

Л. В. АДАМЯН, Е. Л. ЯРОЦКАЯ

Научный Центр акушерства, гинекологии
и перинатологии РАМН,
Москва

ГЕНИТАЛЬНЫЙ ЭНДОМЕТРИОЗ: ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ И АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

На базе отделения оперативной гинекологии Научного Центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН с 1992 по 2002 гг. проведено обследование, лечение и мониторинг 1234 больных эндометриозом, что послужило материалом для изучения морфофункциональных, эндокринных, иммунных, биохимических, генетических аспектов эндометриоза. Наш клинический и научный опыт позволил определить собственные позиции и круг дискуссионных вопросов, соответствующих основным направлениям дальнейших исследований по этой проблеме, каковыми являются: эндометриоз — это болезнь или нет?; механизмы развития; классификация; критерии диагностики; особенности гистологических характеристик; эндометриоз и генетика; эндометриоз и иммунная система; эндометриоз и аденомиоз; ретроцервикальный эндометриоз; эндометриоз и тазовые боли; эндометриоз и спаечный процесс; эндометриоз и бесплодие; традиционные и нетрадиционные подходы к диагностике и лечению.

Теории развития эндометриоза

Определение эндометриоза как процесса, при котором за пределами полости матки происходит доброкачественное разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию, является общепринятым. В медицинской литературе первые описания эндометриоза с применением терминов «эндометриоз» и «аденомиоз» принадлежат Karl von Rokitansky (1860), Blair Bell (1892), Thomas Stephen Cullen (1896). На сегодняшний день активно обсуждаются и ведется поиск доказательств следующих основных теорий возникновения эндометриоза:

1. Метастатическая теория — мезотелий брюшины и плевры, эндотелий лимфатических сосудов, эпителий канальцев почек и ряд других тканей может превращаться в эндометриоподобную ткань. Эта теория была подтверждена экспериментально.

2. Дизонтогенетическая теория — нарушение эмбриогенеза с аномальными остатками Мюллера протока (в брюшине и других тканях). Эта теория была разработана еще в конце XIX в., однако продолжает признаваться современными авторами, которые считают, что эндометриодная ткань может развиваться из аномально расположенных эмбриональных зачатков, в частности, Мюллерова канала. По нашим наблюдениям, эндометриодное поражение часто сочетается с врожденными аномалиями полово-

го аппарата (двурогая матка, добавочный рог матки и др.), мочевыделительной системы, желудочно-кишечного тракта и других систем, при этом особенно важное значение имеют аномалии развития, вызывающие затруднения нормального оттока менструальной крови из матки во влагалище.

3. Транслокационная (имплантационная) теория — перенос эндометрия из полости матки через Фаллопиевы трубы на брюшину. В 1921 году J. A. Sampson установил, что во время менструации жизнеспособные клетки эндометрия могут перемещаться по Фаллопиевым трубам в брюшную полость («ретроградная менструация») и именно имплантанты этого случившегося эндометрия представляют собой эндометриодные очаги. Возможна также транслокация эндометрия при хирургических вмешательствах на матке с последующей имплантацией и развитием эндометриоза, а также диссеминация эндометриальных клеток гематогенным или лимфогенным путем. Возможность лимфогенного распространения тканей эндометрия считается доказанной с 1925 года, когда Halban обнаружил эндометриодные образования в просвете лимфатических сосудов. Доказано, что именно гематогенный путь «метастазирования» приводит к развитию широко известных вариантов эндометриоза с поражением таких богато кровоснабжаемых органов, как легкие, кожа, мышцы.

К сожалению, ни одна из приведенных концепций развития



эндометриоза не в состоянии объяснить ключевой момент развития эндометриоза – имплантацию и превращение эндометриальной клетки в эндометриоидную гетеротопию. По-видимому, этот процесс невозможен без следующих условий: 1) регургитированные эндометриальные ткани обладают повышенной способностью к адгезии и имплантации; 2) «защитные факторы» организма оказываются недостаточными для обеспечения клиренса эктопических эндометриальных клеток. Эти условия могут реализоваться под воздействием одного или совокупности нескольких факторов, комбинация которых может бесконечно варьировать: гормональный дисбаланс (гиперэстрогения); нарушения общего и местного иммунитета; генетическая предрасположенность; влияние неблагоприятной экологии; нарушения в системах протеолиза, ангиогенеза и метаболизма железа; воспаление; механическая травма.

Иммунологические аспекты эндометриоза интенсивно изучаются с 1978 г. по следующим направлениям: Т и В клеточный иммунитет; эндометриоз как антиген; иммунодефицит (общий и локальный); роль перитонеальных макрофагов, процессов и факторов адгезии. Представляют интерес данные о наличии изменений общего и локального иммунитета у больных эндометриозом, которым отводится определенная роль в развитии и прогрессировании эндометриоза (Старцева Н. В., 1978, Адамян Л. В., 1980, Weed, 1980, Dmowski, 1981, Halme, 1987). Впервые полученные нами прижизненные фазово-интерференционные изображения клеток перитонеальной жидкости и периферической крови больных глубоким инфильтративным эндометриозом убедительно свидетельствуют об активном участии иммунной системы в патогенезе этого заболевания. Дискуссия об эндометриозе, как об аутоиммунном заболевании, продолжается более пятнадцати лет. Большинство современных

исследований посвящено роли специфических биохимических процессов в клетках эндометрия, а также перитонеальных макрофагов, цитокинов, интегринов, факторов роста, ангиогенеза и протеолиза, благоприятствующих имплантации клеток эндометрия и обуславливающих провоспалительные изменения перитонеальной среды, проявляющиеся в интенсивном образовании спаек при распространенном эндометриозе (Oosterlynck, 1994, Dmowski, Braun, 1998, Arici, Olive 1998). Интересно мнение некоторых исследователей, что эндометриоидные клетки обладают настолько мощным агрессивным потенциалом, что вызывают повреждения иммунной системы, и наблюдаемые изменения общего и локального иммунитета носят вторичный характер, являясь следствием этой агрессии.

Развитие эндометриоза как генетически обусловленной патологии – одна из новейших концепций, начало которой было положено Frey в 1957 г. описанием эндометриоза у пяти пар сестер. Взаимосвязь генных нарушений и эндометриоза прежде всего обосновывается наличием семейных форм заболевания, частым сочетанием с пороками развития урогенитального тракта и других органов, а также особенностями течения эндометриоза (раннее начало, тяжелое течение, рецидивы, резистентность к лечению) при наследственных формах заболевания и результатами генетических исследований (Ranney, 1980, Simpson, 1980, Kennedy, 1994, Андреева, 1998, Адамян, 1998). При проведении гинекологических исследований у родственниц I степени родства эндометриоз был выявлен в 6,9% случаев, при II степени родства – в 2% случаев. У каждой 10-ой больной с тяжелыми формами нами выявлен эндометриоз у матери или сестры. Нами также описаны случаи семейного эндометриоза у матери и восьми дочерей (эндометриоз различных локализаций), у матери и двух

дочерей (эндометриоидные кисты яичников), эндометриоз у сестер-близнецов; по данным Ranney семейный эндометриоз выявлен у 53 из 237 обследованных больных.

Цитогенетическими исследованиями установлена взаимосвязь с эндометриозом HLA-антигена (Human Leucocyte Antigene), найдены количественные и структурные изменения хромосом в тканях эндометриоза, выявлено увеличение гетерозиготности хромосомы 17, анеуплоидия (Kosugi Y. et al., 1999), сделаны предположения, что двусторонние эндометриоидные кисты могут возникать и развиваться независимо от разных клонов (Jimbo J., 1997). Концентрация дальнейших исследований на поиске специфических генетических маркеров в перспективе обещает возможность выявления генетической предрасположенности и диагностики ранних стадий заболевания, что позволит проводить профилактику эндометриоза.

В последнее время выдвигаются предположения о влиянии неблагоприятной экологической обстановки, в том числе загрязнения окружающей среды вредными побочными продуктами промышленного производства (в частности, диоксидами) на возникновение эндометриоза (Kopinckx P. R., 1994, Eskenazi B., Kimmel G. 1995). На это указывает более высокая частота этого заболевания в развитых странах по сравнению с развивающимися. Например, очень высокие концентрации диоксида обнаружены в грудном молоке женщин Бельгии, где, как известно, эндометриоз по частоте развития занимает одно из первых мест в мире. Все это обуславливает необходимость дальнейших эпидемиологических исследований.

Резюмируя вышеизложенное, основными этиопатогенетическими факторами развития эндометриоза следует считать ретроградную менструацию, целомическую метаплазию, активацию эмбриональных остатков, лимфатические и сосудистые метастазы,

генетическую предрасположенность, ятрогенную диссеминацию, изменения систем ангиогенеза и протеолиза. Факторами риска развития эндометриоза являются гиперэстрогения, раннее менархе, обильные и длительные менструации, нарушения оттока менструальной крови (пороки развития), неблагоприятная экология, ожирение, курение, стресс (Cramer D. W., Wilson E., Stillman R. J., et al, 1986).

Классификация эндометриоза

Эндометриоз делят на генитальный и экстрагенитальный, а генитальный в свою очередь на внутренний – аденомиоз (эндометриоз тела матки) и наружный (эндометриоз шейки матки, влагалища, промежности, ретроцервикальной области, яичников, маточных труб, брюшины, прямокишечно-маточного углубления). Насчитывается более 20 гистологических вариантов наружного эндометриоза, в том числе интраперитонеальный, субперитонеальный (везикулярный – кистозный или полиповидный), а также мышечно-фиброзный, пролиферативный и кистозный (эндометриоидные кисты) варианты.

В последние годы активно дискутируется вопрос о единстве этиопатогенетических механизмов развития наружного и внутреннего эндометриоза. Многие исследователи высказывают мнение, что «внутренний эндометриоз матки» надо рассматривать как совершенно особое заболевание, причем обозначают его не термином «эндометриоз», а «аденомиоз»; при этом «эндометриозом» называют в основном то заболевание, которое традиционно называется «наружный эндометриоз». Ряд исследователей, опираясь на данные, полученные в ходе исследования морфо-функциональных особенностей наружного и внутреннего эндометриоза, считает, что ретроцервикальный эндометриоз – это вариант

аденомиоза (Nisolle M., Donnez J., 1997).

Не существует и единой классификации эндометриоза, в течение последних 50 лет предложено более 10 различных вариантов. Одной из наиболее широко применяемых в мировой практике стала предложенная в 1979 г. Американским обществом фертильности (с 1995 г. – Американским обществом по репродуктивной медицине) и пересмотренная в последний раз в 1996 г. классификация наружного эндометриоза по степени распространения (R-AFS), основанная на подсчете общей площади и глубины эндометриоидных гетеротопий, выраженного в баллах: I ст. (минимальный эндометриоз) – 1–5 баллов, II ст. (легкий) – 6–15 баллов, III ст. (умеренный) – 16–40 баллов, IV ст. (тяжелый) – более 40 баллов. Классификация не лишена недостатков, главные из которых – частое несоответствие стадии распространения, определенной путем подсчета баллов, истинной тяжести заболевания. Так, например, глубокий инфильтративный эндометриоз ректовагинальной перегородки с прорастанием стенки прямой кишки и частичной облитерацией дугласова пространства, сопровождающийся тяжелейшим болевым синдромом, циклическими кровотечениями из прямой кишки, нарушениями дефекации, будет оценен по R-AFS как легкий (10 баллов, II стадия), а бессимптомная эндометриоидная киста яичника диаметром более 3 см получит оценку в 20 баллов (III стадия, умеренная); единичные, но глубокие очаги общей площадью до 3 см, инфильтрирующие мочеточник с полной или частичной обструкцией его, приводящей к нарушению выделительной функции почки, по данной классификации должны быть расценены как I стадия (минимальный эндометриоз). При этом поражения экстрагенитальных органов вообще не оцениваются в баллах, а выносятся в отдельную графу («прочий» эндометриоз).

В Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН на протяжении многих лет применяются клинические классификации внутреннего эндометриоза тела матки, эндометриоидных кист яичников и ретроцервикального эндометриоза, позволяющие выделить 4 стадии распространения эндометриоидных гетеротопий (Л. В. Адамян, 1992 г.). Такое разделение относительно условно, поскольку истинная тяжесть заболевания определяется не размерами образования, а сопутствующим рубцово-спаечным процессом, инфильтрацией тканей вокруг шейки матки, мочеточников, кишечника, крестцово-маточных связок и той клинической картиной, которая характеризует течение конкретного варианта заболевания.

Стадии распространения внутреннего эндометриоза (аденомиоза)

Стадия I – патологический процесс ограничен подслизистой тела матки.

Стадия II – патологический процесс переходит на мышечный слой стенки матки, охватывая до 5 его толщины.

Стадия III – распространение патологического процесса на всю толщу мышечной стенки матки до ее серозного покрова.

Стадия IV – вовлечение в патологический процесс, помимо матки, париетальной брюшины малого таза и соседних органов.

Аденомиоз может быть диффузным, очаговым или узловым; редко встречаются кистозные формы аденомиоза.

Стадии распространения эндометриоидных кист яичников (эндометриом яичников)

Стадия I – мелкие точечные эндометриоидные образования на поверхности яичников, брюшине прямокишечно-маточного пространства без образования кистозных полостей.

Стадия II – эндометриоидная киста одного яичника размером не более 5–6 см с наличием

мелких эндометриоидных включений на брюшине малого таза. Незначительный спаечный процесс в области придатков матки без вовлечения кишечника (влагалищный вариант).

Стадия III – эндометриоидные кисты обоих яичников (одна из эндометриом более 5–6 см в диаметре). Эндометриоидные гетеротопии небольших размеров на серозном покрове матки, маточных труб и на париетальной брюшине малого таза. Выраженный спаечный процесс в области придатков матки с частичным вовлечением кишечника.

Стадия IV – двухсторонние эндометриоидные кисты яичников больших размеров (более 6 см) с переходом патологического процесса на соседние органы – мочевой пузырь, прямую и сигмовидную кишку. Распространенный спаечный процесс.

Стадии распространения эндометриоза ретроцервикальной локализации

Стадия I – эндометриоидные очаги располагаются в пределах ректовагинальной клетчатки.

Стадия II – прорастание эндометриоидной ткани в шейку матки и стенку влагалища с образованием мелких кист (влагалищный вариант).

Стадия III – распространение патологического процесса на крестцово-маточные связки, брюшину прямокишечно-маточного пространства, серозный покров и мышечную стенку ректосигмоидного отдела кишечника.

Стадия IV – вовлечение в патологический процесс слизистой оболочки прямой кишки и сигмовидной кишки.

Данная клиническая классификация ретроцервикального эндометриоза является ориентиром для выбора доступа, метода и объема хирургического лечения.

Эндометриоз и малигнизация

Крайне важным аргументом при обсуждении вопросов, связанных с тактикой ведения больных эндометриозом, является возможность

малигнизации эндометриоза (Stern R. C., Dash R., Bentley R. C., et al, 2001). Впервые о злокачественном перерождении эндометриоза сообщил J. A. Sampson в 1925 г., определив следующие патологические критерии, которым должен отвечать специфический злокачественный процесс, развивающийся в эндометриоидном очаге:

1) как раковая, так и доброкачественная эндометриоидная ткань должна присутствовать в одном и том же яичнике;

2) опухоль возникает в эндометриоидной ткани, а не инвазирует ее;

3) клетки опухоли должны быть полностью окружены эндометриоидными клетками.

Наиболее частыми вариантами злокачественных опухолей в эндометриоидных гетеротопиях являются эндометриоидная карцинома (около 70%). Также встречаются светлоклеточная карцинома (13,5%), стромальная сквамозноклеточная карцинома яичника и другие опухоли. Клинические особенности характеризуются быстрым ростом опухоли, ее большими размерами, резким ростом уровней онкомаркеров. Прогноз течения неблагоприятный, выживаемость при недиссеминированных формах составляет 65%, при диссеминированных – 10%.

Эти данные имеют важное значение для определения алгоритма диагностики, лечения и мониторинга эндометриоза с учетом онкологической настороженности. При распространенном эндометриозе, даже после удаления матки и придатков, сохраняется риск гиперплазии и озлокачествления экстраовариального эндометриоза, чему может способствовать назначение ЗГТ эстрогенами. В связи с этим больных с эндометриозом даже после радикального хирургического вмешательства следует лечить как женщин с сохраненной маткой и в комплекс заместительной терапии обязательно включать прогестагенные агенты.

Экстрагенитальный эндометриоз

Редкими формами эндометриоза, нуждающимися в особом подходе, являются очаги экстрагенитальной локализации, которые могут существовать как самостоятельное заболевание или быть компонентом сочетанного поражения. В 1989 г. Markham и Rock предложили классификацию экстрагенитального эндометриоза:

- класс «I» – кишечный;
- класс «U» – мочевой;
- класс «L» – бронхо-легочный;
- класс «O» – эндометриоз других органов.

Каждая группа включает варианты заболевания с наличием дефекта (с облитерацией или без) пораженного органа или без такового, что является принципиально важным при определении лечебной тактики.

Особенности диагностики эндометриоза

Частота встречаемости эндометриоза сильно варьирует по данным различных авторов. Основным источником информации по эпидемиологии эндометриоза являются данные хирургических вмешательств (в том числе лапароскопий), а также результаты обследования с помощью различных методов визуализации. Аденомиоз возникает более чем у 60% женщин в возрасте 40–50 лет и выявляется у 30% подвергшихся тотальной гистерэктомии. Частота наружного эндометриоза предположительно составляет 7–10% в общей популяции, достигает 50% у женщин с бесплодием и 80% у женщин с тазовыми болями. В течение последнего десятилетия отмечено возрастание частоты заболевания эндометриозом (от 12 до 27% оперированных гинекологических больных). Имеются данные о возросшей частоте заболеваний среди родственников больных по сравнению с общей популяцией.

Эндометриоз чаще всего встречается у женщин репродуктивного

возраста (25–40 лет). Средний возраст больных эндометриозными кистами около 30 лет (31,1 ± 1,9) лет, внутренним эндометриозом – 40 (42,1 ± 3,1) лет. Больные эндометриозом имеют неблагоприятный преморбидный фон, каждая вторая женщина страдает нейропсихическими и вегетососудистыми нарушениями, имеет низкий порог болевой чувствительности. Эндометриоз нередко сочетается с миомой матки, гиперпластическими процессами эндометрия, обструктивными пороками развития гениталий.

Важно понимать, что дооперационный диагноз эндометриоза всегда носит предварительный (эмпирический) характер, поэтому наиболее важные клинические симптомы (тазовые боли, меноррагии, бесплодие, нарушения функции тазовых органов), указывая на возможность наличия у пациентки наружного или внутреннего эндометриоза, определяют в первую очередь показания к углубленному обследованию.

Клиническая картина эндометриоза крайне разнообразна, набор симптомов и степень их выраженности индивидуально варьирует, определяя уникальный для каждой больной вариант течения заболевания. Сочетание и взаимосвязь эндометриоза с тем или иным симптомом являются наиболее частым предметом научных исследований. Большой интерес вызывает ассоциация эндометриоза с тазовыми болями и выявление факторов, ответственных за «болезненное» течение заболевания. Тазовые боли (тянущие боли внизу живота и в области поясницы, как правило, усиливающиеся накануне и во время менструации) характерны как для наружного эндометриоза, так и для аденомиоза (в большей степени для очаговых форм). Жалобы на диспареунию (боли при половой жизни) предъявляют 26–70% пациентов, страдающих наружным генитальным эндометриозом с преимущественным поражением ретроцервикальной области, кре-

стцово-маточных связок. Этот симптом может быть обусловлен как облитерацией позадматочного пространства спайками, иммиграцией нижних отделов кишечника, так и непосредственным поражением нервных волокон эндометриозом. Не всегда наблюдается корреляция между анатомическими характеристиками очага, длительностью процесса и степенью выраженности тазовых болей. Достаточно частое явление – отсутствие болевой симптоматики при эндометриозных кистах значительных размеров. В то же время интенсивные тазовые боли часто сопутствуют эндометриозу брюшины малого таза легкой и умеренной степеней распространения (mild-moderate) предположительно за счет изменения секреции простагландинов и провоспалительных изменений перитонеальной жидкости и брюшины вокруг очага. При оценке выраженности болей полагаются на субъективную оценку пациентки, однако надо учитывать, что боли – это и психофизиологическая оценка неприятных ощущений, связанных с действительным или потенциальным повреждением тканей, которая во многом определяется особенностями личности (гипералгезия, невротизм, ипохондрия и истерия), поэтому сегодня убедительно звучат аргументы в пользу мультидисциплинарного подхода к лечению эндометриоза, сопряженного с тазовыми болями.

Другим симптомом, ответственность за который возлагают на эндометриоз (в отсутствие других видимых причин) является бесплодие, сопутствующее этой патологии в 46–50%. Причинно-следственные связи между этими двумя состояниями не всегда ясны. Для отдельных вариантов эндометриоза, характеризующихся серьезными нарушениями анатомических структур в области придатков матки, доказано, что бесплодие становится прямым следствием таких повреждений, как спаечная деформация

фимбрий, полная изоляция яичников перивариальными спайками, прямое повреждение тканей яичников эндометриозными кистами. Более спорной является роль факторов, предположительно участвующих в развитии эндометриоза, или являющихся его следствием: нарушениям взаимоотношения уровней секреции гормонов (эстрадиол, прогестерон, ЛГ, ФСГ, пролактин и тестостерон), приводящих к неполноценной овуляции и/или функциональной неполноценности желтого тела, эндометрия; нарушениям локального (повышение уровней цитокинов, цитотоксичности макрофагов, активности естественных киллеров, факторов роста, системы протеолиза) и общего (повышение продукции иммуноглобулинов, количества Т-хелперов, эмбриотоксичности, дефицит клеточного иммунитета, подавление активности естественных киллеров) иммунитета. Частота наступления беременности после лечения эндометриоза составляет, по данным разных авторов, от 30% до 80%; в нашей клинике репродуктивная функция восстанавливается у 40% больных эндометриозом. Это при том, что решение репродуктивной проблем наших пациенток, с учетом тяжести течения и степени распространения эндометриоза, не является первоочередной задачей.

Предваряя раздел, касающийся дооперационной инструментальной диагностики эндометриоза, следует подчеркнуть, что окончательный диагноз наружного эндометриоза (особенно так называемых «малых» или «атипичных» форм) возможен лишь при непосредственной визуализации очагов, подтвержденной гистологическим исследованием, которое в очаге наружного эндометриоза выявляет не менее двух из следующих компонентов: 1) эндометриальный эпителий; 2) эндометриальные железы; 3) эндометриальная строма; 4) гемосидеринсодержащие макрофаги. Следует помнить, однако, что в 25% случаев в очагах

не выявляется эндометриальных желез и стромы, а еще в 25% морфологические признаки эндометриоза обнаруживаются в образцах визуально неизменной брюшины, что свидетельствует о трудностях диагностики эндометриоза, особенно нетипичных форм.

Окончательный диагноз аденомиоза также устанавливается путем патоморфологического исследования материала (матки или иссеченного участка миометрия), при обнаружении следующих гистологических признаков:

1) наличие эндометриальных желез и стромы на расстоянии более 2,5 мм от базального слоя эндометрия;

2) реакция миометрия в виде гиперплазии и гипертрофии мышечных волокон;

3) увеличение желез и стромы, окружающей гиперплазированные гладкомышечные волокна матки;

4) наличие пролиферативных и отсутствие секреторных изменений.

Сравнительные исследования эффективности различных методов позволили определить тот диагностический комплекс, который с наибольшей степенью точности определяет клинко-анатомический вариант эндометриоза. Для диагностики эндометриоза шейки матки ценными методами являются кольпоскопия и гистероцервикоскопия. Ультразвуковое исследование считается наиболее оптимальным и общедоступным скрининговым методом в алгоритме обследования больных с различными формами эндометриоза, хотя и не позволяет выявить поверхностные импланты. Разработаны ультразвуковые критерии различных локализаций эндометриоза, позволяющие с высокой степенью точности диагностировать эндометриодные кисты яичников, ретроцервикальный эндометриоз, аденомиоз. По мере повышения качества диагностики аденомиоза с помощью УЗИ, магнитно-резонансной и спиральной

компьютерной томографии, применение гистеросальпингографии становится все менее актуальным, тем более что диагностическая ценность этого метода ограничена. Эффективность диагностики внутреннего эндометриоза (аденомиоза) с помощью гистероскопии является спорной, так как визуальные критерии крайне субъективны, а патогномичный признак – зияние эндометриодных ходов с поступающим из них геморрагическим отделяемым – встречается крайне редко. Некоторые авторы предлагают выполнять при гистероскопии биопсию миометрия с последующим гистологическим исследованием биоптата. МРТ и СКТ имеют наибольшую диагностическую значимость при эндометриодных инфильтратах ретроцервикальной зоны и параметриев, позволяя точно определить характер патологического процесса, его локализацию, взаимосвязь с соседними органами, а также уточнить анатомическое состояние всей полости малого таза.

Абсолютное большинство гинекологов сегодня признает наиболее точным методом диагностики наружного эндометриоза лапароскопию. В литературе описано более 20 различных видов поверхностных эндометриодных очагов на брюшине малого таза (Martin D. C., Hubert G. D., Vander Zwaag R., et al, 1989). Различают красные и оневидные очаги, геморрагические пузырьки, васкуляризованные полиповидные или папулярные очаги; черные очаги, сморщивающиеся, классические черные очаги; белые очаги, рубцовая ткань с некоторой пигментацией или без нее; атипичные очаги. Установлено, что красные гетеротопии по своим морфологическим и биохимическим свойствам представляют собой наиболее активные стадии развития очага. Наличие синдрома Алена-Мастерса (дефекты и карманы брюшины) косвенно подтверждает диагноз эндометриоза (гистологически – в 60–80% случаев).

Лапароскопическими признаками типичной эндометриодной кисты являются: 1) киста яичника не более 12 см в диаметре (в основном 7–8 см); 2) спайки с боковой поверхностью таза и/или с задним листком широкой связки; 3) дегтеподобное, густое, шоколадно-окрашенное содержимое. Точность диагностики эндометриодных кист при лапароскопии достигает 98–100%.

Для ретроцервикального эндометриоза характерна полная или частичная облитерация позадииматочного пространства с иммобилизацией спайками и/или вовлечением в инфильтративный процесс стенок прямой или сигмовидной кишки, инфильтрат ректовагинальной перегородки, дистальных отделов мочеточников, области перешейка, крестцово-маточных связок, параметриев.

Аденомиоз, диффузно поражающий всю толщу стенки матки с вовлечением серозной оболочки, обуславливает характерный «мраморный» рисунок и бледность серозного покрова, равномерное увеличение размеров матки, или при очаговых и узловых формах, резкое утолщение передней или задней стенки матки, деформацию стенки узлом аденомиоза, гиперплазию миометрия.

Все большее значение в диагностике эндометриоза и дифференциальной диагностике его и злокачественной опухоли, приобретает определение в крови различных опухолевых маркеров. Наиболее доступно в настоящее время определение онкоантигенов СА 19-9, СЕА и СА 125. Нами разработана методика комплексного определения онкомаркеров СА 125, СЕА и СА 19-9 с целью мониторинга течения эндометриоза.

Альтернативные подходы к ведению больных эндометриозом

Лечение эндометриоза в последние годы стало наиболее широко обсуждаемым аспектом этой проблемы. Р. Копінскх в 1994 г.

предложил обозначать термином «эндометриоз» только анатомический субстрат; заболевание же, связанное с этим субстратом и проявляющееся определенными симптомами, назвать «эндометриозной болезнью». Такое уточнение представляется целесообразным при выборе тактики в отношении симптомного и бессимптомного эндометриоза.

В настоящее время распространены нижеперечисленные способы, в рамках каждого из которых предлагается огромное количество принципиально различающихся методов:

- 1) традиционный (хирургический, медикаментозный, комбинированный);
- 2) наблюдение и/или эмпирическое лечение;
- 3) противовоспалительное лечение (антагонисты простагландинов, физические факторы, санаторно-курортное лечение);
- 4) иммунотерапия;
- 5) нетрадиционное лечение (например, китайская медицина).

Приоритет того или другого метода гормонального лечения эндометриоза, дозовых режимов, продолжительности, сочетания с хирургическим лечением и этапности (необходимость дооперационной подготовки и послеоперационной терапии), равно как и объем хирургического лечения, и выбор энергий для разрушения очагов эндометриоза по-прежнему остаются предметом дискуссий.

Единственное неоспоримое положение касается невозможности ликвидации анатомического субстрата эндометриоза ни одним из воздействий, кроме хирургического удаления или деструкции, а все остальные методы лечения (гормональная, противовоспалительная терапия) способствуют снижению выраженности симптомов заболевания и восстановлению функций различных звеньев репродуктивной системы. Однако хирургическое лечение не в каждом случае оказывается целесообразным или приемлемым для

больной. Поэтому в некоторых случаях альтернативой является пробное медикаментозное лечение минимального и умеренного эндометриоза (без верификации диагноза), а точнее, симптомов, предположительно обусловленных этим заболеванием. Среди положительных аспектов воздействия на очаг эмпирической гормональной терапии следует отметить уменьшение размера, инфильтрации тканей и кровоснабжения в очаге. По нашему мнению, такая терапия (имеющая в большей степени дифференциально-диагностическое значение) может быть предпринята лишь врачом, имеющим большой опыт лечения эндометриоза при условии исключения объемных образований в брюшной полости, отсутствия других (негинекологических) возможных причин имеющихся симптомов, и только после тщательного обследования больной, включающего УЗИ, анализы крови и мочи, определение биохимических показателей и уровней онкомаркеров, цитологическое исследование цервикального эпителия, микробиологические тесты. Мы считаем недопустимым медикаментозное лечение эндометриозных кист яичников, которое хотя и приводит к уменьшению размеров образования и толщины его капсулы, но противоречит принципам онкологической настороженности. Хотя по данным ряда авторов эффективность гормональной терапии в отношении редукции болевых симптомов достаточно высока, положительное воздействие его на фертильность не доказано, уничтожения очагов не происходит (соответственно сомнительна и профилактическая ценность в отношении дальнейшего прогрессирования болезни), а стоимость курса лечения сопоставима со стоимостью лапароскопии. С другой стороны, в отсутствие однозначных статистических данных в пользу хирургического или медикаментозного лечения минимального-умеренного эндометриоза право выбора остается за па-

циенткой. Долг врача – предупредить больную как о риске хирургического вмешательства и сопряженных с ним потенциальных неблагоприятных факторов (спаечный процесс), так и о риске длительной терапии без установленного диагноза.

Мы предпочитаем хирургическое удаление очагов, принимая во внимание, что адекватность его зависит от опыта и эрудиции хирурга. При случайно выявленном при лапароскопии эндометриозе (в отсутствие симптомов) считаем нужным удалить очаги без травмирования репродуктивных органов. Что касается симптомного эндометриоза, то визуально определяемые границы эндометриозного очага не всегда соответствуют истинной степени распространения, что заставляет критически оценивать полноценность выполненного вмешательства. Инфильтративный ретроцервикальный эндометриоз удаляем лапароскопическим или комбинированным лапароскопическим-влагалищным доступом по собственной методике, по показаниям – с одновременной резекцией пораженного участка стенки прямой кишки, или в едином блоке с маткой. При эндометриозных кистах считаем принципиально важным полностью удалять капсулу кисты как из соображений онкологической настороженности, так и в качестве профилактики рецидива. Рядом авторов предложены и практикуются разнообразные альтернативные варианты хирургического лечения эндометриозных кист без их радикального удаления (от пункции или дренирования кисты до деструкции капсулы путем воздействия электрической энергии или лазера), частота рецидивирования при которых достигает, по данным этих же авторов, 20% (Canis, 1998; Donnez, 1996; Vercellini, 1992). При узловатой или очагово-кистозной форме аденомиоза мы считаем возможным выполнять реконструктивно-пластические операции молодым пациенткам

в объеме резекции миометрия, пораженного аденомиозом, с восстановлением дефекта путем наложения эндошовов, предупреждая больную о высоком риске рецидивирования, обусловленном отсутствием четких границ между аденомиоматозным узлом и миометрием. Радикальным лечением аденомиоза можно считать лишь тотальную гистерэктомию.

Рецидивирование или персистенция эндометриоза после лечения – одна из наиболее дискутируемых проблем в современной гинекологии, обусловленная непредсказуемостью течения эндометриоза. Большинство авторов согласно с тем, что в отсутствие метода, обеспечивающего точную оценку адекватности выполненного вмешательства, удаление всего эндометриоидного субстрата не может быть гарантировано ни одной хирургической методикой, и тем более медикаментозной терапией, что подразумевает возможность персистенции заболевания и возобновление симптомов в более или менее отдаленные сроки после лечения. С другой стороны, признавая роль системных нарушений (изменения общего иммунитета, генетическая предрасположенность, и т.д.) в патогенезе эндометриоза, нельзя отрицать возможность появления эндометриоза *de novo*. Частота рецидивирования эндометриоза варьирует, по данным разных авторов, от 2 до 47%, достигая при эндометриоидных кистах яичников, как отмечено выше, 20% в зависимости от применяемой хирургической техники (по нашим данным – 14%). Наиболее высокая частота рецидивирования документируется при ретроцервикальном эндометриозе, что связано как с трудностями определения истинных границ поражения при инфильтративных формах эндометриоза, так и с сознательным отказом от агрессивного подхода к удалению очагов, находящихся вблизи жизненно важных органов. При этих формах частота рецидивирования может достигать 45% (по результатам нашей клиники 19%).

Мы считаем допустимым динамическое наблюдение или неагрессивное симптоматическое лечение больных аденомиозом, а также глубоким инфильтративным эндометриозом после уточнения диагноза с помощью биопсии и гистологического исследования. Лекарственная терапия может стать компонентом лечения эндометриоза, основная нагрузка на который ложится при недостаточной эффективности оперативного лечения или отказе от него. Особая роль отводится нестероидным противовоспалительным препаратам (ингибиторам синтеза простагландинов), а также гормональным или антигормональным препаратам, положительный эффект которых основан на подавлении стероидогенеза в яичниках, создании гипоестрогенного состояния или ановуляции (оральные контрацептивы, прогестагены (провера), норстероиды (гестринон, неместран), антигонадотропины (дановал или его аналоги), агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (бусерилин, декапептил-депо, золадекс); в настоящее время проводятся первые серии испытаний препаратов нового поколения – антагонистов Гн-РГ и прогестинов непептидного строения, имеющие пока что экспериментальное значение. Наиболее эффективным методом гормонального воздействия являются аналоги гонадотропин-рилизинг гормонов, используемые в виде депо форм (одна инъекция, содержащая 3,6–3,75 мг препарата, раз в 28 дней) или эндоназальных спреев, применяемых в ежедневном режиме. Минимальная продолжительность лечения составляет 3–4 месяца, оптимальная – 6 месяцев. Менее эффективными лекарственными препаратами являются гестринон и прогестины (провера, МПА). Подбор препарата нужно осуществлять строго индивидуально, с учетом возможных побочных эффектов лекарства, по возможности начиная с наименее агрессивного. В частности, агонисты Гн-РГ следует с

осторожностью назначать больным с нарушениями функционального состояния ЦНС и вегетативной регуляции, которые могут усугубляться на фоне приема препаратов этой группы, а даназол, хотя и обладает сравнимой с а-Гн-РГ эффективностью, в больших ежедневных дозах (400–800 мг) оказывает неблагоприятное воздействие на желудочно-кишечный тракт, а также обладает адрогенизирующим и тератогенным потенциалом.

Дискутируется предоперационное назначение агонистов Гн-РГ, сторонники которого обосновывают его целесообразность уменьшением размеров очагов эндометриоза, снижением васкуляризации и уменьшением инфильтративного компонента, что с наших позиций недостаточно оправдано, поскольку в результате этих воздействий затрудняются радикальное удаление гетеротопий за счет маскировки мелких очагов, идентификация истинных границ поражения при инфильтративных формах, вылуцивание склерозированной капсулы эндометриоидной кисты. Терапию агонистами Гн-РГ считаем целесообразной в качестве первого этапа лечения симптомов эндометриоза нерепродуктивных органов в отсутствие облитерации. При наличии облитерации (частичной или полной) методом выбора является операция с привлечением смежных специалистов с последующей гормональной терапией.

Послеоперационное лечение агонистами Гн-РГ целесообразно начинать непосредственно после вмешательства и проводить больным детородного возраста с распространенным эндометриозом, у которых радикальное удаление эндометриоза не было выполнено в интересах сохранения репродуктивных органов или в связи с высоким риском ранения жизненно важных органов, а также пациенткам группы высокого риска возникновения рецидива или персистенции заболевания. При распространенном эндометриозе послеоперацион-

ную гормональную терапию целесообразно сочетать с противовоспалительным и санаторно-курортным лечением, что способствует удлинению ремиссии болевого синдрома и снижению риска повторных операций (по нашим данным у 25% больных). Длительность гормональной терапии определяется индивидуально. При тщательном наблюдении, контролем за уровнями гормонов, биохимическими показателями и параметрами свертываемости крови, денситометрии возможно и длительное (более 6 месяцев) лечение любым гормональным препаратом, в том числе и а-Гн-РГ. Принципы терапии прикрытия (add-back) с целью снижения потери плотности костной ткани и редукции гипоэстрогенных эффектов при терапии а-ГнРГ включают: прогестины; прогестины + органические бисфосфонаты; низкие дозы прогестинов + эстрогены. В настоящее время проводятся исследования возможности и эффективности применения пульсативных паратиреоидных гормонов, эндоназального кальцитонина, релоксифена. Такая терапия прикрытия не снижает эффективности основного гормонального агента.

Особое место среди вариантов гормонального лечения занимает заместительная гормональная терапия после радикальных операций, выполненных по поводу эндометриоза (гистерэктомии с придатками или без них). Персистенция очагов эндометриоза с рецидивированием симптомов после радикального хирургического лечения описана в литературе. Принимая во внимание опасность как возможного рецидива, так и малигнизации остаточных очагов мы рекомендуем при проведении ЗГТ использовать эстрогены в комбинации с прогестинами.

В заключение хотелось бы еще раз привлечь внимание к парадоксальным аспектам патогенеза эндометриоза и к клиническим контрастам течения этого заболевания, которые остаются

необъясненными, несмотря на огромное количество исследований, проводимым по всем возможным направлениям. В самом деле, даже при доброкачественном характере заболевания могут наблюдаться локальная инвазия, широкое распространение и диссеминация очагов; минимальный эндометриоз нередко сопровождается тяжелыми тазовыми болями, а эндометриозидные кисты больших размеров – бессимптомным течением; циклическое воздействие гормонов вызывает развитие эндометриоза, в то время как непрерывное воздействие подавляет заболевание; радикальная операция не исключает возможности персистенции или рецидивирования эндометриоза. Разрешение этих загадок и, соответственно, повышение качества лечения больных эндометриозом, невозможны без дальнейшего углубления и расширения как фундаментальных, так и клинических исследований по всем аспектам проблемы эндометриоза.

Литература

1. Адамян Л. В., Кулаков В. И. Эндометриозы. Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1998. — 380 с.
2. Адамян Л. В., Кулаков В. И., Мынбаев О. А. Оперативная гинекология — хирургические энергии. Руководство. — М.: Медицина, 2000. — Антидор. — 862 с.
3. Баскаков В. П. Клиника и лечение эндометриоза. Л.: Медицина, 1990. — 240 с.
4. Демидов В. Н., Гус А. И., Адамян Л. В., Хачатрян А. К. // Эхография органов малого таза. Эндометриоз. Практическое пособие. — М.: Скрипто, 1997. — 60 с.
5. Кулаков В. И., Адамян Л. В., Мурватов К. Д. Магнитно-резонансная томография в гинекологии. Атлас. — М.: Антидор. 1999. — 193 с.
6. Кулаков В. И., Адамян Л. В., Макаренко В. Н., Мурватов К. Д. Спиральная компьютерная томография в гинекологии. Атлас. — М.: Медицина-Антидор, 2001. — 321 с.
7. Старцева Н. В. Клиническая и иммунологическая диагностика генитального эндометриоза: Автореф. дисс.....канд. мед. наук. — Л., 1982. — 24 с.
8. Adamson G D, Heinrichs W. L., Henzl M. R., et al: Therapeutic efficacy and bone mineral density response during and following a three month retreatment of endometriosis with nafarelin (Synarel). Am J Obstet Gynecol 1997; 177: — P. 1413–1418.
9. Arici A., Olive D. L. Endometriosis is an inflammatory disease // In: Understanding and managing of endometriosis: advances in research and practice: The proceedings of the Vth World Congress on Endometriosis / ed. By A. Lemay, R. Maheux. — Parthenon Publishing Group, 1999. — P.1–4.
10. Barbieri R. L., Niloff J. M., Bast R. C. Jr., et al: Elevated serum concentrations of CA-125 in patients with advanced endometriosis // Fertil. Steril. — 1986. — Vol. 45 — P. 630–634.
11. Cramer D. W., Wilson E., Stillman R. J., et al. The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking, and exercise // JAMA 1986. — Vol. 225. — P. 1904–1908.
12. De Meeus J. B., Magnin G. Indications of laparoscopic hysterectomy // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 1997 Jul; 74 (1). — P. 49–52.
13. Dmowski W. P., Gebel H., Braun D. P. The role of cell mediated immunity in endometriosis // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 1994. — 73. — P. 7–14
14. Eskenazi B., Kimmel G. Workshop on perinatal exposure to dioxin-like compounds. II. Reproductive effects // Environ. Health Perspet. — 1995. — Vol. 103. — P. 143–145.
15. Fraser H. M., Lunn S. F. Angiogenesis and its control in the female reproductive system Discussion of the potential use of anti-angiogenesis agents (decrease blood supply) in reproduction, including use involving birth control, cancer, endometriosis and fibroids //

- Br. Med. Bull.* — 2000. — Vol. 56. — 3. — P. 787–97.
16. Fukaya T., Hoshiai H., Yajima A. Is pelvic endometriosis always associated with chronic pain: A retrospective study of 618 cases diagnosed by laparoscopy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1993. — Vol. 169. — P. 719–722.
17. Halme J., Backer S., Hammond M. G., et al. Increased activation of pelvic macrophages in infertile women with mild endometriosis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1983. — Vol. 145. — P. 333–337.
18. Garry R., Clayton R., Hawe J. The effect of endometriosis and its radical laparoscopic excision on quality of life indicators // *Br. J. Obstet. Gynecol.* — 2000. — Vol. 107 (1). — P. 44–54.
19. Jimbo J., Hitami Y., Yoshikawa H., et al. Evidence for monoclonal expansion of epithelial cells in ovarian endometrial cysts // *Am. J. Pathol.* — 1997. — Vol. 150. — P. 1173–1178.
20. Jirasek J. E., Henzl M. R., Uher J. Periovarian peritoneal adhesions in women with endometriosis // *J. Reprod. Med.* — 1998. — Vol. 43 (3 Suppl). — P. 276–280.
21. Koninckx P. R. Endometriotic disease: the role of peritoneal fluid // *Hum. Reprod. Update.* — 1998. — Vol. 4 (5). — P. 741–51.
22. Koninckx P. R., Martin D. Treatment of deeply infiltrating endometriosis // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* — 1994. — Vol. 6 (3). — P. 231–41.
23. Kosugi Y et al. Increased heterogeneity of chromosome 17 aneuploidy in endometriosis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1999. — Vol. 180 (4). — P. 792–7.
24. Martin D. C., Hubert G. D., Vander Zwaag R., et al. Laparoscopic appearances of peritoneal endometriosis // *Fertil. Steril.* — 1989. — Vol. 51. — P. 63–67.
25. Nishimura K, Togashi K, Itoh K, et al: Endometrial cysts of the ovary: MR imaging // *Radiology* — 1987. — Vol. 162. — P. 315–318.
26. Nisolle M., Donnez J., Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis and adenomyotic nodules of rectovaginal septum are three different entities. // *Fertil. Steril.* — 1997. — Vol. 68 (4). — P. 585–596.
27. Olive D. C., Haney A. F.: Endometriosis associated infertility: A critical review of therapeutic approaches // *Obstet. Gynecol.* — 1986. — Vol. 41. — P. 538–555.
28. Ostrzenski A. Extensive iatrogenic adenomyosis after laparoscopic myomectomy // *Fertil. Steril.* — 1998. — Vol. 69 (1). — P. 143–145.
29. Redwine D. B. Pros and cons of «add-back» therapy // *Fertil. Steril.* — 1994. — Vol. 61 (2). — P. 404–6.
30. Sidhu S., Edwards L., Rainer S., O'Connor T. Extraovarian endometrioid carcinoma associated with unopposed oestrogen replacement therapy // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* — 1998. — Vol. 38. — P. 125–7.
31. Stern R. C., Dash R., Bentley R. C., et al. Malignancy in endometriosis: frequency and comparison of ovarian and extraovarian types. *Int. J. Gynecol. Pathol.* — 2001. — Vol. 20. — 2. — P. 133–9.