установлен диагноз ЭЯ, спаечный процесс отмечен в 75,0%, что подтвердило высокую чувствительность и специфичность данного метода (96,3% и 100%, соответственно) [Ito T.E. et.al., 2017; Vazot M. et. al., 2017] и предопределило отсутствие расхождения клинического и интраоперационного диагнозов. Таким образом, предложено проведение МРТ во всех спорных случаях с подозрением на инфильтративный рост и при наличии ЭЯ с выраженным спаечным процессом.

### **Результаты оперативного лечения у пациенток с ЭЯ**

В нашем исследовании показано, что лапароскопический доступ, который является предпочтительным, выполнен в 95,2% (140), с проведением резекции яичника, удаления эндометриоидных гетеротопий других видимых локализаций (68,7%), адгезиолизиса (60,5%) и удаления РЦЭ (1,4%). На основании полученных результатов (выявление атипии эпителия ЭЯ в 41,0% (истинная атипия в 6,4%) и подтверждения гистогенетической связи ЭЯ именно со светлоклеточными опухолями яичников) оперативное лечение необходимо проводить с учетом онкологической настороженности и соблюдения принципов абластики - удаление ЭЯ единым блоком без вскрытия капсулы, удаление видимых очагов эндометриоза, удаление регионарных лимфатических узлов.

### **Результаты клинических данных, лабораторных, инструментальных и лучевых методов обследования пациенток с аденокарциномами яичников**

Возраст пациенток варьировал от 35 до 67 лет (средний возраст составил  $52,25 \pm 9,57$  лет). Во всех отобранных наблюдениях диагноз впервые был установлен на IA стадии в условиях стационара на основании результатов

проведенного оперативного лечения и с учетом повышенной онконастороженности в каждом наблюдении. При поступлении 17,8% пациенток предъявляли жалобы на периодические тянущие боли в нижних отделах живота не связанные с менструальным циклом (клинические жалобы среди пациенток с ЭЯ - 73,5%, жалобы на тазовую боль – 36,7%). Нарушение менструальной функции выявлено в 14,3% среди пациенток из подгрупп 1 и 3. Среди всех обследованных пациенток роды были в 75,0% наблюдений, самопроизвольные выкидыши в анамнезе в 7,1%.

Отягощенный гинекологический анамнез имели 85,3% обследуемых пациенток. Среди гинекологических заболеваний, требующих наблюдения или проведения консервативного лечения, в подгруппе 1 преобладали хронический сальпингоофорит (28,6%) и миома матки малых размеров (28,6%). В подгруппе пациенток 2 преобладала ВПЧ-инфекция (28,6%). Среди подгруппы 3 преобладали миома матки малых размеров (42,9%) и болевая форма апоплексии яичника (28,6%). У пациенток из подгруппы 4 хронический сальпингоофорит и миома матки малых размеров наблюдались в 14,3%, соответственно. Среди гинекологических заболеваний, требующих хирургического лечения, в подгруппе 1 преобладали изменения шейки матки (42,6%) и анемическая форма апоплексии яичника (28,6%), в подгруппе 2 - изменения шейки матки (14,3%), в подгруппе 3 - трубная беременность (42,6%), в подгруппе 4 - ГПЭ (28,6%). Таким образом, наблюдается сходство между структурами гинекологического анамнеза пациенток с ЭЯ и пациенток с РЯ, а именно частоты миомы матки, ГПЭ, хронического сальпингоофорита и изменений шейки матки по данным ретроспективного исследования. По данным историй болезни ЭЯ в анамнезе среди обследуемой группы отмечался в равном соотношении среди пациенток из подгрупп 1, 2, 3 (14,3%). Во всех наблюдениях был выполнен лапароскопический доступ и цистэктомия. Дальнейшее назначение медикаментозного лечения отмечено лишь в 1 наблюдении препаратами из группы аГнРГ в течение 3 месяцев.

Отягощенный соматический анамнез отмечался в 85,7% наблюдений: заболевания ССС - 85,71%, ЖКТ - 64,29%, ОЗ - 39,29%, доброкачественные заболевания МЖ - 28,57%, заболевания МВП - 21,43%, ОД - 7,14% (более высокая частота ОСА по сравнению с пациентками с ЭЯ (51,7%)).

По результатам общего анализа крови наблюдалось отклонение уровня гемоглобина в 14,3%, гематокрита в 2,04%, эритроцитов в 3,6%, лейкоцитов в 42,85%, лимфоцитов в 8,2%, тромбоцитов в 10,7%, СОЭ в 14,23%. При оценке показателей коагулограммы отклонения выявлены среди АЧТВ, ПВ и ПТ в 7,1%. При анализе основных показателей биохимического анализа крови выявлены отклонения в показателях креатинина (3,6%) и мочевины (10,7%). Таким образом, значительных отличий результатов у пациенток с РЯ и у пациенток с ЭЯ не обнаружено. Всем пациенткам определялся уровень онкомаркера СА-125 в сыворотке крови, колебания которого были от 24 Ед/мл до 152 Ед/мл (среднее значение составило 74,9 Ед/мл). Уровень НЕ-4 колебался от 41 до 196 пмоль/л (среднее значение - 138 пмоль/л). Выявлено, что средний уровень СА-125 у пациенток с ЭЯ и РЯ был практически одинаков, однако, показатель уровня НЕ-4 у пациенток с РЯ был гораздо выше, по сравнению с пациентками с ЭЯ (40,3 пмоль/л). Во всех наблюдениях проведено УЗИ ОМТ: опухоли яичника имели кистозно-солидное внутреннее строение с наличием перегородок (от 2 до 5 мм), плотных включений, пристеночных образований выступающих в просвет образования, которое было ограничено тканью яичника и имело нечеткие контуры. По ЦДК кровотоков являлся хаотическим. При проведении МРТ среди пациенток с РЯ определялся опухолевый узел ограниченный тканью яичника с нечеткими контурами неоднородной, промежуточной/повышенной интенсивностью сигнала на T2ВИ, гиперинтенсивной по отношению к миометрию, промежуточной на T1ВИ.

Объем оперативного лечения, проведенный в условиях стационара, включал в себя выполнение односторонней аднексэктомии, биопсию контрлатерального яичника, резекцию большого сальника, ревизию забрюшинных лимфатических узлов у пациенток, желающих сохранить репродуктивную функцию. В остальных наблюдениях выполнена экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника, биопсия брюшины, смывы из брюшной полости. В дальнейшем было рекомендовано проведение адьювантной химиотерапии.

### **Результаты специальных методов исследования**

Результаты проведения гистологического, иммуногистохимического и морфометрического метода исследований подтвердили высокую частоту развития как гистологических, так и молекулярно-биологических изменений в очагах ЭЯ,

которые свидетельствуют о повышенном риске неопластической трансформации. В 55,1% наблюдений гистологически изученных препаратов с ЭЯ обнаружено: от одного до 4-х очагов эндометриоза представленные эпителиальным и стромальным компонентами как в стенках кисты, так и на разном от нее удалении. В эпителии стенок эндометриоидных кист и/или других очагов эндометриоза в 39,7% случаев обнаружены микрофокусы или более крупные участки с синцитиальными папиллярными регенераторными (гиперпластическими) изменениями, в 15,4% случаев микрофокусы или более крупные участки с метаплазией с появлением клеток типа «сапожного гвоздя с большой шляпкой», в 3,9% случаях микрофокусы или участки с очаговой гиперплазией (папиллярной, железисто-солидной, с участками плоскоклеточной метаплазии и атипии эпителия), а также в 41,0% случаев выявлена атипия эпителия. Из всех наблюдений с атипией эпителия в 34,6% она была расценена как «регенераторная/дистрофическая» [Kurman R.J. et al., 2014; Zaino R. et al., 2014], вследствие выраженной дистрофии эпителиоцитов в сочетании с накоплением межэпителиальных лейкоцитов и воспалительной инфильтрацией прилежащей стромы очага эндометриоза. В 6,4% наблюдений эти изменения отсутствовали и была диагностирована истинная, «неопластическая» атипия. В 1,3% в стенке эндометриоидной кисты был обнаружен небольшой фокус муцинозной пограничной опухоли. Результаты проведенного ИГХ-исследования представлены в таблице 2.

Отмечена большая вариабельность экспрессии в эпителии очагов ЭЯ показателя пролиферативной активности Ki-67. Его уровень колебался от низкой до относительно высокой, преимущественно в фокусах с регенераторной/дистрофической и истинной атипией эпителия. Экспрессия онкомаркера p53 была низкой, но имела тенденцию к росту в очагах с регенераторной/дистрофической и истинной атипией эпителия (но статистически недостоверную). Уровень экспрессии ингибитора апоптоза Bcl-2 был различен, но, в основном, повышен в очагах с регенераторной/дистрофической и истинной атипией эпителия. При этом, не было выявлено различий в повышенной экспрессии всех изученных антигенов в очагах с регенераторной/дистрофической и истинной атипией эпителия. Показанные

колебания позволяют объяснить, причину того, что в одних исследованиях демонстрировалось повышение их экспрессии, а в других их гиперэкспрессия не подтверждалась. Кроме того, уровень данных маркеров в эндометрии и очагах эндометриоза подвержен изменениям в зависимости от фазы менструального цикла [Зайратьянц О.В. и соавт., 2010].

**Таблица 2**

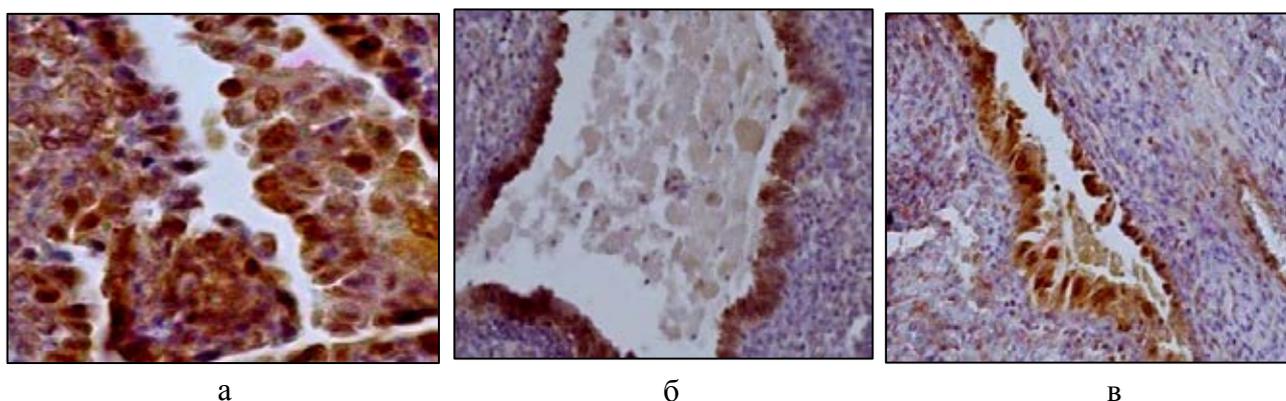
**Результаты иммуногистохимического исследования очагов эндометриоза и аденокарцином яичников (M±σ).**

Показатель	Эндометриоз (очаги без атипии) n=35 <sup>1</sup>	Эндометриоз (очаги с атипией) n=32 <sup>1</sup>	Светлоклеточная аденокарцинома n=2 <sup>1</sup>	Серозная аденокарцинома (high grade) n=2 <sup>1</sup>	Эндометриодная аденокарцинома n=2 <sup>1</sup>	Муцинозная аденокарцинома n=2 <sup>1</sup>
Ki-67	27±14	79±11 <sup>3</sup>	- <sup>2</sup>	-	-	-
p53	12±10	16±12	- <sup>2</sup>	-	-	-
Vcl-2	43±11	121±27 <sup>3</sup>	- <sup>2</sup>	-	-	-
HNF-1B	62±17	188±13 <sup>3</sup>	195±29 <sup>3</sup>	Единичные клетки	Единичные клетки	Единичные клетки

**Примечание:** 1) n=35 – количество случаев в очагах эндометриоза которых обнаружены очаги без атипии (только в 3 случаях из 35 не было обнаружено очагов эндометриоза с фокусами эпителия с атипией); n=32 – количество случаев в очагах эндометриоза которых были обнаружены от 1 и более очагов с атипией наряду с очагами без атипии; n=2 – количество случаев данного типа аденокарциномы яичника; 2) исследование не проводилось; 3) p<0,05 по сравнению с очагами эндометриоза без атипии (различия достоверны).

Экспрессия специфического фактора транскрипции светлоклеточных опухолей яичников и эндометрия HNF-1β была выявлена в ядрах эпителия большинства очагов эндометриоза (77, 1%) из всех 35 изученных наблюдений как в ядрах части эпителиоцитов ЭЯ, так и в эпителии других очагов эндометриоза (обнаруженных в стенках кист и на отдалении от них в ткани яичника), независимо от наличия метапластических или гиперпластических изменений эпителия. В 16 наблюдениях отсутствовали фокусы атипии и в 56,3% из них определялась экспрессия HNF-1β. Ядра эпителия в очагах эндометриоза с фокусами атипии (регенераторной/дистрофической или истинной), выявленных в 19 случаях из 35 наблюдений, экспрессировали HNF-1β в 94,7% таких очагов. Это

доказывает справедливость предположения о том, что гиперэкспрессия HNF-1 $\beta$  в эпителии очагов ЭЯ широко распространена и носит адаптационный характер [Amano Y. et al., 2015, Mandai M. et al., 2015, Suzuki E. et al., 2015]. Экспрессия HNF-1 $\beta$  в различных аденокарциномах яичника была обнаружена только в светлоклеточных аденокарциномах. Эти опухоли отличались выраженной экспрессией этого маркера ядрами большинства опухолевых клеток. В других аденокарциномах ядра лишь единичных опухолевых клеток слабо или умеренно экспрессировали HNF-1 $\beta$ . Подтверждается гистогенетическая связь ЭЯ именно со светлоклеточными опухолями яичников, для которых экспрессия HNF-1 $\beta$  является диагностическим маркером (рисунок 1). Таким образом, всем пациенткам после оперативного лечения ЭЯ необходимо проводить тщательное гистологическое исследование полученного материала в целях выявления патологических форм эндометриоза, а при выявлении истинной атипии эпителия рекомендуется обязательное ИГХ-исследование с антителами к HNF-1 $\beta$ , Ki-67, Vcl-2 и p53 в целях выявления возможного риска неопластической трансформации.



**Рисунок 1.** **а** – один из серийных гистологических срезов очага эндометриоза. Эпителий с атипией с определяющейся экспрессией HNF-1 $\beta$  в ядрах эпителиоцитов, ИГХ реакция с антителами к HNF-1 $\beta$ , х 300; **б** – один из серийных гистологических срезов очага эндометриоза. Экспрессия HNF-1 $\beta$  в ядрах эпителиоцитов и единичных клеток стромального компонента и лимфомакрофагального инфильтрата. ИГХ реакция с антителами к HNF-1 $\beta$ , х 400; **в** - экспрессия HNF-1 $\beta$  в ядрах большинства опухолевых клеток светлоклеточной аденокарциномы. ИГХ реакция с антителами к HNF-1 $\beta$ , х 600

### Результаты проспективного наблюдения

Уровень АМГ после проведения оперативного лечения у всех обследуемых пациенток находился в пределах референсных значений со средним значением 6,7 нг/мл. Уровень обследуемых онкомаркеров у всех отобранных пациенток был также в пределах референсных значений. С помощью контрольного ТВ-УЗИ совместно с ЦДК после окончания терапии аГнРГ зафиксировано незначительное уменьшение объема резецированного яичника с отчетливой визуализацией фолликулярного аппарата в достаточном количестве. Оценка кровотока оперированного яичника проводилась по показателям максимальной артериальной скорости и индекса резистентности. В 6,8% зафиксировано развитие спаечного процесса 1-2 степени в области оперированных придатков. ТВ-УЗИ с ЦДК проводилось через 6 месяцев после окончания терапии аГнРГ в группе пациенток, которым проводилось наблюдение или после окончания терапии прогестинами. Показатели размеров и объема яичников, а также фолликулярного аппарата относительно результатов полученных через 3 месяца после окончания аГнРГ изменены не были; проведение ЦДК также не показало значимых различий по итоговым показателям. За весь период наблюдения ни в одном случае не было зафиксировано развития рецидива ЭЯ. В подгруппе пациенток, заинтересованных в реализации репродуктивной функции при ранее предъявляемых жалобах на бесплодие (65,6%) после прохождения курса лечения препаратами аГнРГ в течение периода наблюдения, зафиксировано наступление спонтанной маточной беременности по результатам УЗИ ОМТ в 54,2% (32 пациентки) – 19 пациенток из группы низкого риска, 8 пациенток из группы среднего риска, 5 пациенток из группы высокого риска. Средний период времени составил 3,5 месяца после окончания лечения.

Предложенный нами алгоритм обследования, наблюдения и лечения пациенток с риском развития ЭЯ (рисунок 2) предопределяет необходимость обязательного наблюдения таких пациенток и назначения консервативной терапии с проведением контроля клинических и лабораторно-инструментальных данных. А полученные данные в ходе проведения нашего исследования могут стать очередным шагом на пути к пониманию патогенеза эндометриоза яичников, изучению проблемы его рецидивирования с риском развития неопластической трансформации, а дальнейшие молекулярно-биологические и генетические

исследования будут способствовать не только уточнению его взаимосвязи с опухолями яичников, но и решению проблемы происхождения самого эндометриоза.



**Рисунок 2. Алгоритм наблюдения и лечения пациенток угрожаемых по развитию рецидива эндометриоза яичников.**

## ВЫВОДЫ

1. По данным ретроспективного исследования частота рецидивирования составляет 10,2% в течение первого года. На основании комплексных современных морфологических, лучевых и клинических методов диагностики определены факторы риска рецидивирования эндометриоза яичников: выраженная клиническая картина заболевания, большая частота наблюдений отягощенного

гинекологического анамнеза, активная форма эндометриоза яичников по данным гистологического исследования.

2. Применение эхографического метода исследования с использованием цветового доплеровского картирования (ЦДК) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволяет дифференцировать формы эндометриоза (очаговые и диффузные формы эндометриоза тела матки, эндометриоз яичников, эндометриоз ретроцервикальной локализации), что предполагает введение МРТ в стандарты диагностики всем пациенткам с подозрением на эндометриоз яичников. Использование данных методов лучевой диагностики позволяет оценить риск рецидивирования и опухолевого роста эндометриоза яичников в предоперационном периоде во всех наблюдениях, что обеспечивает возможность выбора адекватного объема хирургического лечения.

3. При проведении лучевых методов исследования и выявлении показателей определяющих риск неопластической трансформации эндометриоза яичников к оперативному лечению следует подходить по всем стандартам онкологической настороженности с учетом принципов абластики.

4. Применение патоморфологического исследования позволяет обнаружить атипию эпителия в очагах эндометриоза в 41% наблюдений (регенераторную/дистрофическую атипию в 34,6%, истинную (неопластическую) атипию в 6,4%). Иммуногистохимическое исследование позволяет выявить повышение экспрессии Ki-67, Vcl-2 и p53 в участках с атипией эпителия и значимое повышение экспрессии HNF-1 $\beta$ , что свидетельствует о повышенном риске неопластической трансформации и подтверждает гистогенетическую связь со светлоклеточной аденокарциномой яичника.

5. На основании разработанного алгоритма наблюдения, обследования и лечения возможно выработать тактику наблюдения и необходимого лечения пациенток с риском развития рецидива эндометриоза яичников для сохранения фертильности пациенток репродуктивного периода.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для оценки риска рецидивирования эндометриоза яичников показано проведение тщательной оценки анамнестических данных, предоперационного

исследования включая комплексную лучевую диагностику с использованием трансвагинального ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии с контрастированием, проведения оперативного лечения с его возможными осложнениями, распространенности процесса с вовлечением смежных органов и структур.

2. Для выполнения адекватного объема хирургического вмешательства должна быть проведена полноценная предоперационная подготовка с учетом лабораторных и лучевых методов диагностики для оценки распространенности заболевания. Оперативное лечение необходимо проводить в многопрофильном стационаре с привлечением смежных специалистов по показаниям (общих хирургов, урологов, колопроктологов). Тактика хирургического лечения пациенток с эндометриозом яичников должна основываться на принципе «одной операции» с учетом онкологической настороженности с последующим проведением оценки риска развития рецидива заболевания и выбором адекватной терапии по предложенному алгоритму наблюдения, обследования и лечения пациенток с риском развития рецидива эндометриоза яичников.

3. Проведение морфологического метода исследования позволяет определить активную и неактивную формы эндометриоза, что предопределяет оценку возможного прогноза риска развития рецидива эндометриоза яичников, а также синцитиальные папиллярные гиперпластические изменения, очаговую гиперплазию, метаплазию с появлением клеток типа «сапожного гвоздя с большой шляпкой» и атипию эпителия эндометриоза яичников, что говорит о риске его неопластической трансформации. При подтверждении атипии эпителия необходимо проводить иммуногистохимическое исследование с антителами к HNF-1 $\beta$ , Ki-67, Vcl-2, p53 экспрессия которых будет повышена в очагах с регенераторно-дистрофической и истинной атипией эпителия, что будет свидетельствовать о потенциальном риске неопластической трансформации эндометриоза яичников с развитием одного из вариантов эндометриоз-ассоциированного рака яичников – светлоклеточной аденокарциномы.

**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Громова, Т.А. Эндометриозассоциированный рак яичников / С.А. Леваков, Т.А. Громова, А.Г. Кедрова, Н.А. Шешукова // **Опухоли репродуктивной женской системы.** - 2016. - № 4 (12). - С. 47 - 51.
2. Громова, Т.А. Современные аспекты в лечении эндометриоза и в профилактике его рецидивирующих форм / Т.А. Громова, С.А. Леваков // **Международный научный медицинский журнал «MEDICUS».** - 2016. - № 3 (9). - С. 46 – 49.
3. Громова, Т.А. Роль ультразвуковой диагностики и магнитно-резонансной томографии в диагностике эндометриоза яичников и глубоких форм эндометриоза / Т.А. Громова, С.А. Леваков, Т.Д. Гуриев // **Акушерство, гинекология и репродукция.** - 2017. - № 2 (11). - С. 50-56.
4. Громова, Т.А. Иммуногистохимическая экспрессия ядерного фактора гепатоцитов-1beta (HNF-1B), маркеров пролиферации и апоптоза в очагах эндометриоза яичников / Т.А. Громова, О.В. Зайратьянц, М.А. Антошечкина и др. // **Клиническая и экспериментальная морфология.** - 2017. - №3 (23). - С. 16 – 21.
5. Громова, Т.А. Возможность неопластической трансформации эндометриоза яичников / Т.А. Громова, Н.А. Шешукова, О.В. Большакова и др. // **Акушерство и гинекология.** - 2018. - № 3. - С. 96 - 101.
6. Громова, Т.А. Атипия эпителия и экспрессия маркера светлоклеточных опухолей яичника и эндометрия, ядерного фактора гепатоцитов-1beta (HNF-1B) в очагах эндометриоза яичников / Т.А. Громова, М.А. Антошечкина, Д.В. Калинин Д.В. и др. // **Материалы V Съезда Российского общества патологоанатомов с международным участием 1-4 июня 2017 г., г. Челябинск.** - С. 84-85.
7. Громова, Т.А. Возможность неопластической трансформации эндометриоза яичников / Т.А. Громова, С.А. Леваков, М.А. Антошечкина // **Сборник материалов XXIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство» 10-13 апреля 2017 г., г. Москва.** - С. 132.