

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЁННОСТИ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ИНФЕРТИЛЬНЫХ ЖЕНЩИН С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

Зотов С.В.¹,
Мотырева П.Ю.²,
Волчек А.В.³,
Лихачева В.В.⁴,
Азарова О.В.⁵,
Айзикович Б.И.⁶

¹ ООО «Витромед» (630008,
г. Новосибирск, ул. Сакко и Ванцетти, 77,
Россия)

² АО Медицинский центр
«Авиценна» (630099, г. Новосибирск,
ул. Коммунистическая, 17, Россия)

³ ГБУЗ НСО «Государственная
Новосибирская областная клиническая
больница» (630087, г. Новосибирск,
ул. Немировича-Данченко, 130, Россия)

⁴ Новокузнецкий государственный
институт усовершенствования врачей –
филиал ФГБОУ ДПО «Российская
медицинская академия непрерывного
профессионального образования»
Минздрава России (654005,
г. Новокузнецк, ул. Строителей, 5, Россия)

⁵ ООО «Эксперт» (654041, г. Новокузнецк,
ул. Кутузова, 17а, Россия)

⁶ ФГАОУ ВО «Новосибирский
национальный исследовательский
государственный университет» (630090,
г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Лихачева Виктория Васильевна,
e-mail: viroli@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) нередко является причиной бесплодия, при этом коагуляция его очагов приводит к восстановлению фертильности. Зачастую неинвазивная дооперационная диагностика НГЭ затруднена. Сегодня спорным остаётся вопрос о проведении лапароскопии при бесплодии и о том, существует ли необходимость в дополнительных показаниях к её выполнению. Выявление взаимосвязи между определёнными экстрагенитальными заболеваниями с НГЭ является перспективным относительно как понимания патогенеза НГЭ, так и прогнозирования его развития.

Цель исследования. Выявление взаимосвязи экстрагенитальных заболеваний с наличием НГЭ у инфертильных женщин репродуктивного возраста. **Материалы и методы исследования.** При подготовке к программам вспомогательных репродуктивных технологий в клинике «Витромед» с 2019 по 2021 г. обследованы 1132 женщины репродуктивного возраста. Проводились сбор и обработка клинико-anamnestических данных. Диагноз НГЭ верифицировали посредством лапароскопии с гистологическим исследованием. Результаты анализировали с использованием точного критерия и бинарной логистической регрессии для построения модели взаимосвязи НГЭ и соматической патологии.

Результаты исследования. НГЭ выявлен у 222 пациенток. Обнаружен ряд соматических заболеваний, наиболее часто встречающихся при НГЭ: заболевания кишечника; малые аномалии развития сердца; хроническая анемия; патология поджелудочной железы; хронический тонзиллит; аллергия. Построена логистическая регрессионная модель, позволяющая прогнозировать наличие НГЭ у пациенток с указанной соматической патологией с чувствительностью 81,53 % и специфичностью 97,25 %.

Заключение. Выявление у женщин с бесплодием коморбидных экстрагенитальных заболеваний, сопутствующих НГЭ, может служить основанием для расширения объёма лечебно-диагностических мероприятий, в частности для лапароскопии.

Ключевые слова: эндометриоз, экстрагенитальная патология, коморбидность, бесплодие, неинвазивная диагностика

Статья поступила: 28.12.2021

Статья принята: 22.03.2022

Статья опубликована: 20.05.2022

Для цитирования: Зотов С.В., Мотырева П.Ю., Волчек А.В., Лихачева В.В., Азарова О.В., Айзикович Б.И. Анализ распространённости экстрагенитальной патологии у инфертильных женщин с наружным генитальным эндометриозом. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 24-33. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.3

THE ANALYSIS OF THE PREVALENCE OF EXTRAGENITAL PATHOLOGY IN INFERTILE WOMEN WITH EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS

Zotov S.V. ¹,
 Motyreva P.Yu. ²,
 Volchek A.V. ³,
 Likhacheva V.V. ⁴,
 Azarova O.V. ⁵,
 Ayzikovich B.I. ⁶

¹ "ООО Vitromed (Sacco i Vanzetti str. 77, Novosibirsk 630008, Russian Federation)

² "Avicenna Medical Center (Kommunisticheskaya str. 17/1, Novosibirsk 630099, Russian Federation)

³ State Novosibirsk Regional Clinical Hospital (Nemirovicha-Danchenko str. 130, Novosibirsk 630087, Russian Federation)

⁴ Novokuznetsk State Institute of Physicians' Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Stroiteley str. 5, Novokuznetsk 654005, Russian Federation)

⁵ ООО Expert (Kutuzova str. 17A, Novokuznetsk 654041, Russian Federation)

⁶ Novosibirsk State University (Pirogova str. 1, Novosibirsk 630090, Russian Federation)

Corresponding author:
Viktoriya V. Likhacheva,
 e-mail: viroli@mail.ru

ABSTRACT

Background. External genital endometriosis (EGE) is often the cause of infertility, while coagulation of its foci leads to the restoration of fertility. Often, non-invasive preoperative diagnosis of EGE is difficult. Today, the issue of laparoscopy in infertility and whether there is a need for additional indications for its implementation remains controversial. Identification of the relationship between certain extragenital diseases with EGE is promising in terms of both understanding the pathogenesis of EGE and predicting its development.

The aim. Identification of the relationship of extragenital diseases with the presence of EGE in infertile women of reproductive age.

Materials and methods. In preparation for assisted reproductive technology programs at the Vitromed Clinic, 1 132 women of reproductive age were examined from 2019 to 2021. Collection and processing of clinical and anamnestic data were carried out. The diagnosis of EGE was verified by laparoscopy with histological examination. The results were analyzed using exact test and binary logistic regression to build a model of the relationship between EGE and somatic pathology.

Results. EGE was detected in 222 patients. A number of somatic diseases were found that are most common in EGE: bowel diseases; minor cardiac maldevelopments; chronic anemia; pathology of the pancreas; chronic tonsillitis; allergy. A logistic regression model was constructed to predict the presence of EGE in patients with the indicated somatic pathology with a sensitivity of 81.53 % and a specificity of 97.25 %.

Conclusion. Identification of comorbid extragenital diseases associated with EGE in women with infertility can serve as a basis for expanding the scope of therapeutic and diagnostic measures, in particular for laparoscopy.

Key words: extragenital endometriosis, somatic disease, comorbidity, infertility, non-invasive diagnosis

Received: 28.12.2021
 Accepted: 22.03.2022
 Published: 20.05.2022

For citation: Zotov S.V., Motyreva P.Yu., Volchek A.V., Likhacheva V.V., Azarova O.V., Ayzikovich B.I. The analysis of the prevalence of extragenital pathology in infertile women with external genital endometriosis. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 24-33. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.3

АКТУАЛЬНОСТЬ

Проблема эндометриоз-ассоциированного бесплодия на сегодняшний день активно обсуждается в научных кругах и является объектом пристального внимания исследователей. Эндометриоз – хроническое, прогрессирующее, рецидивирующее и дисгормональное заболевание, которое характеризуется доброкачественным разрастанием ткани, по функциональным и морфологическим свойствам подобной эндометрию, вне полости матки. Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) локализован на половых органах за пределами матки и выявляется у каждой третьей инфертильной супружеской пары [1]. В ряде случаев данное заболевание является единственным фактором развития бесплодия. Патогенез эндометриоза является предметом обсуждения и фундаментальных исследований [2]. Помимо диагностики и лечения, важными аспектами для изучения являются этиология, патогенез и взаимосвязь данного заболевания с экстрагенитальной патологией и выявление факторов риска его развития [3–5].

Ряд исследований указывают на сопряжённость НГЭ с нарушением местного иммунитета в матке. В частности, на участках мезотелия, где осуществляется адгезия эндометриального имплантата, происходит развитие цитопатической реакции макрофагов и лимфоцитов и впоследствии прогрессирует воспалительная реакция [6]. По данным литературы, эндометриоз может быть ассоциирован с рядом аутоиммунных заболеваний: системная красная волчанка, Синдром Шёгрена, ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит, целиакия, рассеянный склероз, воспалительная болезнь кишечника, гипокортицизм (болезнь Аддисона), анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева), бронхиальная астма [4, 5]. Помимо этого, эндометриоз связывают с рядом онкологических заболеваний, астмой, аллергическими расстройствами, заболеваниями желудочно-кишечного тракта, нарушениями углеводного обмена, сердечно-сосудистыми заболеваниями [7, 8].

Наружный генитальный эндометриоз является многофакторным заболеванием, характеризуется обширной локализацией и зачастую не доступен неинвазивной дооперационной диагностике. Тем не менее, наличие НГЭ нередко является единственной причиной бесплодия, а коагуляция очагов эндометриоза приводит к восстановлению естественной фертильности. На сегодняшний день спорным остаётся вопрос о проведении оперативного вмешательства при бесплодии и о том, существует ли необходимость в дополнительных показаниях к его выполнению. Выявление взаимосвязи между определёнными соматическими заболеваниями с НГЭ является перспективным относительно как понимания его патогенеза, так и прогнозирования его развития.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление взаимосвязи экстрагенитальных заболеваний с наличием НГЭ у инфертильных женщин репродуктивного возраста.

Дизайн исследования: ретроспективное наблюдательное исследование.

Критерии включения: возраст 25–35 лет; бесплодие.

Критерии исключения: изолированный мужской фактор бесплодия; аномалии развития женских половых органов; аденомиоз; онкологические заболевания любой локализации; противопоказания к проведению программы вспомогательных репродуктивных технологий, согласно Приказу МЗ РФ № 803н.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследовательского внимания стала группа из 1132 женщин в возрасте 25–35 лет, обратившихся для лечения бесплодия в центр репродуктивного здоровья «Витромед» г. Новосибирска с 2019 по 2021 г. Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в клиническом исследовании. Клиническое обследование женщин включало сбор информации о возрасте, социальном статусе, жалобах, общем и акушерско-гинекологическом анамнезе, наличии соматических заболеваний. В исследовании было выделено две группы: пациентки с выявленным НГЭ ($n = 222$) и пациентки без НГЭ ($n = 910$). Верификация диагноза наружного генитального эндометриоза проводилась посредством лапароскопии с гистологическим исследованием биопсийного материала. Показанием для проведения оперативного вмешательства являлись: бесплодие неясного генеза; межменструальные кровянистые выделения из половых путей; альгодисменорея; УЗ-критерии эндометриозной кисты яичника.

Полученные данные систематизировали в базу данных MS Excel 2007 (Microsoft Corp., США), после чего для дальнейшей обработки конвертировали в текстовый формат CSV. Для обработки данных использовали Комплекс статистического анализа MedCalc 18.9.1 (MedCalc Software, Бельгия; <http://www.medcalc.org>). Статистическая обработка результатов обследования проводилась с использованием точного критерия Фишера и бинарной логистической регрессии для определения коморбидных с НГЭ экстрагенитальных заболеваний. Для оценки статистической значимости влияния определённого заболевания на зависимую переменную использовались критерий Хи-квадрат; для оценки качества логистической регрессионной модели применяли показатели определённости: R^2 Нагелкерке, R^2 Кокса и Снелла.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведено обследование когорты 1132 пациенток. НГЭ был диагностирован у 222 больных. Определение стадирования заболевания не являлось целью данного исследования, мы оценивали вероятность наличия или отсутствия НГЭ любой стадии при наличии той или иной соматической патологии.

Было проведено сравнение групп пациенток с наружным генитальным эндометриозом и пациенток без НГЭ по основным клинико-анамнестическим параметрам (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1
КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ГРУПП ИССЛЕДОВАНИЯ

TABLE 1
CLINICAL AND ANAMNESTIC CHARACTERISTICS
OF THE STUDY GROUPS

Возрастная и антропометрическая характеристика, М (Q1; Q3)						
Характеристики	Группа с выявленным НГЭ (n = 222)		Группа с отсутствием НГЭ (n = 910)			p
Вес	60 (54; 69)		61 (55; 72)			0,06
Рост	165 (162; 170)		165 (162; 169)			0,30
Возраст	32 (29; 36)		32 (29; 36)			0,26
Длительность бесплодия (годы)	3 (1; 7)		2 (1; 9)			0,08
Гинекологические заболевания (сравнение по критерию χ^2)						
Патология	Группа с выявленным НГЭ (n = 222)		Группа с отсутствием НГЭ (n = 910)		χ^2	p
	n	%	n	%		
ВПР матки	2	0,9	15	1,64	0,67	0,41
Гиперплазия эндометрия	8	3,6	26	2,85	0,34	0,55
Дисплазии шейки матки	97	43,69	394	43,29	0,011	0,91
Недостаточность лютеиновой фазы	4	1,80	9	0,98	1,03	0,30
Полипы эндометрия	26	11,71	99	10,88	0,12	0,72
Синдром истощения яичников	37	16,6	73	8,02	15,18	0,0001*
СПКЯ	4	1,8	39	4,28	3,01	0,08
Хронический аднексит	145	65,31	510	56,04	6,28	0,01*
Хронический эндометрит	37	16,6	145	15,93	0,071	0,79
Соматическая заболеваемость (сравнение по критерию χ^2)						
Патология	Группа с выявленным НГЭ (n = 222)		Группа с отсутствием НГЭ (n = 910)		χ^2	p
	n	%	n	%		
Аллергии	50	22,52	135	14,84	7,7	0,005
Астма	2	0,90	11	1,21	0,14	0,69
Анемии	18	8,11	24	2,64	14,93	0,0001
Аутоиммунные заболевания	4	1,80	23	2,53	0,40	0,52
Варикозная болезнь	6	2,70	14	1,54	1,39	0,23
Гепатит В	1	0,45	9	0,99	0,59	0,44
Гепатит С	3	1,35	22	2,42	0,93	0,33
Гипертоническая болезнь	11	4,95	38	4,18	0,26	0,60
Дисплазия соединительной ткани	102	45,95	350	38,46	4,11	0,04
Нейродермит	1	0,45	3	0,33	0,07	0,78
Ожирение	19	8,56	97	10,66	0,85	0,35
Онкологические заболевания	0	0,00	7	0,77	1,71	0,19
Заболевания кишечника	111	50,00	2	0,22	491,7	< 0,0001
Патология поджелудочной железы	5	2,25	5	0,55	5,90	0,001
Патология ЦНС	0	0,00	4	0,44	0,97	0,32
Патология щитовидной железы	38	17,12	150	16,48	0,05	0,82
Псориаз	1	0,45	2	0,22	0,35	0,54
Ревматизм	1	0,45	1	0,11	1,17	0,27
Сахарный диабет	3	1,35	8	0,88	0,41	0,52
Спаечная болезнь	16	7,21	43	4,73	2,22	0,13
Туберкулёз	3	1,35	7	0,77	0,69	0,40
Хронический пиелонефрит	14	6,31	45	4,95	0,66	0,41
Хронический тонзиллит	26	11,71	97	10,66	4,96	0,025
Хронический холецистит	26	11,71	97	10,66	0,20	0,65
Хронический цистит	7	3,15	18	1,98	1,17	0,28

Примечание. * – p < 0,05; ВПР – врождённый порок развития; СПКЯ – синдром поликистозных яичников; ЦНС – центральная нервная система

Группы исследования оказались сопоставимы по клинико-anamnestическим параметрам. Отмечено, что в группе женщин с НГЭ чаще встречаются синдром истощения яичников и хронический эндометрит, что объясняется наличием заболевания, сопряжённого с воспалительным процессом и напрямую влияющего на функционирование яичников и эндометрия.

По ряду соматических заболеваний выявлены различия между группами исследования. Для выявления взаимосвязи между соматической патологией и наличием НГЭ использовали точный критерий Фишера; были вычислены отношение шансов (ОШ) и 95%-й доверитель-

ный интервал (95% ДИ). Вероятность наличия НГЭ среди женщин с различными экстрагенитальными заболеваниями отражена в таблице 2.

Из таблицы 2 следует, что вероятность наличия НГЭ у пациенток с хронической анемией в 3,25 раза выше, с хроническим тонзиллитом – в 2,68 раза выше, с заболеваниями кишечника – в 29,93 раза выше, с патологией поджелудочной железы – в 3,57 раза выше, с аллергическими реакциями в анамнезе – в 2,42 раза выше, с малыми аномалиями развития сердца (частное проявление системного дефекта дисплазии соединительной ткани) – в 11,71 раза выше, чем у пациенток без указанных соматических патологий.

ТАБЛИЦА 2
ВЕРОЯТНОСТЬ НАЛИЧИЯ НГЭ СРЕДИ ЖЕНЩИН
С РАЗЛИЧНЫМИ СОМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

TABLE 2
THE PROBABILITY OF EXTRAGENITAL ENDOMETRIOSIS
PRESENCE AMONG WOMEN WITH VARIOUS SOMATIC
DISEASES

Заболевания	p (Фишер)	ОШ	95% ДИ	
			минимум	максимум
Микроаденома гипофиза	0,55	0,50	0,05	2,18
Гиперпролактинемия	0,42	0,76	0,40	1,34
Спаечная болезнь	0,17	1,56	0,80	2,90
Гипертоническая болезнь	0,58	1,19	0,54	2,43
Варикозная болезнь	0,25	1,77	0,55	4,99
Хроническая анемия*	0,0004	3,25	1,63	6,38
Хронический тонзиллит*	0,037	1,67	1,02	2,68
Заболевания кишечника*	< 0,0001	17,60	10,65	29,93
Заболевания поджелудочной железы*	0,0002	2,29	1,45	3,57
Хронический холецистит	0,63	1,11	0,67	1,78
Хронический цистит	0,30	1,61	0,56	4,11
Хронический пиелонефрит	0,40	1,29	0,64	2,45
Патология щитовидной железы	0,84	1,04	0,68	1,56
Ожирение	0,38	0,78	0,44	1,32
Псориаз	0,48	2,05	0,034	39,58
Нейродермит	0,58	1,36	0,025	17,12
Аллергии*	0,008	1,66	1,13	2,42
Малые аномалии развития сердца*	0,015	3,66	1,11	11,71
Ревматизм в анамнезе	0,35	4,10	0,05	322,34
Аутоиммунные заболевания	0,63	0,70	0,17	2,10
Сахарный диабет, инсулинорезистентность	0,45	1,54	0,26	6,49
Гепатит В	0,69	0,45	0,01	3,30
Гепатит С	0,44	0,55	0,10	1,86
Туберкулез	0,42	1,76	0,29	7,81
Операции на молочной железе	0,68	1,19	0,49	2,62

Примечание. * – заболевания, при которых вероятность наличия НГЭкратно повышается (p < 0,05)

ТАБЛИЦА 3
КОЭФФИЦИЕНТЫ УРАВНЕНИЯ РЕГРЕССИИ ДЛЯ КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ НАРУЖНОМ ГЕНИТАЛЬНОМ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

Переменная	Коэффициент	Стандартная ошибка	Вальд	p
Заболевания кишечника	2,87590	0,25373	128,4703	< 0,0001
Малые аномалии развития сердца	1,60117	0,55546	8,3095	0,0039
Хроническая анемия	1,02376	0,37826	7,3249	0,0068
Заболевания поджелудочной железы	0,86203	0,24628	12,2513	0,0005
Хронический тонзиллит	0,53799	0,26301	4,1839	0,0408
Аллергии	0,56245	0,21092	7,1112	0,0077
Постоянная	-2,12914	0,11620	335,7276	< 0,0001

TABLE 3
THE REGRESSION EQUATION COEFFICIENTS FOR EXTRAGENITAL ENDOMETRIOSIS COMORBIDITIES

Признаки наличия вышеуказанных соматических заболеваний были отобраны в качестве предикторов для построения бинарной логистической регрессионной модели.

Полученная модель имеет следующие оценочные характеристики: Хи-квадрат (оценка статистической значимости влияния всех соматических заболеваний на зависимую переменную – наличие или отсутствие НГЭ) – 195,0 (DF 6), уровень статистической значимости $p < 0,0001$. Коэффициенты R^2 говорят об отсутствии влияния соматического заболевания на общую дисперсию анализируемой зависимой переменной: R^2 (Кокс & Снелл) = 0,1584, R^2 (Нэйджелкерк) = 0,2519.

Были получены коэффициенты уравнения логистической регрессии (табл. 3).

Таким образом, вероятность наличия НГЭ у больных с коморбидной патологией можно рассчитать с помощью формулы:

$$P_{Э} = \frac{1}{1 + e^{-(3K*2,87 + ДСТ*1,60 + ХА*1,02 + ПЖ*0,86 + ХТ*0,53 + А*0,56 - 2,12)}}$$

Результаты проверки модели на имеющихся данных представлены в таблице 4.

ТАБЛИЦА 4
ПРОВЕРКА ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИОННОЙ МОДЕЛИ
TABLE 4
VERIFICATION OF THE LOGISTIC REGRESSION MODEL

Фактическая группа	Предсказательная группа		Процент правильных
	0	1	
Y = 0	884	25	97,25 %
Y = 1	41	181	81,53 %
Процент правильно классифицированных случаев			94,16 %

Из таблицы 4 следует, что получившаяся модель обнаруживает отсутствие НГЭ в 97,25 % случаев и наличие НГЭ в 81,53 % случаев у пациенток с указанной экстрагенитальной патологией.

Для простоты использования на основании полученных вероятностных характеристик мы предложили более простой метод оценки риска в виде балльной шкалы (табл. 5).

ТАБЛИЦА 5
БАЛЛЬНАЯ ШКАЛА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ НАЛИЧИЯ НГЭ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОПУТСТВУЮЩЕЙ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Наличие заболевания	Балл	Рост вероятности НГЭ
Заболевания кишечника	3	0,33
Малые аномалии развития сердца	2	0,18
Хроническая анемия	1	0,12
Заболевания поджелудочной железы	1	0,11
Хронический тонзиллит	1	0,09
Аллергии	1	0,09

TABLE 5
SCORING SCALE FOR DETERMINING THE PROBABILITY OF HAVING ENOMETRIOSIS DEPENDING ON REVEALED COMORBIDITY

При балльной оценке соматического статуса показатель 5 баллов и выше указывает на вероятность наличия НГЭ у пациентки выше 50 %.

ОБСУЖДЕНИЕ

«Золотым стандартом» диагностики НГЭ, безусловно, является диагностическая лапароскопия [9]. Основанием для лапароскопии являются диагностические находки при инструментальных исследованиях: УЗИ органов малого таза, МРТ, колоноскопии, цистоскопии [10], – показаниями к которым, в свою очередь, служат клинические симптомокомплексы, выявляемые как гинекологами (синдром хронических тазовых болей, альгодисменорея, диспареуния, бесплодие), так и врачами других специальностей, обнаруживающими дисфункцию органов малого таза [11]. При значительных морфологических изменениях, таких, например, как гидроуретеронефроз, за счёт эндометриoidных инфильтратов в устье мочеточников и мочевом пузыре, хронических нарушениях дефекации при ретроцервикальном эндометриoidном инфильтрате, нарушении иннервации нижних конечностей и нейрогенных нарушениях функции органов тазового дна соответствующие смежные специалисты могут заподозрить наличие глубокого инфильтративного эндометриоза и запросить консультацию гинеколога [12]. Однако диагностика НГЭ на ранней стадии может затянуться от нескольких месяцев до нескольких лет и привести к значительному прогрессированию заболевания [13]. Таким образом, актуальность проблемы ранней диагностики эндометриоза на начальных стадиях заболевания не вызывает сомнений.

Согласно литературным данным, большинство попыток создать методику неинвазивной диагностики эндометриоза направлены на определение биохимических маркеров, являющимися признаками аномальной экспрессии генов клеток гетеротопического эндометрия. В настоящее время не найдено специфического лабораторного маркера наличия НГЭ [14–16].

В настоящей работе мы оценили структуру и частоту встречаемости экстрагенитальной патологии у женщин с НГЭ. Для построения модели пациента были отобраны заболевания, статистически значимо сопровождающие НГЭ:

- заболевания кишечника: в амбулаторных картах – синдром раздражённого кишечника, констипация, периодические спастические боли при перистальтике кишечника без постановки диагноза;
- малые аномалии развития сердца, такие как пролапс митрального клапана, добавочная хорда в полости левого желудочка;
- хроническая анемия;
- заболевания поджелудочной железы: хронический панкреатит, обусловленный непереносимостью отдельных видов пищи и эпизодически требующий ферментной терапии;
- хронический тонзиллит;
- аллергические реакции, включая весенний поллиноз.

Наличие заболеваний кишечника, ассоциированных с НГЭ, по-видимому, обусловлено наличием эндометриoidных гетеротопий по ходу кишечника, чаще в слепой, сигмовидной и прямой кишке, реже – в подвздошной, восходящей и нисходящей частях толстой кишки. При отсутствии морфологических признаков глубокого инфильтративного эндометриоза, гетеротопии небольшого размера на серозной оболочке кишечной трубки не могут быть определены при УЗИ и МРТ, однако могут влиять на имеющуюся клинику, маскируясь под заболевания кишечника и донозологические состояния заболеваний системы пищеварения [17–19].

Не исключено, что наличие статистически значимой связи патологии поджелудочной железы и эндометриоза также обусловлено влиянием эндометриoidных гетеротопий на функцию толстого кишечника и рассматривается врачами-терапевтами как причина нарушения функции дистальной части пищеварительной системы. Глубинные механизмы могут лежать в продукции факторов патологического нейрогенеза эндометриoidными гетеротопиями и нарушении собственной иннервации толстого кишечника, приводящими к наличию болевого синдрома и нарушениям перистальтики [20, 21].

Связь хронической анемии с эндометриозом очевидна, так как наружный генитальный эндометриоз в большинстве случаев ассоциирован с аденомиозом и приводит к полименорее как фактору дефицита железа в организме и нарушению функции гемопозеза [22].

Дисплазия соединительной ткани, частными случаями которой признают малые аномалии развития сердца (гемодинамически незначимый пролапс митрального клапана, добавочная хорда в полости левого желудочка) [23], является маркером других, реже учитываемых и диагностируемых состояний: миопии, патологии соединительной ткани, стигм дисэмбриогенеза. Одна из наиболее проработанных теорий возникновения и развития эндометриоза [24] заключается в нарушении дифференцировки тотипотентных клеток в эмбриональном периоде и появлении мезобластных очагов в соединительной ткани и клетчаточных пространствах малого таза (мюллерииоз). На текущий момент хорошо изучены и описаны дефекты генов, приводящих к этим нарушениям. Дисплазия соединительной ткани носит полигенно-мультифакториальный характер, является заболеванием с наследственной предрасположенностью, когда имеют место мутации большого количества генов и случайная рекомбинация аллелей, и, как было показано, может считаться предиктором заболеваемости эндометриозом [24, 25].

Дальнейшего изучения требует статистически значимое увеличение вероятности возникновения эндометриоза у пациенток с хроническим тонзиллитом (в 1,75 раза) и аллергическими реакциями (в 1,71 раза). По-видимому, это результат аутоиммунных нарушений как одного из механизмов реализации патологического процесса [6, 25].

Всё больше данных свидетельствуют о том, что женщины с НГЭ имеют более высокий риск проявления ряда хронических заболеваний. Хотя лежащие в основе это-

го механизмы окончательно не изучены, имеющиеся на сегодняшний день сведения позволяют предположить, что НГЭ может иметь важные последствия и для соматического здоровья женщины.

На основании полученной математической модели можно создать типичный портрет пациентки, впервые обратившейся за медицинской помощью по поводу бесплодия и у которой можно предположить НГЭ: это женщина в среднем репродуктивном возрасте, с малыми аномалиями развития сердца (пролапс митрального клапана, добавочная хорда в полости левого желудочка), с умеренным весенним поллинозом и категорической непереносимостью отдельных видов пищи, 2–3 раза в год болеющая простудными заболеваниями с длительным насморком, испытывающая проблемы с желудочно-кишечным трактом (болезненная перистальтика, тяжесть) и, возможно, обращавшаяся с этими проблемами к участковому терапевту. При общеклиническом обследовании вероятно выявление анемии лёгкой степени или гемоглобина в нижних границах нормы. При выявлении этих проблем врачом общей практики необходимо рекомендовать более углублённое обследование у гинеколога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных результатов были выявлены экстрагенитальные заболевания – предикторы наличия наружного генитального эндометриоза у женщин с бесплодием, мониторинг и учёт которых врачами узких специальностей позволит своевременно диагностировать эндометриозную болезнь на ранних стадиях.

Предложенная балльная шкала может стать продуктивным инструментом прогностической модели. Выявление у инфертильной женщины определённых соматических заболеваний, наиболее часто встречающихся при НГЭ, позволяет предположить наличие у неё эндометриозной болезни с точностью до 81 %. Однако для уточнения прогностической значимости данного утверждения требуется проведение мультицентровых популяционных исследований коморбидности при наружном генитальном эндометриозе.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи декларируют отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Wyns C, Bergh C, Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, Motrenko T, et al.; European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). ART in Europe. 2016: Results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open*. 2020; 31(3): 1957-1973. doi: 10.1093/hropen/hoaa032
- Mikhaleva LM, Radzinsky VE, Orazov MR, Khovanskaya TN, Sorokina AV, Mikhalev SA, et al. Current knowledge on endometriosis etiology: A systematic review of literature. *Int J Womens Health*. 2021; 1(13): 525-537. doi: 10.2147/IJWH.S306135
- Оразов М.Р., Духин А.О., Шкрели И., Бикмаева Я.Р. Структура соматической патологии женщин с рецидивирующим овариальным эндометриозом. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2016; 3(Спецвыпуск): 122-123.
- Matalliotaki C, Matalliotakis M, Zervou MI, Trivli A, Matalliotakis I, Mavromatidis G, et al. Co-existence of endometriosis with 13 non-gynecological co-morbidities: Mutation analysis by whole exome sequencing. *Mol Med Rep*. 2018; 18(6): 5053-5057. doi: 10.3892/mmr.2018.9521
- Shigesu N, Kvaskoff M, Kirtley S, Feng Q, Fang H, Knight JC, et al. The association between endometriosis and autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019; 25(4): 486-503. doi: 10.1093/humupd/dmz014
- Asghari S, Valizadeh A, Aghebati-Maleki L, Nouri M, Yousefi M. Endometriosis: Perspective, lights, and shadows of etiology. *Biomed Pharmacother*. 2018; 106: 163-174. doi: 10.1016/j.biopha.2018.06.109
- Токаева Э.С., Оразов М.Р., Барсегян Л.К. Особенности коморбидного статуса у пациенток с эндометриоз-ассоциированной тазовой болью. *Хирургическая практика*. 2016; (3): 24-26.
- Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, Harris HR, Poole EM, Farland L, et al. Endometriosis: A high-risk population for major chronic diseases? *Hum Reprod Update*. 2015; 21(4): 500-516. doi: 10.1093/humupd/dmv013
- Scarselli G, Rizzello F, Cammilli F, Ginocchini L, Coccia ME. Diagnosis and treatment of endometriosis. A review. *Minerva Ginecol*. 2005; 57(1): 55-78.
- Bazot M, Daraï E. Diagnosis of deep endometriosis: Clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques. *Fertil Steril*. 2017; 108(6): 886-894. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.10.026
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: A committee opinion. *Fertil Steril*. 2014; 101(4): 927-935. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.012
- Barra F, Scala C, Biscaldi E, Vellone VG, Ceccaroni M, Terzone C, et al. Ureteral endometriosis: A systematic review of epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment, risk of malignant transformation and fertility. *Hum Reprod Update*. 2018; 24(6): 710-730. doi: 10.1093/humupd/dmy027
- Kiesel L, Sourouni M. Diagnosis of endometriosis in the 21st century. *Climacteric*. 2019; 22(3): 296-302. doi: 10.1080/13697137.2019.1578743
- Nisenblat V, Bossuyt PM, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Scheffers CS, et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 2016(5): CD012179. doi: 10.1002/14651858.CD012179
- Nisenblat V, Prentice L, Bossuyt PM, Farquhar C, Hull ML, Johnson N. Combination of the non-invasive tests for the diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 7(7): CD012281. doi: 10.1002/14651858.CD012281
- Hudson QJ, Perricos A, Wenzl R, Yotova I. Challenges in uncovering non-invasive biomarkers of endometriosis. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2020; 245(5): 437-447. doi: 10.1177/1535370220903270

17. Nezhat C, Li A, Falik R, Copeland D, Razavi G, Shakib A, et al. Bowel endometriosis: diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 218(6): 549-562. doi: 10.1016/j.ajog.2017.09.023

18. Scioscia M, Orlandi S, Trivella G, Portuese A, Bettocchi S, Pontrelli G, et al. Sonographic differential diagnosis in deep infiltrating endometriosis: The bowel. *Biomed Res Int*. 2019; 2019: 5958402. doi: 10.1155/2019/5958402

19. Bazot M, Kermarrec E, Bendifallah S, Daraï E. MRI of intestinal endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021; 71: 51-63. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.05.013

20. Andres MP, Arcoverde FVL, Souza CCC, Fernandes LFC, Abrão MS, Kho RM. Extrapelvic endometriosis: A systematic review. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020; 27(2): 373-389. doi: 10.1016/j.jmig.2019.10.004

21. Monrad-Hansen PW, Buanes T, Young VS, Langebrekke A, Qvigstad E. Endometriosis of the pancreas. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012; 19(4): 521-523. doi: 10.1016/j.jmig.2012.03.011

22. Choi EJ, Cho SB, Lee SR, Lim YM, Jeong K, Moon HS, et al. Comorbidity of gynecological and non-gynecological diseases with adenomyosis and endometriosis. *Obstet Gynecol Sci*. 2017; 60(6): 579-586. doi: 10.5468/ogs.2017.60.6.579

23. Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Лобанов М.Ю., Парфенова Н.Н., Реева С.В., Хасанова С.И., и др. Малые аномалии сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2012; 1(93): 77-81.

24. Redwine DB. Mülleriosis instead of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1987; 156(3): 761. doi: 10.1016/0002-9378(87)90093-7

25. Gemmill JA, Stratton P, Cleary SD, Ballweg ML, Sinaii N. Cancers, infectins, and endocrine diseases in women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2010; 94(5): 1627-1631. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.07.1698

REFERENCES

1. Wyns C, Bergh C, Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, Motrenko T, et al.; European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and mbryology (ESHRE). ART in Europe. 2016: Results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open*. 2020; 31(3): 1957-1973. doi: 10.1093/hropen/hoaa032

2. Mikhaleva LM, Radzinsky VE, Orazov MR, Khovanskaya TN, Sorokina AV, Mikhalev SA, et al. Current knowledge on endometriosis etiology: A systematic review of literature. *Int J Womens Health*. 2021; 1(13): 525-537. doi: 10.2147/IJWH.S306135

3. Orazov MR, Dukhin AO, Shkreli I, Bikmayeva YR. The structure of somatic pathology in women with recurrent ovarian endometriosis. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2016; 3(Special Issue): 122-123. (In Russ.).

4. Matalliotaki C, Matalliotakis M, Zervou MI, Trivli A, Mataliotakis I, Mavromatidis G, et al. Co-existence of endometriosis with 13 non-gynecological co-morbidities: Mutation analysis by whole exome sequencing. *Mol Med Rep*. 2018; 18(6): 5053-5057. doi: 10.3892/mmr.2018.9521

5. Shigeshi N, Kvaskoff M, Kirtley S, Feng Q, Fang H, Knight JC, et al. The association between endometriosis and autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019; 25(4): 486-503. doi: 10.1093/humupd/dmz014

6. Asghari S, Valizadeh A, Aghebati-Maleki L, Nouri M, Yousefi M. Endometriosis: Perspective, lights, and shadows of etiology. *Biomed Pharmacother*. 2018; 106: 163-174. doi: 10.1016/j.biopha.2018.06.109

7. Tokayeva ES, Orazov MR, Barsegyan LK. Comorbidity and clinical features in patients with endometriosis-associated pain. *Surgical Practice*. 2016; (3): 24-26. (In Russ.).

8. Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, Harris HR, Poole EM, Farland L, et al. Endometriosis: A high-risk population for major chronic diseases? *Hum Reprod Update*. 2015; 21(4): 500-516. doi: 10.1093/humupd/dmv013

9. Scarselli G, Rizzello F, Cammilli F, Ginocchi L, Coccia ME. Diagnosis and treatment of endometriosis. A review. *Minerva Ginecol*. 2005; 57(1): 55-78.

10. Bazot M, Daraï E. Diagnosis of deep endometriosis: Clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques. *Fertil Steril*. 2017; 108(6): 886-894. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.10.026

11. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: A committee opinion. *Fertil Steril*. 2014; 101(4): 927-935. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.012

12. Barra F, Scala C, Biscaldi E, Vellone VG, Ceccaroni M, Terrone C, et al. Uteral endometriosis: A systematic review of epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment, risk of malignant transformation and fertility. *Hum Reprod Update*. 2018; 24(6): 710-730. doi: 10.1093/humupd/dmy027

13. Kiesel L, Sourouni M. Diagnosis of endometriosis in the 21st century. *Climacteric*. 2019; 22(3): 296-302. doi: 10.1080/13697137.2019.1578743

14. Nisenblat V, Bossuyt PM, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Scheffers CS, et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 2016(5): CD012179. doi: 10.1002/14651858.CD012179

15. Nisenblat V, Prentice L, Bossuyt PM, Farquhar C, Hull ML, Johnson N. Combination of the non-invasive tests for the diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 7(7): CD012281. doi: 10.1002/14651858.CD012281

16. Hudson QJ, Perricos A, Wenzl R, Yotova I. Challenges in uncovering non-invasive biomarkers of endometriosis. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2020; 245(5): 437-447. doi: 10.1177/1535370220903270

17. Nezhat C, Li A, Falik R, Copeland D, Razavi G, Shakib A, et al. Bowel endometriosis: diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 218(6): 549-562. doi: 10.1016/j.ajog.2017.09.023

18. Scioscia M, Orlandi S, Trivella G, Portuese A, Bettocchi S, Pontrelli G, et al. Sonographic differential diagnosis in deep infiltrating endometriosis: The bowel. *Biomed Res Int*. 2019; 2019: 5958402. doi: 10.1155/2019/5958402

19. Bazot M, Kermarrec E, Bendifallah S, Daraï E. MRI of intestinal endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021; 71: 51-63. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.05.013

20. Andres MP, Arcoverde FVL, Souza CCC, Fernandes LFC, Abrão MS, Kho RM. Extrapelvic endometriosis: A systematic review. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020; 27(2): 373-389. doi: 10.1016/j.jmig.2019.10.004

21. Monrad-Hansen PW, Buanes T, Young VS, Langebrekke A, Qvigstad E. Endometriosis of the pancreas. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012; 19(4): 521-523. doi: 10.1016/j.jmig.2012.03.011

22. Choi EJ, Cho SB, Lee SR, Lim YM, Jeong K, Moon HS, et al. Comorbidity of gynecological and non-gynecological diseases with adenomyosis and endometriosis. *Obstet Gynecol Sci.* 2017; 60(6): 579-586. doi: 10.5468/ogs.2017.60.6.579
23. Zemtsovskiy EV, Malev EG, Lobanov MYu, Parfenova NN, Reeva SV, Khasanova SI, et al. Minor heart anomalies. *Russian Journal of Cardiology.* 2012; 1(93): 77-81. (In Russ.).
24. Redwine DB. Mülleriosis instead of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1987; 156(3): 761. doi: 10.1016/0002-9378(87)90093-7
25. Gemmill JA, Stratton P, Cleary SD, Ballweg ML, Sinaii N. Cancers, infectins, and endocrine diseases in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2010; 94(5): 1627-1631. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.07.1698

Сведения об авторах

Зотов Семен Вадимович – заведующий отделением репродуктологии, ООО «Витромед», e-mail: doczotov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3139-9347>

Мотырева Полина Юрьевна – старший биолог, АО Медицинский центр «Авиценна», e-mail: motyрева.avicenna@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4810-5616>

Волчек Александр Викторович – врач акушер-гинеколог, ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», e-mail: alexander@volcheck.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4458-1188>

Лихачева Виктория Васильевна – доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: viroli@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5637-7590>

Азарова Ольга Валентиновна – доктор медицинских наук, врач акушер-гинеколог, репродуктолог, ООО «Эксперт», e-mail: az.o@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2954-7494>

Айзикович Борис Исаевич – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фундаментальной медицины Института медицины и психологии В. Зельмана, ФGAOY BO «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», e-mail: dr.ayzикович@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2724-6273>

Information about the authors

Semen V. Zotov – Head of the Department of Reproductive Technologies, “Vitromed” LLC, e-mail: doczotov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3139-9347>

Polina Yu. Motyeva – Senior Biologist, “Avicenna Medical Center” JCS, e-mail: motyрева.avicenna@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4810-5616>

Alexander V. Volchek – Obstetrician-Gynecologist, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, e-mail: alexander@volcheck.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4458-1188>

Viktoria V. Likhacheva – Dr. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Novokuznetsk State Institute of Physicians’ Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: viroli@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5637-7590>

Olga V. Azarova – Dr. Sc. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Fertility Specialist, “Expert” LLC, e-mail: az.o@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2954-7494>

Boris I. Ayzikovich – Dr. Sc. (Med.), Docent, Professor at the Department of Fundamental Medicine of the Institute of Medicine and Psychology named after V. Zelman, Novosibirsk State University, e-mail: dr.ayzикович@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2724-6273>