

На правах рукописи

Блажнова Елена Михайловна

**ПЕРСПЕКТИВЫ НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ
И ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ
«МАЛЫХ ФОРМ» ЭНДОМЕТРИОЗА У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ**

3.1.25 Лучевая диагностика

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном
образовательном учреждении высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Балтер Регина Борисовна

Официальные оппоненты:

Озерская Ирина Аркадиевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры ультразвуковой диагностики факультета непрерывного медицинского образования медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования РФ.

Сенча Александр Николаевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ДПО ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ

Защита диссертации состоится «___» _____ 2023 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 24.1.204.04 ФГНБУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (119991, Москва, Абрикосовский пер.,2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» и на сайте www.med.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2023 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета:

доктор медицинских наук

Годжелло Элина Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Распространение эндометриоза в популяции бесплодных женщин достигает 75%, у половины из них эндометриоз является источником хронической тазовой боли (Коган Е.А. и соавт., 2016; Адамян Л.В. и соавт., 2018; Vulun S.E. et al, 2019). В структуре гинекологической патологии эндометриоз занимает третье место после хронических воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы и миомы матки (Parasar P. et al, 2017). Специфика заболевания проявляется в длительном отсутствии его клинических проявлений. С момента появления первых симптомов эндометриоза до постановки диагноза может пройти 1–7 и более лет, что связано с недостаточной чувствительностью и специфичностью существующих методов диагностики (Баринов С.В. и соавт, 2018; Гончарова М.А. и соавт, 2020; Озерская И.А и соавт., 2021). Эндометриоз способен выйти за пределы малого таза, поразить смежные органы и привести к серьезным осложнениям (Алехина А.Г. и соавт., 2018; Лисовская Е.В. и соавт., 2020; Shigesu N. et al, 2019, Taylor H.S. et al, 2021). Недостаточно высокая эффективность лечения и возникающее бесплодие позволяют рассматривать это заболевание как социальную проблему.

Ряд исследований направлен на объяснение причин развития бесплодия у женщин с так называемыми «малыми формами» эндометриоза (Адамян Л.В. и соавт., 2018; Ившин А.А. и соавт. 2021; Mohammed Rasheed H.A. et al, 2020 и др.), которые особенно трудно диагностировать: мелкие гетеротопии на брюшине, не сопровождающиеся развитием спаечного процесса, мелкие кисты яичников, неявные перивариальные или перитубарные спайки, которые не могут служить механическим препятствием к зачатию (Гажонова В.Е., 2020).

Не существует единого подхода к диагностике «малых форм» эндометриоза и ведению пациенток с этим заболеванием, особенно молодых и нерожавших (Сенча А.Н. и соавт., 2020). Диагностика бесплодия, связанного с данной патологией, чаще всего проводится с применением лапароскопии и последующим гистологическим исследованием биоптатов, однако это довольно травматичный метод диагностики. В связи с изложенным актуален поиск новых критериев эффективной неинвазивной диагностики «малых форм» эндометриоза.

Степень разработанности темы исследования. Методом визуализации первой линии при диагностике эндометриоза малого таза считается ультразвуковое трансвагинальное исследование, но на начальных этапах заболевания чувствительность и специфичность метода характеризуются как низкие (Барто Р.А., 2019; Москвичева Л.И., 2021; Van den Bosch T. et al, 2018 и др.).

Некоторыми исследователями были предприняты попытки совершенствования ультразвуковой диагностики (УЗД) «малых форм» эндометриоза. Например, они определяют стадии эндометриоза (по rAFS) на основе таких ультразвуковых признаков, как симптом складчатости, очаги поражения в проекции крестцово-маточных связок (Барто Р.А. с соавт., 2019 г.). Помимо УЗД предлагается использовать лабораторные критерии – адекватные иммунологические маркеры, отражающие особенности распространения эндометриозидных

гетеротопий и степень выраженности воспалительного процесса (Вторушина В.В. и соавт., 2021; Инвиева Е.В. и соавт., 2021; Gajbhiye R. et al, 2012 и др.)

В литературе описано несколько действующих моделей биомаркеров с высокой чувствительностью и специфичностью. Так, R. Gajbhiye et al (2017) выделили панель довольно информативных биомаркеров «малых форм» эндометриоза, включающую эпитопы стоматиноподобного белка 2, тропомодулина 3 и тропомиозина 3. Их можно успешно использовать при определении стадий заболевания или при дифференцировке синдрома хронической тазовой боли как «диагноза исключения», однако применение в скрининговом режиме неоправданно.

В связи с изложенным совершенствование неинвазивной диагностики «малых форм» эндометриоза и выявление ультразвуковых и биологических маркеров патологии, которые могут широко использоваться в рутинной практике, а также вопросы их совместного применения при постановке диагноза на ранних стадиях представляют значительный интерес.

Цель исследования – на основании результатов ультразвукового исследования в сочетании с данными панели биомаркеров разработать алгоритм неинвазивной диагностики «малых форм» эндометриоза у бесплодных женщин для обоснования объема дальнейшего обследования и оценки результатов лечения.

Задачи исследования:

1. Оценить диагностическую информативность ультразвукового исследования в определении гетеротопий различной локализации.
2. Определить место 3D-реконструкции в диагностике «малых форм» эндометриоза.
3. Изучить изменения биомаркеров у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием в зависимости от фазы менструального цикла и сопоставить с ультразвуковыми данными.
4. Оценить изменения содержания биомаркеров в зависимости от вида проведенного лечения и ультразвуковой картины.
5. Разработать и внедрить алгоритм неинвазивной диагностики «малых форм» эндометриоза у бесплодных женщин, основанный на ультразвуковых критериях, в сочетании с использованием панели биомаркеров.

Научная новизна работы. Впервые применен комплексный подход к проведению неинвазивной дифференциальной диагностики эндометриоза 1–2 стадии (rAFS), предполагающий использование ультразвуковых критериев в сочетании с биомаркерами. Обосновано проведение 3D-реконструкции у женщин с перинатальной локализацией эндометриоидных гетеротопий.

Впервые выявлена корреляция между ультразвуковыми показателями и изменениями на протяжении менструального цикла уровня биомаркеров, отвечающих за воспалительный ответ. Установлено, что оценка качества проводимой

терапии и прогноз относительно будущей беременности коррелируют с ультразвуковой картиной и показателями биомаркеров, используемых для диагностики патологического процесса.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Все исследования проводились на базе ГБУЗ СО «МЦ Династия», ГБУЗ СО СГП № 3, ЧУЗ «КБ «РЖД – Медицина» в период с 2018 по 2022 годы.

Проведенные исследования позволили создать основу для разработки инновационных подходов к диагностике «малых форм» наружного эндометриоза. Обоснован комплексный подход к выявлению и дифференциальной диагностике начальных стадий эндометриоза. Показано, что высокая диагностическая информативность достигается за счет комплексного применения предложенной панели биомаркеров (IL-1 β , IL-6, СА-125, HE4 и индекса ROMA) и ультразвуковой визуализации с использованием серой шкалы, доплерометрии и 3D-реконструкции в зависимости от предполагаемого расположения патологического очага.

Для женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием разработаны и внедрены критерии неинвазивной диагностики, основанные на результатах ультразвукового исследования в сочетании с оценкой изменений биологических маркеров воспаления. На основании этих показателей возможна оценка качества проводимого лечения и прогноз наступления беременности.

Разработанные компьютерные программы – «Программа для неинвазивной диагностики и оценки лечения малых форм эндометриоза у женщин с бесплодием» и «Программа для контроля организации неинвазивных методов ультразвуковой диагностики в медицине» используются врачами УЗД, акушерами-гинекологами и репродуктологами для дифференциальной диагностики и оценки терапии бесплодия, ассоциированного с начальными стадиями наружного эндометриоза.

Методология и методы исследования. Методология исследования основана на изучении и обобщении литературных сведений по проблеме диагностики начальных стадий наружного эндометриоза, комплексной оценке ультразвуковых и лабораторных показателей бесплодных женщин с этой патологией. В ходе исследования применялась ультразвуковая визуализация патологических очагов и органов малого таза в режимах серой шкалы, цветового доплеровского картирования и 3D-моделирование. Стадирование эндометриоза осуществлялось в соответствии с классификацией Американского общества фертильности. Лабораторные исследования включали определение содержания IL-1 β , IL-6, СА-125, HE4 и индекса ROMA. Статистическая обработка полученных данных проводилась в соответствии с рекомендациями МЗ РФ (А.Г. Кочетов, О.В. Лянг и соавт., 2012).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Ультразвуковое исследование, дополненное изучением биомаркеров (IL-1 β , IL-6, СА-125, HE-4, индекс ROMA) в разные фазы менструального цикла,

повышает диагностическую информативность неинвазивной диагностики «малых форм» эндометриоза у бесплодных женщин.

2. Для УЗ-диагностики эндометриоидных гетеротопий, расположенных на брюшине, целесообразно использование 3D-реконструкции.
3. При отсутствии «мягких» ультразвуковых маркеров, таких как локальная чувствительность, болезненность и малая подвижность яичников, оценить эффективность проведенного лечения можно на основании нормализации лабораторных показателей биомаркеров, определяемых на 3–5 день менструального цикла.
4. Разработанный алгоритм неинвазивной диагностики «малых форм» эндометриоза у бесплодных женщин, основанный на ультразвуковых критериях, в сочетании с использованием панели биомаркеров, позволяет оценить эффективность проводимой терапии и перспективу наступления беременности.

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Достоверность полученных научных результатов определяется использованием достаточного числа современных диагностических методов и оборудования, применением критериев доказательной медицины и экспертизой первичной документации, оформлявшейся на всех этапах исследования.

Апробация результатов исследования. Основные положения диссертации доложены и обсуждены 31 января 2023 года на совещании кафедр: ультразвуковой диагностики ИПО, акушерства и гинекологии ИКМ, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», на Ученом совете ИПО ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет». Сообщения по теме диссертации представлены автором на конференциях, посвященных актуальным проблемам гинекологии, репродукции, ультразвуковой и функциональной диагностики: международных научно-практических конференциях «Инновационная наука» (2022 год, г. Уфа), «Пути повышения результативности современных научных исследований» (2022 год, г. Воронеж), «Внедрение передового опыта и практическое применение результатов инновационных исследований» (2022 год, г. Иркутск), «Научные революции: сущность и роль в развитии науки и техники» (2022 год, г. Челябинск), «Инновационные исследования: опыт, проблемы внедрения результатов и пути решения» (2022 год, г. Стерлитамак), «Инновационная наука» (2022 год, г. Уфа), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения 2022» (2022 год, г. Самара); научная сессия «Перспективы неинвазивной диагностики до и после лечения «малых форм» эндометриоза у женщин с бесплодием 5 съезд специалистов Ультразвуковой диагностики Приволжского федерального округа 2023 г; постерный доклад «Ультразвуковая диагностика «малых форм» эндометриоза у женщин с бесплодием до и после лечения Радиология 2023 (17-ый Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов).

Внедрение результатов исследования в практику. Теоретические положения, сформулированные в диссертации, используются в учебном процессе на кафедре ультразвуковой диагностики ИПО ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, а также в лечебно-диагностической работе ГБУЗ «Самарский областной медицинский центр Династия», ГБУЗ СО «Самарская городская поликлиника № 3», частного учреждения здравоохранения «Клиническая больница «РЖД – Медицина».

Связь темы исследования с планом научно-исследовательских работ государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Самарского государственного медицинского университета. Диссертационная работа запланирована в соответствии с инициативным планом НИР ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, комплексной темой кафедры ультразвуковой диагностики ИПО («Формирование и пренатальная УЗИ-диагностика нарушений репродуктивного здоровья женщин и их детей с позиции инновационных подходов к факторам риска до, во время беременности и послеродового периода, а также внутриутробного состояния плода и новорожденного. Новые медико-организационные технологии профилактики и лечения», регистрационный номер 121051700031-9).

Соответствие паспорту специальности. Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки). Результаты диссертации соответствуют областям исследования специальности, а именно пункту 1: диагностика патологических состояний различных органов и систем человека путем формирования и изучения изображений в различных физических полях (электромагнитных, корпускулярных, ультразвуковых и др.); пункту 3: определение информативности отдельных параметров (диагностических симптомов) и их сочетания (диагностических синдромов) для углубленного изучения этиологии, патогенеза, диагностики, эффективности лечения и исхода заболеваний, травм, патологических состояний и врожденных пороков развития (в том числе внутриутробно) с помощью методов лучевой диагностики.

Публикации по теме диссертации. По материалам исследования опубликовано 20 научных работ, из них 3 в журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований на соискание степени кандидата медицинских наук; 17 - в других научных журналах, сборниках трудов, а также имеются 2 авторских свидетельства.

Объем и структура диссертации. Работа представлена на 159 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, в том числе 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, описания перспектив развития темы, библиографического списка и приложе-

ний. Диссертация содержит 8 таблиц и 30 рисунков. Библиографический список включает 195 источников, из них 78 отечественных и 117 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Для выполнения поставленных задач нами проведено обследование 403 пациенток на базе ЧУЗ «КБ «РЖД–Медицина» г. Самары и МЦ «Династия» с 2018 по 2022 годы. Проведены сбор анамнестических данных, уточнение соматического и гинекологического статуса. В **контрольную группу** вошли 195 фертильных пациенток, которые проходили ежегодный медицинский осмотр и не имели хронической патологии, влияющей на репродукцию. У 208 женщин диагностировано бесплодие, которое ассоциировалось с «малыми формами» эндометриоза (первичное бесплодие отмечено у 194 (93,2 %) пациенток, вторичное – у 14 (6,7 %)). Эти женщины составили **основную группу**. Живых детей у женщин этой группы не было. Клиническое обследование женщин, вошедших в группы сравнения, осуществлялось гинекологом-репродуктологом. Диагноз «Эндометриоз» выставляли на основании морфологического подтверждения заболевания в случаях проведения инвазивного вмешательства; на основании клиники в сочетании с дополнительными неинвазивными методами диагностики (УЗД) при невозможности или необоснованности проведения морфологического исследования выявленного другими методами очага. Подтверждением диагноза у женщин без проведения морфологического исследования считали наступление беременности и исчезновение ультразвуковых и клинических признаков заболевания после проведенного консервативного лечения.

Критериями включения в группы служили: репродуктивный возраст женщины, планирование беременности, отсутствие острой и хронической соматической патологии, препятствующей вынашиванию беременности, наличие регулярных овуляторных менструальных циклов (по заключению гинеколога-репродуктолога), сохранение анатомических параметров репродуктивной системы – наличие матки, проходимых маточных труб, яичников.

Критерии исключения из групп: бесплодие, не ассоциированное с «малыми» формами эндометриоза, возраст старше 45 лет и моложе 18 лет, острая и хроническая соматическая патология, при которой вынашивание беременности противопоказано, гинекологическая патология, нарушающая анатомию органов репродуктивной системы (опухоли матки, яичников, не связанные с эндометриозом, непроходимость маточных труб), исключались такие причины, как ановуляция, связанная с нарушением функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

Средний возраст женщин в основной группе составил $25,4 \pm 0,7$ года, в контрольной группе – $27,3 \pm 1,4$ года. Помимо бесплодия у всех женщин были жалобы на диспареунию, боли, усиливающиеся перед и во время менструаль-

ного кровотечения, а также во время дефекации. У всех пациенток, вошедших в основную группу, распространенность и характер эндометриозидных гетеротопий соответствовали 1–15 баллам (I–II стадия).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводили в динамике несколько раз: в период установления диагноза на 5–7 и 21–23 дни менструального цикла и по завершении лечения (также в динамике), затем осуществлялась ультразвуковая регистрация наступившей в результате лечения беременности. Всего было выполнено 1430 УЗИ. При этом использовали следующие датчики: GE Voluson E8 – мультисекторный объемный (4D) микроконвексный вагинальный ультразвуковой датчик с частотой 3,7–9,3 МГц, радиусом кривизны 11,6 мм, сканирующей поверхностью 32×27 мм и углом обзора 146° (В), 146°×90° (Volume scan), а также мультисекторный абдоминальный конвексный датчик 4C-RS с частотой 2,0–5,5 МГц.

Двухмерное УЗИ выполняли в режиме «серой шкалы» (В-режим). Учитывали такие клинические проявления эндометриоза, как локальная чувствительность, возможность смещения яичников при УЗИ. Кроме того, оценивали состояние соседних органов, прямокишечно-маточного пространства, возможность смещения тканей и визуализацию брюшины. В целях дифференциальной диагностики опухолевых процессов матки и яичников режим ЦДК и 3D-реконструкцию.

В ходе исследования всем женщинам определялся уровень интерлейкина 1β (IL-1β), интерлейкина 6 (IL-6), СА-125, HE-4, индекс ROMA. Выбор биомаркеров при наличии «малых форм» эндометриоза основан на их биологических свойствах, а именно: IL-1β и IL-6 стимулируют иммунный воспалительный ответ, а СА-125 и HE-4 необходимы для проведения дифференциальной диагностики малигнизации выявленных опухолей яичников. Индекс Roma рассчитывали в процентах по результатам содержания маркеров (СА125 и HE4) и величине прогностического индекса (ПИ) по формуле: $Roma = \exp(ПИ) / [1 + \exp(ПИ)] \times 100$. Определение содержания биомаркеров проводили на 3–5 и 21–23 дни менструального цикла. Всего было проведено 611 комплексных исследований биомаркеров. Концентрацию биомаркеров в венозной крови определяли в лабораториях «Гемотест», «Наука», «Инвитро», «Ситилаб», «Скайлаб» (г. Самара). Определение интерлейкинов проводили методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа (ECLIA), основанного на принципе электрохемилюминесценции. Содержание СА-125 и HE4 определяли путем иммунохемилюминесцентного анализа («сэндвич»-метод). Для построения прогностической модели проводился ROC-анализ с построением кривой.

Хирургическое вмешательство было проведено всем 59 пациенткам с кистами яичников и 8 пациенткам с локализацией очагов на брюшине. В качестве хирургического метода использовали лапароскопию, в том числе фертилоскопию. Все женщины с ретроцервикальным эндометриозом (39) и часть женщин с эндометриозом брюшины (24) прошли консервативное лечение. Остальным 78 пациенткам было назначено комбинированное лечение (сочетание хирургического вмешательства и гормонотерапии).

Полученные данные пациенток основной группы сопоставляли с показателями контрольной группы. Все параметры фиксировали и математически обрабатывали. Для систематизации результатов использовали приложения Statistica 12.6 (разработчик Dell) в системе Microsoft Windows 7. Для определения статистической значимости различий полученных данных в группах использовался t-критерий Стьюдента для независимых выборок, а также критерий согласия χ^2 Пирсона (критический уровень значимости различий $p < 0,05$). ROC-анализ проведен для оценки прогностических моделей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам УЗИ у пациенток основной группы на этапе установления причины бесплодия небольшие одно- и двусторонние кисты яичников, соответствующие 1–2 стадии эндометриоза, четко определялись у 56 (94,9 %) пациенток, у 3 (5,4 %) результат УЗИ был сомнителен. У 48 (81,4 %) пациенток поражение было односторонним, а у 11 (18,6 %) – двусторонним. Структура кистозных образований во всех случаях была гипоэхогенной, гомогенной, в 36 (61,0 %) случаях мелкоячеистой, без кровотока. У 17 (28,8 %) пациенток в капсуле регистрировался локусный кровоток.

Заключение «эндометриома яичника» в В-режиме ставили на основании наличия округлого или овального жидкостного образования, сохраняющегося в течении всего менструального цикла, имеющего капсулу толщиной до 3–4 мм и характерной несмещаемой «взвеси» – картина «матового стекла». Размеры кистозных образований варьировали от 9х8 мм до 15х13 мм и объемом образований от 3,7 см³ до 12,8 см³.

В режиме ЦДК внутри эндометриоидных кровотоков не был выявлен ни в одном случае (100%). Регистрировали единичные цветковые локусы в стенке кист в 20 случаях (17 пациенток (85 %) односторонние и у 3 (15%) женщин двусторонние). В прекистозной части кист зарегистрирован кровоток у 20 пациенток (у 2 (10%) женщин двусторонние кисты и у 18 (90%) пациенток- односторонние) в виде единичных цветных локусов.

Выполнена 3D-реконструкция 68 эндометриоидных кист. В результате проведенного сравнения диапазона размеров и объема эндометриоидных кист яичников в В-режиме и при 3D-реконструкции достоверных различий не выявлено ($p < 0,001$), что свидетельствует о возможности использования обеих способов. Кроме того, 3D-реконструкция позволила дополнительно визуализировать объемное изображение эндометриом и определить пристеночные включения в полости кисты у 7 пациенток (10,2%). У 48 пациентов (77%) позволила установить распространенность процесса, что заключалось в возможности более точной визуализации здоровой ткани яичника, содержащей овариальный запас. Эти вопросы чрезвычайно важны при бесплодии и невынашивании беременности.

Выявляемость эндометриоидного очага при первичном УЗИ в Дугласовом пространстве составила 76,9 % случаев (39 пациенток). Образования имели неправильную продолговатую форму, с четкие и неровные контуры, неоднородную структуру пониженной эхогенности, размером от 12×16 мм до

31x22 мм. При исследовании их датчиком ощущалась болезненность. Соседние органы (стенка влагалища и прямая кишка) имели сращения с образованием в единичных случаях (2 человека). При этом ни в одном случае не наблюдалось полной облитерации позадишеечного пространства. В случаях ретроцервикального эндометриоза визуализация гетеротопий всегда определялась за пределами полости кишки (примыкала к серозной оболочке) в отличие от истинных опухолей толстой кишки. При ЦДК у 32 пациенток (82,05%) в очагах позадишеечного эндометриоза регистрировались цветные локусы, идущие «веером», у 7 (17,95%) пациенток с позадишеечным эндометриозом кровотоков в образовании не регистрировался, но визуализировались единичные локусы артериального и венозного кровотока по периферии на границе с соседними органами. 3D-реконструкция позадишеечного эндометриоза наиболее полно позволила визуализировать границы патологического образования и его соотношение с соседними органами. У 2 пациентов были получены данные о прорастании очага эндометриоза в стенку прямой кишки. У 5 пациенток (12%) ультразвуковая картина была сомнительной. В этих случаях для исключения патологии прямой кишки проводили колоноскопию.

Наибольшее число ложноотрицательных результатов (36 пациенток) было получено при УЗИ перитонеально расположенных эндометриоидных гетеротопий. Только у 5 (13% наблюдений) пациенток четко визуализировались очаги эндометриоза, характеризующего поражение брюшины малого таза. В остальных случаях были необходимы дополнительные исследования - диагностическая лапароскопия. В В-режиме лучшая визуализация эндометриоидных гетеротопий регистрировалась на фоне небольшого количества свободной жидкости в полости малого таза.

Эндометриодные очаги встречались в виде как единичных узелков, так и множественных гетеротопий у 57 пациенток (27% случаев). Наиболее часто встречалось сочетание эндометриоза брюшины с небольшими кистами яичников и умеренно выраженным спаечным процессом в малом тазу, что визуализировалось в виде образований повышенной и пониженной эхогенности с нечетким и неровным контуром, округлой или овальной формы размерами от 3,2x2,7 мм до 5,7x5,2 мм. При исследовании у 83,1% пациенток отметили «симптом складчатости», который свидетельствовал о вовлечении в патологический процесс смежных органов (стенки кишки, мочевого пузыря, мочеточников). зарегистрированы ни в одном случае. При проведении ЦДК цветные локусы в очагах эндометриоза брюшины выявлены не были.

Чувствительность УЗИ при наличии эндометриоидной кисты яичника составила 94,6 %, при позадишеечном эндометриозе – 74,5 %, при множественной локализации эндометриоидных гетеротопий – 71,7 %, при перитонеальном эндометриозе – 11,1 %.

Специфичность при наличии эндометриоидной кисты составила 95,4%; при ретроцервикальном расположении – 73,2%; при перитонеальных гетеротопиях 33,2% и при множественной локализации эндометриоидных очагов – 91,1%. Прогностическая ценность теста составила 51,4%, при отношении прав-

доподобия 4,76 (т.е. при наличии «мягких маркеров» УЗИ, к которым относятся локальная чувствительность, болезненность и малая подвижность яичников при проведении исследования - вероятность наличия эндометриоза в 4,76 раз выше).

С учетом сложности УЗД отдельных локализаций эндометриоидных очагов нами были проанализированы показатели содержания биомаркеров у всех пациенток с малыми формами эндометриоза. Результаты определения уровня биомаркеров в сравниваемых группах представлены в таблице 1.

Таблица 1

Среднее содержание биохимических маркеров у женщин сравниваемых групп

Биомаркер	Основная группа (n = 208)	Контрольная группа (n = 195)	p ₁₋₂
3–5 день цикла			
IL-6 (пг/мл)	12,74 (0,32)	6,6(0,6)	< 0,001
IL-1β (пг/мл)	15,1(0,9)	4,7(0,8)	< 0,001
CA-125 (Ед/мл)	42,6(2,1)	5,1(0,4)	< 0,001
HE 4 (пмоль/л)	22,8(2,5)	20,1(2,8)	0,47
ROMA (в %)	1,31(0,2)	0,85(0,2)	0,10
21–23 день цикла			
IL-6 (пг/мл)	7,4(0,4)	2,1(0,7)	< 0,001
IL-1β (пг/мл)	8,2(0,3)	2,8(0,4)	< 0,001
CA-125 (Ед/мл)	39,6(2,2)	4,8(0,7)	< 0,001
HE 4 (пмоль/л)	21,5(1,9)	18,4(1,5)	0,2
ROMA (в %)	1,13(0,1)	0,69(0,3)	0,16
Примечание: p ₁₋₂ – показатель статистической значимости различий показателей в группах			

Статистический анализ выявил значимые различия ($p < 0.01$) по содержанию IL-1β, IL-6, CA-125 в начале менструального цикла и на 21–23 дни (таб.1) у пациенток с «малыми формами» эндометриоза с пациентками контрольной группы. Разница в содержании интерлейкинов в начале и во второй фазе менструального цикла как в основной, так и в контрольной группе была аналогична – в обоих случаях содержание интерлейкинов в динамике цикла снизилось в 1,7–1,8 раза. В то же время абсолютные значения в основной и контрольной группе различались как в начале цикла, так и во второй фазе в 1,9–3,2 раза. Изменения параметров интерлейкинов мы связали с воспалительным ответом иммунной системы на заброс менструальной крови в брюшную полость в начале менструального цикла. По показателям HE4 и индексу ROMA статистически значимых различий в группах не отмечалось ($p > 0,05$), что свидетельствовало об отсутствии процессов малигнизации в эндометриоидных очагах.

Была предпринята попытка определить, влияет ли расположение гетеротопий на изменение уровня биомаркеров, в связи с чем мы распределили пациенток основной группы по локализации очагов эндометриоза: с локализацией эндометриоидных очагов в Дугласовом пространстве на 3–5 день менструаль-

ного цикла содержание интерлейкина-6 было выше, чем в контрольной группе, в 1,4 раза – 9,3(1,1) пг/мл и 6,6(0,6) пг/мл, соответственно; с эндометриодными кистами яичников – в 3 раза превышало аналогичные показатели; при эндометриозе брюшины также в 3 раза. Наибольшая разница в показателях была получена у женщин с множественными очагами эндометриоза: превышение в 3,5 раза и составило 22,9(1,3) пг/мл ($p < 0,001$) (рис.1). На 21–24 дни менструального цикла, несмотря на снижение уровня интерлейкинов в обеих группах, соотношение биомаркеров сохранялось.

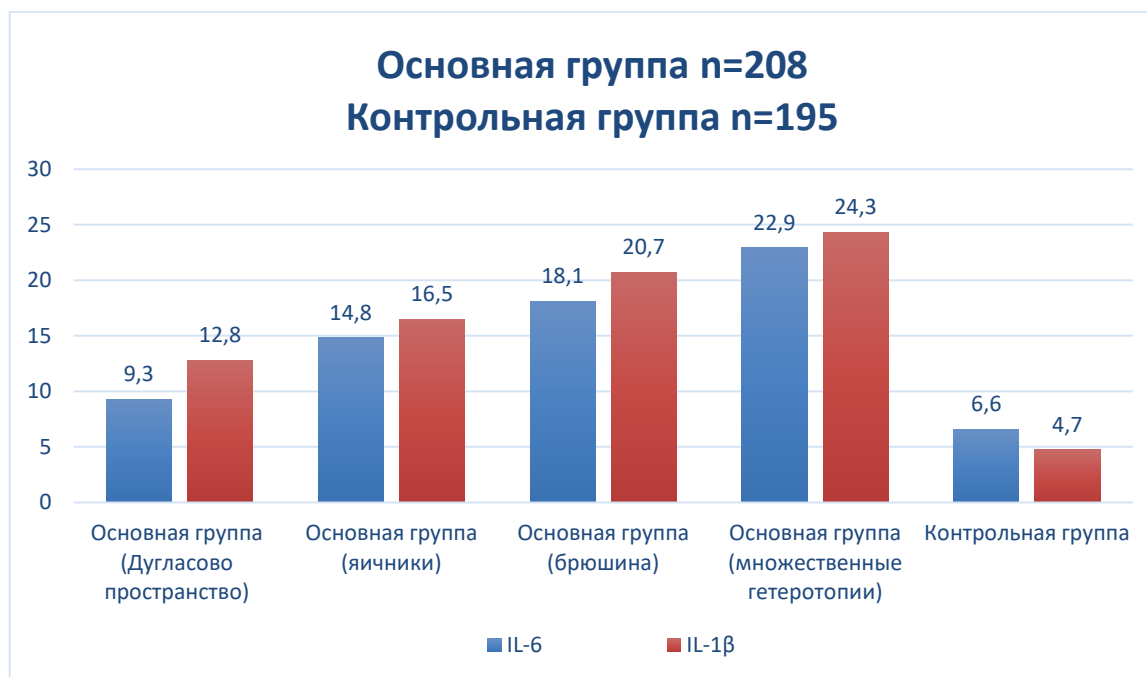


Рис.1. Содержание интерлейкинов у женщин основной группы с разным расположением эндометриодных очагов на 3–5 день менструального цикла в сравнении с пациентками контрольной группы

Таким образом, биомаркеры, как диагностический критерий, имеют существенное значение при диагностике наружных форм эндометриоза даже на начальных стадиях патологического процесса, а их уровень зависит в большей степени от локализации гетеротопий в малом тазу.

Для определения диагностической информативности неинвазивной диагностики нами были проанализированы варианты постановки диагноза в зависимости от расположения эндометриодных гетеротопий. Самыми высокими были показатели комплексного метода определения начальных форм эндометриоза, использующего результаты УЗИ в сочетании с показателями диагностических биомаркеров, при диагностике эндометриодных кист яичников. Чувствительность составила в этой подгруппе 98,31 %, специфичность метода 96,41%. У пациенток с позадишеечным эндометриозом чувствительность метода составила 87,18 %, специфичность 98,13%. При брюшинном расположении эндометриодных гетеротопий чувствительность метода составила 80,00%, специфичность 90,91%; с множественной локализацией – чувствительность со-

ставила 90,91%, специфичность 95,9%. Таким образом, сочетание УЗИ исследования с биомаркерами существенно повышает возможность неинвазивной диагностики малых форм эндометриоза, независимо от их расположения.

Далее были рассмотрены ультразвуковые параметры и уровень биомаркеров после лечения. Результаты и эффективность лечения оценивали по ультразвуковой регистрации беременности, наступившей в течение 6 месяцев после его окончания; в случае отсутствия беременности на протяжении этого периода женщинам рекомендовалось использование ВРТ. Положительный результат (наступившая беременность) в результате лечения различными методами и использования ВРТ был достигнут у 84 % пациенток с «малыми формами» эндометриоза. Среди пациенток, прошедших хирургическое лечение, самопроизвольная беременность была зарегистрирована в 22 (33,3 %) случаях. У 29 (43,2 %) женщин гестация наступила в результате применения ВРТ и у 16 (23,8 %) беременность не наступила. Среди лечившихся консервативно беременность самопроизвольно наступила у 18 (28,5 %) пациенток, после использования ВРТ – у 34 (53,9 %) женщин, у 17,4 % гестации зарегистрировано не было. В результате комбинированного лечения беременность самопроизвольно наступила у 29 (37,2 %) пациенток, после применения ВРТ – у 43 (55,7 %), и только у 6 (7,6 %) гестация отсутствовала.

По результатам УЗИ, проведенного через 3 месяца после хирургического вмешательства, рецидива кистозного изменения яичников не было ни в одном случае. Комбинированное лечение тоже было достаточно успешным. Признаков гетеротопий на брюшине не выявлялось, болевой синдром у большинства пациенток указанной подгруппы купировался. 22 (75,8 %) пациентки отметили полное исчезновение тазовых болей, 7 (24,2 %) – существенное уменьшение их интенсивности. Практически все женщины с начальными стадиями позадишеечного эндометриоза проходили гормональную терапию. После терапии у всех пациенток отмечалось уменьшение размеров образования, а в 26 (62,7 %) случаях – полное исчезновение болевого синдрома и проявлений диспареунии. У остальных 13 пациенток (37,3 %) сохранялись умеренные болезненные ощущения в первые дни менструации и перед ней.

Содержание биомаркеров оценивалось через 2 месяца после окончания лечения. У женщин после хирургического вмешательства наблюдалось статистически значимое снижение уровня интерлейкинов по сравнению с начальными результатами, особенно в первую фазу менструального цикла ($p < 0.001$). Полученные данные в основной группе не имели различий с контрольной группой.

У женщин с эндометриоидными кистами яичников после лечения статистически значимо снизились показатели СА-125 (до 22,3(1,3) Ед/мл на 3–5 дни цикла и до 25,7(1,3) Ед/мл на 21–23 дни цикла) и соответствовали у большинства пациенток референсным значениям. Вместе с тем, несмотря на снижение уровня СА-125 в 1,97 раза (что указывает на успешность проводимого лечения), эти показатели превышали аналогичные в контрольной группе почти в 3–5 раз. Мы связываем сохранение указанных соотношений с биологическими особенно-

стями самого маркера, который является антигеном отдельных видов эпителиальных клеток (в частности, эндометрия). У большинства пациенток с позадишеечным эндометриозом после консервативной терапии содержание интерлейкинов приближалось к лабораторным нормам или соответствовало им.

Проведенный ROC – анализ предсказательной ценности биомаркеров у пациенток с ретроцервикальным расположением эндометриoidных гетеротопий представлен на рис. 2.

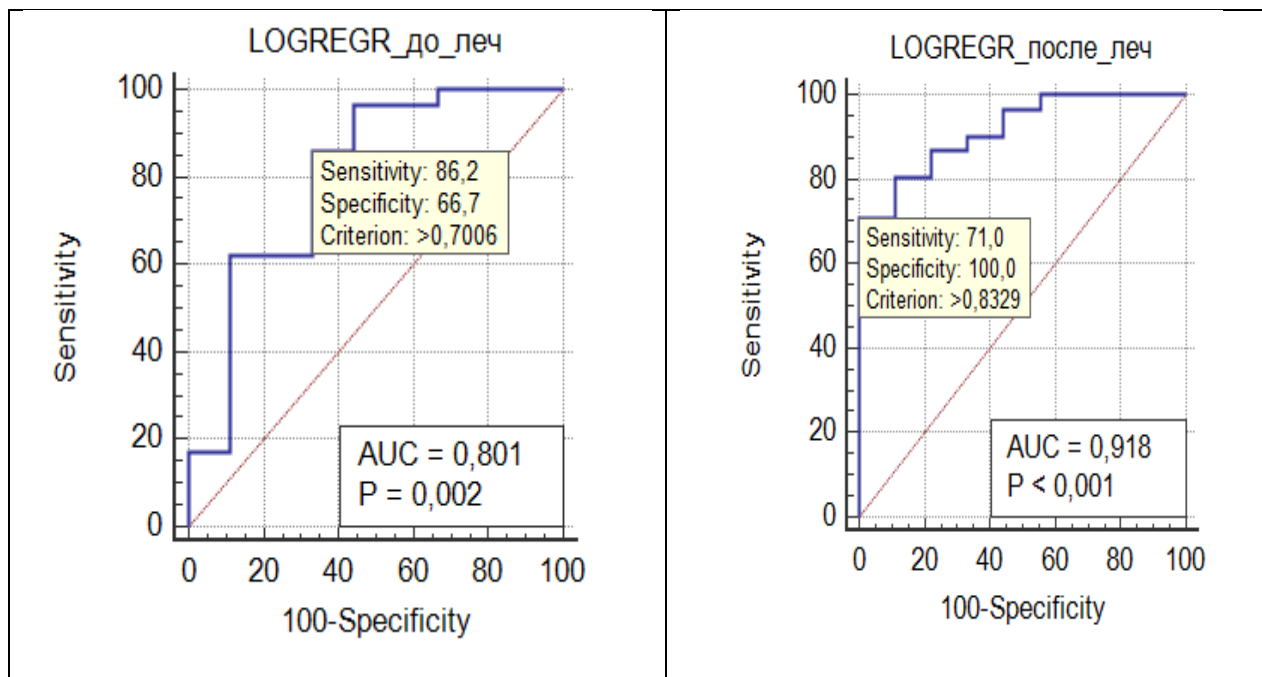


Рис. 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наступления беременности у женщин с ретроцервикальным расположением эндометриoidных гетеротопий до и после проведенного лечения.

До лечения AUC составила 0,801, чувствительность 86,2%, специфичность 66,7% ($p=0,002$), после лечения AUC=0,918, чувствительность 71,0%, специфичность 100% ($p<0,001$).

У пациенток с расположением эндометриoidных гетеротопий на брюшине, несмотря на статистически значимое снижение указанных показателей на фоне лечения, содержание интерлейкинов на 3–5 дни менструального цикла достоверно превышало лабораторные нормы.

Перитонеальная локализация эндометриoidных очагов наименее успешно диагностируется при проведении УЗИ в связи с анатомическими особенностями образований и малым диаметром гетеротопий, учитывая это, определение концентрации биомаркеров, наряду с косвенными ультразвуковыми признаками эндометриoidного поражения брюшины, дает возможность поставить достаточно точный дифференциальный диагноз.

По результатам ROC-модели наступления беременности у пациенток с перитонеальным расположением гетеротопий, значимых изменений кривой до и после проведенной терапии не наблюдалось (рис.3). Площадь AUC до лечения составила 0,952, после лечения 0,833, что можно оценить, как очень хоро-

ший прогноз. При этом значимых изменений специфичности и чувствительности не отмечалось. Отметим, что обе модели также статистически значимы ($p < 0,001$).

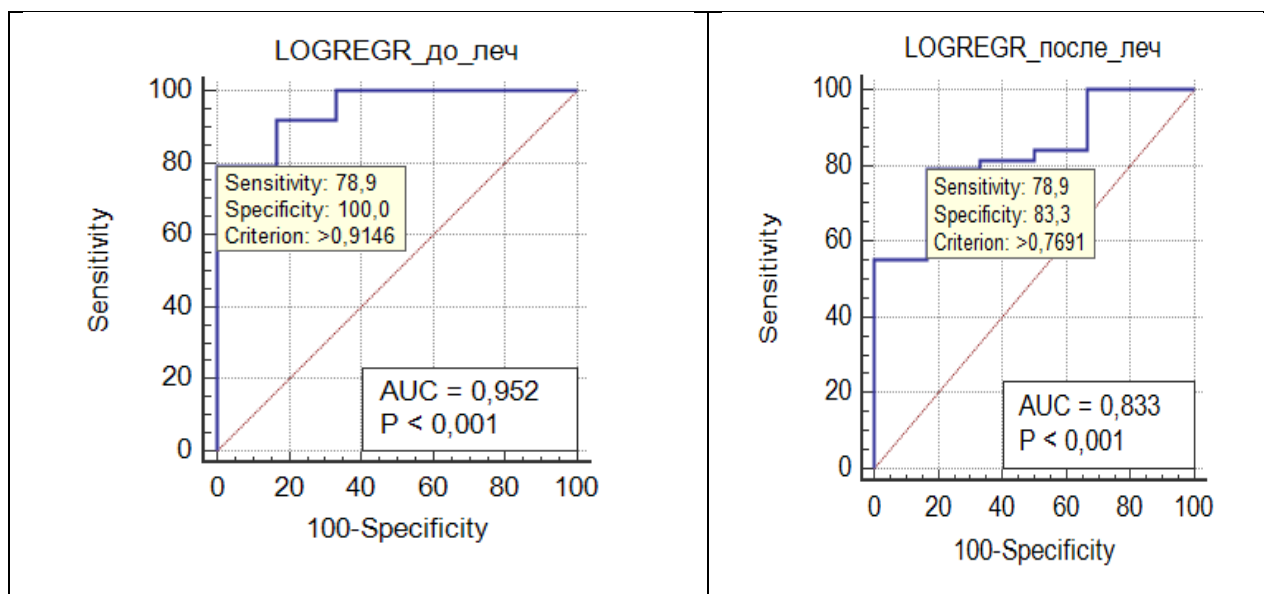


Рис. 3. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наступления беременности у женщин с перитонеальной локализацией эндометриoidных очагов до и после проведенного лечения.

После комбинированной терапии показатели содержания практически всех биомаркеров в крови женщин основной группы укладывались в референсный интервал и не имели статистически значимых различий с показателями контрольной группы, что подтверждало эффективность проведенного лечения.

Анализируя случаи естественного наступления беременности, отметим, что лучшие результаты были получены после комбинированной терапии. В этой подгруппе у 37,1 % женщин в течение года после окончания лечения беременность наступила без дополнительного врачебного вмешательства. Посредством ВРТ через 6–12 месяцев после лечения забеременели еще 55 % пациенток, таким образом, положительного эффекта удалось достичь у 92,1 % пациенток. На втором месте по эффективности было хирургическое вмешательство. В этой подгруппе беременность естественным путем наступила у 32 % пациенток, при помощи ВРТ забеременели еще 43 % женщин. Менее успешными были результаты у женщин, проходивших консервативное лечение. Несмотря на довольно эффективную клиническую компенсацию эндометриoidных проявлений, самостоятельно забеременеть смогли только 28 % женщин этой подгруппы, результативность ВРТ составила 53 %. Такие показатели пациенток, которым не проводилась хирургическая деструкция эндометриoidных гетеротопий, мы связывали с сохраняющимися иммунологическими нарушениями в микроокружении брюшной полости и, соответственно, временным эффектом терапии.

На основании полученных результатов нами был разработан и предложен алгоритм обследования бесплодных женщин с подозрением на эндометриоз

(рис.4). После выявления ультразвуковых признаков эндометриоза мы рекомендовали женщинам определить содержание в крови биомаркеров, таких как интерлейкины 1 и 6, СА-125, HE-4, и индекс ROMA на 3–5 дни менструального цикла. Анализ на традиционные опухолевые маркеры необходим для дифференциальной диагностики малигнизированных опухолей яичника. Определение уровня биомаркеров следует проводить в первую очередь у женщин с эндометриозами.

Динамическое определение уровня интерлейкинов позволяет дифференцировать эндометриозные гетеротопии в разных отделах малого таза. Необходимое морфологическое подтверждение диагноза невозможно без инвазивного вмешательства. При наличии эндометриом хирургическое вмешательство (лапароскопия) обоснованно. У пациенток с бесплодием в процессе лапароскопии можно не только удалить опухоль, но и провести дополнительную ревизию органов малого таза. Далее осуществляется выбор терапии в необходимом объеме согласно предложенному алгоритму.



Рис. 4. Алгоритм обследования бесплодных женщин с подозрением на «малые формы» эндометриоза

Предложенные нами диагностические подходы позволяют индивидуализировать выбор терапевтического воздействия и повысить эффективность проводимого лечения.

ВЫВОДЫ

1. Чувствительность и специфичность ультразвукового исследования в диагностике «малых форм» эндометриоза у бесплодных женщин зависит от локализации процесса и составляет, соответственно: при позадишеечном эндометриозе – 74,5 % и 73,2%, при перитонеальном эндометриозе – 11,1 % и 33,2%. При эндометриоидных кистах яичника показатели диагностической информативности составляют 94,6 % и 95,4%, соответственно.

2. 3D-реконструкция позволяет дифференцировать эндометриоидные гетеротопии в малом тазу при наличии косвенных признаков адгезии в малом тазу без их регистрации в режиме «серой шкалы». Наиболее информативен метод 3D-реконструкции в случаях перитонеального расположения гетеротопий.

3. На этапе диагностики в начале менструального цикла у женщин с эндометриозом 1-2 стадии средний уровень интерлейкина IL-1 β составлял 15,1 \pm 0,9 пг/мл, IL-6 12,74 \pm 0,32 пг/мл, в то время, как в контрольной группе аналогичные показатели составляли 4,7 \pm 0,8 пг/мл и 6,6 \pm 0,6 пг/мл, соответственно ($p < 0,001$). Данные показатели остаются статистически значимо высокими на протяжении всего менструального цикла.

4. На эффективность терапии эндометриоза указывает нормализация лабораторных показателей IL-1 β и IL-6 на 3–5 день менструального цикла, а также уровня СА-125. Лучшие показатели содержания биомаркеров (референсные значения) отмечаются у женщин с полной хирургической деструкцией эндометриоидных гетеротопий и последующей гормонотерапией, что подтверждается отсутствием ультразвуковых маркеров эндометриоза и нормализацией уровней биомаркеров.

5. Созданный алгоритм диагностики «малых форм» эндометриоза у бесплодных женщин, основанный на ультразвуковых критериях, в сочетании использованием панели биомаркеров позволил повысить чувствительность выявления эндометриоза у пациенток с перитонеальным (наиболее сложным в диагностическом плане) расположением гетеротопий с 11,1 % до 80,0%, с ретроцервикальным расположением гетеротопий с 74,5% до 87,18% и при эндометриомах с 94,6% до 98,31%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для диагностики «малых форм» наружного эндометриоза у женщин репродуктивного возраста с неявной клиникой заболевания (в том числе бесплодие при наличии овуляции и сохраненной проходимости маточных труб) сначала необходимо проводить ультразвуковое исследование.

2. Для уточнения локализации и размеров выявленного образования УЗИ следует проводить дважды в динамике менструального цикла – на 3–5 день и на 21–23 день.

3. Пациенткам с подозрением на перитонеальное расположение эндометриодных гетеротопий рекомендуется проводить 3D-реконструкцию подозрительного участка с определением ультразвуковых «мягких маркеров», а именно: симптома «складчатости» и адгезии, симптома «скольжения», болезненности при попытке передвижения датчика в малом тазу.

4. Женщинам с подозрением на перитонеальный эндометриоз следует определять уровень биомаркеров в динамике менструального цикла. Резкое превышение лабораторной нормы на 3–5 день и статистически значимое снижение показателей к 21–23 дню менструального цикла подтверждает наличие «малых форм» эндометриоза.

5. Выбор биомаркеров при наличии «малых форм» эндометриоза основан на их биологических свойствах, а именно: IL-1 β и IL-6 стимулируют иммунный воспалительный ответ, а СА-125 и HE-4 необходимы для проведения дифференциальной диагностики малигнизации выявленных опухолей яичников. Определение содержания биомаркеров необходимо проводить на 3–5 и 21–23 дни менструального цикла, что связано с физиологией репродуктивной системы и патогенезом эндометриоза.

6. Рекомендуется осуществлять ультразвуковой и лабораторный контроль в процессе лечения пациенток. Об эффективности терапии может свидетельствовать отсутствие «мягких маркеров» при проведении УЗИ и нормализация показателей IL-1 β и IL-6 на 3–5 день менструального цикла.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Техническое совершенствование вспомогательного оборудования для визуализации внутренних органов вызывает необходимость создания новых протоколов, включающих критерии и маркеры, необходимые для выявления «малых форм» эндометриоза на этапе ультразвукового исследования. Для диагностики эндометриоза и его стадирования перспективны исследования патогенетических биомаркеров, которые в комплексе с ультразвуковыми данными могут определять характер распространения патологии и эффективность проводимой терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Блажнова Е.М. Современные возможности диагностики начальных форм наружного эндометриоза / Е.М. Блажнова, Р.Б. Балтер, А.Т. Оганисян и др. // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2023.-№2 – с. 6-14.
2. Блажнова Е.М. Влияние консервативного лечения на сонографические и иммунологические показатели женщин с позадишеечным эндометриозом / Е.М. Блажнова, Р.Б. Балтер, Л.С. Целкович // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2023.-№4 –с.12-19
3. Блажнова Е.М. Перспективы применения 3D-конструирования и биомаркеров в дифференциальной диагностике эндометриоидных кист яичников / Е.М. Блажнова, Р.Б. Балтер, Т.В. Иванова и др. // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2023. -№2. – С.27-36
4. Блажнова Е.М. Анализ соматического здоровья и состояние менструальной функции у женщин, готовящихся к ЭКО после оперативного, органосохраняющего лечения миомы матки / Е.М. Блажнова, А.С. Требунских, А.Р. Ибрагимова // Инновационная наука: сб. статей. – Уфа: Аэтерна. – 2022. – №4-2. - С. 134–137.
5. Блажнова Е.М. Особенности репродуктивного и гинекологического здоровья женщин, готовящихся к ЭКО после различных видов лечения миомы матки / Е.М. Блажнова, А.С. Требунских, Р.Б. Балтер // Инновационная наука: сб. статей. – Уфа: Аэтерна. – 2022. – С. 132–134.
6. Блажнова Е.М. Анализ изменения овариального резерва у женщин после различных видов лечения миомы матки / Е.М. Блажнова, Р.Б. Балтер, А.Р. Ибрагимова и др. // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Сер. Естественные и технические науки. – 2022. - №11. – С.192-198.
7. Блажнова Е.М. Анализ показателей Anti-Müllerian hormone (АМГ) и функциональной составляющей менструального цикла по данным УЗИ у женщин после различных видов лечения миомы матки в зависимости от локализации узлов / Е.М. Блажнова, А.С. Требунских, Н.А. Устинов // Пути повышения результативности современных научных исследований: сб. статей. – Уфа: Аэтерна. - 2022. – С. 130–132.
8. Блажнова Е.М. Анализ исходов ЭКО у беременных женщин, получавших различные варианты лечения миомы матки / Е.М. Блажнова, А.С. Требунских, Р.Б. Балтер // Внедрение передового опыта и практическое применение результатов инновационных исследований: сб. статей. – Уфа: Аэтерна. - 2022. – С. 211–213.
9. Блажнова Е.М. Состояние рецепторного аппарата эндометрия после перенесенного лечения миомы матки у женщин, готовящихся к ЭКО / Е.М. Блажнова, А.С. Требунских, О.В. Тюмина // Научные революции: сущность и роль в развитии науки и техники: сб. статей. – Уфа: Аэтерна. - 2022. – С. 130–133.
10. Блажнова Е.М. Состояние гинекологического статуса и менструальной функции в анамнезе у женщин с неразвивающейся беременностью / Е.М. Блажнова, Н.А. Устинов, А.С. Требунских // Инновационные исследования: опыт,

проблемы внедрения результатов и пути решения: сб. статей. – Уфа: Аэтерна. - 2022. – С. 229–231.

11. Блажнова Е.М. Влияние перенесенного лечения миомы матки на рецепторный аппарат эндометрия / Е.М. Блажнова, Р.Б. Балтер, А.Р. Ибрагимова и др. // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Сер. Естественные и технические науки. – 2022. – №9. – С. 284-289.

12. Блажнова Е.М. Характер гинекологических заболеваний в анамнезе и сонографические показатели здоровья бесплодных женщин, ассоциированных с эндометриозом / Е.М. Блажнова, Т.В. Иванова, А.Т. Оганисян// Инновационная наука: сб. статей. – Уфа: Аэтерна. - 2022. – Т.12-1. – С.134-136.

13. Блажнова Е.М. Особенности становления менструальной функции и соматического здоровья в анамнезе женщин с «малыми формами» эндометриоза, страдающих бесплодием / Е.М. Блажнова, А.Т. Оганисян, А.Р. Ибрагимова // Инновационная наука: сб. статей. – Уфа: Аэтерна. - 2022. – Т.12-1. – С.137-140.

14. Блажнова Е.М. Значение сонографической неинвазивной диагностики начальных форм наружного эндометриоза / Е.М. Блажнова, А.Т. Оганисян, О.А. Ильченко// Инновационная наука: сб. статей. – Уфа: Аэтерна. - 2022. – Т.12-1. – С.140-143.

15. Блажнова Е.М. Роль параметров биохимического профиля в диагностике начальных форм эндометриоза у бесплодных женщин / Е.М. Блажнова, А.Т. Оганисян, Р.Б. Балтер// Инновационная наука: сб. статей. – Уфа: Аэтерна. - 2022. – Т.12-1. – С.143-146.

16. Блажнова Е.М. Сонографические и иммунологические показатели у женщин с позадишеечным эндометриозом после консервативного лечения / Е.М. Блажнова, А.Т. Оганисян, Т.В. Иванова // Инновационная наука: сб. статей. – Уфа: Аэтерна. - 2022. – Т.12-2. – С.126-128.

17. Блажнова Е.М. Роль биомаркеров в определении «малых форм» наружного эндометриоза / Е.М. Блажнова, А.Т. Оганисян, Н.Т. Аюпова // Инновационная наука: сб. статей. – Уфа: Аэтерна. - 2022. – Т.12-2. – С.128-130.

18. Блажнова Е.М. Значение онкомаркеров СА-125, HE-4 и индекса ROMA для прогнозирования риска малигнизации эндометриоидных очагов / Е.М. Блажнова, Н.Т. Аюпова, Т.А. Пугачева// Инновационная наука: сб. статей. – Уфа: Аэтерна. - 2022. – Т.12-2. – С.131-133.

19. Блажнова Е.М. Значение применения 3D-конструирования в дифференциальной диагностике эндометриоидных кист яичников / Е.М. Блажнова, А.Т. Оганисян, К.А. Липатова// Инновационная наука: сб. статей. – Уфа: Аэтерна. - 2022. – Т.12-2. – С.133-135.

20. Блажнова Е.М. Анализ биомаркеров у женщин с «малыми формами» наружного эндометриоза / Е.М. Блажнова, Л.С. Целкович, Р.Б. Балтер и др. // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Сер. Естественные и технические науки. – 2023. – №1. – С. 246-249.

АВТОРСКИЕ СВИДЕТЕЛЬСТВА

1. Программа для неинвазивной диагностики и оценки лечения малых форм эндометриоза у женщин с бесплодием: свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2022680170 от 28.10.2022 г. / Е.М. Блажнова, Р.Б. Балтер, Л.С. Целкович; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

2. Программа для контроля организации неинвазивных методов ультразвуковой диагностики в медицине: свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2023611507 от 20.01.2023 г. / Е.М. Блажнова, А.С. Бенян, Р.Б. Балтер, Н.А. Аюпова; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИЛ	– интерлейкины
IL-1 β	– интерлейкин 1 β
IL-6	– интерлейкин 6
CA-125	– Cancer Antigen–125 (маркер рака яичников)
HE-4	– human epidimic protein 4 (маркер эпителиального рака яичников и эндометрия)
ROMA	– Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (алгоритм риска злокачественных новообразований яичников)
УЗИ	– ультразвуковое исследование
rAFS	– revised American fertility society classification of endometriosis (пересмотренная классификация эндометриоза Американского общества фертильности)
ЦДК	– цветное доплеровское картирование
ВРТ	– вспомогательные репродуктивные технологии
УЗД	– ультразвуковая диагностика