

ISSN 2304-9081

Учредители:
Уральское отделение РАН
Оренбургский научный центр УрО РАН

Бюллетень
Оренбургского научного центра
УрО РАН
(электронный журнал)



2014 * № 3

On-line версия журнала на сайте
<http://www.elmag.uran.ru>

© Коллектив авторов, 2014

УДК 618.14

А.М. Маржевская, С.В. Рищук, С.Н. Гусев, Н.А. Татарова

**РЕПРОДУКТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ЭНДОМЕТРИОЗОМ:
ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ**

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

Проведен анализ зарубежных и отечественных данных об этиологии и патогенезе эндометриоза, представлены его современные классификации. Рассмотрены клинические проявления и диагностические подходы при этом патологическом процессе. С учётом репродуктивных нарушений дана характеристика наиболее эффективных лечебных мероприятий.

Ключевые слова: эндометриоз, этиология и патогенез, репродуктивные нарушения, диагностические и лечебные подходы.

A.M. Marzhevskaya, S.V. Rishchuk, S.N. Gusev, N.A. Tatarova

**REPRODUCTIVE DISORDERS IN PATIENTS ENDOMETRIOSIS:
ETIOLOGY, PATHOGENESIS, THE POSSIBILITY OF CORRECTION**

North-Western State Medical University I.I. Mechnikov, St.-Petersburg, Russia

The analysis of foreign and domestic data on etiology and pathogenesis of endometriosis, presents its modern classification. Reviewed clinical symptoms and diagnostic approaches, while the pathological process. Taking into account the reproductive disorders, the characteristic of the most effective treatment measures.

Key words: endometriosis, etiology and pathogenesis, reproductive disorders, diagnostic and therapeutic approaches.

Репродуктивные нарушения у больных эндометриозом являются актуальной проблемой современной гинекологии и акушерства. По статистике, у 25-40% женщин, страдающих первичным или вторичным бесплодием, имеется эндометриоз [12, 19, 43, 48, 51, 91, 97, 100].

Хотя точная оценка на основании эпидемиологических исследований затруднена, установлено, что эндометриоз поражает до 5-10% женской популяции. Им страдают около 5,5 млн. женщин в США и около 16 млн. в Европе. Медико-социальная значимость заболевания обусловлена преимущественным поражением женщин репродуктивного возраста – наиболее часто диагноз устанавливают в возрасте от 25 до 34 лет. Однако эндометриоз всё чаще

встречается у подростков (верификация диагноза в 11-14 лет – до 6%). Если заболевание обнаружено в молодом возрасте, тогда есть основания для прогнозирования его тяжёлого течения в последующем. Эндометриоз выявляется у 50% женщин с дисменореей, в том числе у половины подростков, страдающих тяжелой дисменореей, и у 75% пациенток с хронической тазовой болью. По данным официальной статистики, показатель заболеваемости эндометриозом неуклонно растёт [23]. В России за период 1999-2009 гг. его прирост составил 72,9% (в 1999 г. – 218, а в 2009 г. – 377 на 100 000 женского населения) [17].

По данным Global Study of Women's Health (GSWH), проведенного по инициативе ВОЗ, у 65% женщин эндометриоз сопровождался болью, а у одной трети из них – бесплодием; об одном только бесплодии (без боли) сообщили 14% женщин с эндометриозом. Крайне важно, что женщины с эндометриозом отличались большей потерей производительности труда (на 38%, по сравнению с женщинами без эндометриоза). Это различие было, главным образом, связано с тяжелыми болевыми симптомами [87].

Общепринято определять эндометриоз как дисгормональное, иммунозависимое, генетически детерминированное заболевание, характеризующееся присутствием и разрастанием за пределами полости матки ткани, которая по своим морфофункциональным характеристикам напоминает эндометрий.

Существует мнение, что термином «эндометриоз» принято определять только наличие анатомического субстрата, а именно, наличие желез эндометрия и его стромы вне полости матки, тогда как комплекс патологических и компенсаторных изменений в пораженных органах и тканях и общих расстройств в системах организма в ответ на анатомические повреждения эндометриоидными гетеротопиями (функциональные нарушения гепатобилиарной системы, мочевыводящих путей, дисгормональных поражений молочных и щитовидных желез), следует обозначать как «эндометриоидная болезнь» [4].

Эндометриоз нередко сочетается с миомой матки, гиперпластическими процессами эндометрия и обструктивными пороками гениталий [59]. Часто больные эндометриозом имеют неблагоприятный преморбидный фон; каждая вторая женщина страдает нейропсихическими и вегетососудистыми нарушениями и имеют низкий порог болевой чувствительности.

Необходимо помнить, что частота встречаемости тяжелых форм эндо-

метриоидной болезни увеличивается с возрастом [71]. Имеются данные о возросшей частоте возникновения заболевания среди родственников больных по сравнению с общей популяцией. В среднем родственники женщин, страдающих эндометриозом, имеют в 7 раз более высокую заболеваемость в сравнении с родственниками группы контроля. Считается, что эндометриоз наследуется полигенно, как диабет или астма [122].

При гистологическом исследовании (рис. 1), эндометриоз можно охарактеризовать как доброкачественную пролиферацию эндометриоподобного железистого эпителия, который напоминает функционирующие железы, и цитогенной стромы. Соотношение стромального и железистого компонентов в очагах эндометриоза может варьировать [115].

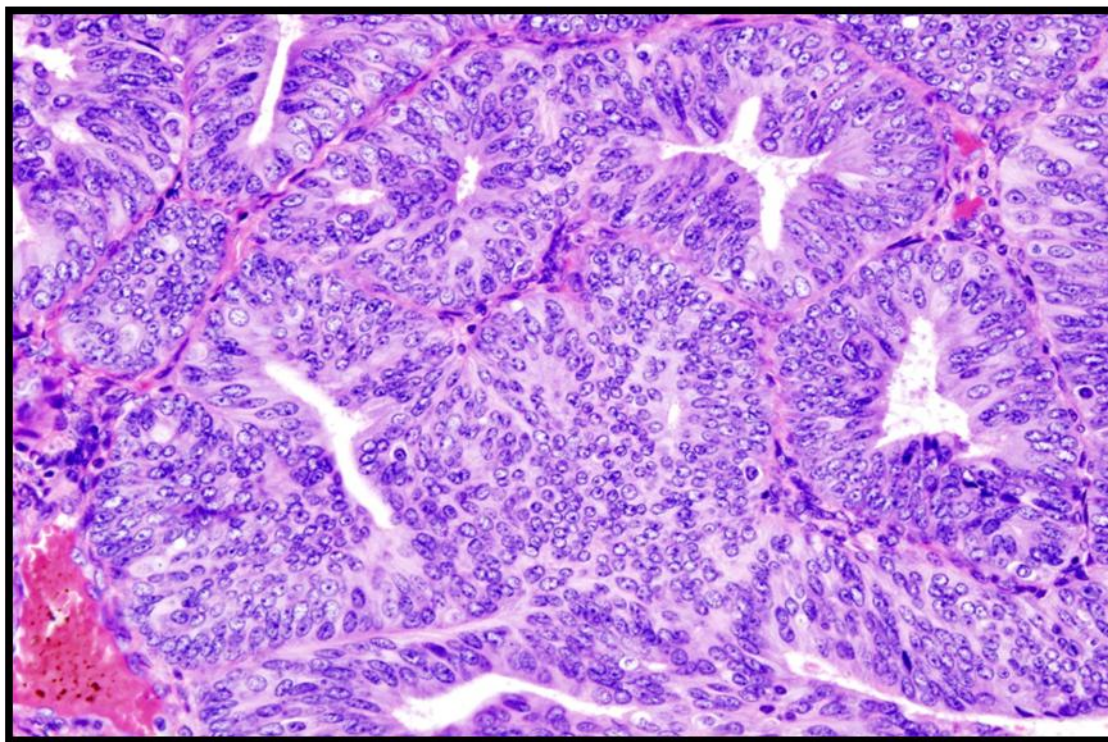


Рис. 1. Гистологическое строение эндометриоза.

Эндометриоз традиционно разделяют на наружный и внутренний. Наружный эндометриоз характеризуется локализацией эндометриоидных очагов за пределами матки. Его подразделяют на наружный генитальный, характеризующийся наличием поражений наружных половых органов, влагалища, влагалищной части шейки матки, яичников, маточных труб, брюшины малого таза, и наружный экстрагенитальный эндометриоз, когда происходит поражение различных органов, кроме половых. Внутренний эндометриоз, или аденомиоз, является заболеванием, при котором эндометриоидная ткань по-

ражает тело матки, перешеек и интерстициальные отделы маточных труб. Встречается диффузная, очаговая или узловая формы аденомиоза.

Наружный эндометриоз и аденомиоз в последнее годы рассматривают как два самостоятельных заболевания. Это связано с тем, что аденомиоз развивается из базального слоя эндометрия, тогда как наружный эндометриоз – продукт распространения клеток функционального слоя эндометрия за пределы их обычной локализации. Несомненно, особенности генеза требуют различной тактики ведения больных, страдающих этими заболеваниями. Среди всех форм эндометриоза, наибольший удельный вес, как причина женского бесплодия, занимает наружный генитальный эндометриоз [6].

Классификация. Считается, что термин «эндометриоз» был введен в научную литературу В. Bell (1892). Несколько ранее Н. Muller (1854) и К. фон Rokitansky (1860) дали морфологическую характеристику этого заболевания [10]. Однако повсеместное признание и распространение терминов «эндометриоз» и «аденомиоз» произошли только в 20-е годы XX века. Тогда же появились первые попытки классификации эндометриоза. Эндометриозу свойственна крайняя вариабельность распространения. При постановке диагноза и выборе метода лечения необходимо учитывать как его распространенность, так и локализацию, а также тяжесть клинических проявлений. Эти данные также нужны для оценки и сравнения различных методов лечения, рецидивов после лечения, наличия бесплодия или частоты наступления беременности. В связи с этим требуется полная, отвечающая необходимым требованиям, классификация. В течение последних 50 лет разработано более 10 классификаций эндометриоза, однако ни одна из них не признана универсальной, которая удовлетворяла бы всех специалистов.

Основная задача существующих на сегодняшний день классификаций, это разделение заболевания на стадии подробного унифицированного описания особенностей очагов поражения с целью объективного определения прогноза и выбора лечебной тактики [6].

Классификация эндометриоза по МКБ X пересмотра включает [28]:

N 80.0 Эндометриоз матки, аденомиоз

N 80.1 Эндометриоз яичников

N 80.2 Эндометриоз маточных труб

N 80.3 Эндометриоз тазовой брюшины

№ 80.4 Эндометриоз ректовагинальной перегородки и влагалища

№ 80.5 Эндометриоз кишечника

№ 80.6 Эндометриоз кожного рубца

№ 80.8 Другой эндометриоз

№ 80.9 Эндометриоз неуточненный № 80.

В Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН приняты клинические классификации эндометриоза тела матки, эндометриоидных кист яичников и ретроцервикального эндометриоза, позволяющие выделить 4 стадии распространения эндометриоидных гетеротопий.

Диффузная форма внутреннего эндометриоза (аденомиоза):

Стадия 1. Патологический процесс ограничен подслизистой оболочкой тела матки.

Стадия 2. Патологический процесс переходит на мышечные слои.

Стадия 3. Распространение патологического процесса на всю толщину мышечной стенки до ее серозного покрова.

Стадия 4. Вовлечение в патологический процесс, помимо матки, париетальной брюшины малого таза и соседних органов.

Аденомиоз может быть диффузным, очаговым или узловым и кистозным. Характерное отличие от миомы матки – отсутствие капсулы и четких границ.

Эндометриоидные кисты яичников (эндометриомы):

Стадия 1. Мелкие точечные эндометриоидные образования на поверхности яичников, брюшине прямокишечно-маточного пространства (без образования кистозных полостей).

Стадия 2. Эндометриоидная киста одного яичника, размером не более 5-6 см, с мелкими эндометриоидными включениями на брюшине малого таза. Незначительный спаечный процесс в области придатков матки без вовлечения яичника.

Стадия 3. Эндометриоидные кисты обоих яичников (различной величины: диаметр кисты одного яичника более 5-6 см и небольшая эндометриома другого). Эндометриоидные гетеротопии небольших размеров на серозном покрове матки, маточных трубах, на париетальной брюшине малого таза. Выраженный спаечный процесс в области придатков матки с частичным вовлечением кишечника.

Стадия 4. Двусторонние эндометриоидные кисты яичников больших размеров (более 6 см) с переходом патологического процесса на соседние органы: мочевого пузыря, прямую и сигмовидную кишку. Распространенный спаечный процесс. Считается, что, как правило, эндометриоидные кисты больших размеров не сопровождаются спаечным процессом.

Ретроцервикальная локализация эндометриоза [1]:

Стадия 1. Эндометриоидные очаги располагаются в пределах ректовагинальной клетчатки.

Стадия 2. Прорастание эндометриоидной ткани в шейку матки и стенку влагалища с образованием мелких кист.

Стадия 3. Распространение патологического процесса на крестцово-маточные связки и серозный покров прямой кишки.

Стадия 4. Вовлечение в патологический процесс слизистой оболочки прямой кишки, распространение процесса на брюшину прямокишечно-маточного пространства с образованием спаечного процесса в области придатков матки.

В настоящее время, одной из широко признанных в мировой практике стала, предложенная в 1979 г. Американским обществом фертильности (с 1995 г. - Американское общество по репродуктивной медицине) и пересмотренная в 1996 г., считается классификация наружного эндометриоза по степени распространения (rAFS). Данная классификация основана на подсчете общей площади и глубины эндометриоидных гетеротопий, выраженных в баллах (табл. 1).

Таблица 1. Классификация наружного эндометриоза по степени распространения

Стадия	Баллы
1 стадия (минимальная)	1-5
2 стадия (легкая)	6-15
3 стадия (умеренная)	16-40
4 стадия (тяжелая)	более 40

Классификация не лишена недостатков, главный из которых – частое несоответствие стадии распространения, определенной путем подсчета баллов, истинной тяжести заболевания, и отсутствие должной оценки инфильтративных форм (ретроцервикальный эндометриоз и др.). В связи с этим для

описания более тяжелых инвазивных форм заболевания в дополнение к rAFS хирургами-эндоскопистами был разработан новый инструмент – классификационная система ENZIAN [109]. Ввиду значительной сложности и частичного совпадения с rAFS, она была пересмотрена в 2010 г., стала более легкой в исполнении, однако пока не получила широкого распространения. Адаптация ENZIAN позволила бы снизить диагностирование глубокого инфильтративного эндометриоза на 36%.

Недавно был представлен также Индекс фертильности при эндометриозе (Endometriosis fertility index – EFI), позволяющий предсказать вероятность наступления беременности в естественном цикле у женщин с хирургически подтвержденным эндометриозом [30]. На последнем Всемирном конгрессе по эндометриозу в сентябре 2011 г. в Монпелье (Франция) H.R. Tinneberg (Германия) представил новую классификацию инфильтративного эндометриоза, согласно которой и аденомиоз относят к этой форме. В основе классификации лежит принцип распространения эндометриоза по плоскостям: ректовагинальное пространство и влагалище (компартмент А), плоскость крестцово-маточных связок и стенка таза (компартмент В), мышечный слой прямой и сигмовидной кишки (компартмент С), а также учитывается глубина поражения (до 1 см, от 1-3см, более 3 см) и сторона поражения (правая, левая). Эта классификация вызывает множество дискуссий. В настоящий момент Американская Ассоциация гинекологов-эндоскопистов (AAGL) разрабатывает систему классификации, которая будет сфокусирована в основном на характеристике боли [55].

Можно надеяться, что активно проводимые исследования в области визуализации, биомаркеров, гистологии и генома в скором времени предоставят полезную информацию для разработки новой классификационной системы с учетом новых данных в изучаемых областях.

Патогенез. Причины возникновения и механизм развития эндометриоза до настоящего времени до конца не ясны. Не вызывает сомнений, что эндометриоз – это эстроген-зависимое заболевание, так как клинически он проявляется себя в репродуктивном возрасте, и, наоборот, в период менопаузы признаки эндометриоза в большинстве случаев угасают. Известно, что женщины с «низким содержанием» эстрогенов (спортсменки, курящие) имеют более низкий риск заболеть. Кроме того считается, что у женщин, имеющих

II группу крови, риск развития эндометриоза повышен.

Факторами риска возникновения эндометриоза являются гиперэстрогения, раннее менархе, обильные и длительные менструации, нарушение оттока менструальной крови (пороки развития), неблагоприятная экология, ожирение, стресс, отсроченная первая беременность, короткий период лактации. Развитие эндометриоза как генетически обусловленной патологии – одна из ведущих концепций [59].

Существует три группы теорий возникновения эндометриоза, поиск доказательств которых продолжается и сегодня.

Метопластическая теория. Согласно этой теории некоторые ткани (мезотелий брюшины и плевры, эндотелий лимфатических сосудов, эпителий канальцев почек могут превращаться в эндометриоидную ткань), то есть эндометриоз способен развиваться вследствие метаплазии эмбриональной брюшины или целомического эпителия под влиянием гормональных нарушений, хронического воспаления или механической травмы.

Дизонтогенетическая теория полагает, что эндометриоидная ткань может развиваться из аномально расположенных эмбриональных зачатков. Часто эндометриоидное поражение сочетается с врожденными аномалиями полового аппарата (двурогая матка, добавочный рог матки и др.), мочевыделительной системы, желудочно-кишечного тракта.

Транспортные теории, имеющие на сегодняшний день наибольшее количество сторонников, так как объясняют возникновение эндометриоза любой локализации.

По мнению J.A. Sampson [103], наиболее вероятный механизм возникновения эндометриоза на перитонеальных поверхностях – имплантация эндометриальной ткани на брюшину при ретроградной менструации.

Возможна также диссеминация эндометриальных клеток гематогенным (или лимфогенным) путем, особенно при выполнении хирургических вмешательств на матке, с последующей имплантацией и развитием эндометриоза в абдоминальных и промежностных рубцах и таких богато снабжаемых кровью органов, как легкие и головной мозг [84].

Хорошо известно, что ретроградный заброс менструальной крови в брюшную полость – физиологический феномен, характерный для всех женщин. Экспериментально установлено, что менструальные выделения содер-

жат жизнеспособные клетки эндометрия, установлены высокий пролиферативный потенциал отторгшихся клеток стромы эндометрия и возможность их прикрепления к брюшине с последующей имплантацией.

Остается нерешённым важный вопрос – почему эндометриоз развивается далеко не у всех женщин? Поскольку ретроградный заброс менструальной крови, является физиологическим феноменом, возникновение эндометриоза, вероятно, может быть вызвано определенной генетической предрасположенностью в реакции иммунной системы, предрасполагающей к выживанию эндометриальной ткани менструального содержимого на брюшине [88].

У больных эндометриозом повышено количество макрофагов, которое не коррелирует со стадией протекающей болезни [89]. Повышенная активность этих макрофагов связана с увеличением секреции цитокинов IL1, IL6, IL8 и TNF α . По-видимому, у таких макрофагов нарушена способность к фагоцитозу, что приводит к уменьшению фагоцитоза клеток эндометрия [108].

Есть основания полагать, что ткань эндометрия, длительно находящаяся в несвойственных ей местах, может приобретать антигенные свойства, что способствует развитию в организме системной иммунной реакции, которая первоначально проявляется в запуске механизма синтеза IgE (как наиболее чувствительного к слабым антигенным раздражителям). В дальнейшем локально повышается концентрация антиген-специфического IgE, способного фиксироваться на поверхности базофилов и тучных клеток, вызывая сенсibilизацию к антигенам эндометрия. При взаимодействии с находящимися в брюшной полости клетками эндометрия, указанные клетки вступают в реакцию дегрануляции, сопровождающуюся выбросом большого количества тромбопластиновых протеаз, в результате чего происходит локальная активация тромбообразования. Образующиеся микротромбы в результате адгезии к антигенной ткани образуют вокруг нее «экран», препятствующий контакту антигенной структуры с факторами иммунной защиты, тем самым предохраняя от иммунного повреждения и способствуя росту эктопического эндометрия. Растущая ткань вызывает постоянное образование Ig, и описанный процесс повторяется вновь и вновь, способствуя созданию благоприятных условий для распространения эндометриоза [6].

Существуют работы, показывающие, что иммунный ответ против эктопического эндометрия сохраняется, но очень ограничен Установлено увели-

чение цитокинов IL6, IL8 и TNF α , а также уменьшение молекул ICAM-1 (Intercellular adhesion molecule-1 – молекула межклеточной адгезии-1) и рецепторов CD14 (рецептор для фагоцитоза бактерий или клеток после апоптоза) и HLA-DR (рецептор, необходимый для распознавания антигенов экстрацеллюлярного матрикса) [65].

В то же время функция апоптоза клеток эндометрия у больных эндометриозом находится в угнетенном состоянии, что может приводить к увеличению количества жизнеспособных регургитированных клеток [58].

Эндометрий женщин, страдающих эндометриозом, характеризуется снижением чувствительности к прогестерону, обусловленным генетически детерминированной неадекватной экспрессией некоторых матриксных металлопротеиназ, что, несомненно, способствует распространению и выживанию эндометриодных гетеротопий [90]. Кроме того для выживания эндометриодных имплантатов могут иметь значение факторы ангиогенеза, концентрация которых повышена в перитонеальной жидкости у женщин, страдающих эндометриозом, и коррелирует со стадией развития патологического процесса [57].

Репродуктивные нарушения у больных эндометриозом включают бесплодие и/или невынашивание беременности. Основными причинами репродуктивных нарушений у больных эндометриозом являются изменения нормальной анатомии матки, малого таза, маточных труб и яичников, гормональные нарушения, генетические особенности, иммунологические нарушения, хронический бессимптомный эндометрит, гематологические нарушения [27, 28]. Влияние названных факторов приводит к нарушениям созревания и оплодотворения яйцеклетки, транспортировки оплодотворенной яйцеклетки к месту имплантации, нарушениям имплантации и плацентации. Изучаются психоневрологические особенности больных эндометриозом [121].

У каждой больной индивидуальное сочетание патогенетических факторов формирует персональный комплекс причин репродуктивных нарушений. Хронический спаечный процесс находят у 70% больных наружным генитальным эндометриозом. У 40% больных с аденомиозом обнаруживают спайки в области ребер матки и позадиматочного пространства. Для эндометриоза характерно образование спаек между органами малого таза, которые могут уменьшать подвижность маточных труб. Вместе с тем помимо

фиброза в трубах могут образовываться нежные сращения, и возможна спаечная деформация фимбрий, в результате чего нарушается доступ овулировавшей яйцеклетки. Возможна также полная изоляция яичников перивариальными спайками [53].

Принято считать, что патогенез спаечного процесса при эндометриозе связан с реакцией брюшины на присутствие эндометриоидных гетеротопий как очагов, обладающих провоспалительной активностью (синтез провоспалительных цитокинов, локальная гиперплазия на фоне локальной гиперэстрогемии и ароматазной активности). Менструальноподобная реакция очагов в срок очередной менструации поддерживает хронический воспалительный процесс за счет раздражения брюшины протеолитическими ферментами и провоспалительными цитокинами, содержащимися в крови. Кроме того, даже присутствие самих сгустков крови как инородных тел может вызвать воспалительную реакцию брюшины [9]. Также определенное значение в формировании спаек отводят способности организма реагировать на повреждающие факторы, что сходно с развитием коллагеноза и подтверждается исследованиями по динамике образования аутоантител [8,13]. Также нельзя исключить определенную роль в образовании спаек нарушений иммунитета, обнаруженных у пациентов со спаечной болезнью. Так, исследован иммунный статус у 30 пациентов с различной тяжестью течения спаечной болезни в отдаленном послеоперационном периоде (от 3 до 8 лет), вне приступа спаечной кишечной непроходимости. Проведенное исследование показало, что течение спаечной болезни сопровождается отклонениями в системе клеточного и гуморального иммунитета. Зарегистрировано снижение уровня иммуноглобулинов классов G и A, Т-лимфоцитов, а также снижение фагоцитарной активности нейтрофилов [3]. Множественные спайки в проекции придатков матки, позадматочного и предпузырного пространства создают механические препятствия для оплодотворения овулировавшей яйцеклетки и продвижения ее по маточной трубе в сторону полости матки.

Проблема спайкообразования частично решается современными методами малоинвазивной хирургии. С этой целью применяют лапароскопические аппликации сетчатых противоспаечных барьерных средств (ПБС) на поврежденные участки брюшины, либо инстиляции жидких форм ПБС. Однако спаечный процесс наблюдается даже на фоне ранее введенного ПБС [14, 20].

«Золотым стандартом» хирургического лечения эндометриоза является лапароскопия, адгезиолизис и коагуляция доступных очагов эндометриоза. Кроме того во время операции может быть проведена хромотубация, то есть введение контраста через полость матки в маточные трубы. При непроходимости маточных труб их рекомендуют удалять [76].

Нарушение нормальной анатомии матки также может стать причиной репродуктивных нарушений у больных аденомиозом [7]. Узловая форма аденомиоза может деформировать полость матки, что создает механическое препятствие для имплантации эмбриона. Диагноз узловой формы аденомиоза может быть поставлен в ходе УЗИ. Обнаруживают ячеистые очаги в задней и/или передней стенках, а также в дне матки. Отечественная классификация степени тяжести аденомиоза учитывает изменение размеров матки и толщины ее передней и задней стенок.

Описаны многочисленные особенности гормонального фона у больных эндометриозом [119]. При этом уровни гормонов, обнаруживаемые в периферической крови и в локальном кровотоке, не всегда коррелируют между собой. Описан феномен «локальной гормонемии», согласно которого очаги эктопического эндометрия обладают повышенной ароматазной активностью, то есть способностью к локальной конверсии андрогенов в эстрогены. Локальный избыток эстрогенов стимулирует пролиферативную клеточную активность эктопического эндометрия, а также увеличивает локальный синтез провоспалительных цитокинов и факторов роста [44, 64]. Лечение ингибиторами ароматазы снижает локальную гиперэстрогению и способствует торможению пролиферации и провоспалительной активности эндометриоидных гетеротопий. Однако использование ингибиторов ароматазы ограничено большим спектром нежелательных явлений на фоне лечения.

Несмотря на многочисленные исследования, не обнаружено патогномичных для эндометриоза гормональных нарушений [4]. Такие сопутствующие состояния, как нарушение роста и созревания фолликулов, патологический выброс ЛГ, гиперпролактинемия, недостаточность лютеиновой фазы и синдром лютеинизированного фолликула не играют решающей роли в развитии бесплодия при эндометриозе, но могут осложнять его лечение. Во многих случаях женщины остаются фертильными, но процент фертильности снижается по мере прогрессирования заболевания [18]. Описывают часто

встречающиеся сниженные уровни прогестерона в лютеиновую фазу менструального цикла. В этих случаях относительный избыток эстрогенов может являться фактором, стимулирующим пролиферативную активность в очагах эндометриоза. Кроме того дефицит прогестерона способствует недостаточной секреторной трансформации эндометрия и затрудняет имплантацию эмбриона. Лютеинизация неовулировавшего фолликула также может быть одной из причин бесплодия у больных эндометриозом [41, 42, 117]. Преждевременное прекращение синтеза прогестерона может быть вызвано поздней имплантацией, когда при низких уровнях ХГЧ прекращается функционирование желтого тела, и беременность прерывается [34].

Обсуждается роль гормонов щитовидной железы в процессах пролиферации в органах репродуктивной системы. Известно, что манифестный гипотиреоз может сопровождаться развитием таких гинекологических заболеваний, как миома матки, мастопатия и эндометриоз. Нарушения функции щитовидной железы играют важную роль в развитии эндометриоза [2, 24]. Известно, что недостаток тиреоидных гормонов приводит к снижению метаболизма эстрогенов в тканях-мишенях [22, 26, 92]. Локальная гиперэстрогемия является одним из факторов пролиферации и стимуляции клеток эндометрия, расположенных как эутопически, так и эктопически [21, 86]. Кроме того тиреоидные гормоны непосредственно регулируют репродуктивную функцию [72]. Согласно многочисленным литературным данным гипотиреоз (как субклинический, так и манифестный) – значимый фактор женского бесплодия; распространённость его у инфертильных женщин колеблется от 2,5 до 38,3% [2, 11, 15, 93], хотя значительная часть территории России является зоной эндемичной по дефициту йода. При этом недостаточно изучены роль малосимптомного субклинического гипотиреоза в патогенезе названных заболеваний, а также частота и значимость субклинического гипотиреоза у больных эндометриозом, страдающих репродуктивными нарушениями. Около 70% женщин, страдающих бесплодием на фоне аденомиоза, имеют симптомы субклинического гипотиреоза.

Известно, что пролактин оказывает разностороннее влияние на процессы репродукции. Роль пролактина не ограничивается обеспечением лактации. Любая боль, особенно выраженная и хроническая, сопровождается компенсаторным повышением уровня пролактина. Гиперпролактинемия активизи-

рует процессы торможения в ЦНС и сопровождается развитием седативного и анальгезирующего эффектов. При этом избыток пролактина может оказывать прямое ингибирующее влияние на процессы овуляции и имплантации эмбриона при болевом синдроме на фоне эндометриоза.

Широко обсуждается роль иммунологических нарушений у больных эндометриозом и их значение в развитии репродуктивных нарушений. Известно, что иммунологические свойства перитонеальной жидкости у больных эндометриозом женщин отличаются от здоровых. Описаны повышение количества макрофагов при снижении их функциональной активности, увеличение Т-супрессоров и усиление экспрессии провоспалительных цитокинов 1β , фактора некроза опухоли α (tumor necrosis factor alpha – TNF- α), VEGF (vascular endothelial growth factor – эндотелиальный фактор роста сосудов) и NGF (nerve growth factor – фактор роста нервов). Эти иммунные сдвиги увеличивают пролиферативную активность, формируют благоприятные условия для неоангиогенеза и иннервации очагов эндометриоза и могут создать негативные условия для оплодотворения яйцеклетки. Известно, что внесение перитонеальной жидкости больных наружным генитальным эндометриозом в среду, содержащую зрелые яйцеклетки и сперматозоиды, снижает частоту оплодотворения и темпы развития оплодотворенных яйцеклеток. При изучении особенностей децидуализации больших стромальных клеток (БСК) эндометрия *in vitro* оценивали морфологическую структуру клеток и уровни пролактина и ILGF (insulin-like growth factor – инсулиноподобный фактор роста). Обнаружено, что БСК здоровых женщин децидуализируются морфологически и биохимически нормально. БСК, полученные от больных эндометриозом, при морфологически нормальной децидуализации секретируют меньше пролактина и ILGF, что может оказывать неблагоприятное влияние на качество имплантации [83].

Имплантация у человека является сложным, многокомпонентным и не до конца изученным процессом. Имплантацию условно подразделяют на фазы обмена информацией между бластоцистой и эндометрием, адгезии, инвазии и непосредственно имплантации. Необходимыми условиями для успешной имплантации считают секреторную трансформацию и физиологический отек эндометрия, достаточную секрецию олигосахаридов железами, развитие пиноподий [38]. Эти процессы регулируются физиологическими уровнями

17 β -эстрадиола и прогестерона. Кроме гормонов физиологическими регуляторами считаются пептидные гормоны, молекулы адгезии, факторы роста (LIF - фактор, ингибирующий лейкозные клетки и ILGF) и цитокины. При обычном 28-дневном менструальном цикле имплантация происходит на 20-24 дни цикла. У здоровых женщин обмен молекулярной информацией начинается с контакта микротрубочек апикальной поверхности синцитиотрофобласта с пиноподиями слизистой матки, чаще ее задней стенки. Описаны взаимодействия эпидермального фактора роста (EGF)-лигандов с рецепторами EGF и гепарин-сульфат протеогликанами, экспрессируемыми на поверхности эмбриона [32, 47, 104].

Для успешного завершения фазы обмена информацией значимы физиологические уровни экспрессии циклооксигеназ (COX) – ферментов, способствующих конверсии арахидоновой кислоты в простагландин H₂. Обе изоформы (COX-1 и COX-2) экспрессируются в эндометрии преимущественно в лютеиновую фазу цикла. Экспрессия COX-1 снижается в ответ на повышение уровней прогестерона и 17 β -эстрадиола. Продукция COX-2 не регулируется стероидными гормонами и ее экспрессия повышена в месте имплантации, и, возможно, регулируется интерлейкином 1. Считают, что достаточная экспрессия COX-2 определяет готовность бластоцисты к имплантации [67, 68]. У больных эндометриозом активность COX-2 повышена, что может ухудшать результаты имплантации [116]. На этапе адгезии обсуждается значимость ламинина. Фаза инвазии сопровождается повышением продукции и активацией MMP(матриксная металлопротеиназа)-9 в клетках цитотрофобласта. Ограничивают глубину инвазии тканевые ингибиторы металлопротеиназ, а также катепсины В и L, присутствующие в децидуальной оболочке [56, 69, 96]. Молекулярные механизмы дифференцировки и регуляции инвазии трофобласта изучены недостаточно. Обсуждаются функции LIF, интерлейкина-1, инсулиноподобных факторов роста I и II, колониестимулирующего фактора 1, и трансформирующих факторов роста α и β , VEGF, экспрессируемого децидуальной оболочкой и т.д. [29, 73, 74, 105, 110]. Также обсуждают вклад различных физиологических регуляторов. Например, влияние напряжения кислорода в периферической крови на различные аспекты функционирования трофобласта, включая экспрессию интегринов α и β [60, 106]. Недостаток прогестерона или дефекты его рецепции, избыточная экспрессия COX-

2 могут сопровождаться избытком провоспалительных цитокинов в крови и эндометрии [94]. Возможно, эти механизмы принимают участие в патогенезе бесплодия у больных эндометриозом.

Среди иммунологических факторов, играющих важную роль в развитии ранней беременности, обсуждают экспрессию HLA-G и его рецепторов, присутствующих на макрофагах и субпопуляции натуральных киллеров (ЕК-клеток) [54, 75]. Субпопуляция ЕК при физиологической беременности не превышает 10-15% [77] и характеризуется низкой цитотоксической активностью [66]. У больных эндометриозом количество и функциональная активность ЕК повышены [50], что также может создавать препятствия для успешной беременности.

Дискутируется роль аутоиммунитета у женщин, страдающих эндометриозом и бесплодием. В течение 80-х годов исследователи сосредоточились на изучении причин потери плода у женщин с антифосфолипидными антителами; был охарактеризован антифофолипидный синдром [61]. Потом появилась серия сообщений о потере плода у женщин с повышенными уровнями кардиолипидных антител [85]. Затем увеличилось внимание к другим видам аутоантител как возможной причины выкидышей. Обнаружена связь между повторными выкидышами и наличием специфических аутоантител или *patterns*-аутоантител. В настоящее время обсуждается значение янтядерных и антитиреоидных АТ [52]. Установлено, что антитела к фосфатидилэтаноламину, аннексину V и дефицит XII фактора встречаются чаще при повторных выкидышах, чем наличие антитела к кардиолипину [5, 79]. Данные о том, насколько часто аутоиммунные процессы отмечены у больных эндометриозом, и каков их вклад в репродуктивные нарушения у женщин, в доступной литературе мы не обнаружили.

Активно обсуждаются особенности антиоксидантной защиты у больных эндометриозом. Реактивные формы кислорода перегружают систему антиоксидантной защиты, что логично вытекает из хронической воспалительной природы заболевания. В результате этого развивающийся оксидативный стресс вносит свой вклад в развитие бесплодия, оказывая влияние на половые клетки и их взаимодействие [111].

Клиника и диагностика. Достоверный диагноз эндометриоза можно поставить только во время хирургического вмешательства.

Основу диагностики эндометриоза у женщин с бесплодием составляет циклический характер клинических проявлений, среди которых ведущее место занимает болевой синдром. Боль может беспокоить даже на ранних стадиях заболевания, при наличии всего нескольких разрозненных очагов. Отчасти возникновение болевого синдрома можно объяснить повышением содержания простагландинов, обнаруживаемых у таких пациентов. По мнению большинства исследователей, наличия взаимосвязи между тяжестью поражения и выраженностью болевого синдрома при наружном генитальном эндометриозе может не наблюдаться [118].

К типичным симптомам эндометриоза относятся также дисменорея, нециклические тазовые боли, диспареуния и дисхезия. Как правило, у большинства пациенток при физикальном исследовании обнаруживают лишь неспецифические симптомы. Физикальное исследование, проведенное во время менструации, обладает большей чувствительностью в выявлении тазового эндометриоза [6].

Проведенные в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН исследования позволили выделить наиболее часто встречаемые признаки, характеризующие наружный генитальный эндометриоз у женщин с бесплодием: 1) возникновение болевого синдрома с периода менархе (83%); 2) усиление болей с течением времени (99%); 3) первичное бесплодие (71,3%); 4) отсутствие эффекта бесплодия от противовоспалительного лечения (69,5%).

Математическая обработка полученных результатов позволила вычислить статистическую вероятность формирования эндометриоза у женщин при наличии отдельных наиболее важных клинических признаков. При наличии только одного из перечисленных признаков вероятность эндометриоза следующая:

- отсутствие эффекта от противовоспалительной терапии свидетельствуют о наличии наружного генитального эндометриоз в 70% случаев;
- первичное бесплодие – в 70% случаев;
- начало болевого синдрома с возраста менархе – в 83,3% случаев;
- прогрессирующее усиление болей с течением времени – в 91,3% случаев.

Сочетание нескольких выше указанных признаков повышает вероят-

ность эндометриоза:

- комбинация двух признаков – 85-97%;
- комбинация трех признаков – 92-97,7%;
- комбинация четырех признаков – 98%.

Таким образом, комплекс клинико-анамнестических данных (начало болевого синдрома с возрастом менархе, прогрессирующее усиление болей с течением времени, первичное бесплодие, отсутствие эффекта от противовоспалительной терапии) позволяет заподозрить наружный генитальный эндометриоз у женщин с бесплодием уже на этапе раннего амбулаторного обследования [6].

При осмотре в зеркалах можно заподозрить эндометриоз шейки матки по характерным «глазкам» синюшного цвета различной величины (рис. 2), особенно заметным во вторую фазу цикла, на ее влагалищной части. Часто фокусы эндометриоза имеют вид «наботовой кисты», рельефно выступающей над поверхностью шейки матки. Отличительной особенностью первичного эндометриоза шейки матки является поверхностное расположение очагов не только на влагалищной части, но и в дистальном отделе слизистой цервикального канала.

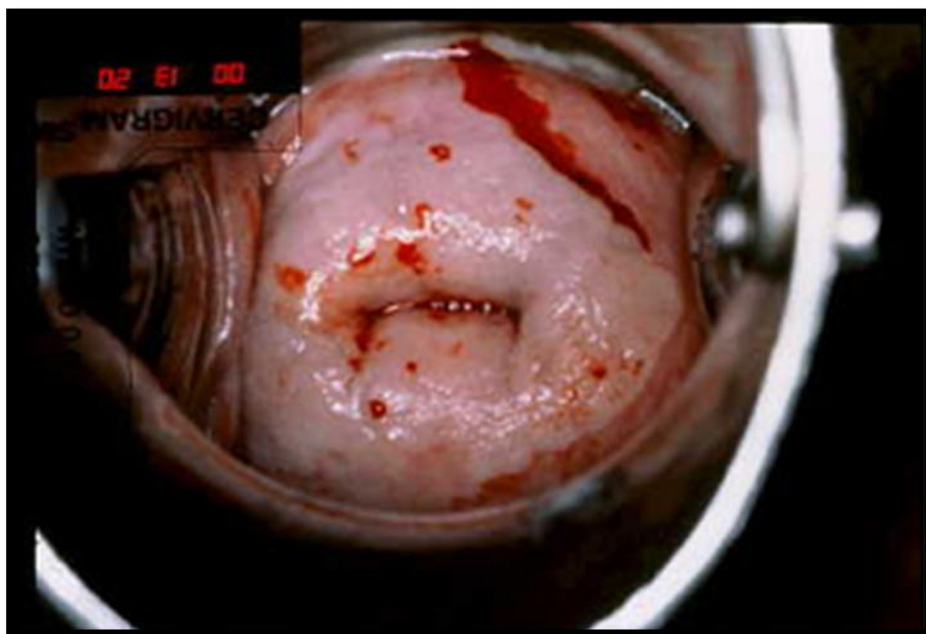


Рис. 2. Эндометриоз шейки матки.

При аденомиозе, особенно во вторую фазу цикла, можно выявить диффузно увеличенное, ограниченное в подвижности и часто отклоненное к кре-

стцу (вследствие спаечного процесса) тело матки. При пальпации часто матка мягковатой консистенции, что вместе с её увеличением перед менструацией дает основание врачу поставить ошибочный диагноз беременности малого срока. При эндометриозе яичников, как правило, в придатках матки можно выявить опухолевидные, чувствительные при пальпации образования, расположенные с одной или двух сторон, которые располагаются близко от матки и позади ее, ограниченные в подвижности, туго эластичной консистенции, но очень часто имеющие нечеткие контуры. При последующих вагинальных исследованиях, в зависимости от фазы менструального цикла, «образования» могут изменять свою форму и консистенцию. При ретроцервикальном эндометриозе (позади шейки матки), в том числе при ректовагинальном исследовании, пальпаторно может определяться некая «тяжистость», которая доставляет женщинам неприятные ощущения. В случае прорастания стенки влагалища ее слизистая оболочка над образованием неподвижна, так как деформирована рубцами. Пальпация стенок малого таза, включая обычно напряженные и уплотненные крестцово-маточные связки (при распространенном процессе), у большинства женщин бывает болезненной. Таким образом, данные влагалищного исследования не могут служить надежным критерием для постановки диагноза эндометриоза [4].

На сегодняшний день не существует высокочувствительных специфических лабораторных тестов для диагностики эндометриоза. По мере прогрессирования заболевания может повышаться величина СА125, но она обычно нормальная на ранних стадиях заболевания. Анализ маркера специфичен в 24-94% и чувствителен в 83-93% [37].

Из неинвазивных инструментальных методов диагностики наиболее общедоступным и надежным методом при обследовании пациентов с бесплодием является УЗИ с помощью влагалищного датчика с частотой 7,5 МГц.

Эхография позволяет диагностировать ретроцервикальный эндометриоз, согласно мнению некоторых авторов, с точностью до 96%. Наиболее характерными эхографическими признаками ретроцервикального эндометриоза могут быть: 1) расположенное позади от шейки матки или перешейка образование; 2) пониженная эхогенность образования; 3) неоднородность внутренней структуры; 4) неровные и нечеткие контуры; 5) болезненность при исследовании влагалищным датчиком в зоне локализации ретро цервикального

эндометриоза.

К характерным ультразвуковым признакам аденомиоза (в том числе и узловой формы) относятся (рис. 3): 1) увеличение переднезаднего размера матки; 2) неравномерность и «зазубренность» базального слоя эндометрия; 3) округлость формы тела матки (при величине матки свыше 5 недель беременности); 4) ассиметричное утолщение одной из стенок матки (чаще задней); 5) наличие в эндометрии зоны повышенной эхогенности, занимающей более половины стенки матки; 6) обнаружение округлых анэхогенных включений в зоне повышенной эхогенности (диаметром 2-6мм); 7) обнаружение жидкостных кистозных полостей (диаметром 6-33 мм), содержащих мелкодисперсную взвесь в области повышенной эхогенности; 8) повышение эхогенности возле переднего контура образования и понижение возле дальнего.

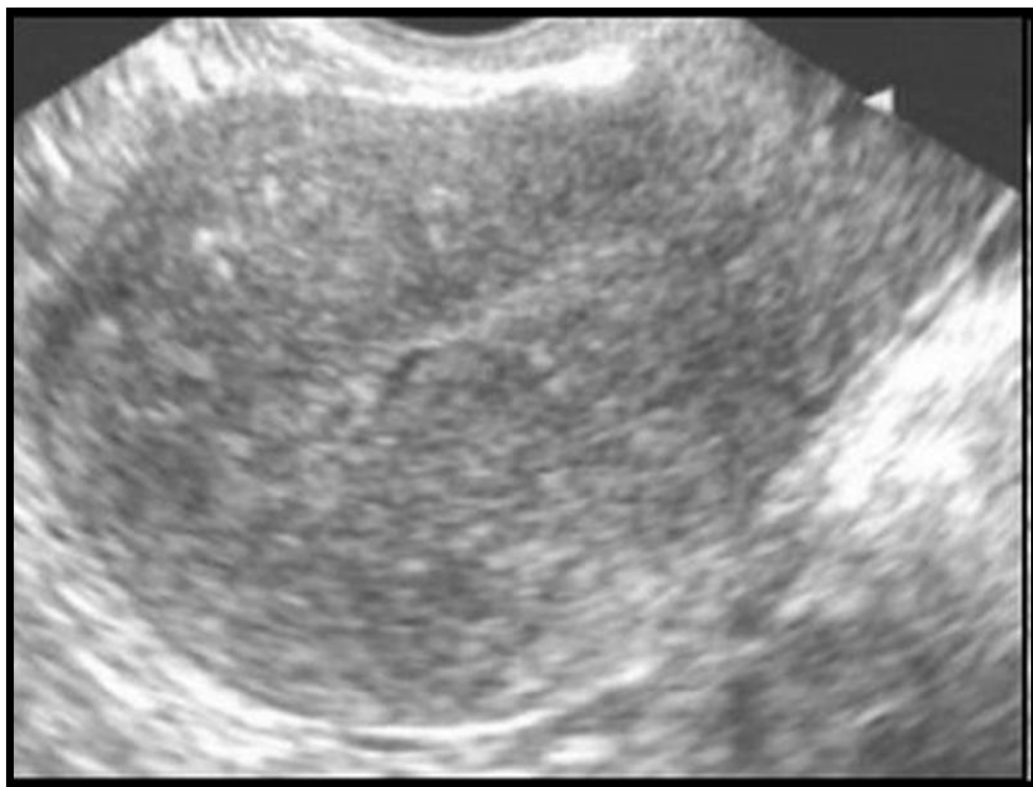


Рис. 3. Ультрасонография при аденомиозе.

Диагностика эндометриoidных кист яичников (рис. 4) может быть осуществлена с точностью до 94% [6]. Метод позволяет точно определять размеры, форму и локализацию кист, а также опухолевидные образования, не поддающиеся пальпаторному исследованию. Наиболее надежные эхографические признаки эндометриoidной кисты следующие: 1) относительно небольшие размеры кисты (диаметр в основном не превышает 7 см) и округлая

форма; 2) расположение сзади и сбоку от матки; 3) обнаружение вблизи кист небольших размеров ткани «неизмененного» яичника; 4) наличие средней и повышенной эхогенности не смещаемой мелкодисперсной взвеси; 5) двойной контур образования; 6) утолщенная эхо-плотная капсула кисты.

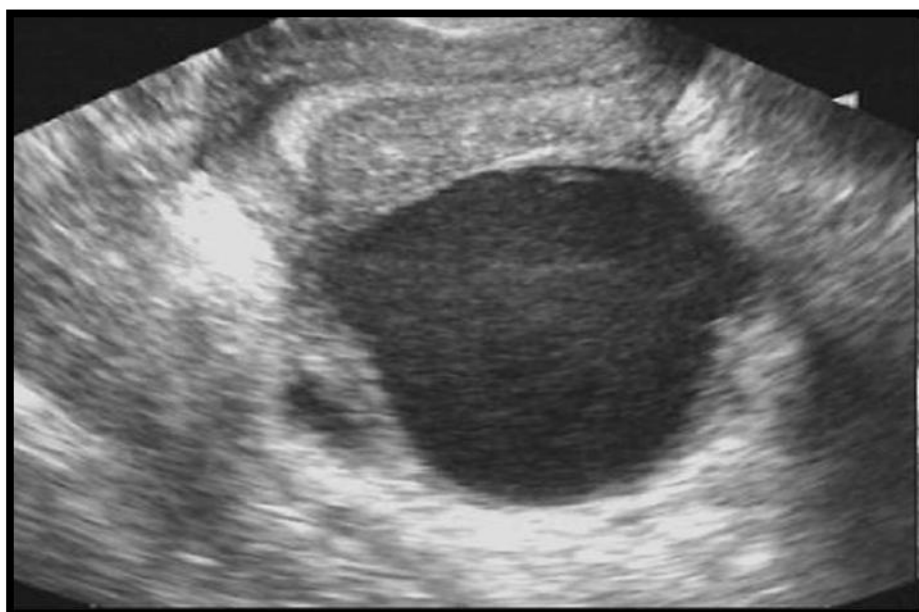
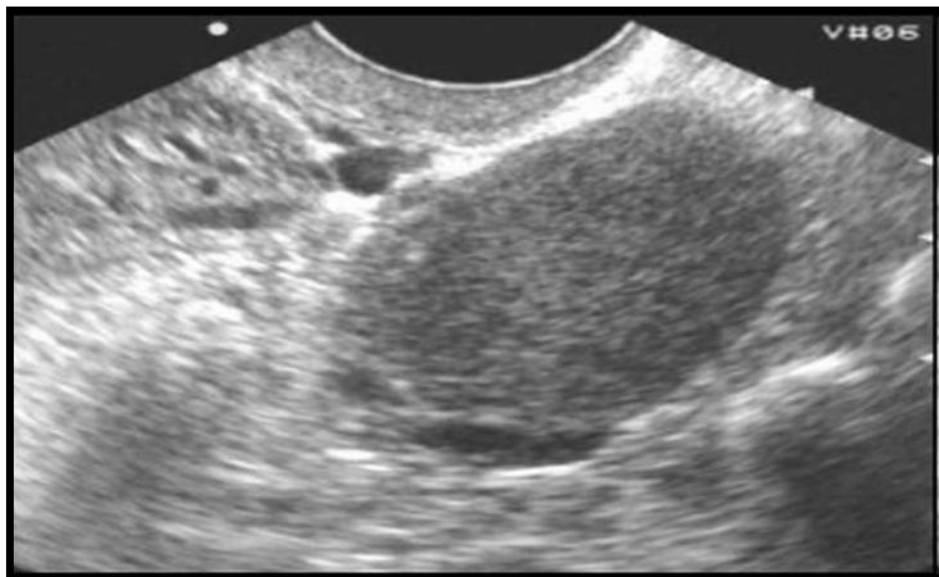


Рис. 4. Эхографические признаки эндометриоидных кист яичников.

Таким образом, эхография, особенно при использовании современной высокоинформативной аппаратуры, может быть достаточно информативным методом в диагностике генитального эндометриоза, в том числе при локализации очагов эндометриоза в яичниках. Однако при экстраовариальном поражении этого сказать нельзя. В таких случаях первостепенное значение пре-

обретают другие методы визуализации, в частности КТ и МРТ, которые превосходят УЗИ по своей информативности. Они могут также помочь в диагностике глубоко инфильтрирующих очагов с атипичной локализацией.

Наиболее точным методом диагностики эндометриоза сегодня является лапароскопия. Прогностическая ценность положительного результата лапароскопической визуализации эндометриоза составляет приблизительно 50%. Точность визуальной диагностики классических очагов (красных или черных) составляет 90-100% [82]. В некотором смысле лапароскопия является завершающим методом диагностики эндометриоза, так как в подавляющем большинстве случаев предполагает и гистологическое подтверждение диагноза. При правильном заборе ткани диагноз эндометриоза подтверждается в 96% случаев. Оправдана также повторная лапароскопия, особенно при сочетании эндометриоза с бесплодием. В большинстве случаев эндометриоидные гетеротопии локализуются в области крестцово-маточных связок (рис. 5), задних листков широких связок матки, на брюшине позади маточного пространства, яичниках.

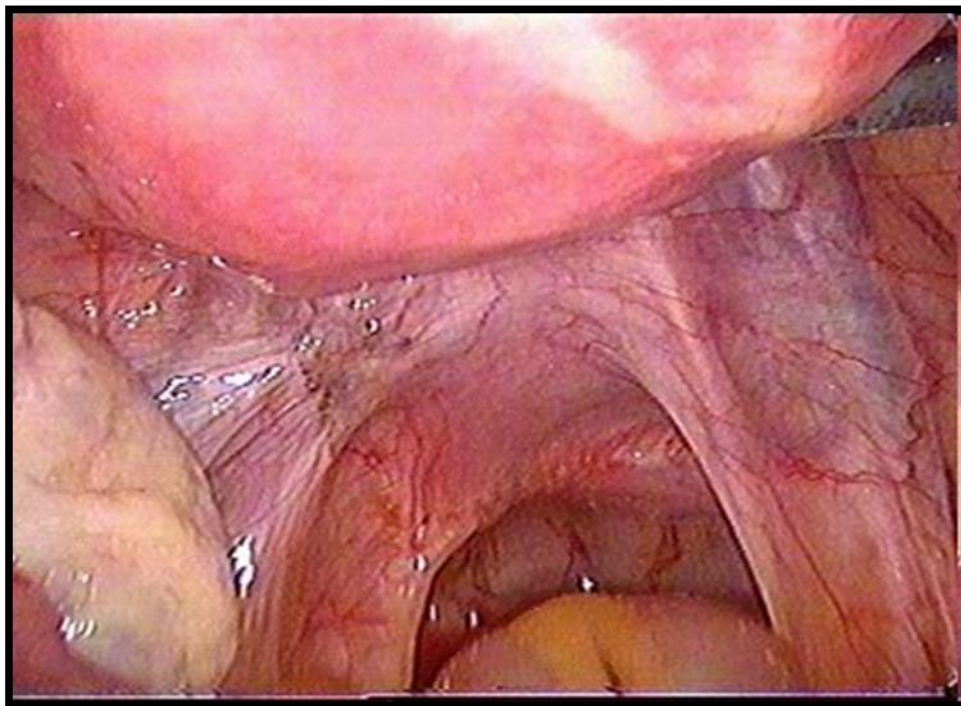


Рис. 5. Локализация эндометриоза на крестцово-маточных связках.

Наиболее редко очаги эндометриоза возникают на круглых связках матки и маточных трубах [6].

Особенности эндометриоидных гетеротопий. Динамику эволюции эндометриоидных гетеротопий можно представить как цепь определенных

событий (рис. 6).

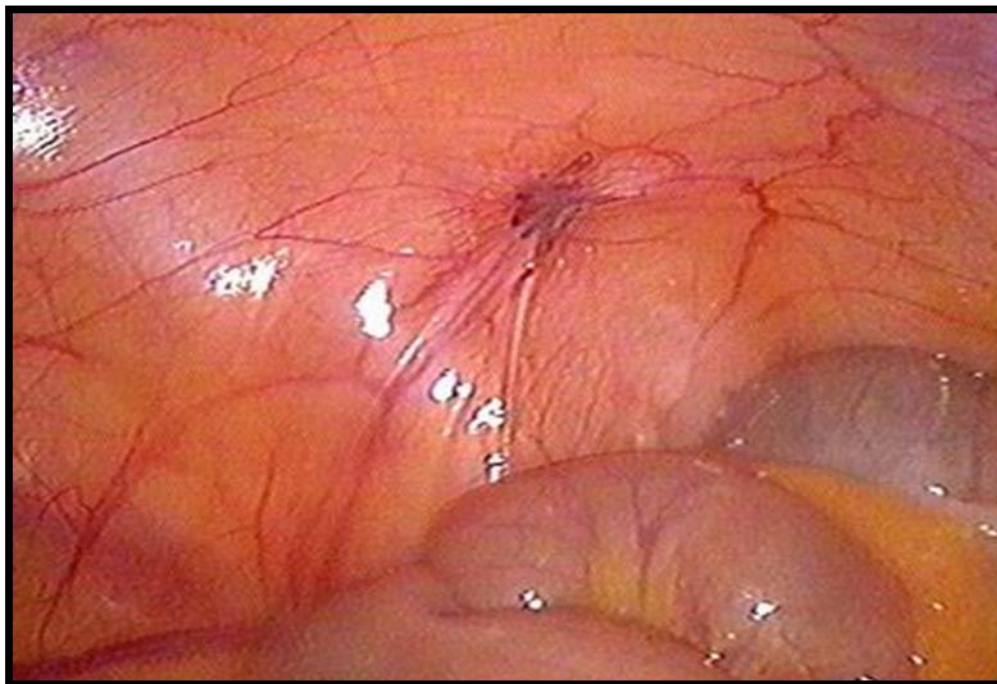


Рис. 6. Эндометриоидная гетеротопия на брюшине.

На начальных стадиях заболевания брюшина покрыта мелкоточечными петехиями. В дальнейшем менструальноподобная реакция в имплантатах с кровоизлияниями приводит к воспалительной реакции в окружающих тканях с образованием фиброзной ткани и развитием спаечного процесса. Очаги эндометриоза приобретают черный или синюшно-багровый оттенок. При прогрессировании воспалительной реакции происходит облитерация и деваскуляризация имплантатов, приобретающих жёлто-коричневый цвет, а затем – замена их белесоватыми бляшками. Вокруг гетеротопий появляются белесоватые звездчатые рубцы.

Необходимо отметить, что эндометриоидные гетеротопии не имеют окружающей их соединительно-тканной капсулы, они могут «метастазировать» контактным, лимфогенным и/или гематогенным путями, а также способны к инфильтрации в подлежащие ткани. Для них также характерна обильная васкуляризация и выраженный спаечный процесс, возникающий за счет реактивного воспаления, вызванного имплантацией эндометриоидных клеток и периодическими менструальноподобными кровоизлияниями в патологических имплантатах [4].

Типичные очаги эндометриоза при лапароскопии выглядят как округлые или неправильной формы образования черного или темно-коричневого

цвета, окруженные белесоватого цвета звездчатыми рубцами. Коричнево-черный цвет обусловлен отложениями гемосидерина в макрофагах и после повторных кровоизлияний.

У более молодых пациенток выявляют более метаболически активные очаги красного цвета, которые в дальнейшем становятся белыми, а затем чернеют в результате накопления гемосидерина (рис. 7). Вполне понятно, что очаги белого и черного цвета выявляют у пациенток более старшего возраста [98].

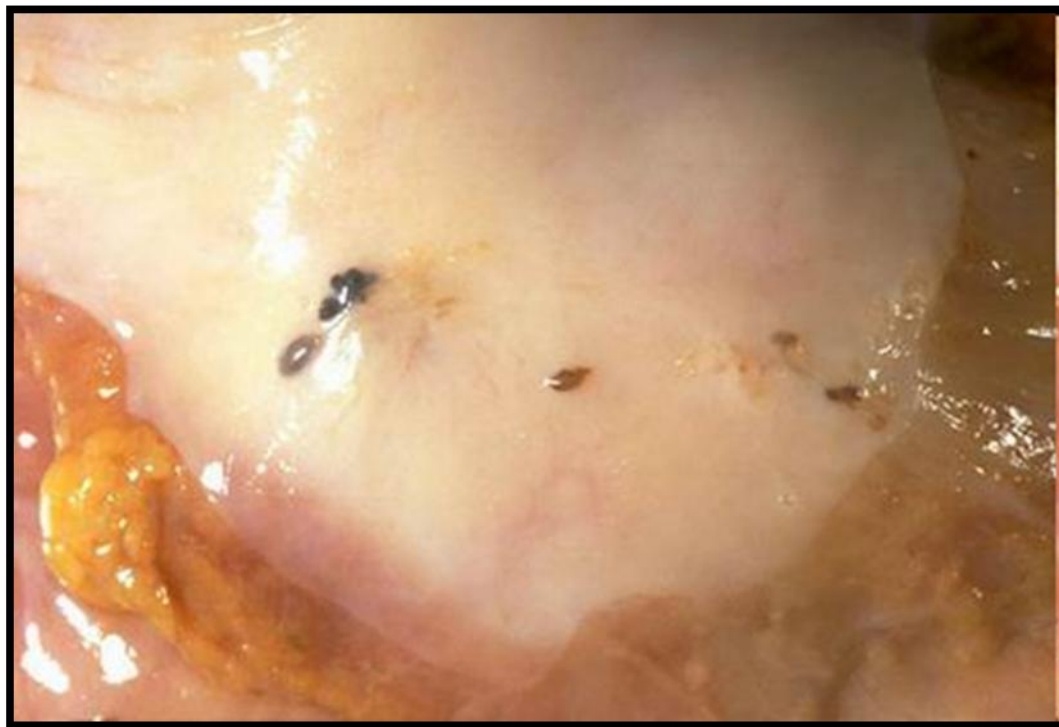


Рис. 7. Эндометриоидные гетеротопии на поверхности матки.

Нетипичные эндометриоидные очаги могут выглядеть как: 1) непрозрачные образования белесоватого цвета, часто имеющие вид рубчиков или пятен, утолщенных и приподнятых; 2) участки гиперваскуляции брюшины, петехиальные высыпания на брюшине; 3) нарушения брюшного покрова округлой формы, расположенные на крестцово-маточных или широких связках матки; 4) поражения на брюшине в виде «пламени» красного цвета или красных везикул, чаще расположенных на крестцово-маточных связках; желто-коричневые пятна; 5) возможны, расположенные на поверхности брюшины, железистые выбухания, напоминающие эндометрий; 6) спайки и сращения между яичниками и брюшиной яичниковой ямки, значительно отличающиеся по виду от спаек, возникающих после перенесенного сальпингооофорита.

Лапароскопия позволяет уже при первичном осмотре в 96% случаев диагностировать эндометриоидные кисты яичников (рис. 8).

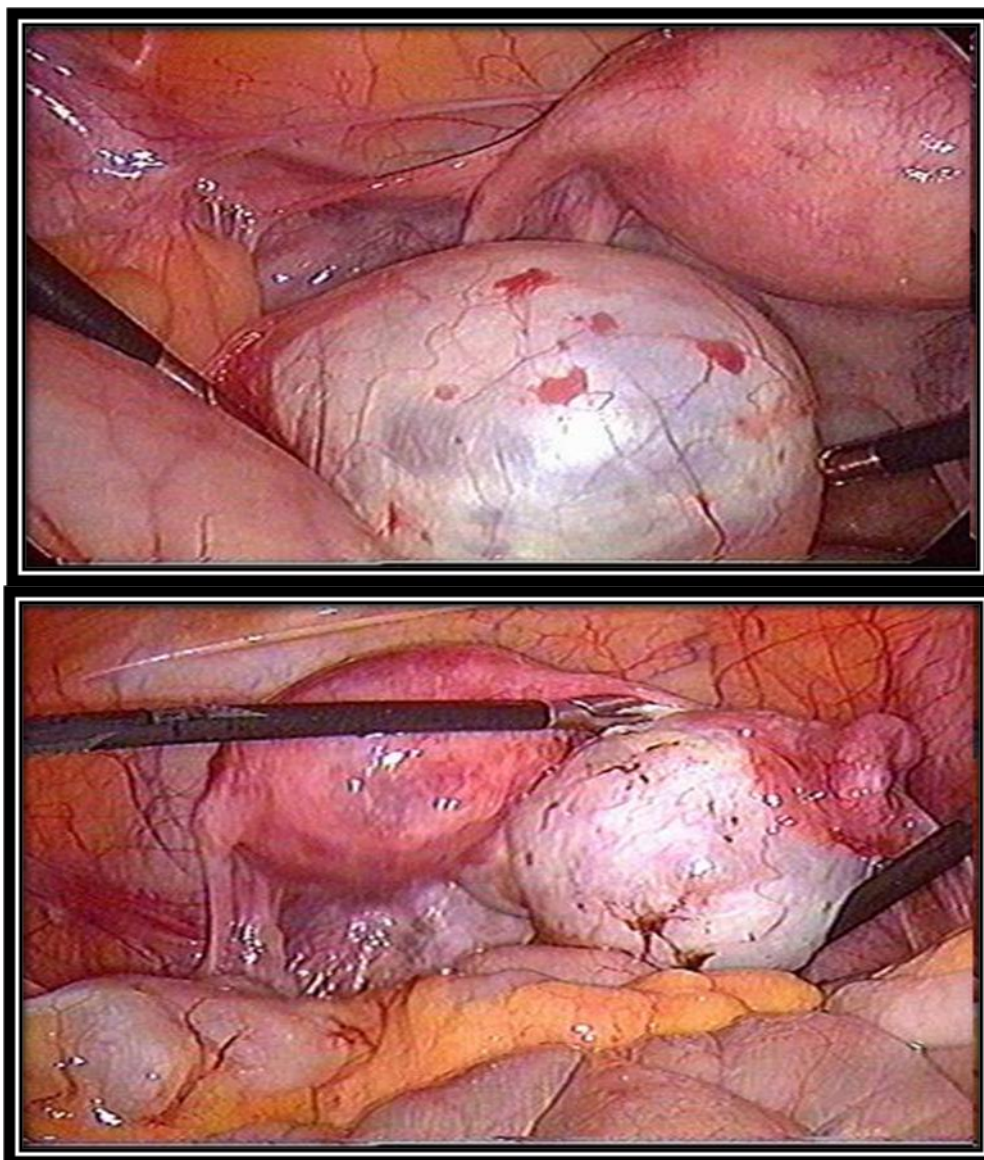


Рис. 8. Лапароскопические признаки эндометриоидных кист яичников.

После дополнительного проведения пункции яичников (в связи с изменениями их формы и консистенции) правильный диагноз устанавливают практически во всех случаях [6].

Характерными признаками эндометриоидных кист являются:

1) диагностируемое овоидной формы образование яичника, обладающее толстостенной капсулой, нередко спаянной с задней поверхностью матки, с задним листком широкой связки матки, крестцово-маточной связкой, серозным покровом прямой кишки; при размере опухоли больше 4-5 см возможно сращение яичников между собой;

2) капсула образования имеет темно-синий цвет, часто с сине- багровыми пятнами; содержимое кисты дегтеобразное, густое, шоколадного цвета (рис. 9).



Рис. 9. Эндометриодная шоколадная киста яичника (макропрепарат).

Спаечный процесс при эндометриозе, в отличие от обусловленного воспалительными заболеваниями придатков матки, отличается тем, что межтканевые сращения в малом тазу возникают между фиксированными органами и структурами (задние листки широких связок и яичники, неподвижный отдел сигмовидной кишки и задняя стенка влагалища). Характерно редкое вовлечение в спаечный процесс маточных труб и полная облитерация позади маточного пространства.

Лапароскопическим признаком аденомиоза является мраморность поверхности матки (рис. 10).

Колоноскопия и ирригоскопия при обследовании женщин с жалобами на нарушение функций желудочно-кишечного тракта обычно патологии не выявляют. Пациентки с урологическими жалобами должны пройти обследование мочевыводящих путей для исключения интерстициального цистита или эндометриоза мочевого пузыря.

Дифференциальная диагностика эндометриоза и хронического болевого синдрома достаточно сложна. Чаще всего приходится исключать синдром Аллена-Мастерса, спаечный процесс, хронические ВЗОТ, интерстициальный цистит, миофасциальные боли и невралгии.

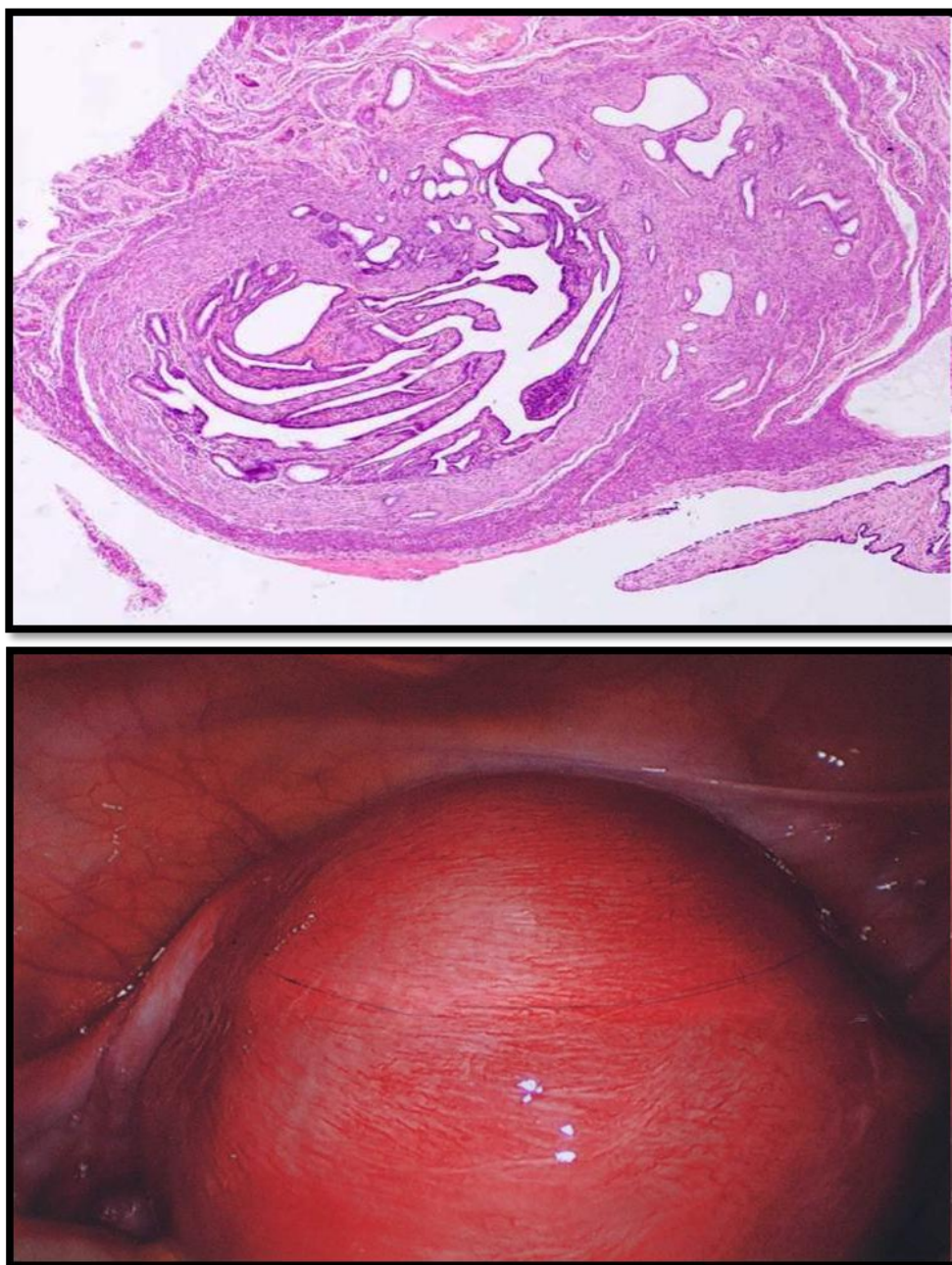


Рис. 10. Аденомиоз матки.

Следует подчеркнуть, что каждой больной, длительно и безуспешно лечившейся по поводу воспалительных заболеваниями придатков матки помимо исключения диагноза генитального туберкулеза необходимо предложить обследование на эндометриоз.

Лечение. Лечение репродуктивных нарушений у больных эндометриозом в современной литературе продолжает активно дискутироваться. Учитывая окончательно неизученные этиологию и патогенез эндометриоза, современная медицина далека от решения проблемы излечения от данного заболевания. В этой связи задачами лечения эндометриоза являются следующие: 1)

удаление очага эндометриоза; 2) уменьшение интенсивности болей; 3) терапия бесплодия; 4) предотвращение прогрессирования; 5) профилактика рецидивов заболевания, что уменьшает необходимость выполнения радикального оперативного вмешательства и позволяет сохранить репродуктивную функцию женщин [28].

Эффект большинства схем консервативного лечения этой патологии основан либо на снижении секреции эстрогенов яичниками (агонисты или антагонисты ГнРГ, ОК, антиэстрогены или гестагены), либо на снижении влияния эстрогенов на эндометриоидные имплантаты (ОК, даназол и гестагены).

При определении направления лечения эндометриоза в клинике женского бесплодия, необходимо принимать во внимание то, что эндометриоидная ткань, находясь за пределами ее обычной локализации, отличается от эутопического эндометрия продукцией цитокинов, синтезом простагландинов, стероидным биосинтезом и содержанием стероидных рецепторов [113]. Согласно современным представлениям очаги эндометриоза могут быть устойчивы к определенным эффектам прогестерона и другим используемым на сегодняшний день гестагенам. Кроме того синтетические прогестины, как и эстрогены, могут стимулировать пролиферацию очагов эндометриоза, что в ряде случаев не только не приводит к клиническому эффекту, но и утяжеляет течение заболевания [18, 88].

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

За рубежом и в нашей стране операция была и остается единственным методом лечения генитального эндометриоза, который позволяет провести экцизию или уничтожить морфологический субстрат эндометриоза с помощью разных видов энергии (лазерная, электрическая, криогенная, ультразвуковая, плазменная и др.). Поэтому в случае полного удаления эндометриоидных 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. При лапароскопии глубокие поражения могут казаться поверхностными, что приводит к снижению выявляемости инфильтративных форм и недооценке тяжести болезни. Маскировка истинного поражения тканей эндометриозом имеет место и при дооперационном использовании аГнРГ.

Современный подход к долгосрочному ведению пациенток с хронической тазовой болью, обусловленной эндометриозом, включает хирургическое лечение и медикаментозную терапию.

Эмпирическая медикаментозная терапия (без хирургической верификации диагноза) возможна при аденомиозе, наружном генитальном эндометриозе, отсутствии кистозных процессов в яичниках (эндометриоидные кисты) и других опухолевидных образований в малом тазе. При наличии эндометриоидной кисты яичника необходимо хирургическое лечение (энуклеация капсулы и /или ее вапоризация с гистологическим исследованием препарата). При этом нет необходимости назначать гормональную терапию больным с кистозными формами заболевания (эндометриоидные кисты) или любыми другими формами, если хирург уверен в полном удалении очагов во время операции или если заболевание протекает бессимптомно.

При невозможности адекватно удалить все очаги или при инфильтративных формах заболевания после операции необходимо проводить медикаментозное лечение для уменьшения выраженности болевого синдрома, профилактики рецидива или прогрессирования заболевания. Гормональная терапия занимает важное место среди методов лечения, используемых для адекватного купирования симптомов, сохранения фертильности, улучшения работоспособности, социальной активности и качества жизни женщин в целом. При тяжелых инвазивных формах эндометриоза с поражением смежных органов необходимы междисциплинарный подход и комбинация различных методов лечения с участием смежных специалистов [28].

В настоящее время для преодоления обусловленного эндометриозом женского бесплодия наиболее перспективным считается подход, состоящий из двух этапов комбинированной терапии.

На *первом этапе* выполняется хирургическое вмешательство (предпочтительно, лапароскопическим доступом), целью которого является хирургическая деструкция очагов эндометриоза, выступающих пусковым меха-

низмом текущих патологических процессов и приводящих к нарушению генеративной функции [76]. Во время лапароскопии проводят тщательную ревизию органов брюшной полости, определяют распространение и глубину эндометриоидного процесса. Затем эндометриоидные очаги подвергаются деструкции с помощью коагулятора или лазера. Следует отметить, что радикальное иссечение очагов эндометриоза (ректовагинального инфильтрата, пораженной брюшины) обеспечивает лучшие отдалённые результаты в сравнении с коагуляцией независимо от вида применяемой энергии (лазерная, электрическая и др.). При этом радикальное удаление очагов в дугласовом пространстве, на стенке кишечника, а также инфильтративных форм в большинстве случаев технически невозможно. При наличии у пациентки с бесплодием эндометриоидных кист яичников выполняют органосохраняющие операции, задачей которых является удаление кистозных образований с минимальным повреждением здоровых тканей яичников для максимального сохранения их овариального резерва. Согласно рекомендациям по лечению эндометриоза ESHRE (Европейское общество репродукции человека и эмбриологии), в случаях диффузного аденомиоза хирургическое лечение не показано [28].

Второй этап заключается в применении медикаментозного лечения, которое следует начинать сразу же после проведенного хирургического вмешательства до наступления ближайших месячных. Целью применения лекарственных препаратов является приведение эутопического эндометрия, как источника эндометриоидных гетеротопий, в неактивное состояние в течение времени, достаточного для ликвидации или уменьшения нарушений иммунного статуса, как основного механизма возникновения и развития наружного генитального эндометриоза.

Предлагаются следующие варианты медикаментозной терапии [28]:

1) нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): напроксен, ибупрофен, диклофенак, целекоксиб, эторикоксиб, рофекоксиб и люмиракоксиб;

2) препараты, которые воздействуют на систему гонадостата, из следующих групп:

а) комбинированные контрацептивы (содержат эстрогены и прогестагены в различных комбинациях);

- б) прогестагены: пероральные и парентеральные (табл. 2);
- в) антигонадотропины (даназол, гестринон или неместран);
- г) агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГн-РГ): синарел, золадекс, диферелин, декапептил-депо, бусерелин, трипторелин, люкрин;
- д) антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона (антГн-РГ): цетрореликс и ганиреликс;
- е) ингибиторы ароматазы (анастрозол, летрозол).

Таблица 2. Сводные данные о современных возможностях использования прогестеронов в лечении эндометриоза

Препараты	Доза, мг/сут
Пероральные формы	
Медроксипрогестерона ацетат*	30–100
Мегестрола ацетат	30–100
Медрогестон	75
Дидрогестерон†	10–60
Норэтистерона ацетат	10
Диеногест†	2
Парентеральные формы	
Депо-МПА*	104 мг подкожно каждые 12 недель 104 мг подкожно каждые 12 недель
Левоноргестрел	20 мкг/день внутриматочно в составе ВМС на 5 лет

*разрешено FDA для лечения эндометриоза;

†разрешен в странах Евросоюза и в России для лечения эндометриоза.

В течение многих десятилетий нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко использовали для лечения боли, связанной с эндометриозом, особенно, дисменореи. Однако их эффективность, оцененная в ряде РКИ, оказалась сомнительна, так как не было выявлено статистически значимых различий в степени купирования боли между этими препаратами и плацебо. Недостаточно убедительными оказались и данные о количестве неблагоприятных побочных эффектов НПВП по сравнению с таковыми плацебо. Неселективные НПВП подавляют активность обеих изоформ фермента циклоксигеназы (циклооксигеназы 1 и 2 – ЦОГ-1 и ЦОГ-2), вовлеченного в синтез простагландинов, хотя в эктопическом эндометрии обнаруживают повышение экспрессии только последней изоформы.

Результаты недавно опубликованного мета-анализа данных о влиянии

наиболее широко распространенных НПВП (напроксен, ибупрофен, диклофенак, целекоксиб, эторикоксиб, рофекоксиб и люмиракоксиб) свидетельствуют о повышении сердечно-сосудистого риска при их использовании. В 2004 г. опубликованы данные об эффективности рофекоксиба – селективного ингибитора ЦОГ-2 при лечении умеренно выраженных проявлений дисменореи, диспареунии и хронической тазовой боли, а через год он был изъят из клинической практики из-за повышения риска развития инфаркта миокарда и инсульта при длительном применении препарата в высоких дозах.

Таким образом, эффективность и безопасность применения НПВП при длительной терапии эндометриоза вызывают сомнения, если учесть риск длительного применения этих препаратов в высоких дозах. Однако кратковременное лечение боли, связанной с эндометриозом, с помощью препаратов этого класса может быть полезным, в том числе в ходе ожидания купирования симптомов после назначения целенаправленных методов медикаментозного или хирургического лечения (уровень доказательности IIIa). Так, НПВП могут быть с успехом применены в ходе терапии агонистами гонадотропин-рилизинг гормонов (аГнРГ), начатой в лютеиновую фазу цикла или во время менструации, для купирования дисменореи, которая может усилиться в течение одного цикла из-за начального эффекта активации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, наблюдаемой на фоне этих препаратов.

Наиболее целесообразно назначать лекарственные средства, не содержащие половых гормонов, поскольку не только эстрогены, но и прогестерон (как указывалось выше) способны поддерживать рост и развитие эндометриодных имплантатов. Предпочтительно применять депо-препараты агонистов ГнРГ (трипторелин и т.п.), даназол (в дозе 400 мг). Длительность проводимой терапии должна быть не менее 6 месяцев [6].

Отсутствие послеоперационного лечения не ухудшает репродуктивные результаты у больных эндометриозом I-II стадии. Поэтому с позиции «доказательной медицины» такое лечение в течение года можно не проводить и дать возможность женщине забеременеть самостоятельно [18]. При эндометриозе III-IV стадии в послеоперационном периоде показана медикаментозная терапия. Согласно рекомендациям по лечению эндометриоза ESHRE (Европейское общество репродукции человека и эмбриологии) медикаментозной терапии для увеличения фертильности нет; вероятность спонтанной бере-

менности при 1-2 стадии эндометриоза повышают абляция и рассечение спаек, при 3-4 стадии – выполнение лапароскопии, удаление капсулы при эндометриомах.

В качестве терапии первой линии возможно использование медикаментозной терапии без предшествующего хирургического лечения [114]. Рекомендованы комбинированные оральные контрацептивы, гестагены (уровень доказательности 1a) [112]. Однако консервативная терапия часто имеет невысокую эффективность.

Учитывая ключевую роль эстрогенов в пролиферации эндометриоидных гетеротопий, в качестве основных средств для лечения эндометриоза рассматриваются препараты, снижающие уровень эстрогенов до менопаузального. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормонов (аГнРГ) обладают высоким аффинитетом к рецепторам гонадотрофов и способны блокировать рецепторы от 1 суток до 4 недель в зависимости от дозы. Короткое время активности естественного гонадотропин-рилизинг гормона (8 минут) у его синтетического агониста (трипторелин) увеличено до 7 часов 30 минут. При этом агонист на протяжении 10-15 дней увеличивает синтез собственных рилизинг-гормонов, после чего наступает фаза рефрактерности с прекращением их синтеза. При отсутствии гуморальных сигналов из гипоталамуса резко снижается синтез гонадотропинов в гипофизе, и развивается гипогонадотропная аменорея. Кроме снижения синтеза эстрогенов на фоне лечения трипторелином обнаружены и другие лечебные эффекты. Cirkel et al. [45] сообщили о снижении факторов роста в патологическом очаге, а Hsu et al. [62] обнаружили изменение числа и активности НК-клеток, а также значительное усиление митогенной активности Т- лимфоцитов. Выявлены маркеры активации апоптоза – снижение индекса пролиферации Ki-67. Кроме того, обнаружены и местные лечебные эффекты препарата, например, такие как снижение экспрессии ароматазы P450 в очагах эндометриоза [70].

Таким образом, можно говорить об антипролиферативном, антиангиогенном и проапоптотическом действии трипторелина и, возможно, других менее изученных аГнРГ [31, 40], которые рекомендуют назначать по схеме: 3,75 мг 1 раз в 28 дней 4-6 циклов [35, 95, 120]. На фоне гипоэстрогении могут развиваться нежелательные явления, такие как остеопороз и приливы. Для снижения риска развития остеопороза длительность лечения ограничи-

вают полугодием. Для снижения вегетативных проявлений некоторые авторы рекомендуют использовать add-back терапию небольшими дозами эстрогенов в составе комбинированных контрацептивов (КК) или в препаратах заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в непрерывном режиме. Другие авторы указывают на возможность снижения эффективности лечения при введении синтетических, натуральных эстрогенов или фитоэстрогенов и рекомендуют негормональные препараты, содержащие β -аланин [25].

Из антигонадотропных препаратов в настоящее время даназол (производное 17-этинилтестостерона) применяют редко из-за высокой частотой побочных эффектов (гепатотоксический, андрогенный, анаболический, гипоэстрогенный). Курс лечения даназолом обычно составляет 6 мес., после первых 2 мес., как правило, развивается аменорея. Менструальный цикл восстанавливается примерно спустя 4 недели после прекращения лечения. Клиническая эффективность даназола зависит от дозы препарата: при I-II стадии заболевания достаточна доза 400 мг/сут, при III-IV стадии возможно повышение дозы до 600-800 мг/сут.

Наиболее распространенным препаратом из этой группы в клинической практике является Гестринон (Неместран) – производный 19-норстероидов, оказывающий антигонадотропное, антиэстрогенное, антипрогестагенное и андрогенное действие. Препарат назначают в непрерывном режиме с первого дня цикла в дозе 2,5 мг 2 раза в неделю. Под его воздействием возникает аменорея, менструальный цикл восстанавливается примерно через 4 недели после прекращения лечения. После 2 мес. лечения дисменорея и диспареуния купируются у 55-60% больных, после 4 мес. – у 75-100%. Однако по некоторым данным, через 18 мес. после окончания курса лечения неместраном болевой синдром рецидивирует у 57% больных. Длительное применение неместрана ограничено из-за выраженных побочных андрогенных и анаболических эффектов (увеличение массы тела, акне, себорея, гирсутизм, понижение тембра голоса, уменьшение молочных желез, отеки), а также появления головной боли, депрессии, «приливов» жара, диспепсических явлений и аллергических реакций [81, 107].

Благодаря исследованиям последних лет, показано, что вследствие патологического повышения активности ароматазы внутри эндометриоидных клеток может продуцироваться большое количество эстрогенов, формируя в

противоположность секреции яичниками интракринный механизм эстрогенной активности. Кроме того, эстрадиол, продуцируемый в периферических тканях (например, в жировой ткани или фибробластах кожи) также может приводить у этих женщин к увеличению его суммарной концентрации, что усиливает местный эффект эстрогенов [88].

Локальный эстрогенный биосинтез и экспрессия ароматазы в эндометриоидных гетеротопиях послужили обоснованием применения ингибиторов ароматазы третьего поколения (анастрозол, летрозол) в качестве средств для лечения женского бесплодия, обусловленного эндометриозом. В пилотных исследованиях ингибитор ароматазы – анастрозол назначали в дозе 1 мг/сут вместе с пероральным контрацептивом (20 мг эстрадиола) для предотвращения образования овариальных кист и возможного уменьшения минеральной плотности костей. Применение анастрозола совместно с агонистом ГнРГ увеличивало продолжительность ремиссии и уменьшало частоту рецидивов эндометриоза [33].

Дальнейшая врачебная тактика. При сохраняющемся в течении 12-16 месяцев бесплодия после осуществленной деструкции эндометриоидных гетеротопий и проводимой медикаментозной терапии рекомендуют переходить к лечению с использованием ЭКО. Инфертильным пациенткам старше 38 лет процедуру ЭКО следует назначить сразу независимо от формы и тяжести эндометриоидного процесса.

При бесплодии, связанном только с аденомиозом, больным изначально рекомендуют ЭКО, поскольку при внутреннем эндометриозе восстановление естественной фертильности с помощью медикаментозного или хирургического методов лечения представляется малоэффективным.

Аналогичным образом ЭКО (как безальтернативный способ преодоления бесплодия) исходно рекомендуют инфертильным пациенткам с ретроцервикальным эндометриозом, поскольку лечение данной формы изначально длительное и нередко бесперспективное [18]. У бесплодных пациенток с эндометриозом эффективность ЭКО достоверно ниже, чем при бесплодии, вызванном другими патологическими процессами [36, 80]. Основными причинами неудач ЭКО при эндометриозе могут быть снижение качества ооцитов и отсутствие имплантации [16, 39, 101].

Использование длинных схем на основе агонистов ГнРГ (трипторелин)

в протоколах стимуляции овуляции повышает вероятность имплантации и родов живым плодом [49, 63, 102]. При этом частота клинической беременности при использовании ЭКО у женщин до 40 лет может достигать 50%, а у женщин старше 40 лет – 35% [99]. Сочетание хирургического лечения с последующим ЭКО может повысить эффективность лечения бесплодия [46]. С другой стороны, использование в протоколах ЭКО средств для суперовуляции может затруднить плацентацию и рост плода [78].

В связи с наличием различных вариантов эндометриoidных очагов их лечение, как и лечение осложнений, должно проводиться индивидуально в разных группах больных [28]. Совершенствование алгоритмов обследования и лечения сможет повысить эффективность коррекции репродуктивных нарушений у больных эндометриозом, а также уменьшить социальные и экономические последствия данного заболевания.

В заключение отметим, что согласно утверждению экспертов Американского общества по репродуктивной медицине (ASRM) эндометриоз, сопровождающийся бесплодием, следует рассматривать как заболевание, при котором необходимо разрабатывать план долгосрочного ведения пациентки с использованием медикаментозного лечения (по показаниям) для исключения повторных оперативных вмешательств. До настоящего времени ни одна из предложенных стратегий лечения эндометриоза не привела к его полному излечению и не позволила избежать рецидивов, что обусловлено множественными полисистемными нарушениями, лежащими в основе его этиопатогенеза. В некоторых случаях единственным методом лечения эндометриоза может быть полная хирургическая ликвидация очага.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы. М.: Медицина, 1998. 317 с.
2. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: руководство для врачей. 2-е изд. М., Медицина. 2006. 416 с.
3. Баранов Г. А. Карбовский М. Ю. Василенко О. Ю.. Особенности иммунного статуса при спаечной болезни брюшной полости. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2010. 12: 27-30.
4. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриoidная болезнь. С.-Петербург: Н-Л, 2002. 460 с.
5. Болдырева М.Н. HLA (класс II) и естественный отбор «Функциональный» генотип, гипотеза преимущества «функциональной» гетерозиготности. Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. М., 2007. 41 с.
6. Волков Н.И. Эндометриоз как причина бесплодия. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство / Под ред. Г.Т. Сухих и Т.А. Назарен-

- ко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010: 114-128.
7. Гаврилова Т.Ю. Аденомиоз: патогенез, диагностика, лечение, методы реабилитации. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2007. 43 с.
 8. Гобеджишвили, В. К., Лаврешин М. П., Гезгиева Р. К. Прогнозирование и профилактика развития спаечного процесса у больных, оперированных на органах брюшной полости. *Анналы хирургии*. 2006. 3: 42-45.
 9. Женчевский Р.А. Спаечная болезнь. М.: Изд-во «Медицина», 1989. 192 с.
 10. Качалина Т.С., Семерикова М.В., Стронгин Л.Г. Современные представления о патогенезе наружного генитального эндометриоза (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2011. 1: 117-122.
 11. Кира Е.Ф., Цвелев Ю.В. Эндометриозидная болезнь. *Гинекология: руководство для врачей / Под ред. В.Н. Серова и Е.Ф. Кира. М.: Литера, 2008. 840 с.*
 12. Клинические рекомендации для практикующих врачей, основанные на доказательной медицине: пер. с англ / Под ред. И.Н. Денисова, В.И. Кулакова, Ю.Л. Шевченко, Р.М. Хамтова. 2-е изд. испр. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. 1248 с.
 13. Комлева И.Б. Хирургическое лечение спаечной кишечной непроходимости, сопровождающейся формированием конгломератов кишечных петель. Дисс. ... канд. мед. наук. Барнаул, 2009. 124 с.
 14. Костырной А.В., Гройзик К.Л., Мустафаева С.Р. Спаечная болезнь брюшины: настоящее и будущее проблемы. *Таврический медико-биологический вестник*. 2013. Т.16. №1. Ч.3 (61): 262-267.
 15. Краснопольская К.В., Горский С. Л., Митюшина Н.Г. Новые подходы к повышению эффективности ОКО при эндометриоз ассоциированном бесплодии. *Рос. вестн. акуш. и гинеко.* 2009. 9 (1): 53-56.
 16. Курило Л. Ф., Михалева Л. М., Адамян Л. В. и др. Количественный анализ состава фолликулов яичника при эндометриозе. *Проблемы репродукции*. 2006. 12 (3): 34-36.
 17. Леваков С.А., Хамошина М.Б. Эндометриоз: мировой прорыв в медикаментозном лечении. *StatusPraesens*. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2012. 16 с.
 18. Манухин И.Б., Тумилович М.А., Геворкян Л.Г. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 320 с.
 19. Марченко Л.А. Современный взгляд на отдельные аспекты эндометриоза (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2011. 17 (1): 61-66.
 20. Михин И.В., Бебуришвили А.Г., Акичиц А.Н. и др. Этапный лапароскопический адгезиолизис с применением противоспаечных барьерных средств. *Эндоскопическая хирургия*. 2010. 1: 20-24.
 21. Парфенова, Е.А. Нарушение репродуктивной функции у женщин, страдающих йоддефицитными заболеваниями. Автореф. дис. . канд. мед. наук. Москва, 2005. 23 с.
 22. Перминова, С.Г. Гипотиреоз и нарушение репродуктивной функции женщины. *Гинекология*. 2006. 6 (1): 20-31.
 23. *Российский статистический ежегодник*. М.: Росстат, 2010. 813 с.
 24. Сидорова, И.С., Унанян А.Л. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии эндометриоза. Матер. международного конгресса по репродуктивной медицине. М.: Медицина, 2004: 86-87.
 25. Татарова Н.А., Маржевская А.М., Гаврилова Н.П. и др. Коррекция эстрогендефицитных состояний у женщин с эндометриозом на фоне терапии аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона. *Гинекология*. 2014. 15 (6): 10-13.
 26. Шуляк И.Ю., Курило Л.Ф., Адамян Л.В. и др. Состояние фолликулярной системы. *Проблемы репродукции*. 2008. 1: 73-77.
 27. Эндометриоз и бесплодие. Рекомендации Практического Комитета Американского Общества Репродуктивной Медицины. *Fertility and Sterility*. 2006. Т.86, прил. 4. Р.156-160.
 28. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические реко-

- мендации. М., 2013. 65 с.
29. Abell A.N., Jordan N.V., Huang W. et al. MAP3K4/CBP-regulated H2B acetylation controls epithelial-mesenchymal transition in trophoblast stem cells. *Cell Stem Cell*. 2011. 8 (5): 525-537.
 30. Adamson G.D., Pasta D.J. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril*. 2010. 94 (5): 1609-1615.
 31. Agarwal S.K. Comparative effects of GnRH agonist therapy. Review of clinical studies and their implications // *J Reprod Med*. 1998. Vol. 43, Suppl 3. P. 293-8.
 32. Ahlstrom A., Westin C., Reismer E. et al. Trophoblast morphology: an important parameter for predicting live birth after single blastocyst transfer // *Human Reproduction*. 2012. Vol. 26. № 12. P. 3289-3296.
 33. Amsterdam L.L., Gentry W., Jobanputra S. et al. Anastrozole and oral contraceptives: A novel treatment for endometriosis // *Fertil. Steril*. 2005. Vol. 84. P. 300-304.
 34. Baird D.D., Weinberg C.R., McConnaughey D.R. et al. Rescue of the corpus luteum in human pregnancy // *Biol. Reprod*. 2003. Vol. 68. № 2.1. P.448-456.
 35. Banga F.R., Huirne J.A., Korsen T. et al. Pituitary sensitizing effect of GnRH antagonists: a mechanism explaining LH escape during IVF? *Hum. Reprod*. 2010. 25 (6): 1513-1519.
 36. Barnhart K., Dunsmoor-Su R., Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2002. Vol. 77. № 6. P.1148-55.
 37. Bedaiwy M.A., Falcone T. Laboratory testing for endometriosis. *Clinic. Chim. Acta*. 2004. 340: 41-56.
 38. Bentin-Ley U., Sjögren A., Nilsson L. et al. Presence of uterine pinopodes at the embryo-endometrial interface during human implantation in vitro. *Hum Reprod*. 1999. 14 (2): 515-520.
 39. Boyarsky C. et al. Endometriosis and IVF results: a function of ovarian reserve. The 1st Congress on Endometriosis of North Countries, Stockholm, Sweden, 2001.
 40. Broekmans F.J. GnRH agonists and uterine leiomyomas. *Hum Reprod*. 1996. 11 (Suppl. 3): 3-25.
 41. Brossens J.A., Konincka P.R., Corveleyn P.A. A study of plasma progesterone, oestradiol-17 β , prolactin and LH levels and of luteal phase appearance of the ovaries in patients with endometriosis and infertility. *Br J Obstet Gynecol*. 1978. 85 (4): 246-250.
 42. Burke R.K. Effect of peritoneal washings from women with endometriosis on sperm velocity. *J. Reprod. Med*. 1987. 32 (10): 743-746.
 43. Burney R.O., Giudice L.C. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012. 98 (3): 511-519.
 44. Cheng Y.H., Imir A., Fenkci V. et al. Stromal cells of endometriosis fail to produce paracrine factors that induce epithelial 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene and its transcriptional regulator Sp1: a mechanism for defective estradiol metabolism. *Am J Obstet Gynecol*. 2007. 196 (4): 391-397.
 45. Cirkel U., Ochs H., Roehl A. et al. Estrogen and progesterone receptor content of enucleated uterine myomata after luteinizing hormone-releasing hormone. Analogue depot therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1994. 73 (4): 328-332.
 46. Coccia M.E., Rizzello F., Cammilli F. et al. Endometriosis and infertility Surgery and ART: An integrated approach for successful management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008. 138 (1): 54-549.
 47. Cole L.A. hCG, the wonder of today's science. *Reprod. Biol. Endocrinol*. 2012. 10: 24.
 48. Cramer D.W., Missmer S.A. The epidemiology of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2002. 955: 11-22.
 49. Daya S. Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000. 2: CD001299.
 50. Erdman S.E., Rao V.P., Olipitz W. et al. Unifying roles for regulatory T cells and inflamma-

- tion in cancer. *Int J Cancer*. 2010. 126 (7): 1651-1665.
51. Fauconnier A., Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update*. 2005. 11 (6): 595-606.
 52. Faussett M.B., Branch D.W. Autoimmunity and pregnancy loss. *Semin. Reprod. Med*. 2000. 18 (4): 379-392.
 53. Frackiewicz E.J., Zarotsky V. Diagnosis and treatment of endometriosis. *Expet. Opin. Pharmacother*. 2003. 4: 67-82.
 54. Gellersen B., Reimann K., Samalecos A. et al. Invasiveness of human endometrial stromal cells is promoted by decidualization and by trophoblast-derived signals. *Hum Reprod*. 2010. 25 (4): 862-873.
 55. Giudice L.C. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2010. 362 (25): 2389-2398.
 56. Gonzalez M., Neufeld J., Reimann K. et al. Expansion of human trophoblastic spheroids is promoted by decidualized endometrial stromal cells and enhanced by heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor and interleukin-1 β . *Mol Hum Reprod*. 2011. 17 (7): 421-433.
 57. Halme P.R. Angiogenic activity of peritoneal fluid from women with endometriosis. *Fertil Steril*. 1993. 59: 778-782.
 58. Harada T., Kaponis A., Iwabe T. et al. Apoptosis in human endometrium and endometriosis. *Hum. Reprod*. 2004. 19: 29-38
 59. Hemmings R., Rivard M., Olive D.L. et al. Evaluation of risk factors associated with endometriosis. *Fertil Steril*. 2004. 81 (6): 1513-1521.
 60. Heng S., Hannan N.J., Rombauts L.J. et al. PC6 levels in uterine lavage are closely associated with uterine receptivity and significantly lower in a subgroup of women with unexplained infertility. *Hum Reprod*. 2011. 26 (4): 840-846.
 61. Hill J.A., Choi B.C. Maternal immunological aspects of pregnancy success and failure. *J. Reprod. Fertil*. 2000. 55 (Suppl.): P. 91-7.217.
 62. Hsu C., Lin Y., Wang S. et al. Immunomodulation in women with endometriosis receiving GnRH agonist. *Obstet. Gynecol*. 1997. 89: 993-998.
 63. Isik A.Z., Caglar G.S., Sozen E. et al. Single-dose GnRH agonist administration in the luteal phase of GnRH antagonist cycles: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online*. 2009. 19 (4): 472-477.
 64. Ito K., Utsunomiya H., Suzuki T. et al. 17 Beta-hydroxysteroid dehydrogenases in human endometrium and its disorders. *Mol Cell Endocrinol*. 2006. 248 (1-2): 136-140.
 65. Izumiya C., Maeda N. Coordinated but depressed expression of human leukocyte antigen-DR, intercellular adhesion molecule-1, and CD14 on peritoneal macrophages in women with pelvic endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2003. 80 (Suppl. 2): 768-775.
 66. Joffe M. What has happened to human fertility? *Hum Reprod*. 2010. 25 (2): 295-307.
 67. Jungheim E.S., Macones G.A., Odem R.R. et al. Elevated serum α -linolenic acid levels are associated with decreased chance of pregnancy after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2011. 96 (4): 880-883.
 68. Kalra S.K., Ratcliffe S.J., Coutifaris C. et al. Ovarian stimulation and low birth weight in newborns conceived through in vitro fertilization. *Obstet Gynecol*. 2011. 118 (4): 863-871.
 69. Kavvasoglu S., Ozkan Z.S., Kumbak B. et al. Association of kisspeptin-10 levels with abortus imminens: a preliminary study. *Arch Gynecol Obstet*. 2012. 285 (3): 649-653.
 70. Khurana K.K., Singh S.B., Tatum A.H. et al. Maintenance of increased Bcl-2 expression in uterine leiomyomas after GnRH agonist therapy. *J Reprod Med*. 1999. 44 (6): 487-492.
 71. Koninckx P.R., Meuleman C., Demeyere S. et al. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil. Steril*. 1991. 55: 759-765.
 72. Krassas G.E. Thyroid disease and female reproduction. *Fertil. Steril*. 2000. 74 (6): 1063-1070.
 73. Krieg S.A., Fan X., Hong Y. et al. Global alteration in gene expression profiles of deciduas

- from women with idiopathic recurrent pregnancy loss. *Mol Hum Reprod.* 2012. 18 (9): 442-450.
74. Laanpere M., Altmäe S., Kaart T. et al. Folate-metabolizing gene variants and pregnancy outcome of IVF. *Reprod Biomed Online.* 2011. 22 (6): 603-614.
 75. Lee S.B., Wong A.P., Kanasaki K. et al. Preeclampsia: 2- methoxyestradiol induces cytotrophoblast invasion and vascular development specifically under hypoxic conditions. *Am J Pathol.* 2010. 176 (2): 710-720.
 76. Leyland N., Casper R., Laberge P. et al. Endometriosis: Diagnosis and management. *J Obstet Gynecol Can.* 2010. 32 (7): 32 s.
 77. Liu Y., Kodithuwakku S.P., Ng P.Y. et al. Excessive ovarian stimulation up-regulates the Wnt-signaling molecule DKK1 in human endometrium and may affect implantation: an in vitro co-culture study. *Hum Reprod.* 2010. 25 (2): 479-90.
 78. Mainigi M.A., Olalere D., Burd I. et al. Peri-implantation hormonal milieu: elucidating mechanisms of abnormal placentation and fetal growth. *Biol. Reprod.* 2014. 90 (2): 26.
 79. Makino T. Recurrent reproductive wastage and immunologic factors. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2002. 48 (4): 266-268.
 80. Matson P.L., Yovich J.L. The treatment of infertility associated with endometriosis by in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1986. 46 (3): 432-434.
 81. Menopause. A decision tree for the use of estrogen replacement therapy or hormone replacement therapy in postmenopausal women: consensus opinion of the North American Menopause Society. 2000. 7: 76-86.
 82. Mettler L., Schollmeyer T., Lehmann-Willenbrock E. et al. Accuracy of laparoscopic diagnosis of endometriosis. *JSLs.* 2003. 7: 15-18.
 83. Minici F., Tiberi F., Tropea A. et al. Endometriosis and human infertility: a new investigation into the role of eutopic endometrium. *Hum Reprod.* 2008. 23 (3): 530-537.
 84. Moffatt S.D., Mitchell J.D. Massive pleural endometriosis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002. 22 (2): 321-323.
 85. Mueller-Eckhardt G., Mallmann P., Neppert J. et al. Immunogenetic and serological investigations in nonpregnant and in pregnant women with a history of recurrent spontaneous abortions. German RSA/IVIG Study Group. *J. Reprod Immunol.* 1994. 27 (2): 95-109.
 86. Negro R., Formoso G., Coppola L. Euthyroid women with autoimmune disease undergoing assisted reproduction technologies: the role of autoimmunity and thyroid function. *J. Endocrinol. Invest.* 2007. 30 (1): 3-8.
 87. Nnoaham K.E., Hummelshoj L., Webster P. et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril.* 2011. 96 (2): 366-373.
 88. Olive D.L., Schwartz L.B. Endometriosis. *N Engl J Med.* 1993. 328 (24): 1759-1769.
 89. Olive D.L., Winberg J.B., Haney A.F. Peritoneal macrophages and infertility: The association between cell number and pelvic pathology. *Fertil. Steril.* 1985. 44: 772-777.
 90. Osteen K.G., Igarashi T.M., Yeaman G.R., Bruner-Tran K.L. Steroid and cytokine regulation of matrix metalloproteinases and the pathophysiology of endometriosis. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2003. 21: 155-163.
 91. Ozkan S., Murk W., Arici A. Endometriosis-associated infertility. *Ann N Y Acad Sci.* 2008. 1127: 92-100.
 92. Poppe K., Velkeniers B. Female infertility and the thyroid. *Best Pract Res. Clin Endocrinol Metab.* 2004. 18 (2): 153-165.
 93. Potlog-Nahari C., Stratton P., Winkel C. et al. Urine vascular endothelial growth factor-A is not a useful marker for endometriosis. *Fertil Steril.* 2004. 81 (6): 1507-1512.
 94. Puschett J.B., Agunanne E., Uddin M.N. Marinobufagenin, resibufogenin and preeclampsia. *Biochim Biophys Acta.* 2010. 1802 (12): 1246-1253.
 95. Rackow B.W., Kliman H.J., Taylor H.S. GnRH antagonists may affect endometrial receptivity. *Fertil Steril.* 2008. 89 (5): 1234-1239.

96. Rashid N.A., Lalitkumar S., Lalitkumar P.G. et al. Endometrial receptivity and human embryo implantation. *Am J Reprod Immunol.* 2011. 66 (Suppl 1): 23-30.
97. Rawson J.M. Prevalence of endometriosis in asymptomatic women. *J. Reprod. Med.* 1991. 36 (7): 513-515.
98. Redwine D.B. Age-related evolution in color appearance of endometriosis. *Fertil. Steril.* 1987. 48: 1062-1063.
99. Reh A., Krey L., Noyes N. Are gonadotropin-releasing hormone agonists losing popularity? Current trends at a large fertility center. *Fertil. Steril.* 2010. 93 (1): 101-108.
100. Rocha A.L., Reis F.M., Taylor R.N. Angiogenesis and endometriosis. *Obstet Gynecol. Int.* 2013. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/859619>.
101. Saito H., Seino T., Kaneko T. et al. Endometriosis and oocyte quality. *Gynecol Obstet Invest.* 2002. 53 (Suppl 1): 46-51.
102. Sallam H.N., Garcia-Velasco J.A., Dias S. et al. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006. 25 (1): CD004635.
103. Sampson J.A. Metastatic or embolic endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. *Am. J. Pathol.* 1927. 3: 93-109.
104. Sandra O., Mansouri-Attia N., Lea R.G. Novel aspects of endometrial function: a biological sensor of embryo quality and driver of pregnancy success. *Reprod Fertil Dev.* 2011. 24 (1): 68-79.
105. Sater M.S., Finan R.R., Mustafa F.E. et al. Anti-annexin V IgM and IgG autoantibodies and the risk of idiopathic recurrent spontaneous miscarriage. *J. Reprod. Immunol.* 2011. 89 (1): 78-83.
106. Shaw J.L., Fitch P., Cartwright J. et al. Lymphoid and myeloid cell populations in the non-pregnant human Fallopian tube and in ectopic pregnancy. *J. Reprod. Immunol.* 2011. 89 (1): 84-91.
107. Shaw R.W. An randomized comparative study of the effect of goserelin depot and danazol in the treatment of endometriosis. Zoladex Endometriosis Study Team. *Fertil. Steril.* 1992. 58 (2): 265-272.
108. Sidell N., Han S.W., Parthasarathy S. Regulation and modulation of abnormal immune responses in endometriosis. *Ann. NY Acad. Sci.* 2002. 665: 159-173.
109. Tuttlies F., Keckstein J., Ulrich U. et al. ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis. *Zentralbl Gynakol.* 2005. 127 (5): 275-281.
110. Urato A.C., Norwitz E.R. A guide towards pre-pregnancy management of defective implantation and placentation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011. 25 (3): 367-387.
111. Van Langendonck A., Casanas -Rou F., Donnez J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. *Fertil. Steril.* 2002. 5: 861-870.
112. Vercellini P., Barbara G., Somigliana E. et al. Comparison of contraceptive ring and patch for the treatment of symptomatic endometriosis. *Fertil Steril.* 2010. 93 (7): 2150-2161.
113. Vercellini P., Cortesi I., Crosignani P.G. Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis of the evidence. *Fertil Steril.* 1997. 68 (3): 393-401.
114. Vercellini P., Somigliana E., Viganò P. et al. Endometriosis: current and future medical therapies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008. 22 (2): 275-306.
115. Walter A.J., Hentz J.G., Magtibay P.M. et al. Endometriosis: Correlation between histologic and visual findings at laparoscopy. *Obstet. Gynecol.* 2001. 184: 1407 -1411.
116. Warner T.D., Giuliano F., Vojnovic I. et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclooxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999. Vol. 96. № 13. P. 7563-8.
117. Wayembergh M., Donnes J. Physiopathologie du liquide peri toneal. *Contracept fertil sexual.* 1988. 16 (11): 963-969.
118. Whiteside J.L., Falcone T. Endometriosis – related pelvic pain: What is the evidence? *Clin. Obstet. Gynecol.* 2003. 46: 824-830.

119. Wiegatz I., Kuhl H. Long-cycle treatment with oral contraceptives. *Drugs*. 2004. 64 (21): 2447-2462.
120. Winkler N., Bukulmez O., Hardy D.B. et al. Gonadotropin releasing hormone antagonists suppress aromatase and anti-Müllerian hormone expression in human granulosa cells. *Fertil Steril*. 2010. 94 (5): 1832-1839.
121. Yli-Kuha A.N., Gissler M., Klemetti R. et al. Psychiatric disorders leading to hospitalization before and after infertility treatments. *Hum Reprod*. 2010. 25 (8): 2018-2023.
122. Zondervan K.T., Cardon L.R., Kennedy S.H. The genetic basis of endometriosis. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol*. 2001. 13: 309-314.

Поступила 22.07.2014

*(Контактная информация: **Маржевская Анна Марковна** - кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова; тел. +7 921 967-66-99; e-mail: anna-mar@inbox.ru)*