

ноотропила и др.) и снижающих отечность (например, верошпирона), антидепрессивных препаратов (например, паксила либо прозак) позволяет устранить многие проявления ПМС, повысить работоспособность и качество жизни женщины.

Авторский вклад: написание статьи — В. Б. Игнатова; утверждение рукописи для публикации — И. Е. Рогожина.

References (Литература)

1. Peresada OA. Premenstrual syndrome: pathogenesis, clinical manifestations, treatment. *Meditsinskie novosti* 2010; (8): 15–18. Russian (Пересада О. А. Предменструальный синдром: патогенез, клинические проявления, лечение. Медицинские новости 2010; (8): 15–18).
2. Lutsenko NG, Suvorov NN. The regulation of the biosynthesis of serotonin in the central nervous system. *Biology Bulletin* 1982; (94): 243–25. Russian (Луценко Н. Г., Суворов Н. Н. Регуляция биосинтеза серотонина в центральной нервной системе. Успехи современной биологии 1982; (94): 243–251).
3. Levada OA. Neurobiology of depression: serotonin system of the brain. *NeuroNEWS* 2008; (1): 25–29. Russian (Левада О. А. Нейробиология депрессии: серотониновая система мозга. *НейроNEWS* 2008; (1): 25–29).
4. Lekareva TM. Methods of correction of premenstrual syndrome. *Lechaschi Vrach* 2007; (10): 28–30. Russian (Лекарева Т. М. Методы коррекции предменструального синдрома. *Лечащий врач* 2007; (10): 28–30).
5. Sadokha KA, Golovko TG. The role of serotonin in the pathogenesis and treatment of migraine. *Meditsinskie novosti*

2005; (4): 40–43. Russian (Садоха К. А., Головки Т. Г. Роль серотонина в патогенезе и лечении мигрени. Медицинские новости 2005; (4): 40–43).

6. Sturov NV, Kuznetsov VI, Mansur TI. Treatment of acute attacks and preventive migraine therapy. *Zemskiy vrach* 2010; (4): 6–7. Russian (Стуров Н. В., Кузнецов В. И., Мансур Т. И. Лечение острых приступов и превентивная терапия мигрени. *Земский врач* 2010; (4): 6–7).

7. Arlt AV, Ivashev MN, Maslikova GV. Cavintonum effects on parameters of cerebral hemodynamics. *Advances in current natural sciences* 2013; (3): 121–122. Russian (Арлт А. В., Ивашев М. Н., Масликова Г. В. Эффекты кавинтона на показатели церебральной гемодинамики. *Успехи современного естествознания* 2013; (3): 121–122).

8. Arlt AV, Ivashev MN, Savenko IA. Characteristics of drugs used in migraine. *International Journal of Applied and Basic Research* 2013; (8): 117. Russian (Арлт А. В., Ивашев М. Н., Савенко И. А. Характеристика средств, применяемых при мигрени. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2013; (8): 117).

9. Bagai T, Gruntse H, Sartorius N. Reasonable use of antidepressants: a technical review of the data, prepared by the Working Group CINP. SPb., 2006; 174 p. Russian (Багай Т., Грунце Х., Сарториус Н. Обоснованное применение антидепрессантов: технический обзор данных, подготовленный Рабочей Группой CINP: СПб., 2006; 174 с.).

10. Hart K. *The Secrets of Serotonin*. New York: St. Martin's Griffin, 2006; 320 p.

11. Podzolkova NM, Kuznetsov EV, Glazkova OL. Obesity and reproductive function of women. Moscow, 2006; 29 p. Russian (Подзолкова Н. М., Кузнецова Е. В., Глазкова О. Л. Ожирение и репродуктивная функция женщины. Москва, 2006; 29 с.).

УДК 616.146-002-02-092-07-08:005 (048.8)

Обзор

ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА, КЛАССИФИКАЦИИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РЕТРОЦЕРВИКАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА (ОБЗОР)

А. В. Тарламазян — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС; **У. В. Столярова** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС, кандидат медицинских наук.

RETROCERVICAL ENDOMETRIOSIS: ETIOLOGY, PATHOGENESIS, CLASSIFICATION, DIAGNOSIS AND TREATMENT (REVIEW)

A. V. Tarlamazian — *Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Obstetrics and Gynecology of Raising Skills Faculty, Post-graduate*; **U. V. Stolyarova** — *Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Obstetrics and Gynecology of Raising Skills Faculty, Assistant, Candidate of Medical Sciences.*

Дата поступления — 20.01.2016 г.

Дата принятия в печать — 19.05.2016 г.

Тарламазян А. В., Столярова У. В. Вопросы этиологии, патогенеза, классификации, диагностики и лечения ретроцервикального эндометриоза (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2016; 12 (2): 138–144.

В обзоре рассматриваются современные вопросы этиологии, патогенеза, классификации, диагностики и лечения ретроцервикального эндометриоза на основании существующих в литературе данных по этому заболеванию. Среди различных форм эндометриозной болезни частота ретроцервикального эндометриоза, по данным различных авторов, составляет 30–34%. Процесс характеризуется формированием глубоких инфильтративных очагов, исходящих из ректовагинальной перегородки, не имеющих капсул и четких границ, распространяющихся вглубь и по протяженности, переходя на соседние органы с образованием рубцово-спаечного процесса, что характеризует данную патологию как мультидисциплинарную (гинекологическую, хирургическую, урологическую). Известно множество вариантов этиопатогенеза ретроцервикального эндометриоза, однако ни один из них полностью не объясняет многообразия форм проявления и локализации этой патологии. Особое внимание уделяется влиянию иммунных и гормональных факторов на развитие заболевания. Отмечено, что в настоящее время не существует единой общепризнанной клиницистами и морфологами полноценной классификации ретроцервикального эндометриоза, отсутствуют и общепризнанные стандарты его диагностики. Анализируются варианты лечения данной патологии с использованием гормональной и иммуномодулирующей терапии.

Ключевые слова: ретроцервикальный эндометриоз, этиология, патогенез, диагностика, лечение.

Tarlamazian AV, Stolyarova UV. Retrocervical endometriosis: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis and treatment (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2016; 12 (2): 138–144.

The review deals with contemporary issues of etiology, pathogenesis, classification, diagnosis and treatment of retrocervical endometriosis on the basis of existing data in the literature on this disease. Among the various forms of

endometrial disease incidence retrocervical endometriosis, according to various authors, is 30–34%. The process is characterized by the formation of deep infiltrative lesions, originating from the recto-vaginal septum, without capsules and clear boundaries, extensively localizing, affecting the adjacent organs with the formation of scar-adhesions and characterizing this pathology as a multi-disciplinary (gynecological, surgical, urological). There are many options etio-pathogenesis of retrocervical endometriosis, but none of them fully explains the diversity of forms of expression and localization of this pathology. Particular attention is paid to the influence of immune and hormonal factors on the development of the disease. It is noted that currently there is no single universally accepted by clinicians and morphology full classification of retrocervical endometriosis, and there are no generally accepted standards of its diagnosis. The variants of the treatment of this disease have been considered including hormonal and immunomodulatory therapies.

Key words: retrocervical endometriosis, etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment.

Эндометриоз — заболевание, характеризующееся разрастанием ткани, аналогичной эндометрию, за пределами нормально расположенной слизистой оболочки тела матки, формирующееся на фоне нарушенных гормонального и иммунного гомеостазов [1–13]. Известно, что эндометриоз занимает третье место по распространению после воспалительных заболеваний и миомы матки [2, 3, 5–7, 11, 14–16]. Примерно 176 млн женщин репродуктивного возраста во всем мире болеют эндометриозом [4, 16–19]. Несмотря на совершенствование методов диагностики эндометриозной болезни, по данным Росстата за 2010 г., показатель заболеваемости эндометриозом неуклонно растет: в России за период 1999–2009 г. его природо составил 72,9% [5, 18, 12, 20].

Среди различных форм эндометриозной болезни (ЭБ) особое место занимает ретроцервикальный эндометриоз (РЦЭ). РЦЭ характеризуется формированием глубоких инфильтративных очагов, исходящих из ректовагинальной перегородки, не имеющих капсул и четких границ, распространяющихся вглубь и по протяженности, переходя на соседние органы (прямую и сигмовидную кишку, мочевого пузырь и т.д.) с образованием рубцово-спаечного процесса [6, 15, 19].

Вопросы этиологии и патогенеза. Ретроцервикальный эндометриоз — «болезнь теорий», так как известно множество вариантов его происхождения, но ни один из них всецело не объясняет разнообразия форм проявления и локализации этой патологии [2, 10].

Признано несколько основных теорий возникновения и развития РЦЭ.

Так, ретроцервикальный эндометриоз может быть следствием прогрессирования перитонеального эндометриоза (ПЭ), который соответственно может быть вызван метоплазией брюшины [4]. Согласно метопластической теории, в результате метоплазии эмбриональной брюшины или целомического эпителия развивается эндометриоз [1, 4, 5, 9, 14]. Одним из доводов в пользу этого служит то обстоятельство, что эндометриоз не является простым эктопическим очагом истинного эндометрия [6, 14].

Кроме того, РЦЭ может быть связан с имплантацией эндометриозных клеток при ретроградной менструации (РМ) [1–4, 7, 8, 14]. В транслокационной теории, предложенной J.A. Sampson (1921), рассматривается возможность развития эндометриозных очагов (ЭО) из элементов эндометрия, перенесенных в брюшную полость при РМ и диссеминировавших на различные органы и ткани, что связано с нарушениями процесса апоптоза клеток [1–3, 5, 6, 8, 9, 14]. Имплантация и дальнейшее развитие клеток могут произойти только при наличии дополнительных условий: в случае повышенной способности клеток эндометрия к адгезии и имплантации, имеющих на-

рушений в гормональной и иммунной системах, при наличии воспалительных процессов органов малого таза, а также при генетической предрасположенности [1–5, 7, 11].

Согласно эмбриональной теории в процессе эмбриогенеза отдельные железистые элементы вольфовых тел или мюллеровых протоков могут отщепляться и под влиянием различных факторов превращаться в функциональный эндометрий [2, 4–6, 8, 9, 14]. РЦЭ, таким образом, обусловлен метоплазией мюллеровых зародышевых остатков, локализованных в районе ретроцервикальной перегородки, чем и обуславливается инфильтративный рост в сторону прямой кишки, влагалищно-прямокишечной перегородки [14]. Именно эта теория лучше всего объясняет развитие заболевания в молодом возрасте, в первые годы после начала менструации [1, 2, 6, 9, 14, 16].

В настоящее время в вопросах этиологии и патогенеза РЦЭ огромное внимание уделяется нарушениям в гормональной и иммунной системах [1, 8, 11, 14]. Ключевыми патогенетическими звеньями ЭБ, и РЦЭ в частности, являются РМ, чрезмерная местная продукция эстрогенов, устойчивость к действию прогестерона, воспаление и неоангиогенез. Именно тесная взаимосвязь звеньев патогенеза не позволяет ингибировать патологический процесс на ранних стадиях и объясняет инфильтративный рост, инвазию в окружающие ткани с их последующей деструкцией и распространение поражений [4, 8].

Одной из теорий возникновения РЦЭ является иммунологическая теория, рассматривающая возникновение ЭО как результат воспалительного процесса [4, 7, 11, 14]. По мнению авторов, ЭБ сопровождается повышенной продукцией противовоспалительных цитокинов (ПЦ), неоангиогенезом, аномалиями «забрюшинного» эктопического эндометрия (ЭЭ) и нарушением функции клеточно опосредованного иммунитета [4, 6, 11, 14, 21]. Данная точка зрения во многом дополняет и уточняет имплантационную теорию возникновения РЦЭ, объясняя, почему и как при наличии РМ РЦЭ развивается у одних женщин и не развивается у других [14, 16, 18].

Эндокринные аспекты РЦЭ. Развитие ЭБ, и РЦЭ в частности, многие авторы связывают с нарушениями регуляции в системе «гипоталамус — гипофиз — яичники — органы-мишени» [3, 8, 10, 11, 14, 16].

Гормональные нарушения являются не основными, а предрасполагающими факторами для возникновения патологического процесса и дальнейшего формирования ЭО [1, 7]. Гормональные влияния на эндометриозные импланты (ЭИ) непостоянны и непредсказуемы [8]. Процессы в ЭЭ не обязательно синхронны с циклическими изменениями нормально эндометрия [1, 8, 13]. По данным одних исследований, 43% ЭО не соответствовали фазе менструального цикла или не имели фазовой трансформации; однако, по результатам других исследований, только 13% ЭИ были гистологически синхронны с внутриматочным эндометрием [8, 13].

Экскреция эстрогенов у больных РЦЭ, как и при других формах ЭБ, не имеет классической цикличности, она беспорядочна и формирует гиперэстрогенный фон [1, 3, 4, 9, 14, 18]. У больных эндометриозом, в связи повышенной ферментативной активностью, эстрон преобразуется в эстрадиол [1, 8]. Эстрогены инициируют пролиферацию эндометрия, их избыток ведет к росту ЭО [1]. Выявлено также, что резистентность некоторых ЭО к воздействию гормональных лекарственных средств связана со снижением или изменением степени восприимчивости рецепторов стероидных гормонов в ЭО [3, 8]. Некоторые исследователи считают, что начальный процесс образования эндометриозных гетеротопий (ЭГ) стероиднезависим, а их пролиферативный рост носит эстрогензависимый характер [14, 17, 22]. Подтверждением является то, что в ЭГ уровни ядерных эстрогеновых и прогестероновых рецепторов сильно отличаются от их уровня в нормальной эндометрии [4, 8, 18]. Устойчивость эндометрия к прогестерону приводит к повышению вызванной простагландинами E₂ (ПГЕ₂) его пролиферации, усилению активности металлопротеиназ, продукции простагландинов и повышению тонуса мышц матки и, кроме этого, к снижению процессов децидуализации эндометрия, противовоспалительной активности и апоптоза [4, 8].

По мнению D. A. Metzger et al., на характер морфофункциональных изменений и гормональную активность ЭГ влияет количество стромы в них, которое, в свою очередь, зависит от происхождения и локализации ЭО [6, 14]. По данным Л. В. Адамян (2006), в 89% случаев железистый эпителий в очагах РЦЭ либо сходен с железистым компонентом эндометрия в стадии ранней пролиферации, либо лишен признаков функциональной активности [14].

Весомую роль играет и повышение ароматазной активности [4, 7, 8]. Основным источником эстрогенов у небеременных женщин репродуктивного возраста — яичники [7]. Экстрагландулярный синтез эстрогенов из предшественников происходит в жировой ткани и фибробластах кожи, что осуществляется благодаря высокой активности в этих тканях специфического цитохрома P-450 ароматазы [7].

Доказано существенное влияние интракринального действия эстрогенов, которое заключается в биологическом ответе на гормон локально [7, 18]. Эстрогены, образуемые под действием ароматаз в цитоплазме стромальных клеток ЭГ, влияют через связывание с ядерными эстрогеновыми рецепторами этих клеток [7, 16, 18].

В экстраовариальных ЭО обнаружен высокий уровень ароматазной м-РНК [7, 16]. К факторам, приводящим к увеличению активности цитохрома P-450 относятся разные факторы роста, цитокины и др. [7, 11]. Доказанно, что эндометриозные поражения могут быть самоподдерживающимися из-за гиперэкспрессии ароматаз, что клинически подтверждается эффективностью ингибиторов ароматаз в лечении ЭБ, в частности в тех случаях, когда применение агонистов ГнРГ не принесло результатов [6, 8]. Влияние эстрогенов приводит к повышению образования ПГЕ₂, что связано с их стимулирующим влиянием на фермент циклооксигеназу 2-го типа (ЦОГ-2), которая максимально представлена в клетках стромы эндометрия [4, 7, 8, 16]. Происходит местная продукция эстрогенов и простагландинов, которая объясняет происходящие пролиферативные и воспалительные процессы, характерные для эндометриоза [4, 7, 11, 16]. Возникновение рецидивов заболевания

у определенного количества пациенток свидетельствует о важном месте экстрагонадной продукции эстрогенов в патогенезе эндометриоза [7, 8]. Кроме того, предполагают, что резистентность эктопически расположенных ЭГ к прогестерону связана в определенной степени с недостаточностью фермента 17β-гидроксистероид-дегидрогеназы типа 2 (17β-ГСД типа 2), действие которого заключается в трансформации эстрадиола в менее активный эстрон [3, 4, 8, 12, 18]. Следовательно, происходящее при ЭБ нарушение существующего равновесия активности энзимов, принимающих участие в метаболизме эстрогенов и прогестерона, приводит к увеличению пролиферативных местных влияний эстрадиола и снижению уровня прогестерона, исполняющего защитную роль [4, 18].

При изучении патогенеза РЦЭ, и ЭБ в целом, уделяют внимание нарушению андрогенной функции коры надпочечников и гиперпролактинемии, однако роль концентрации андрогенов и пролактина при эндометриозе точно не установлена [1, 7, 8, 10, 11].

Иммунные аспекты РЦЭ. Изучение иммунной системы как значимого компонента в патогенезе РЦЭ в настоящее время включает исследование следующих ее критериев: контроля пролиферации клеток и их локализации, участия в механизмах неопластического, регуляции процессов апоптоза [3, 11, 16].

В патогенезе заболевания важная роль принадлежит аутоиммунным реакциям. При нарушениях гормонального статуса дисфункция иммунной системы проявляется в угнетении активности естественных клеток-киллеров (NK), а также в повышении концентрации сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), что приводит к избыточному ангиогенезу [1, 7, 14, 16, 21]. Выявляются подавление апоптоза и увеличение содержания ароматаз в ЭО, что является одним из факторов развития относительной гиперэстрогении [1]. Но некоторые авторы отмечают, что пролиферативная активность эктопического и зютопического эндометрия при ЭБ не превышает, а в части исследований даже ниже, чем в неизменном эндометрии в пролиферативную фазу [23]. При этом уровни пролиферации зависят больше от стадии развития ЭО, чем от их локализации и распространенности [23].

При любой форме эндометриоза мы имеем дело с первичными, и со вторичными иммунными нарушениями. Выраженные изменения иммунитета при ЭБ наблюдаются как на системном, так и на местном уровне [6, 14].

Многие исследователи изучали активность макрофагов и NK [8, 9, 14, 18]. Выявлено уменьшение цитотоксической активности NK в периферической крови (ПК) и в перитонеальной жидкости (ПЖ) [8, 14, 18]. Уменьшение цитотоксичности NK по отношению к эндометрию может быть следствием увеличения резистентности этих клеток к NK-стимулированному цитолизису, однако другие авторы этого не установили [8, 14].

Недостаточно изучена роль факторов роста и цитокинов, активируемых макрофагами в патогенезе РЦЭ и других форм ЭБ [8, 14, 18]. Многие авторы пришли к выводу, что данное заболевание характеризуется повышением в ПК и ПЖ абсолютного количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов, NK-клеток, В-лимфоцитов, иммуноглобулинов классов G и M, но другие авторы изменений в ПК не выявили [7, 11, 14]. Таким образом, получается, что в настоящее время

нет четких данных об изменениях показателей иммунитета в ПК и ПЖ при РЦЭ.

Многие авторы считают, что у женщин с НГЭ, и с РЦЭ как его формы, в ПЖ повышено содержание ПЦ: ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 [8, 9, 11, 14]. Существует также теория, что повышенное содержание в ПЖ противовоспалительных цитокинов и ростовых факторов создает благоприятные условия для развития ЭГ [7–9, 14]. Это связывают с повышением активности макрофагов в ПЖ у больных при РЦЭ как формы НГЭ [4, 8, 11, 14]. Проводились исследования, в которых макрофаги и моноциты ПК, взятые у пациенток с НГЭ, и РЦЭ как его формы, стимулируют пролиферацию эутопического и эктопического эндометрия *in vitro* и при этом уменьшают активность апоптоза клеток эндометрия [8, 14]. Противоположный эффект наблюдался в культуре ткани эндометрия под воздействием моноцитов и макрофагов ПК здоровых пациенток [8, 14]. Тем не менее влияние иммунных механизмов, напрямую влияющих на формирование ЭГ, важно для понимания патогенеза заболевания, а работ, посвященных изучению изменений системного и местного иммунитета у пациенток ЭБ, мало [14, 16]. Именно поэтому и необходимо дальнейшее изучение данного вопроса.

Существует тесная связь гормональных и воспалительных нарушений при РЦЭ и ЭБ в целом, которая проявляется формированием патологического «замкнутого круга», что объясняет взаимосвязь между местной продукцией эстрогенов, усилением пролиферации клеток и процессами воспаления в ЭО [4, 9, 16]. Ключевым механизмом местного усиления выработки эстрогенов является повышение содержания ПЦ, в частности ПГЕ2 [4, 8, 16]. Одновременно с этим постоянная местная выработка эстрогенов, которые оказывают стимулирующее действие на фермент ЦОГ-2, представленный в клетках стромы ЭЭ в более высокой концентрации, приводит к повышению образования ПГЕ2 [4, 8, 16].

Важное место в патогенезе различных форм эндометриоза занимают процессы неоваскулогенеза, ибо васкуляризация ЭГ служит одним из наиболее важных критериев их дальнейшего распространения в окружающие ткани [4, 7, 8, 21]. Активация процессов неоваскуляризации связана с нарушением баланса между стимуляторами и ингибиторами ангиогенеза [8, 9, 11]. ПЖ у больных с РЦЭ и другими формами эндометриоза содержит большое количество различных высокоактивных ангиогенных факторов, влияющих на процессы ангиогенеза [4, 8, 9, 21]. Большое внимание уделяют роли белков семейства гликопротеинов — СЭФР, особенно СЭФР-А, которые участвуют в процессах ангиогенеза, как физиологического, так и патологического [5, 7, 11, 16, 21]. Выявлена положительная взаимосвязь между содержанием СЭФР-А в ПЖ и тяжестью эндометриоза [4, 7, 14, 16].

Таким образом, вопросы влияния гормональных и иммунных нарушений на этиологию и патогенез РЦЭ в настоящее время недостаточно изучены.

Вопросы классификации РЦЭ. Наиболее широко применяемой во всем мире стала предложенная в 1979 г. Американским обществом фертильности (с 1995 г. — Американское общество по репродуктивной медицине) и пересмотренная в 1996 г. классификация, базирующаяся на подсчете общей площади и глубины ЭГ, выраженная в баллах [2–5, 14, 17]. Классификация имеет недостатки, основные из них: частое несоответствие стадии распространения, которая определяется подсчетом баллов, истинной тяжести заболевания и

отсутствие полноценной оценки инфильтративных форм [3,4]. Поэтому для описания более тяжелых инвазивных форм заболевания в дополнение к ней хирургами-эндоскопистами была разработана новая классификационная система ENZlaN (Tuttlies F. и соавт., 2005), пересмотренная в 2010 г. [4].

На Всемирном конгрессе по эндометриозу в сентябре 2011 г. в Монпелье (Франция) H. R. Tinneberg представил новую классификацию инфильтративного эндометриоза, в основе которой лежит принцип распространения эндометриоза по плоскостям [4].

В настоящий момент Американская ассоциация гинекологов-эндоскопистов (AAGL) разрабатывает систему классификации, которая будет сфокусирована в основном на характеристике боли (L. C. Giudice, 2012) [4].

В соответствии с классификацией НГЭ по формам В. А. Линде и соавт. [14] РЦЭ делится на виды: поверхностный, глубокий и смешанный [14].

Для РЦЭ имеется и клиническая классификация, определяющая объем оперативного вмешательства и тактику лечения [3–5].

В настоящее время не существует единой общепризнанной клиницистами и морфологами полноценной классификации РЦЭ и ЭБ в целом.

Диагностика РЦЭ. Оценка жалоб пациентки и стандартный гинекологический осмотр позволяют заподозрить наличие РЦЭ и ЭБ в целом. Для постановки диагноза в большинстве случаев требуются дополнительные инструментальные методы обследования [4, 5, 12, 16, 18].

Стадия / тяжесть эндометриоза может не коррелировать с симптомами, влиянием на репродуктивную функцию и риском рецидива заболевания [17, 24].

Ультразвуковая диагностика РЦЭ. Для РЦЭ в большинстве случаев характерно выявление плотного образования, находящегося в ректовагинальной клетчатке непосредственно под шейкой матки или эксцентрично по отношению к ней, размеры которого в среднем от 0,5 до 4,5 см [4, 14]. Патологическое образование может иметь различную экзогенность: гипозоногенность определяется у 63% пациенток, средняя экзогенность выявляется у 20% и гиперзоногенность у 17%. В основном (86% случаев) ЭО ретроцервикальной локализации имеют ровные контуры только в 14%, в остальных случаях неровные контуры. Четкие внутренние границы ЭГ выявляются у 18% больных, нечеткие у 82% [4, 14].

Прорастание ЭГ в толщу стенки прямой кишки, по данным хирургических вмешательств, определяют у 15% больных. На сканограммах это проявляется в форме анэхогенных зон полулунной или удлинено-овальной формы в месте расположения гетеротопий РЦЭ в стенке кишки [4, 14].

Однако, несмотря на совершенствование методов ультразвукового исследования, следует отметить малую изученность и практическое отсутствие систематизированных ультразвуковых критериев диагностики РЦЭ.

К наиболее информативным методам диагностики эндометриоза относят МРТ [1, 4, 5]. Этот метод позволяет определить характер образования, его локализацию и топографические взаимоотношения с соседними органами [5, 12, 15].

Признаки, выявляемые при МРТ органов малого таза, характерные для РЦЭ: патологические ткани в прямокишечно-вагинальном пространстве неоднородной структуры, сходные по структуре с эндометрием, без четких границ, соединяющие заднюю

стенку шейки матки и переднюю стенку прилежащей кишки, с присущими эндометриозу циклическими изменениями МР-характеристик [4].

Лапароскопия с гистологическим подтверждением является золотым стандартом диагностики РЦЭ и наружного генитального эндометриоза [3, 5, 12, 17, 18, 16]. Лапароскопия также позволяет установить стадию эндометриоза с применением пересмотренной классификационной балльной системы Американского общества репродуктивной медицины [17, 18].

В ПК и ПЖ больных эндометриозом увеличены концентрации онкоантигенов, таких как СА-125, раково-эмбрионального антигена (РЭА), являющихся факторами, более специфичными для аденокарциномы яичника, рака шейки матки, эндометрия, яичников и вульвы [3–5]. Однако эти показатели не являются специфичными: согласно некоторым данным, специфичность маркера СА-125 при эндометриозе составляет 97%, чувствительность – лишь 27% [3, 4, 8, 14, 25].

Как известно, даже после квалифицированно удаленного ЭО симптомы и его очаги могут возникать повторно с частотой от 10 до 55% в течение 12 месяцев [5, 12, 14, 17, 26]. Однако, определяя в ПК уровень СА-125, неинвазивные методы диагностики (УЗИ, МРТ, КТ) совершенно лишены диагностической ценности при выявлении рецидивов этого заболевания, учитывая размеры ЭГ на ранних этапах развития [3, 25]. Следовательно, единственным эффективным методом, позволяющим диагностировать рецидив НГЭ, в том числе РЦЭ, остается повторная лапароскопия [25]. Но из-за тенденции к большей эффективности первой операции по сравнению с последующими вмешательствами следует избегать проведения чрезмерного количества повторных лапароскопических операций [12, 17].

Р.В. Павлов, М.С. Кундохова в своем исследовании возможности ранней, доклинической, диагностики рецидивов рассчитали диагностические коэффициенты и определили степень информативности для каждого из изучаемых ими иммунологических показателей (субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток ПК, а также продукции ими ПЦ) [25]. Если сумма диагностических коэффициентов, соответствующих обнаруженным у больного признакам, равняется «+ 13», то с вероятностью в 95% можно констатировать последующий рецидив НГЭ, если «– 13» — его отсутствие [25].

Таким образом, в настоящее время нет общепризнанных стандартов диагностики РЦЭ и прогнозирования его рецидивов.

Вопросы лечения РЦЭ. Ни одна из современных стратегий лечения эндометриоза, в том числе и РЦЭ, не является этиопатогенетической, в связи с чем не исключается возможность возникновения рецидивов заболевания [10, 16, 21]. Одной из основных причин невозможности полного излечения от эндометриоза заключается в полисистемности нарушений, лежащих в основе патогенеза этой болезни [21]. Эндометриоз будет рецидивировать, персистировать и возникать *de novo* до тех пор, пока функционирует репродуктивная система или экстрагонадаально нарабатываются эстрогены [21].

Современные взгляды на лечение больных эндометриозом включают следующие сочетания [1, 5]: хирургический метод, индуцированный на максимальную элиминацию ЭО [1, 4, 5, 12, 16, 21]; гормонотерапию [1, 4, 5, 8, 16, 21]; коррекцию иммунных нарушений при распространенных формах заболевания [1, 5, 8, 10, 16].

Гормонотерапия не является специфической, ее роль в комплексном лечении больных с РЦЭ и другими формами эндометриоза значительна, так как она высокоэффективна, безопасна, обеспечивает профилактику рецидивирования и прогрессирования заболевания, уменьшает риск выполнения повторного хирургического вмешательства [4, 5]. Патогенетическая база гормонального лечения заключается во временном подавлении функции яичников с формированием состояния «псевдоменопаузы» или инициирование состояния псевдодецидуализации с последующей атрофией ЭО [1, 4, 7, 16].

КОК. КОК выступают в роли препаратов первого выбора, которые применяют для купирования тазовой боли у женщин, связанной с ЭБ, не имеющих противопоказаний и не планирующих беременность на момент начала терапии [4, 7, 12, 16, 17, 21, 27, 28]. Основой их лечебного действия является блокада синтеза Гн-РГ и в результате угнетение циклической секреции ФСГ и ЛГ, что приводит к ановуляции, децидуализации стромы и атрофии ЭО [3, 4, 8, 16, 21]. Непрерывный режим приема КОК имеет существенные плюсы при лечении ЭБ в отличие от циклического режима [3, 4, 8, 21]. Однако в настоящее время недостаточно сведений о воздействии эстрогенного компонента в их составе на развитие заболевания, так как эндометриоз — эстрогензависимое заболевание [4, 8, 12].

Прогестагены. Ведущие мировые гинекологические общества рассматривают монотерапию прогестагенами в качестве терапии первой линии [4, 17]. Во-первых, прогестагены обладают центральным действием, блокируя гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось и, следовательно, уменьшая выработку эстрогенов яичниками. Во-вторых, они непосредственно оказывают действие на ЭО, приводя к их атрофии при применении прогестагенов в непрерывном режиме. В-третьих, прогестагены активируют фермент 17β-ГСД-2, который превращает эстрадиол в эстрон. Также прогестаген влияет на синтез ПГЕ₂, ингибируя его образование, который, в свою очередь, играет решающую роль в патогенезе ЭБ [4]. Непрерывный режим приема простагландинов не только приводит к устранению болевого синдрома, предотвращению развития новых ЭО, но и обеспечивает регресс уже существующих [4]. Основным минусом данной терапии являются ациклические кровянистые выделения, которые являются практически постоянным побочным эффектом при использовании терапии гестагенами, а также приводят к развитию устойчивости к прогестинам, уменьшая уровень эстрогенов, что в свою очередь ведет к снижению чувствительности рецепторов к прогестерону [4, 7].

аГнРГ. аГнРГ весьма эффективны при терапии тяжелых форм эндометриоза [4, 8, 12, 13]. Применение аГнРГ способствует развитию состояния выраженной гипозестрогении, приводящей к атрофическим изменениям ЭО, что подтверждается результатами гистологических исследований биоптатов ЭЭ, взятых до и после терапии, однако полной ликвидации ЭО не наблюдается [4, 8]. аГнРГ оказывают непосредственное действие на клетки эндометрия путем повышения индекса апоптоза и снижения клеточной пролиферации [3, 4, 8].

Терапия аГнРГ, как и другими методами, не гарантирует профилактику рецидивирования заболевания, в частности при глубоких формах ЭБ [4, 16]. Частота рецидивирования эндометриоза через 5 лет после

окончания курса терапии составляет 53%, а при тяжелых формах может достигать 73% [4, 14, 17, 26].

На фоне терапии аГНРГ развивается эстрогендефицитное состояние [4, 5, 7, 8, 12, 16]. Возникновение гипозэстрогенных эффектов приводит к появлению необходимости в дополнительном назначении так называемой возвратной терапии, желателен натуральными эстрогенами в комбинации с прогестеронами, в качестве заместительной гормональной терапии; что позволяет применять их в течение более шести месяцев [3–5, 7, 12, 16].

Ингибиторы ароматазы. Эффективность ингибиторов ароматазы продемонстрирована с большим успехом на модели эндометриоза у грызунов [3, 8]. Ингибиторы ароматазы рекомендованы только больным в состоянии менопаузы (искусственной и естественной) [3, 4, 7, 8]. Ингибиторы ароматазы являются многообещающими терапевтическими средствами [3, 7, 8, 17, 29].

Модуляторы рецепторов прогестерона. Модуляторы рецепторов прогестерона (PRM) — это лиганды рецепторов прогестерона [3, 8]. В настоящее время при лечении эндометриоза могут применяться только лиганды II типа [3, 8]. Лиганды рецепторов прогестерона типа II способствуют связыванию рецептора прогестерона с элементами ответа ДНК, но их возможность изменять экспрессию гена высоко варьируется и может быть местоспецифичной [3, 8].

Антиэстрогены. В литературе имеются единичные и противоречивые данные о применении данных лекарственных средств для терапии эндометриоза [7, 8, 17, 30]. Большинство синтетических антиэстрогенов обладают активностью антагонистов или агонистов эстрогеновых рецепторов в зависимости от их строения, от тканей-мишеней и уровня эндогенных эстрогенов [7, 8]. Следовательно, требуется дальнейшее изучение для уточнения степени эффективности этой группы лекарственных средств [7, 8].

Ингибиторы ЦОГ-2. Сравнительно недавно описана экспрессия ЦОГ-2 в эутопическом эндометрии, эндометриозных гетеротопиях и аденомиозе [3, 7, 8]. Таким образом, анализ данных исследований указывает на необходимость включения в комплекс терапии пациенток с генитальным эндометриозом ингибиторов синтеза простагландинов [7, 8, 16]. Новые, специфические ингибиторы ЦОГ-2 оказывают меньше побочных эффектов на желудочно-кишечный тракт, так как селективно связываются с внутриклеточной ЦОГ-2 [3, 7, 8, 16]. Однако эта группа официально не утверждена для терапии эндометриоза [7, 8].

Антиангиогенная терапия. Применение антиангиогенной терапии является одним из самых перспективных и многообещающих направлений в терапии ЭБ, но на сегодняшний день она применялась только в исследованиях на животных [7, 8, 17, 16, 31]. Антиангиогенная терапия — это терапия, индуцированная на угнетение образования и роста новых сосудов с помощью прямых или непрямых влияний на проангиогенные факторы роста [7, 8, 16].

Иммунomodуляторы. Многочисленные данные о значительных иммунных нарушениях у женщин с ЭБ и ассоциированным с ним бесплодием свидетельствуют о необходимости разработки новых медикаментозных методов лечения эндометриоза с использованием иммуномодуляторов [8, 10, 16, 23, 25]. Фармакологическое действие этих препаратов имеет плейотропный эффект и характеризуется повышением уровня Т- и В-лимфоцитов, стимуляцией реакций клеточного иммунитета и продукцией лимфокинов,

активацией фагоцитоза и процессов пролиферации иммунокомпетентных клеток [3, 8, 16]. С учетом современных представлений о характере иммунных нарушений при РЦЭ применение иммуномодулирующих препаратов является важным этапом в комплексной терапии этой патологии [8, 10].

Таким образом, анализ статей отечественных и иностранных авторов, опубликованных в последние 10 лет, позволяет сделать вывод, что в настоящее время накопилось много новой информации об РЦЭ и эндометриозной болезни в целом. Большое внимание уделяется роли иммунных и гормональных факторов в развитии эндометриоза, что приводит к возникновению новых путей изучения патогенеза заболевания и новым подходам к лечению больных. Однако высказывание А. Н. Стрижакова, А. И. Давыдова (1996): «Чем мы больше знаем об эндометриозе, тем меньше мы знаем о нем» — все так же актуально [14].

Авторский вклад: написание статьи и утверждение ее для публикации — А. В. Тарламазян, У. В. Столярова.

References (Литература)

1. Endometriosis. In: Gynecology. 4th ed. Moscow: Geotar-Media, 2012; p. 191–208. Russian (Эндометриоз. В кн.: Гинекология. 4-е изд. М.: Геотар-Медиа, 2012; с. 191–208).
2. Damarov MM, Oleynikova ON, Mayrova OV. Genital Endometriosis opinion of the medical practitioner. Moscow: BINOM, 2013; 152 p. Russian (Дамаров М. М., Олейникова О. Н., Майрова О. В. Генитальный эндометриоз: взгляд практикующего врача. М.: БИНОМ, 2013; 152 с.).
3. Yarmolinskaya MI, Tarasova MA, Sal'kov SA, et al. External genital endometriosis: a guide for physicians. St. Petersburg, 2010; 84 p. Russian (Ярмолинская М. И., Тарасова М. А., Сальков С. А. и др. Наружный генитальный эндометриоз: пособие для врачей. СПб.: Изд-во Н-Л, 2010; 84 с.).
4. Endometriosis: diagnosis, treatment and rehabilitation: Federal guidelines for the management of patients. Moscow, 2013; 86 p. Russian (Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М., 2013; 86 с.).
5. Endometrioid disease. In: Gynecology. 2nd ed. St. Petersburg: SpetsLit, 2013. p. 121–133. Russian (Эндометриозная болезнь. В кн.: Гинекология. 2-е изд. СПб.: СпецЛит, 2013; с. 121–133).
6. Gorshkova ON, Kogan EA, Chuprynin VD. Current concepts of the pathogenesis of deep infiltrative endometriosis. Obstetrics and Gynecology 2014; (7): 14–22. Russian (Горшкова О. Н., Чупрынин В. Д., Коган Е. А. и др. Современные концепции патогенеза глубокого инфильтративного эндометриоза. Акушерство и Гинекология 2014; (7): 14–22).
7. Burlev VA, Shorokhova MA, Samoylova TE. Modern principles of pathogenetic treatment of endometriosis. Consilium Medicum 2008; 2 (12): 16–19. Russian (Бурлев В. А., Шорохова М. А., Самойлова Т. Е. Современные принципы патогенетического лечения эндометриоза. Consilium Medicum 2008; 2 (12): 16–19).
8. Yarmolinskaya MI. Genital endometriosis: effects of hormonal, immunological and genetic factors on the development of the course and the choice of therapy: DSc abstract. St. Petersburg, 2009; 408 p. Russian (Ярмолинская М. И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов

на развитие, особенности течения и выбор терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб, 2009; 408 с.).

9. Solodovnikova NG, Niaury DA. The role of immune system factors in the pathogenesis of external genital endometriosis. *Byulleten' federal'nogo tsentra serdtsa, krovi i endokrinologii im. Almazova V.A.* 2011; (dec.): 23–27. Russian (Солодовникова Д.А., Ниаури Д.А. Роль факторов иммунной системы в патогенезе наружного генитального эндометриоза. Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. Алмазова В.А. 2011; (декабрь): 23–27).

10. Unanyan AL. Endometriosis and Female Reproductive Health. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction* 2010; 4 (3): 6–11. Russian (Унанян А.Л. Эндометриоз и репродуктивное здоровье женщин. Акушерство, гинекология и репродукция 2010; 4 (3): 6–11).

11. Kachalina TS, Semerikova MV, Strongin LG. Modern ideas of the pathogenesis of external genital endometriosis. *Modern Technologies in Medicine* 2011; 1: 117–122. Russian (Качалина Т.С. Семерикова М.В. Стронгин Л.Г. Современные представления о патогенезе наружного генитального эндометриоза. Современные технологии в медицине 2011; 1: 117–122).

12. Levakov SA, Khamoshina MB. Endometriosis: A Global breakthrough in medical treatment. Moscow: StatusPraesens, 2012; 16 p. Russian (Леваков С.А., Хамошина М.Б. Эндометриоз: мировой прорыв в медикаментозном лечении. М.: StatusPraesens, 2012; 16 с.).

13. Stolyarova UV, Khvorostukhina NF, Tarlamazyan AV. Principles endometriosis treatment depending on the clinical, hormonal and morphological tests. *Fundamental Research* 2014; 7 (3): 570–574. Russian (Столярова У.В., Хворостухина Н.Ф., Тарламазян А.В. Принципы лечения эндометриоза в зависимости от клинических, гормональных и морфологических критериев. Фундаментальные исследования 2014; 7 (3): 570–573).

14. Linde VA, Tatarova NA. Endometriosis. Moscow: Geotar-Media, 2010; 192 p. Russian (Линде В.А., Татарова Н.А. Эндометриозы. М.: Геотар-Медиа, 2010; 192 с.).

15. Popov AA, Ramazanov MR, Manannikova TN, et al. Surgical policy for infiltrative forms of endometriosis at reproductive age. *Rossiiskii vestnik akusheraginekologa* 2011; (4): 63–66. (Попов А.А., Рамазанов М.Р., Мананникова Т.Н. и др. Хирургическая тактика при инфильтративных формах эндометриоза в репродуктивном возрасте. Российский вестник акушера-гинеколога 2011; (4): 63–66).

16. Marchenko LA, Il'ina LM. Endometriosis (modern view of the pathogenesis and prospects of drug therapy). *RMJ* 2010; 18 (4): 171–175. Russian (Марченко Л.А., Ильина Л.М. Эндометриоз (современный взгляд на этиопатогенез и перспективы медикаментозной терапии). Русский медицинский журнал 2010; 18 (4): 171–175).

17. Johnson Neil P, Hummelshoj L. Consensus on current management of endometriosis. *Reproductive Endocrinology* 2013; 4 (12): 66–88. Russian (Johnson Neil P, Hummelshoj L. Консенсус по ведению эндометриоза. Репродуктивная эндокринология 2013; 4 (12): 66–88).

18. Shestakova IG, Ipastova ID. Endometriosis: a new consensus — new solutions: Global consensus on the management of patients with endometriosis as a first step towards the creation of industry standards: *News bulletin.* Moscow: StatusPraesens, 2014; 16 p. (Шестакова И.Г., Ипастова И.Д. Эндометриоз: новый кон-

сенсус — новые решения: Глобальный консенсус по ведению больных эндометриозом как первый шаг к созданию отраслевых стандартов: Информационный бюллетень. М.: StatusPraesens 2014; 16 с.).

19. Popov AA, Ramazanov MR, Machanskite OV, et al. Infiltrative endometriosis — reproductive forecasts. *Reproductive Medicine* 2010; 3–4 (04-05): 38–41. Russian (Попов А.А., Рамазанов М.Р., Мачанските О.В. и др. Инфильтративный эндометриоз: репродуктивные прогнозы. Репродуктивная медицина 2010; 3–4 (04-05): 38–41).

20. Tarlamazian AV, Stolyarova UV, Neyfeld IV. The problem diagnostics of the retrocervical endometriosis. *Science almanac* 2015; 7 (9): 917–921. Russian (Тарламазян А.В., Столярова У.В., Нейфельд И.В. Проблема диагностики ретроцервикального эндометриоза. Научный альманах 2015; 7 (9): 917–921).

21. Marchenko LA. The advantages of treating endometriosis using a continuous mode of oral contraceptives. *Consilium Medicum* 2008; 2 (12): 20–25. Russian (Марченко Л.А. Преимущества лечения эндометриоза с использованием непрерывного режима оральных контрацептивов. Consilium Medicum 2008; 2 (12): 20–25).

22. Pabona JM, Simmen FA, Nikiforov MA, et al. Kuppel-like factor 9 and progesterone receptor coregulation of decidualizing endometrial stromal cells: implications for the pathogenesis of endometriosis. *Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 376–392.

23. New issues of endometriosis pathogenesis and treatment. In: *New technologies for diagnosis and treatment of gynecologic diseases.* Moscow: Medi Expo, 2010; p. 150–168. Russian (Новые представления о патогенезе и лечении эндометриоза. В кн.: Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. М.: Меди Экспо, 2010; с. 150–168).

24. Adamson GD. Endometriosis classification: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011; 23: 213–220.

25. Pavlov RV, Kundokhova MS. Immunological Criteria for Early Prediction of External Endometriosis Recurrence. *Medical News of North Caucasus* 2011; 1: 39–41. Russian (Павлов Р.В., Кундохова М.С. Иммунологические критерии раннего прогнозирования рецидивов наружного генитального эндометриоза. Медицинский Вестник Северного Кавказа 2011; 1: 39–41).

26. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, et al. The effect of second-line surgery on reproductive performance of women with recurrent endometriosis: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88: 1074–1082.

27. Guzick DS, Huang LS, Broadman BA, et al. Randomized trial of leuprolide versus continuous oral contraceptives in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain. *Fertil Steril* 2011; 95: 1568–1573.

28. Vercellini P, Crosignani P, Somigliana E, et al. Waiting for Godot: a commonsense approach to the medical treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2011; 26: 3–13.

29. Ferrero S, Gillott DJ, Venturini PL, et al. Use of aromatase inhibitors to treat endometriosis-related pain symptoms: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol* 2011; 9: 89.

30. Stratton P, Sinaii N, Segars J, et al. Return of chronic pelvic pain from endometriosis after raloxifene treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 88–96.

31. Laschke MW, Menger MD. Anti-angiogenic treatment strategies for the therapy of endometriosis. *Hum Reprod Update* 2012; 18: 682–702.