

Эндометриоз: первый опыт негормональной лекарственной терапии

Андреева Е.Н.¹, Урумова Л.Т.^{1,2}, Болотников А.И.², Чубарова Г.Д.³, Ильичев А.В.³, Мальдов Д.Г.³

¹МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

²Клиническая больница №123 Федерального медико-биологического агентства России, Москва

³ЗАО «Скай ЛТД», Москва, Россия

Резюме. Одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний сегодня считается эндометриоз. Чаще всего встречается эндометриоз матки (внутренний эндометриоз, аденомиоз), код по МКБ-10 N80.0. Проведено открытое рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности негормонального лекарственного препарата Эндоферин у 25 пациенток репродуктивного возраста (в среднем 37,1±6 года) с морфологически подтвержденным диагнозом «эндометриоз матки». Диффузная форма заболевания диагностирована у 14 (56%), диффузно-узловая – у 11 (44%) женщин. В чистом виде эндометриоз матки диагностирован у 20 (80%) пациенток, в сочетании с миомой матки – у 3 (12%), в сочетании с наружным генитальным эндометриозом (кистами яичников) – у 2 (8%) женщин.

По окончании терапии в течение трех менструальных циклов достигнут положительный эффект лечения меноррагии, гиперполименореи, альгодисменореи в 100% случаев, уменьшения размеров и объема матки по данным УЗИ органов малого таза у всех больных. Положительный эффект Эндоферина морфологически доказан в 73,9% наблюдений, в остальных выявлена тенденция к снижению активности очагов эндометриоза матки.

В процессе лечения эндоферином и после его окончания уровни гормонов (эстрогенов и прогестерона) находились в пределах нормы (при наличии статистически достоверного снижения уровня эстрогенов), что свидетельствует об отсутствии депрессивного влияния препарата на стероидогенез в яичниках.

Ключевые слова: внутренний эндометриоз, негормональная медикаментозная терапия, белок.

Медицинские новости. – 2017. – №6. – С.

Meditsinskie novosti. – 2017. – N6. – P.

Эндометриоз – процесс, при котором за пределами полости матки происходит доброкачественное разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию. Основными клиническими проявлениями заболевания являются циклический болевой синдром, усиливающийся во время менструации, или хроническая тазовая боль (71–87%) и бесплодие (21–47%) [1]. Эпидемиология, этиология и патогенез заболевания остается до конца неизученными; не во всех случаях характер болезни определяется тяжестью клинических проявлений. Сегодня считается, что эндометриоз диагностирован у 176 млн женщин во всем мире.

Частота эндометриоза матки (код по МКБ-10 N80.0) достигает 70–90% [1, 2]. За рубежом и в нашей стране хирургический метод лечения генитального эндометриоза был и остается единственным, позволяющим удалить механически или уничтожить с помощью энергий (лазерной, электро-, крио- или ультразвуковой) морфологический субстрат эндометриоза. Современный подход к долгосрочному ведению пациенток с хронической тазовой болью, связанной с эндометриозом, включает хирургическое лечение и медикаментозную терапию или сочетание этих методов. Эмпирическая терапия возможна при эндометриозе матки, наружном гени-

тальном эндометриозе, при отсутствии кистозных процессов в яичниках (эндометриоидные кисты).

В настоящее время из всего многообразия гормонмодулирующих препаратов, применявшихся для лечения эндометриоза, практическую ценность сохраняют некоторые прогестагены (назначают в непрерывном режиме), антипрогестагены или антигонадотропины (к сожалению, препараты имеют выраженный андрогеновый эффект) и агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ). Лечение аГнРГ, как и другими средствами (в том числе хирургическими), не предотвращает рецидивы или хроническое течение (частота рецидивов заболевания через 5 лет составляет 53%,

при тяжелых, инфильтративных формах – 73%) [3, 6, 7].

Согласно утверждению экспертов Американского общества по репродуктивной медицине (ASRM), эндометриоз следует рассматривать как заболевание, требующее разработки плана долгосрочного ведения пациентки с целью максимального использования медикаментозного лечения и исключения повторных хирургических вмешательств [1]. К сожалению, до настоящего времени ни одна из предложенных стратегий лечения эндометриоза не привела к полному излечению и не позволила избежать рецидивов заболевания вследствие множественных полисистемных нарушений, лежащих в основе его этиологии и патогенеза [5]. В связи с этим приветствуются все новые исследования, направленные на диагностику и совершенствование методов лечения этого заболевания. Перспективными являются разработки препаратов, влияющих на утилизацию эндометриальных клеток, расположенных в нетипичном месте (на апоптоз).

В Российской Федерации был разработан негормональный препарат Эндоферин, который представляет собой комплекс белков, получаемых из фолликулов яичников крупного рогатого скота. Экспериментальные данные исследований эндоферина показали, что препарат оказывает ингибирующее влияние на эктопированную эндометриальную ткань, приводя к ее инактивации и атрофии. В экспериментах на животных (самки крыс линии Вистар) было показано значительное подавление продукции провоспалительных цитокинов интерферона- γ и фактора некроза опухоли- α [4].

В представленной работе дана оценка эффективности и безопасности применения негормонального препарата Эндоферин для лечения эндометриоза матки у пациенток репродуктивного возраста.

В рамках клинического открытого рандомизированного исследования «Эффективность и безопасность препарата Эндоферин» (разработчик ЗАО «Скай ЛТД») на базе Клинической больницы №123 Федерального медико-биологического агентства России были обследованы и пролечены 34 пациентки с наличием эндометриоза матки.

Критерии включения в исследование: женщины в возрасте 18–45 лет, эндометриоз (аденомиоз); контрацепция барьерными методами; информированное согласие и комплаентность пациенток.

Критерии исключения: беременность, лактация; женщины детородного возраста,

не получающие адекватной контрацепции; злокачественные новообразования в анамнезе; острая и хроническая почечная и печеночная недостаточность; наличие декомпенсированных заболеваний или острых состояний, способных существенно повлиять на результат исследования; больные, получающие другую иммуномодулирующую или гормональную терапию; участие в любом другом клиническом испытании за последние 6 месяцев.

По разным причинам из программы были исключены 9 пациенток (в 2 случаях диагноз не был подтвержден гистологически до лечения, у 6 пациенток гистологический препарат не был информативен после лечения, у 1 женщины на фоне приема препарата наступила беременность, которая была прервана).

Основную группу сформировали 25 пациенток в возрасте от 23 до 45 лет (в среднем – 37,1 года), которые полностью прошли обследование до, в процессе и после лечения препаратом Эндоферин в соответствии с протоколом исследования.

Все пациентки получали Эндоферин внутримышечно (по 1 инъекции в день в дозе 0,3 мг). Курс составлял 30 инъекций: по 10 инъекций в первую фазу менструального цикла в течение трех менструальных циклов.

Эндоферин представляет собой порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутримышечного введения по 0,3 мг во флаконах в упаковке №10 (разработчик ЗАО «Скай ЛТД»).

Исходно и после 20 инъекций эндоферина, а также через 4 месяца от начала терапии проводили оценку клинических характеристик: определяли уровень эстрадиола в 1-ю фазу менструального цикла и прогестерона во 2-ю фазу цикла; уровень онкомаркера СА-125 (бывает повышен при эндометриозе) [1, 2]; выполняли эхографию органов малого таза, гистероскопию с биопсией миометрия и его гистологическим и иммуноморфологическим исследованием в НИИ морфологии человека РАН (Москва).

Обработка данных выполнена с помощью пакета программ SPSS 15.0 (США) и AtteStat 10.8.6 (Россия). Характер распределения значений количественных признаков проанализирован с помощью критерия Шапиро – Уилка (предназначен для анализа выборок размером не более 50 единиц наблюдения). Количественные признаки описаны с помощью среднего арифметического значения \pm стандартное отклонение и/или медианы (25; 75 процентиля) (последние следует использовать при непараметрическом распределении

значений признаков, а также при описании признаков, оцененных в баллах). Анализ динамики значений количественных признаков выполнен с учетом характера их распределения: при нормальном – с помощью парного t -критерия Стьюдента (при наличии только 2 измерений) или используя тест GLM-RM (General Linear Model Repeated Measures; при наличии 3 и более измерений), при непараметрическом – с помощью критерия Уилкоксона (при наличии только 2 измерений) или теста Фридмана (непараметрический аналог теста GLM-RM). При проведении теста GLM-RM результаты статистического анализа представлены с поправкой на сферичность данных. При подтверждении статистически значимого изменения количественных признаков в ходе исследования рассчитывалась разница средних показателей и соответствующий 95% доверительный интервал (ДИ). Изменение качественных (бинарных) признаков анализировали с помощью критерия Мак-Немара.

Основную группу сформировали 25 женщин с эндометриозом матки в возрасте от 23 до 45 лет (в среднем – 37,1 \pm 6 года), которые получили лечение препаратом Эндоферин в соответствии с протоколом исследования: пациентки находились под клиническим наблюдением в динамике во время лечения и в течение 3 месяцев после его окончания (визиты 2–5).

Диффузная форма заболевания диагностирована у 14 (56%) женщин, диффузно-узловая – у 11 (44%). В чистом виде эндометриоз матки был диагностирован у 20 (80%) пациенток, в сочетании с миомой матки – у 3 (12%), в сочетании с наружным генитальным эндометриозом (эндометриоз яичников) – у 2 (8%) пациенток.

Соматическое здоровье было отягощено патологией щитовидной железы у 9 (36%) больных (у 7 женщин диагностированы кисты, у 6 – узлы и у 2 – диффузные изменения), у 19 (76%) – фиброзно-кистозная мастопатия.

Средний возраст менархе у обследованных составил 13,2 года.

В анамнезе беременности имели 22 (88%) из 25 женщин, из них у 3 – одна беременность, у 4 – две, у 10 – три, у 5 – четыре и более беременностей, при этом роды были у 21 (84%) из 25 пациенток, из них один раз рожали 14 женщин, два раза – 6, три раза – одна пациентка. Аборты были у 16 (64%) из 25 женщин, из них один раз – у 8, дважды – у 4, более двух раз – у 4 пациенток. Самопроизвольное

Таблица 1 Характеристика обследованных больных

Показатель	Количество	Среднее	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум	Процентили		
						25%	50%	75%
Возраст, лет	25	37,1	6,5	23	45	32	39	42
Менархе, годы	25	13,2	1,7	10	17	12	13	14
Длительность заболевания, лет	25	4,6	4,8	1	20	1	3	7

Примечание: Длительность заболевания рассчитана как разность [2011 – значения признака «Давность заболевания»]. Распределение значений признака «менархе_годы» соответствовало нормальному распределению (критерий Шапиро – Уилка: $p=0,830$), тогда как распределение значений признаков «Возраст» и «Длительность заболевания» было непараметрическим (критерий Шапиро – Уилка: $p=0,063/0,001$ соответственно). Следовательно, при описании признака «Менархе_годы» было использовано среднее \pm стандартное отклонение, а при описании признаков «Возраст» и «Длительность заболевания» – медиана. Для единообразия описание в виде «среднее \pm стандартное отклонение» для признаков с нормальным распределением значений можно заменить на медиану (25; 75 процентили).

Таблица 2 Динамика болевого синдрома в баллах

Оценка боли	До лечения		После лечения	
	Частота	%	Частота	%
0	2	8	9	36
1	4	16	11	44
2	3	12	5	20
3	11	44	–	–
4	5	20	–	–
Итого	25	100	25	100

Таблица 3 «Количественное» описание оценки боли

Визит	Количество	Среднее	Стандартное отклонение	Процентили		
				25%	50%	75%
2	25	2,5	1,2	1,5	3,0	3,0
3	25	1,6	0,9	1,0	2,0	2,0
4	25	1,0	0,7	0,5	1,0	2,0
5	25	0,8	0,7	0,0	1,0	1,0

прерывание беременности в анамнезе отмечено у 4 (16%) из 25 женщин, причём у одной больной – дважды. Развитие вне-маточной беременности отмечали 5 (20%) из 25 женщин, у двух пациенток развитие вне-маточной беременности происходило два и три раза соответственно. Средняя

длительность заболевания составила 4,6 года (табл. 1).

Лечение эндометриоза матки ранее получали 6 (24%) больных (4 – прогеста-геном, 2 – аГНРГ).

Клинические проявления заболевания на момент начала испытания имели все пациентки. Скудные кровянистые выделения до и после менструации исходно отмечались у 10 (40%) из 25 женщин, в 1 случае – (++), в 9 – (+). Гиперполименорея была у 20 (80%) больных. Болевой синдром разной интенсивности отмечали 23 (92%) пациентки, при этом выраженный болевой синдром, требующий применения анальгетиков, у 16 (64%) больных.

Все пациентки были обследованы. Общеклинические анализы и уровень онкомаркеров СА-125, СА-199 и РЭА были в пределах нормы.

При первом УЗИ органов малого таза у 100% пациенток установлено наличие эндометриоза матки. Всем 25 больным с целью окончательной установки диагноза проведена гистероскопия (у всех женщин визуально подтвержден аденомиоз) и гистерорезектоскопия. Полученный материал был отослан на гистологическое исследование.

Все 25 пациенток с целью лечения аденомиоза получили препарат Эндоферин по схеме, предусмотренной протоколом исследования.

Пациентки находились под клиническим наблюдением во время лечения и в течение 3 месяцев после его окончания (визиты 2–5). Проведены 4 эхокопиче-

ских обследования гениталий и двукратно (до начала и после окончания лечения) гистерорезектоскопии, а также определение уровней гормонов, онкомаркеров и иммунограммы.

Скудные кровянистые выделения до и после менструации исходно отмечались у 10 (40%) из 25 женщин, в 1 случае – (++), в 9 – (+). На последующих визитах данный клинический признак не был зафиксирован ни у одной женщины.

Динамика болевого синдрома представлена в таблицах 2 и 3.

Анализ изменения оценки боли, выполненный с помощью критерия Фридмана, показал статистически значимую динамику значений показателя ($p<0,001$). При попарном сравнении (критерий Уилкоксона) было отмечено, что снижение выраженности боли происходило на каждом этапе исследования: в промежутке «визит 2 – визит 3» ($p<0,001$), «визит 3 – визит 4» ($p=0,002$), «визит 4 – визит 5» ($p=0,025$). Динамика обильности менструаций приведена в таблицах 4 и 5.

Анализ изменения оценки обильности менструаций подтвердил динамику значений показателя (критерия Фридмана: $p<0,001$). При попарном сравнении (критерий Уилкоксона) было отмечено,

Таблица 4 Динамика обильности менструаций в баллах

Оценка	До лечения		После лечения	
	Частота	%	Частота	%
0	–	–	2	8
1	1	4	13	52
2	4	16	10	40
3	13	52	–	–
4	7	28	–	–
Итого	25	100	25	100

Таблица 5 «Количественное» описание обильности менструаций

Визит	Среднее	Стандартное отклонение	Процентили		
			25%	50%	75%
2	3,0	8	3,0	3,0	4,0
3	1,9	7	1,5	2,0	2,0
4	1,6	6	1,0	2,0	2,0
5	1,3	6	1,0	1,0	2,0

Таблица 6 Оценка степени тяжести заболевания

Степень тяжести	До лечения		После лечения	
	Частота	%	Частота	%
нет	–	–	8	32
легкая	6	24	16	64
умеренная	15	60	1	4
тяжелая	4	16	–	–
Итого	25	100	25	100

Таблица 7 «Количественная» оценка степени тяжести

Показатель	Среднее	Стандартное отклонение	Процентили		
			25%	50%	75%
			Исходно	2,9	,6
После	1,7	,5	1,0	2,0	2,0

что снижение выраженности обильности менструаций происходило в промежутке «визит 2 – визит 3» ($p < 0,001$) и «визит 4 – визит 5» ($p = 0,011$), но не «визит 3 – визит 4» ($p = 0,109$).

Оценка степени тяжести заболевания приведена в таблицах 6 и 7. Степень тяжести в ходе исследования (до и после) снизилась, что было подтверждено статистически (критерий Уилкоксона, $p < 0,001$). При этом хотя бы на одну степень оценка снизилась у 24 женщин. У одной пациентки оценка степени тяжести осталась на прежнем уровне (исходно – легкая степень).

Оценка динамики эхоскопических результатов представлена в таблицах 8–10.

Исходно на УЗИ признаки эндометриоза матки выявлены у всех женщин. Положительная динамика этих признаков на визите 3 отмечена у 18 (72%) женщин. В последующем, на визите 4, положительная динамика (по сравнению с данными УЗИ на визите 3) сохранилась у 16 (89%) пациенток, а также была впервые зафиксирована у 6 из 7 женщин, у которых положительной динамики на визите 3 отмечено не было. В целом (по сравнению с исходными данными УЗИ), к визиту 4 положительная динамика была установлена у 22 (88%) пациенток. На визите 5 положительная динамика сохранилась у всех обследованных. Более того, в 3 случаях на УЗИ патологических изменений выявлено не было.

Отмечено статистически значимое уменьшение ширины матки ($p = 0,002$), которое при попарном сравнении значений, зафиксированных на отдельных визитах, было подтверждено для промежутка «визит 2 – визит 5» ($p = 0,004$). Величина уменьшения ширины матки составила в среднем 4,4 мм (95% ДИ 1,5–7,2) (табл. 9).

Выявлено статистически значимое уменьшение объема матки ($p < 0,001$), которое при попарном сравнении значений, зафиксированных на отдельных визитах, было подтверждено для промежутков «визит 2 – визит 3» ($p = 0,026$), «визит 2 – визит 4» ($p = 0,005$) и «визит 2 – визит 5» ($p = 0,014$). Величина уменьшения исходных значений объема матки к визиту 3 составила в среднем 16 мм³ (95% ДИ 2–30), к визиту 4 – 22 мм³ (95% ДИ 7–36), к визиту 5 – 22 мм³ (95% ДИ 5–39). Таким образом, дополнительного уменьшения объема матки к 5-му визиту уже не происходило. В относительных единицах (в процентах от исходных значений) к визиту 3 уменьшение объема матки составило 6,7±19,9%; к визиту 4 – 10,0±21,6%.

При анализе гормональных показателей было выявлено, что распределение

Таблица 8 Оценка динамики заболевания по данным УЗИ органов малого таза

Степень тяжести	До лечения		После лечения	
	Частота	%	Частота	%
Без изменений	7	28	22	88
Динамика (+)	18	72	3	12
Итого	25	100	25	100

Таблица 9 Уменьшение ширины матки при УЗИ исследовании органов малого таза

Визит	Среднее	Стандартное отклонение	Количество
2	52	9	25
3	49	7	25
4	48	7	25
5	47	6	25

Таблица 10 Объем матки при УЗИ исследовании органов малого таза

Визит	Среднее	Стандартное отклонение	Количество
2	151	64	25
3	135	51	25
4	130	47	25
5	129	41	25

значений уровня прогестерона и эстрадиола отличалось от нормального (критерий Шапиро – Уилка, в обоих случаях $p < 0,001$). Анализ динамики исследованных параметров не выявил статистически значимого изменения уровня прогестерона (критерий Уилкоксона, $p = 0,242$), но показал снижение уровня эстрадиола (критерий Уилкоксона, $p = 0,009$) (табл. 11).

Анализ уровней онкомаркеров проводили трехкратно – до, после и через 3 месяца после окончания лечения по общепринятой методике стандартными наборами. Распределение исходных значений уровня онкомаркеров отличалось от нормального (критерий Шапиро – Уилка, во всех случаях $p < 0,05$). Динамику значений всех показателей анализировали с помощью теста Фридмана. Статистически значимого изменения значений

Таблица 11 Гормональное исследование: уровни прогестерона и эстрадиола (до и после лечения)

Показатель	Количество	Среднее	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум	Процентили		
						25%	50%	75%
						Прогестерон_0	25	12,13
Прогестерон_1	25	9,55	13,24	,16	54,90	,75	3,38	14,85
Эстрадиол_0	25	6,09	18,50	,06	71,20	,20	,54	,75
Эстрадиол_1	25	,34	,34	,02	1,40	,11	,21	,54

Таблица 12 Динамика уровня СА-125 (Ед/мл) по визитам

Показатель	Среднее	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум	Процентили		
					25%	50%	75%
СА-125 (визит 2)	8,4	8,9	2,3	47,6	3,6	7,2	9,5
СА-125 (визит 4)	9,5	12,6	,7	63,5	2,6	6,1	11,6
СА-125 (визит 5)	5,7	5,0	1,6	22,9	2,3	4,4	8,3

Таблица 13 Динамика уровня РЭА (нг/мл) по визитам

Показатель	Среднее	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум	Процентили		
					25%	50%	75%
РЭА (визит 2)	1,3	,8	,2	3,8	,7	1,0	1,7
РЭА (визит 4)	1,8	2,2	,2	9,3	,6	1,0	2,5
РЭА (визит 5)	1,7	2,0	,5	10,5	,8	1,1	1,8

Таблица 14 Динамика уровня СА-199 (Ед/мл) по визитам

Показатель	Среднее	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум	Процентили		
					25%	50%	75%
СА-199 (визит 2)	10,0	9,1	1,4	31,4	3,6	6,2	13,7
СА-199 (визит 4)	10,1	12,1	,3	49,0	1,2	6,2	14,2
СА-199 (визит 5)	11,0	9,7	,7	35,7	2,0	7,8	19,5

всех 3 онкомаркеров отмечено не было (тест Фридмана, для СА-125 $p=0,123$; для РЭА $p=0,061$; для СА-199 $p=0,642$) (табл. 12–14).

Манипуляции с данными (преобразование, позволяющее нормализовать распределение значений признака, с последующим применением более мощного параметрического парного t -критерия Стьюдента) выявило снижение значений показателя этого онкомаркера в период с визита 2 по визит 5 ($p=0,037$).

Без морфометрической оценки, основываясь на критериях слабая – умеренная – выраженная экспрессия изученных биомаркеров пролиферации и продукции факторов роста, то есть по заключениям комплексного морфологического (гистологического и иммуноморфологического) исследования анализ показал, что после лечения наличие и активность очагов аденомио-

за изменились следующим образом:

1) очаги эндометриоза остались без изменений – 6 (26,1%) наблюдений; 2) активность очагов аденомиоза в разной степени уменьшилась – 13 (56,5%) наблюдений; 3) очаги эндометриоза матки перестали выявляться даже в достаточном информативном материале – 4 (17,4%) наблюдения. Таким образом, исходя из заключений комплексного морфологического (гистологического и иммуноморфологического) исследования положительный эффект терапии выявлен в 73,9%, а в остальных – наблюдается тенденция к снижению активности очагов аденомиоза.

Заключение

Препарат Эндоферин, применявшийся у 25 пациенток репродуктивного возраста тремя курсами по 10 внутримышечных инъекций, эффективен для лечения эндометриоза матки:

1) ликвидирован симптом скудных кровянистых выделений из половых путей – в 100% случаев;

2) исчезла гиперполименорея – в 8% случаев, снизилась – в 92% случаев;

3) исчезла альгодисменорея – в 36% случаев, снизилась – в 64% случаев;

4) при оценке степени тяжести заболевания выявлено исчезновение симптомов в 32% случаев и снижение – в 68% случаев;

5) при ультразвуковой диагностике органов малого таза в динамике аденомиоз не был выявлен в 12% случаев, положительная динамика отмечена в 88%;

6) гормональное исследование зарегистрировало статистически значимое снижение уровня эстрадиола при отсутствии статистически значимого изменения уровня прогестерона;

7) статистически значимого изменения значений всех трех онкомаркеров (СА-125, РЭА и СА-199) в динамике отмечено не было;

8) положительный эффект терапии выявлен в 73,9% случаев, в остальных случаях наблюдалась тенденция к снижению активности очагов эндометриоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация: Клинические рекомендации / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, И.А. Аполихина, В.Ф. Беженарь и др. – М., 2013.
2. Адамян Л.В., Куляков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: Руководство для врачей. – М., 2006. – 411 с.
3. Адамян Л.В., Андреева Е.Н. // Проблемы репродукции. – 2011. – №6. – С.66–77.
4. Ванин А.Ф., Зайратьянц О.В., Сереженков В.А. и др. // Проблемы репродукции. – 2009. – Т.15, №5. – С.52–58.
5. Кулаков В.И. Гинекология: Национальное руководство / В.И. Кулаков, И.Б. Манухин, Г.М. Савельева. – М., 2007. – 794 с.
6. Descamps P., Andreeva E., Leng J., Salehpour S., Chapron Ch. // J. of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders. – Vol.6, N1. – P.1–11.
7. Jia-Li Kang // Gynecol & Obstet. Investigation. – 2010. – Vol.69. – P.73–77.

Поступила 06.03.2017 г.

Статья размещена на сайте www.mednovosti.by (Архив МН) и может быть скопирована в формате Word.