

ЭНДОМЕТРИОЗ

Э.Ж. Сатуева, Х.М. Мурадова, В.В.Скворцов, докт мед. наук
Волгоградский государственный медицинский университет
E-mail: vskvortsov1@ya.ru

Представлены сведения об эндометриозе, этиология, эпидемиология и элементы лечения заболевания.

Ключевые слова: эндометриоз, эпидемиология, симптомы, лечение.

Эндометриоз – процесс, при котором за пределами полости матки происходит доброкачественное разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию. Трудности ведения больных эндометриозом связаны с чрезвычайно вариабельной клинической картиной и тяжестью течения заболевания, тактика зависит от возраста пациенток, формы/стадии заболевания, характера симптомов, репродуктивных задач, а также от рисков, побочных эффектов и экономической рентабельности лечения. В ряде случаев эндометриоз рассматривают как хроническое рецидивирующее заболевание, при котором больные подлежат постоянному вниманию и лечению.

Несмотря на большое число исследований, посвященных разным аспектам эндометриоза, до сих пор не выяснены многие вопросы его этиологии и патогенеза, особенности клинической картины в зависимости от локализации процесса и тяжести заболевания; отсутствуют данные о сравнительной информативности отдельных методов диагностики и выявления рецидивов, эффективности разных методов лечения и реабилитации.

В литературе обсуждается ряд теорий возникновения эндометриоза: нарушение эмбриогенеза; транслокация эндометрия из полости матки через маточные трубы на брюшину во время менструации или в ходе операций; диссеминация тканей эндометрия из полости матки по кровеносным и(или) лимфатическим сосудам; развитие эндометриоза в результате нарушений гормональной регуляции в системе гипоталамус – гипофиз – яичники – органы-мишени; снижение иммунитета. В последние годы достаточно изучены теории неблагоприятных факторов влияния окружающей среды на развитие заболевания и возможной роли наследственных факторов в его этиологии. Однако данных о наличии определенного гена, ответст-

венного за развитие эндометриоза, до сих пор не получено.

Высказано основанное на результатах морфологических и иммунологических исследований предположение, что эндометриоз матки, эндометриодные кисты яичников, ретроцервикальный эндометриоз и эндометриоз брюшины малого таза могут иметь разное происхождение, но остаются неясными роль и степень участия важнейших систем организма в патогенезе генитального эндометриоза определенных локализаций.

Опубликовано много работ, в которых представлена информативность разных методов исследования в диагностике эндометриодных поражений и при прогнозе рецидивов эндометриоза. Однако до последнего времени дискусируется диагностическая ценность каждого из них, особенно определение уровня онкомаркеров и иммунологических показателей.

По мнению большинства гинекологов, единственным радикальным методом лечения эндометриодных поражений является хирургический. В то же время некоторые исследователи до операции, а подавляющее большинство – после оперативного вмешательства применяют гормональную терапию (даназол, гестринон, гестагены, комбинированные оральные контрацептивы и аналоги гонадотропин-рилизинг гормона). Недостаточно изучено влияние тех или иных препаратов на общее состояние больных, психоэмоциональную сферу, иммунологический статус, соотношение уровней гонадотропных и половых гормонов, содержание онкоантигенов в крови. Не разработаны алгоритмы того или иного способа лечения в зависимости от индивидуальных особенностей больных, клинико-анатомической характеристики эндометриодных поражений, иммунологических и гормональных нарушений.

Терминология

Термин «эндометриоз» был введен Blair Bell. в 1892 г. Ph. Kopinckx в 1994 г. предложил обозначать термином «эндометриоз» только анатомический субстрат, а заболевание, связанное с этим субстратом и проявляющееся определенными симптомами, называть эндометриодной болезнью.

Эндометриоз традиционно подразделяют на генитальный и экстрагенитальный, а генитальный, в свою очередь, – на внутренний (эндометриоз тела матки) и наружный (эндометриоз шейки матки, влагалища, промежности, ретроцервикальной области, яичников, маточных труб, брюшины, прямокишечно-маточного углубления). В последние годы внутренний эндометриоз все чаще рассматривают как совершенно особое заболевание и обозначают термином «аденомиоз».

В последние 50 лет разработано более 10 классификаций эндометриоза, но, к сожалению, ни одна из них не признана универсальной.

Эпидемиология

Согласно последним данным, эндометриозом в мире болеют примерно 176 млн женщин в основном репродуктивного возраста (каждая 10-я). Первые проявления заболевания приходятся на тот период, когда женщины получают образование, делают карьеру, строят партнерские отношения или создают семью. Годы изнуряющей боли, бесплодия, спорадической, а иногда полной потери трудоспособности препятствуют раскрытию потенциала и полной реализации возможностей этих женщин в экономической, социальной сфере и в семье, что позволяет отнести эндометриоз к социально значимым заболеваниям.

Этиология

Эндометриоз может рассматриваться как хроническое гинекологическое заболевание, главными клиническими проявлениями которого являются персистирующая боль и бесплодие. Он представляет собой доброкачественное разрастание вне полости матки ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию. В ряде случаев после успешного хирургического удаления очага эндометриоза (яичника или брюшины) симптомы болезни самостоятельно (без дополнительного лечения) ликвидируются и наступает беременность в естественном цикле у женщин с бесплодием. Существуют 3 клинически различные формы заболевания: эндометриозные очаги на поверхности брюшины малого таза и яичников (перитонеальный эндометриоз); кисты яичников (эндометриомы); солидные образования сложной структуры, включающие в себя наряду с эндометриозной тканью жировую и мышечно-фиброзную (ректовагинальные эндометриозные узлы); каждая из 3 форм может обладать или не обладать тенденцией к инфильтративному росту.

Впервые клинический случай эндометриоза был описан К. Рокитанским почти 150 лет назад, однако до сегодняшнего времени механизмы этого многофакторного многокомпонентного заболевания во

многом неясны, что затрудняет поиск эффективных методов лечения. Суть *имплантационной теории*, которая имеет много сторонников, заключается в том, что жизнеспособные элементы эндометриозной ткани заносятся в другие органы и ткани при ретроградном продвижении менструальной крови (через маточные трубы, а также во время гинекологических операций) и приживаются на новом месте, образуя очаги эндометриоза. Кроме того, предполагают возможность метастазирования эндометриальных частиц лимфогенным и гематогенным путем с их последующей имплантацией. Однако эндометриоз диагностируют в препубертатном периоде, при врожденном отсутствии матки и в постменопаузе, что свидетельствует о более сложных механизмах этого загадочного заболевания. Согласно теории *целомической метаплазии*, появление эндометриоподобной ткани в эктопических очагах может быть обусловлено метаплазией мезотелия брюшины или плевры, эндотелия лимфатических сосудов, эпителия канальцев почек и ряда других тканей под воздействием гормональных и(или) воспалительных нарушений. При этом ведущую роль в патофизиологии эндометриоза могут играть интерлейкины и другие провоспалительные медиаторы, способствующие эктопическому имплантированию и последующему росту эндометриозных гетеротопий. Однако строго научных подтверждений метапластическая теория патогенеза эндометриоза не получила.

Согласно *эмбриональной теории*, источником образования эндометриозных гетеротопий могут быть элементы эмбрионального целомического эпителия, располагающиеся между зрелыми клетками мезотелия, из которых в эмбриональном периоде формируются половые органы, в том числе эндометрий. В пользу данной теории свидетельствует не только развитие эндометриоза у детей и подростков 11–12 лет, но и частое сочетание эндометриоза с пороками развития половых органов.

Патогенез

Ключевые патогенетические звенья эндометриоза тесно взаимосвязаны и включают в себя ретроградную менструацию, чрезмерную локальную продукцию эстрогенов, резистентность к прогестерону, воспаление и неоангиогенез, что не позволяет ингибировать патологический процесс на начальных стадиях и объясняет инфильтративный рост, инвазию в окружающие ткани с их последующей деструкцией и распространением поражений.

Гормональные рецепторы. Некоторые наследственные генетические типы эстрогеновых и прогестероновых рецепторов предрасполагают к развитию эндометриоза. В эндометриозной ткани уровни ядерных рецепторов к эстрогенам и прогестерону резко меняются по сравнению с тако-

выми в нормальном эндометрии. Существуют 2 типа эстрогеновых рецепторов – ЭР (ЭР- α и ЭР- β). Экспрессия ЭР- β в 142 раза выше в эндометриоидной ткани, чем в нормальном эндометрии, а концентрация ЭР- α только в 9 раз превышает таковую. В нормальном эндометрии уровень изоформ прогестероновых рецепторов – ПРА и ПРВ – прогрессивно повышается в течение пролиферативной фазы, достигая пика непосредственно перед овуляцией, а затем снижается после овуляции, что свидетельствует о том, что эстрадиол стимулирует их уровень. При эндометриозе в эутопическом эндометрии обнаруживают обе изоформы рецепторов к прогестерону. Локальная гиперэстрогения играет ключевую роль в развитии эндометриоза и сочетанных форм заболевания (например, с миомой матки), поскольку подавление синтеза эстрогенов под влиянием гонадотропин-рилизинг гормона, комбинированных оральных контрацептивов, прогестинов и ингибиторов ароматаз уменьшает клиническую симптоматику и агрессивность очагов.

Резистентность к прогестерону. Молекулярными маркерами влияния прогестерона являются повышение продукции эпителием гликоделина – гликопротеина, образующегося в секреторном эндометрии в лютеиновую фазу цикла, и стромального пролактина. Однако прогестерон индуцирует гораздо меньшее количество пролактина в стромальных клетках эндометриоидной ткани, чем в нормальном эндометрии, что также отражает развивающуюся резистентность к этому гормону при эндометриозе. Эндометриоидная ткань становится нечувствительной к антипролиферативным эффектам прогестерона вследствие преобладания «ингибиторной» изоформы ПРА и крайне низких уровней рецепторов к прогестерону в целом. Это приводит к повышению индуцированной E2 пролиферации эндометрия, усилению активности металлопротеиназ, секреции простагландинов и повышению сократительной активности матки, а также к снижению процессов децидуализации эндометрия, противовоспалительной активности и апоптоза.

Таким образом, при эндометриозе происходит нарушение баланса активности ферментов, участвующих в метаболизме эстрогенов и прогестерона, что приводит к усилению пролиферативных влияний локального эстрадиола и снижению концентрации прогестерона, играющего защитную роль.

Провоспалительные процессы

Воспаление, являющееся ключевой характеристикой эндометриоидной ткани, связано с чрезмерной продукцией простагландинов, металлопро-

теиназ, цитокинов, хемокинов и др. Образование этих провоспалительных белков и ассоциированных иммунных клеток в микроокружении эндометриоидных имплантов* существенно влияет на события, результатом которых являются инвазия эндометриоидной ткани в брюшину и дальнейшее прогрессирование заболевания. Повышение уровня цитокинов, характеризующих острую воспалительную реакцию, способствует прикреплению фрагментов эндометриоидной ткани к поверхности брюшины, а протеолитические мембранные металлопротеиназы способствуют дальнейшей имплантации этих клеток. При эндометриозе провоспалительные реакции тесно взаимосвязаны с антиапоптотическими, в результате чего эндометриальным клеткам удается «избежать» элиминации.

Неоангиогенез – ключевое звено в формировании и развитии различных форм эндометриоза, поскольку васкуляризация эндометриоидных имплантов является одним из наиболее важных факторов их инвазии в окружающую ткань. Перитонеальная жидкость у больных с эндометриозом содержит значительное количество разнообразных высокоактивных ангиогенных факторов, контролирующих процессы ангиогенеза: факторы роста фибробластов и гепатоцитов, трансформирующие факторы роста ТФР- α и ТФР- β , а также ингибиторы ангиогенеза (ангиостатин, эндостатин и тромбоспондин). Помимо ангиогенеза как такового, новые сосуды могут развиваться также из циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток, которые рекрутируются и инкорпорируются в места усиленной васкуляризации. Таким образом, у больных с эндометриозом воспалительные и иммунные ответы, ангиогенез и апоптоз изменены в сторону воспроизводства эндометриоидной ткани.

Техногенная революция последних десятилетий привела к появлению мегаполисов и нарушению естественных экологических связей с развитием у человека иммунопатологических состояний. Неблагоприятная экологическая обстановка, в том числе загрязнение окружающей среды вредными продуктами промышленного производства, вносит свой вклад и в возникновение эндометриоза, что подтверждает высокая заболеваемость им в США, Бельгии, Италии, Израиле по сравнению с развивающимися странами.

Клиника

Эндометриоз чаще всего диагностируют у женщин репродуктивного возраста (25–40 лет). Больные эндометриозом, как правило, имеют не-

*Частицы эндометриоидной ткани.

благоприятный преморбидный фон. Кроме того, у каждой 2-й женщины налицо нейропсихические и вегетососудистые нарушения. Эндометриоз нередко (в 34% случаев) сочетается с миомой матки и гиперпластическими процессами эндометрия.

Для больных аденомиозом (внутренний эндометриоз) характерны появление кровянистых выделений до и после менструации (скудные, темно-шоколадного цвета), большая продолжительность менструации и ее обильность (при III–IV стадии – вплоть до меноррагий) и как следствие – снижение уровня гемоглобина в крови и анемия.

Наиболее важные клинические симптомы эндометриоза – боль, связанная с менструальным циклом: тянущего характера внизу живота и в области поясницы в течение всего месяца, усиливающаяся накануне менструации, резко болезненные менструации (дисменорея); жалобы на диспареунию (боль при половом акте – у 26–70% больных генитальным эндометриозом); бесплодие (как первичное, так и вторичное) – в 46–50% случаев. В некоторой степени болевые симптомы могут зависеть от локализации поражений.

При локализации глубокого инфильтрирующего эндометриоза в области позадматочного пространства или крестцово-маточных связок больные отмечают резкую боль, иррадиирующую во влагалище, прямую кишку, промежность, бедра, усиливающуюся в положении сидя и при дефекации (дисхезия). Дизурия (болезненность при мочеиспускании) может иметь место при поражении эндометриозом мочевого тракта. На ранних стадиях заболевания такая боль возникает периодически, при эндометриозе III–IV стадии она, как правило, приобретает постоянный характер; кроме того, при поражении эндометриозом мочевого пузыря или прямой кишки возможно появление крови в стуле или моче.

Некоторые больные указывают на боль в середине менструального цикла, связанную с овуляцией, тазовые ишалгии, поясничную и предменструальную боль, которые постепенно приводят к нарушениям иннервации, воспалительным процессам в области тазовых нервных сплетений. Ишалгии, люмбаго, радикулиты очень характерны для этих больных. Нередко пациентка длительное время лечится от воспаления придатков матки, в то время как основной причиной боли является эндометриоз. У многих женщин перед менструацией появляются головная боль, нервозность, ухудшение настроения, снижение работоспособности и нарушение сна; она ждет и боится появления боли.

Одна из наиболее частых причин обращения больных эндометриозом за врачебной помощью – бесплодие. При отдельных вариантах эндомет-

риоза, характеризующихся серьезными нарушениями анатомических структур в области придатков матки, бесплодие является прямым следствием таких повреждений, как утолщение и перифокальное воспаление или окклюзия маточных труб, спаечная деформация фимбрий, полная изоляция яичников перивариальными спайками, повреждение тканей яичников эндометриозными кистами (снижение овариального резерва) и др. Во многих случаях эндометриоз и бесплодие развиваются параллельно вследствие одной или нескольких общих причин. При этом имеют значение: заболевания, сопутствующие эндометриозу (нарушения взаимоотношения уровней секреции гормонов – эстрадиола, прогестерона, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, пролактина и тестостерона) и приводящие к неполноценной овуляции и(или) функциональной неполноценности желтого тела, эндометрия; нарушения локального иммунитета; сочетанные гиперпластические процессы в эндометрии, молочных железах, щитовидной железе, кисты и миомы (в 35–70% случаев).

Диагностика

Тщательный анализ жалоб пациентки и традиционный гинекологический осмотр позволяют лишь предположить наличие эндометриоза; для подтверждения диагноза в большинстве случаев требуется углубленное обследование.

На начальном этапе бимануальное гинекологическое обследование остается одним из наиболее важных методов диагностики эндометриоза, поскольку позволяет выявить опухолевидное образование в области придатков матки, уплотнения в позадишеечной области и болезненность стенок малого таза. При эндометриозе влагалищной части шейки матки видны эндометриозные очаги разной величины и формы (от мелкоочечных до кистозных полостей диаметром 0,7–0,8 см, темно-красного цвета). Кольпоскопия позволяет диагностировать эндометриоз слизистой оболочки дистальной части канала шейки матки. При локализации эндометриоза в слизистой оболочке проксимальной части канала шейки матки может быть полезной цервикоскопия, произведенная с помощью фиброгистероскопа. При подозрении на вовлечение в патологический процесс кишечника, мочевого пузыря и параметрия целесообразно выполнить ректороманоскопию, колоноскопию, экскреторную урографию и(или) цистоскопию – по показаниям.

В крови и перитонеальной жидкости больных эндометриозом повышается концентрация онкоантител, в том числе СА-125, являющегося фак-

тором, специфичным для аденокарциномы яичника. Концентрация этого маркера в крови здоровых женщин – в среднем 8,3 Ед/мл, при эндометриозе – 27,2 Ед/мл, в 99% случаев не превышает 35 Ед/мл. Однако ценность определения этого маркера снижается при сопутствующих гнойно-воспалительных процессах. Содержание раково-эмбрионального антигена в сыворотке крови здоровых женщин составляет в среднем 1,3 нг/мл, в норме не должно быть >2,5 нг/мл. Уровень этого онкомаркера повышается при эндометриозе, раке шейки матки, эндометрия, яичников и вульвы. У больных эндометриозом средний уровень этого онкомаркера – 4,3 нг/мл.

Лечение

Задачи лечения эндометриоза:

- удаление очага эндометриоза;
- уменьшение интенсивности болей;
- лечение бесплодия;
- предотвращение прогрессирования;
- профилактика рецидивов заболевания, что уменьшает необходимость выполнения радикального оперативного вмешательства и позволяет сохранить репродуктивную функцию.

Учитывая хроническое течение эндометриоза, во многих случаях существует высокий риск возникновения рецидивов после хирургического лечения или отмены медикаментозной терапии, лечение должно быть запрограммировано на продолжительный срок.

Оперативное вмешательство – основной этап в лечении эндометриоза позволяет провести экцизию или уничтожить морфологический субстрат эндометриоза с помощью энергий разных видов (лазерная, электрическая, крио-, ультразвуковая, плазменная и др.), поэтому в случае полного удаления эндометриозидных кист яичников, очагов на брюшине малого таза, крестцово-маточных связках и кист других локализаций можно ограничиться этим. Однако в ходе оперативного вмешательства, особенно при распространенном эндометриозе, удаляют лишь видимые и доступные очаги, а микроскопические и атипично расположенные поражения могут остаться незамеченными и длительно персистировать. Необходимо строго соблюдать правила проведения оперативных вмешательств по поводу любых форм эндометриоза. Операцию следует выполнять на 5–12-й день менструального

цикла, в результате чего в 2 раза снижается риск развития рецидива.

Медикаментозное лечение. В связи с высокой частотой развития рецидивов и персистенции заболевания лечение эндометриоза является комплексным и проводят его с использованием разных медикаментозных средств:

- нестероидные противовоспалительные препараты (найз, лем, ибупрофен, диклофенак, кеторолак и др.);
- гормональная терапия (комбинированная терапия эстрогенами и прогестагенами, антигонадотропины, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, ингибиторы ароматазы).

Рекомендуемая литература

Бурлеев В.А., Лец Н.И. Роль брюшины в патогенезе наружно-генитального эндометриоза. Проблемы репродукции. 2001; 1: 24–30.

Кондриков Н.И. Концепция метапластического происхождения эндометриоза: современные аспекты. Акушерство и гинекология. 1999; 4: 10–3.

Кудрина Е.А., Ищенко А.И., Гадаева И.В., Шадыев А.Х., Коган Е.А. Молекулярно-биологические характеристики наружного генитального эндометриоза. Акушерство и гинекология. 2000; 6: 24–7.

Кузмичев Л.Н., Леонов Б.В., Смольникова В.Ю., Киндарова Л.Б., Беляева А.А. Эндометриоз: этиология и патогенез, проблема бесплодия и современные пути ее решения в программе экстракорпорального оплодотворения. Акушерство и гинекология. 2001; 2: 8–11.

Посисеева Л.В., Назарова А.О., Шарабанова И.Ю., Палкин А.Л., Назаров С.Б. Эндометриоз: клинко-экспериментальные сопоставления. Проблемы репродукции. 2001; 4: 27–31.

Порубова Я., Рябов Е., Куликова Т. Сочетание генитального эндометриоза и эндометриоза диафрагмы, осложненного рецидивирующим катамениальным пневмотораксом. Врач. 2016; 1: 51–2.

Стрижаков А., Давыдов А. Эндометриоз: спорное и нерешенное. Врач. 2006; 9: 5–8.

Филонова Л.В., Александрова Н.Н., Брусницина В.Ю., Чистякова Г.Н., Мазуров А.Д. Способ доклинической диагностики генитального эндометриоза. Рос. вест. акушера-гинеколога. 2003; 1: 69–72.

ENDOMETRIOSIS

E.Zh. Satueva, Kh.M. Muradova, V.V. Skvortsov, MD
Volgograd State Medical University

The paper gives information about endometriosis and presents its etiology, epidemiology, and treatment elements of the disease.

Key words: endometriosis, epidemiology, symptoms, treatment.