

# ГЕНИТАЛЬНЫЙ ЭНДОМЕТРИОЗ: ПУТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ В XXI ВЕКЕ

Е.Н. Андреева, Е.Ф. Гаврилова

ФГУ Эндокринологический научный центр  
(дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) МЗ и СР РФ, Москва

## Резюме

Статья посвящена актуальной проблеме современной гинекологии – генитальному эндометриозу (ГЭ), который встречается в среднем у 12-50% фертильных женщин с тазовой болью и/или бесплодием и 5-35% женщин репродуктивного возраста. При этом, несмотря на большое число исследований по этиологии, патогенезу, диагностике и способах лечения этого заболевания (освещенных в обзоре), по данным зарубежных исследователей, приблизительно у 30-78% женщин, больных ГЭ, получавших современное хирургическое и терапевтическое лечение, отмечается персистенция заболевания.

Авторы приводят результаты исследований последних лет, направленных на разработку нового подхода к ведению больных ГЭ – комплексной терапии (противовирусные препараты, гормональная терапия и иммуномодуляторы), применение которой у пациенток с ГЭ удлиняет время ремиссии заболевания и увеличивает частоту наступления беременности.

**Ключевые слова:** генитальный эндометриоз, бесплодие, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, вирусы, иммунитет, рецидивы.

# ENDOMETRIOSIS: WAYS OF THE DECISION OF A PROBLEM TO THE XXI CENTURY

E.N. Andreeva, E.F. Gavrilova

Federal Endocrinological Research Center, Moscow, Russia  
(The director – academician of Russian academy of sciences  
and Russian academy of medical sciences I.I. Dedov)

## Summary

Article is devoted an actual problem of gynecology – to an endometriosis which meets on the average at 12-50 % fertility women with chronic pelvic pain and/or barrenness and at 5-35 % of women of reproductive age.

Authors states results of researches of last years directed on working out of the new approach to treatment of patients with an endometriosis – complex therapy (antiviral preparations, hormonal therapy and immunomodulators) which application for patients with an endometriosis extends time of remission of disease and increases frequency of approach of pregnancy.

**Key words:** endometriosis, barrenness, gonadotropin-releasing hormone agonists, viruses, immunity, relapses.

## Введение

Согласно данным отечественных и зарубежных исследователей эндометриоз – заболевание, которым страдает 5-35% женщин репродуктивного возраста. Генитальный эндометриоз (ГЭ) встречается в среднем у 12-50% фертильных женщин с тазовой болью и/или бесплодием [1-3]. При этом на внутриматочную локализацию заболевания приходится от 7 до 53% случаев эндометриозного поражения [4-6]. В России недостаточно данных по распространенности этого заболевания, поскольку не проводились большие эпидемиологические исследования [7], и в российской популяции эндометриоз выявляется только на основании обращения. Показано, что эндометриоз встречается в любом возрасте не зависимо от этнической принад-

лежности и социально-экономических особенностей. Также известно, что возраст наступления менархе и состояние фертильной функции не относятся к факторам риска развития заболевания [1].

Значение проблемы ГЭ определяется прежде всего возросшей частотой этой патологии среди гинекологических больных, а также социальной дезадаптацией женщин вследствие нарушения менструальной, половой и генеративной функций [32]. Кроме того, в последние годы появляется все больше данных о возможной малигнизации эндометриозных элементов с развитием карцином [1, 8, 9]. Несмотря на более чем вековое, многоплановое изучение данной проблемы, этиология и патогенез заболевания остаются неясными [10, 11],



а применяемые в настоящее время методы его лечения не обеспечивают длительного клинически положительного эффекта и главной проблемой остаются рецидивы заболевания. Так, по данным зарубежных исследователей, приблизительно у 30-78% женщин, больных ГЭ, получавших современное хирургическое и терапевтическое лечение, отмечалась персистенция заболевания [12].

По данным Л.В. Адамян, в течение 5 лет после лечения депо-формами агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), у больных, имевших I и II стадии эндометриоза, рецидивы наблюдаются только в 36,9% случаев, а у имевших III и IV стадии эндометриоза – в 74,4%. Результаты лечения зависят от тяжести течения заболевания и степени распространенности процесса, объема и радикальности оперативного вмешательства, полноценности гормональной и реабилитационной терапии и степени нарушений репродуктивной системы женщины [13].

Согласно определению эндометриоз – это гормонозависимое, генетически детерминированное заболевание, развивающееся на фоне нарушения иммунного гомеостаза, сущность которого заключается в разрастании ткани, идентичной по структуре и функции с эндометрием, но находящейся за пределами границ нормальной локализации слизистой оболочки тела матки [1, 14].

## Классификация

Эндометриоз классифицируется в зависимости от локализации, масштаба поражения, а также наличия спаек и других патологий. Существуют различные классификации эндометриоза, и зачастую правильная классификация после лапароскопической верификации этого заболевания дает большие преимущества при выборе тактики лечения и прогноза результатов. Наибольшее распространение в клинической практике имеет наружный ГЭ, располагающийся вне матки [15, 16].

## Диагностика

В диагностике эндометриоза большую роль играет клиническая картина течения заболевания (нарушение самочувствия, выраженность болевого синдрома, длительность менструаций, их периодичность, цикличность, конкретная симптоматика, связанная с поражением того или иного органа), данные гинекологического обследования, специальных инструментальных, лабораторных методов исследования, таких как сонография, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), определение уровня онкоантигенов в крови и т.д. [1].

Однако в настоящее время «золотым стандартом» диагностики и лечения эндометриозных эктопий при наружном ГЭ признана лапароскопия [17]. Для унификации принципов стадирования заболевания и выбора оптимальных лечебных подходов используется классификация Американского общества фертильности (American Fertility Society – AFS) и балльная оценка поражения по одноименной шкале [1]. Диагностический осмотр во время лапароскопического вмешательства достаточно информативен, и поэтому диагностическая биопсия выполняется по строгим показаниям. Особое место в структуре клинических вариантов наружного ГЭ занимают овариальные эндометриомы. Лапароско-

пическое удаление овариальных эндометриом с последующим гистологическим исследованием в настоящее время также признано «золотым стандартом» лечения пациенток [16].

Несмотря на очевидные преимущества, лапароскопия является инвазивным методом, имеющим определенные противопоказания и несущим риски, связанные с особенностями метода и вариантами анестезии. До сих пор в России не редкость отказ пациенток от проведения данной манипуляции при отсутствии реальных клинических противопоказаний. В этих ситуациях диагноз ГЭ устанавливается эмпирически на базе жалоб пациенток, комплекса клинических симптомов и данных ультразвуковой диагностики, которые обладают определенной верификационной мощностью, особенно в случаях предположительно инфильтративного ГЭ [16, 18].

В настоящее время в мировой литературе дискутируются возможные теории происхождения эндометриоза, к которым относятся:

### 1. Метоплазия эпителия (брюшины).

Сторонники данной теории (Н.С. Иванов, 1897; R. Meyer, 1903; K. Helm 1959) считают, что под влиянием гормональных нарушений, воспаления, механической травмы и/или иных воздействий мезотелий брюшины и плевры, эндотелий лимфатических сосудов, эпителий канальцев почек и ряд других тканей могут превращаться в эндометриоподобную ткань [19]. Эта теория может занять одно из ведущих мест в патогенезе эндометриоза в связи с активно ведущимися в последние годы работами по изучению стромальных стволовых клеток, обладающих неисчерпаемым потенциалом дифференцировки. Так, продемонстрировано, что стромальные стволовые клетки костного мозга способны дифференцироваться в клетки как самой костной ткани, так и в клетки нейроглии, гладких мышц, эндотелия сосудов и т.п. [20]. Поэтому можно предположить, что не только вышеперечисленные ткани способны дифференцироваться в эндометриоподобную ткань, этой особенностью также могут обладать и стромальные стволовые клетки крови.

### 2. Нарушение эмбриогенеза с аномальными остатками Мюллера протока.

Считается, что эндометриозная ткань может развиваться из аномально расположенных эмбриональных зачатков, в частности Мюллерова канала. Учитывая то, что в ряде случаев эндометриозное поражение сочетается с врожденными аномалиями полового тракта (двуродая матка, добавочный рог матки и др.), а также мочевыделительной системы, желудочно-кишечного тракта, наиболее значимы аномалии развития, которые вызывают затруднение нормального оттока менструальной крови из матки во влагалище [19, 21, 22].

### 3. Транслокация эндометрия из полости матки на брюшину.

В 1921 г. J. Sampson установил, что во время менструации жизнеспособные клетки эндометрия могут перемещаться по фаллопиевым трубам до брюшины, а имплантаты этого слущивающегося эндометрия и представляют собой эндометриозные очаги. Согласно этой теории, одним из важнейших этапов в развитии эндометриоза является «ретроградная менструация». Существование этого явления подтверждено как экспериментально, так и путем клинических исследований [23, 24].

#### 4. Диссеминация тканей эндометрия из полости матки по кровеносным и/или лимфатическим сосудам.

Возможность лимфогенного распространения тканей эндометрия считается доказанной с 1925 года, когда J. Halban обнаружил эндометриоидные образования в просвете лимфатических сосудов [25]. С. Javert (1949г.) доказал, что именно гематогенный путь «метастазирования» приводит к развитию различных вариантов эндометриоза с поражением наиболее хорошо кровоснабжаемых органов (легкие, кожа, мышцы).

#### 5. Транслокация эндометрия из полости матки при хирургических операциях.

Согласно данной теории, при различных хирургических операциях (кесарево сечение, миомэктомия и др.) возможен случайный перенос части тканей эндометрия из их обычной локализации на миометрий, брюшину, другие органы (E. Levin, 1954; S. Chatterjel, 1980). Однако дальнейшее развитие такого ятрогенного эндометриоза явление довольно редкое [26].

Все вышеперечисленные теории объясняют механизмы попадания клеток эндометрия на брюшину, но не объясняют механизмы их имплантации и тем более пролиферации в атипичных местах.

#### 6. Развитие эндометриоза в связи с нарушениями гормональной регуляции в системе гипоталамус – гипофиз – яичники – органы-мишени.

Современные данные о возможной роли нарушений гормонального статуса в возникновении эндометриоза противоречивы. При обследовании больных ГЭ выявлены особенности динамики уровней как гипофизарных, так и яичниковых гормонов, а также концентрации рецепторов эстрогенов и прогестерона в органах-мишенях. Учитывая, что процессы пролиферации и секреторной трансформации эндометрия регулируются стероидными гормонами, нарушение секреции гонадотропных гормонов и стероидогенеза в яичниках (хаотичные пиковые выбросы ФСГ и ЛГ, уменьшение базального уровня прогестерона, гиперэстрогения) создают необходимые условия для развития эндометриоидных имплантов и поддержания их активного состояния [1, 12, 27, 28]. Однако до настоящего времени нет окончательного мнения о закономерностях, характере, направленности и степени нарушений в гипофизарно-яичниковой системе больных эндометриозом.

Современные представления о роли гормонального фактора в патогенезе эндометриоза существенно дополняются данными о рецепторном статусе эндометриоидных гетеротопий [20, 29, 30]. Несмотря на наличие убедительных данных об их специфической гормональной чувствительности, следует учитывать и тот факт, что формирование рецепторов к прогестерону в этих гетеротопиях может происходить эстроген-независимым путем. Так, по данным зарубежных исследователей, только в 50% образцов были обнаружены рецепторы к прогестерону, в каждом пятом образце – рецепторы к эстрадиолу и примерно в 30% – их сочетание. При этом концентрация цитозольных рецепторов в ткани эндометриоидных гетеротопий оказалась ниже, чем в эндометрии [1]. Приведенные данные позволяют предположить, что гормональное влияние на ткань гетеротопий при эндометриозе возможно ограничено.

#### 7. Развитие эндометриоза как генетически обусловленной патологии.

Предположение о возможности генетической обусловленности развития эндометриоидных поражений высказано на основе генеалогических исследований, изучения распространения эндометриоза среди монозиготных близнецов, выявления клеток с высокой экспрессией HLA DR, интегринов, гамма-интерферона и интерлейкина-6 [1, 31, 32, 33].

Доказано, что в патогенезе аденомиоза и гиперплазии эндометрия играет роль высокая экспрессия генов (и кодируемых ими белков) – ингибиторов апоптоза, а именно bcl-2 [34].

Применение обратных генетических методик дает возможность идентифицировать гены, ответственные за предрасположенность к эндометриозу, благодаря использованию высокополимерных маркеров к ДНК большой группы пар сестер, отобранных для исследования сотрудничающими центрами мира [35].

#### 8. Развитие эндометриоза под влиянием неблагоприятной экологии.

В последнее время выдвигаются предположения о влиянии неблагоприятной экологической обстановки, в том числе загрязнения окружающей среды вредными побочными продуктами промышленного производства (в частности, диоксинами) на возникновение эндометриоза. На это указывает более высокая частота этого заболевания в развитых странах по сравнению с развивающимися. Например, очень высокие концентрации диоксина обнаружены в грудном молоке женщин Бельгии, где, как известно, эндометриоз по частоте развития занимает одно из первых мест в мире. Все это обуславливает адекватность дальнейших эпидемиологических исследований [1].

#### 9. Развитие эндометриоза в связи с нарушениями иммунитета.

При ГЭ имеются значительные изменения информативности различных иммунных реакций на системном (в периферической крови) и, в большей степени, локальном (перитонеальная жидкость, эндометрий) уровнях, поэтому в последние годы все большее внимание исследователей привлекают иммунологические аспекты развития эндометриоза с соответствующими изменениями концепции его фармакотерапии [36-39].

## Лечение

Хирургический метод лечения ГЭ был и остается единственным, который позволяет удалить механически или уничтожить с помощью энергий (лазерной, электро-, крио- или ультразвуковой) сам морфологический субстрат эндометриоза. Поэтому в случае полного удаления эндометриоидных кист яичников, имплантов в брюшине малого таза, крестцово-маточных связках и других локализациях, можно ограничиться им [17, 40].

Современный подход к лечению больных эндометриозом состоит в комбинации хирургического метода, направленного на максимальное удаление эндометриоидных чагов и гормонмодулирующей терапии при распространенных формах заболевания, неуверенности в полном удалении очага или высоком риске рецидивирования заболевания. Некоторые исследователи рекомендуют дополнительно применять иммуномодуляторы.



В вопросе о выборе объема вмешательства в последние годы абсолютное большинство хирургов даже при распространенных формах эндометриоза у женщин, заинтересованных в восстановлении генеративной функции, считают, что следует по возможности придерживаться принципов реконструктивно-пластической консервативной хирургии и прибегать к радикальным операциям только в тех случаях, когда исчерпаны все другие возможности как хирургического, так и медикаментозного лечения.

Основной принцип медикаментозной терапии эндометриоза с применением любого гормонального агента – подавление секреции эстрадиола яичниками [41]. При этом считают, что, во-первых, степень и продолжительность угнетения гормонсекретирующей функции яичников определяют эффективность гормональной терапии, и, во-вторых, снижение уровня эстрадиола в периферической крови ниже 40 пг/мл говорит об адекватном подавлении функции яичников.

Из всего многообразия гормонмодулирующих препаратов, применявшихся для лечения эндометриоза, практическую ценность сегодня сохраняют прогестагены, антигонадотропины и агНРг.

**Прогестагены.** В настоящее время для лечения больных эндометриозом применяются несколько прогестагенов: медроксипрогестерона ацетат (провера), норэтинодрел, норэтистерон (диеногест), ретропрогестерон (дидрогестерон, дюфастон), оргаметрил (линэстренол).

Ранее широкое применение для лечения больных эндометриозом имел даназол. В настоящее время побочные эффекты действия препарата, выраженные значительно, такие как, увеличение массы тела, повышение аппетита, акне, себорея, снижение тембра голоса, гирсутизм, нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта и печени, аллергические реакции, приливы жара, сухость слизистой влагалища, уменьшение либидо, лимитируют использование этого препарата.

Из группы так называемых **антигестагенов** при лечении больных эндометриозом испытаны два соединения: мифепристон и гестринон.

Чаще применяется гестринон (производное 19-норстерона) обладающий не только антипрогестагенными, но часто также проандрогенными, антигонадотропными, а значит и антиэстрогенными свойствами. Из побочных явлений на фоне применения препарата, которые, как правило, незначительно или умеренно выражены, наиболее часто отмечаются: увеличение массы тела, появление акне и себореи, гирсутизм. Реже отмечаются понижение тембра голоса, уменьшение молочных желез, отеки, головные боли, депрессия, приливы жара, диспептические явления, аллергические реакции [42].

На современном этапе наиболее оптимальными препаратами для лечения эндометриоза считаются агНРГ, которые используются в лечении эндометриоза с начала 80-х годов.

В настоящее время наиболее изучены и применяются 6 препаратов:

1) **декапептиды:** нафарелин, госерелин (Золадекс), трипторелин (Депо-Декапептил, Диферелин);

2) **нонапептиды:** бузерелин (Бузерелин), лейпролерин (Люкрин-депо).

Разработаны лекарственные формы для введения препаратов интраназально (по 400 мкг в день), а также подкожно и внутримышечно в виде инъекции и депо-

имплантантов (интервал между внутримышечными инъекциями составляет 28 дней) [42].

Известно, что депо-формы обеспечивают достоверно большее снижение уровня эстрадиола в крови, более значительное уменьшение распространенности эндометриоза (по шкале AFS) и более выраженную гистологическую регрессию имплантантов по сравнению с препаратами с интраназальной формой введения. Убедительно доказано уменьшение суммы баллов R-AFS после лечения в среднем на 50-70%, при этом у 30% пациенток отмечено полное исчезновение очагов [1]. Также установлено, что дооперационное применение агНРг приводит к уменьшению размеров эндометриодных кист на 50-60% и облегчает их последующее удаление, однако эти эндометриомы уменьшаются только с краев и после прекращения лечения быстро вновь увеличиваются, если не обеспечить своевременного оперативного лечения [43].

Несмотря на многоплановое изучение проблемы, на современном этапе, как видно из представленных данных, отсутствуют четкие представления о механизмах развития эндометриодных гетеротопий и нет конкретной этиопатогенетической концепции развития болезни [2, 6, 44]. Применяемые в настоящее время методы лечения ГЭ, не обеспечивают длительного клинически положительного эффекта, и главной проблемой остаются рецидивы заболевания [12, 45]. В связи с этим современные исследования, направленные на выяснение механизмов развития заболевания, а также на улучшение результатов его лечения, в настоящее время весьма актуальны.

В последние годы все большее внимание исследователей привлекают иммунологические аспекты развития эндометриоза с соответствующими изменениями концепции его фармакотерапии. Одна из главных проблем в патогенезе эндометриоза – роль взаимодействия клеток иммунной системы с клетками эндометрия в возникновении данной патологии [3, 44, 46, 47]. Известно, что иммунокомпетентные клетки выделяют растворимые факторы, способствующие росту и имплантации клеток эндометрия [28, 38, 48]. К работам, подтверждающим наличие связи между развитием эндометриоза и изменениями в иммунной системе, можно отнести и экспериментальное исследование влияния полигало-генных ароматических гидрокарбонатов на развитие данного заболевания и состояния иммунной системы. Так, у обезьян, которым вводили полигало-генные ароматические гидрокарбонаты, было отмечено частое развитие эндометриоза, а со стороны иммунной системы наблюдали существенное повышение синтеза фактора некроза опухоли –  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). По мнению авторов исследования, развитие болезни под воздействием токсинов возникло из-за изменений в иммунной системе и в первую очередь, было связано с увеличением синтеза ФНО- $\alpha$ , который, вероятно, и усилил рост эндометрия [49]. Эту версию подтверждает и тот факт, что в разгар заболевания уровень ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови и перитонеальной жидкости существенно повышается и снижается при его ремиссии. В экспериментах на бабуинах было продемонстрировано, что введение животным моноклональных антител к ФНО- $\alpha$  приводит к редукции очагов эндометриоза, авторы работы полагают, что на основе этих моноклональных антител можно создать средство для лечения наружного ГЭ [50].





В свою очередь, клетки эндометрия способны выделять факторы, подавляющие активность клеточного иммунитета, ответственного за элиминацию внутриклеточных паразитов (в частности, вирусов) [51,52]. При этом в первую очередь подавляются большие гранулярные лимфоциты – натуральные киллеры – NK (от англ. natural killer cells) – клетки, снижение активности которых и становится фактором риска развития эндометриоза. Следует отметить, что в последние годы доказано, что подавление NK-клеток происходит не за счет уменьшения их числа, а за счет снижения их активности при повышении экспрессии рецепторов киллерных клеток – KIR (от killer cell immunoglobulin-like receptor) на мембране этих клеток. Иными словами, падение активности NK-клеток, как правило, не находит отражения в иммунограмме.

Помимо факторов, угнетающих клеточный (противовирусный) иммунитет, клетки эктопированного эндометрия выделяют факторы, которые изменяют соотношение TH1/TH2 клеток, давая преимущественное развитие гуморальному ответу [52, 53]. При этом увеличивается локальная активация макрофагов и Т-лимфоцитов и, соответственно, выделение ими провоспалительных медиаторов, которые могут способствовать росту и имплантации эндометрия [28, 54, 55] и хемокина RANTES (регулируемый активацией фактор, экспрессируемый и секретлируемый нормальными Т-клетками) [56]. Кроме того, по мнению Y.Sakamoto и соавт. (2003г.), ФНО- $\alpha$ , выделяемый макрофагами, способствует росту и имплантации эндометрия. Но и клетки активно пролиферирующего эндометрия способны выделять интерлейкин ИЛ-8, который в свою очередь является индуктором выделения макрофагами ФНО- $\alpha$ . Механизм этого взаимодействия, по мнению авторов, связан с тем, что ФНО- $\alpha$  может вызывать выделение ИЛ-8 через активацию эндонуклеарного фактора-карра В [57]. Все вышеперечисленное позволило предположить, что изменения в иммунограммах, обнаруживаемые у больных с ГЭ, могут быть связаны с выделением клетками эндометрия факторов, влияющих на иммунную систему, и при некоторых локализациях заболевания (в частности, при аденомиозе, отличающемся большим объемом активно пролиферирующего эндометрия) эти изменения будут более значимы.

В 2000-2007гг. на базе отделения эндокринной гинекологии ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ проведено открытое контролируемое рандомизированное исследование, целью которого было изучение состояния иммунной системы в когортах больных аденомиозом, наружным ГЭ репродуктивного возраста в сравнении с их здоровыми сверстницами [36].

В ходе проведенного исследования было выявлено, что женщины репродуктивного возраста с ГЭ характеризуются статистически значимым повышением титра антител к персистирующим вирусам (цитомегаловирус – ЦМВ, вирус простого герпеса 1 и 2-го типов – ВПГ1 и 2, вирус Эпштейна-Барр) в сравнении с группой контроля. Суммарный уровень активации персистирующих вирусов у больных ГЭ превышает диагностический титр

более чем в 3,5 раза ( $p<0,01$ ), что свидетельствует о недостаточности противовирусного (т.е. клеточного) звена иммунитета.

У больных с аденомиозом репродуктивного возраста в сравнении с группой здоровых женщин были выявлены статистически значимые различия в показателях Т-клеточного звена иммунитета. Отмечено увеличение содержания клеток, несущих маркеры активации: абсолютное и относительное число HLADR+ клеток ( $p<0,01$  и  $p<0,05$  соответственно) и относительное содержание CD25+ клеток ( $p<0,05$ ). При сравнительной оценке показателей иммунного статуса в когортах больных аденомиозом и наружным ГЭ статистически значимых различий не установлено.

Включение в комплексную терапию больных аденомиозом противовирусных препаратов и иммуномодуляторов привело к значимому снижению титра антител к персистирующим вирусам – ЦМВ ( $p<0,01$ ), ВПГ 1 и 2 ( $p<0,05$ ), Эпштейна-Барр ( $p<0,05$ ), и нормализации показателей иммунограмм.

При активации персистирующих вирусов (ЦМВ, ВПГ 1 и 2, Эпштейна-Барр) в комплексной терапии больных с ГЭ рекомендуем использовать противовирусные препараты [Ацикловиракри («Акрихин», Россия), Валацикловир («ГлаксосмитКляйн», Польша)] и иммуномодуляторы [Имунофан («Бионокс», Россия), Диуцифон («НИЛИЛ», Россия)].

Использование комплексной терапии (гормоно- и иммуномодулирующей в сочетании с противовирусными препаратами) у больных с аденомиозом репродуктивного возраста увеличивает время безрецидивного периода заболевания (у 96% до 1 года, у 30% до 2 лет и у 15% до 3 лет;  $p=0,01$ ) и снижает показатель частоты бесплодия с 45,8 до 12% ( $p<0,05$ ).

При этом, иммуномодуляторы, активируя иммунокомпетентные клетки, могут усилить выделение медиаторов, способствующих прогрессированию эндометриоза. Поэтому иммунотерапию необходимо проводить на фоне приема препаратов, подавляющих синтез эстрогенов. О том, что активация иммунокомпетентных клеток усиливает развитие эндометриоза, свидетельствует и тот факт, что у 2 пациенток, которым повторный курс иммунотерапии проводили на фоне сохраненной менструальной функции, иммуностимуляция привела к обострению клинических проявлений эндометриоза. Гормонмодулирующую терапию следует проводить аГнРГ (например, «Люкрин-депо», 3,75, Япония) парентерально 1 раз в 28 дней (6 инъекций).

Таким образом, в XXI веке в тактику ведения больных репродуктивного возраста с установленным диагнозом ГЭ целесообразно включать обследование иммунной системы с оценкой Т-клеточного звена иммунитета и титра антител к персистирующим вирусам, наиболее распространенным в популяции (ЦМВ, ВПГ 1 и 2, Эпштейна-Барр). Комплексная терапия, включающая противовирусные препараты, гормональную терапию (например, «Люкрин-депо», 3,75, Япония) и иммуномодуляторы, применяемая у пациенток с ГЭ, удлиняет время ремиссии заболевания и увеличивает частоту наступления беременности.

## Литература

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2006; 411.
2. Ищенко А.И. Патогенез, клиника, диагностика и оперативное лечение распространенных форм генитального эндометриоза. Автореф. дис.... д-ра мед. наук. М., 1993.
3. Hernandez Quijano T, Hernandez Valencia M, Zarate Trevino A., Perez Figueroa E. Endometriosis. Is it a problem of the immunological signs? *Gin Obstet Mex* 2005; 73(9): 492-9.
4. Kitawaki J. Adenomyosis: the pathophysiologic of an oestrogen-dependent disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gyn* 2006; 20(4): 493-502.
5. Lessey BA, Palomino WA, Apparao K, Young SI, et al. Estrogen receptor-alpha and defects in uterine receptivity in women. *Reprod Biol Endocrinol* 2006; 4 (Suppl.1):59.
6. Matalliotakis IM, Kourtis AI, Panidis DK. Adenomyosis. *Obstet Gyn Clin North Am* 2003; 30(1): 63-82.
7. Andreyeva EN, Endometriosis. GNRH agonists in the complex treatment of endometriosis. *Consilium Medicum*. 9/2005; Issue 07/n.
8. Bell DA. Origins and molecular pathology of ovarian cancer. *Mod Pathol* 2005; 18 (Suppl. 2): 19-32.
9. Wells M. Recent advances in endometriosis with emphasis on pathogenesis, molecular pathology and neoplastic. *Int J Gyn Pathol* 2004; 23(4): 316-20.
10. Greco E, Pellicano M, Di Spiezio Sardo A, Scherillo A, et al. Etiopathogenesis of endometriosis related infertility. *Minerva Gin* 2004; 56(3): 259-70.
11. Witz CA. Pathogenesis of endometriosis. *Gyn Obstet Invest* 2002; 53 (Suppl. 1):52-62.
12. Chatman DL. Are we treating endometriosis correctly? *Syllabus Course VIII. AAGL 22-nd Annual Meeting*. 1993; 1-6.
13. Адамян Л.В., Кулаков В.И. Эндоскопия в гинекологии. М.: Медицина, 2000.
14. Бурлев В.А., Шорохова М.А., Самойлова Т.Е. Современные принципы патогенетического лечения эндометриоза. *Репродуктивное здоровье женщины. Consilium Medicum* 2007; 09 (6).
15. Кулаков В.Н., Манухин И.Б., Савельева Г.М. Гинекология. Национальное руководство. Гиперпластические заболевания половых органов. 24.3. Эндометриоз. 2007; 793 - 5.
16. Андреева Е.Н., Яроцкая Е.Л., Адамян Л.В. Клинический профиль российских пациенток с диагнозом «генитальный эндометриоз», получающих лечение агонистом гонадотропного гормона. Результаты российского многоцентрового наблюдательного исследования. *Пробл. репродукции*. 2011; 17(2): 50-63
17. Abbott JA, Hawe J, Hunter D, Holmes M, Finn P et al. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2004; (82): 878-84.
18. Адамян Л.В., Гаспарян С.А. Генитальный эндометриоз. Современный взгляд на проблему. 2004; 39.
19. Баскаков В.П., Цвелёв Ю.В., Кира Е.В. Эндометриозная болезнь. СПб, 2002; 141.
20. Bianco P, Mara Riminucci, Stan Gronthos, et al. Stromal Stem Cells: Nature, biology and potential applications. *Stem Cells* 2001; 19 (3): 180-192.
21. Хашукоева А.З., Адамян Л.В., Зурабиани З.Р., Киселев С.И. Эндометриоз при несимметричных пороках развития матки. *Материалы Международного конгресса по эндометриозу с курсом эндоскопии*. М., 1996; 107-9
22. Sharpe-Timms K.L. Endometrial anomalies in women with endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 943: 131-47.
23. Bartosik D, Jacobs SL, Kelly LJ. Endometrial tissue in peritoneal fluid. *Fertil Steril* 1986; 46: 796.
24. Novak E. The significance of uterine mucosa in the fallopian tube with a discussion of the origin of aberrant endometrium. *Am J Obstet Gyn* 1926; 12:484.
25. Halban J. Metastatic hysteradenosis: lymphatic organ of so-called heterotopic adenofibromatosis. *Arch Gyn* 1925; 124: 475.
26. Haney AF. The pathogenesis and aetiology of endometriosis. *Modern Approaches to Endometriosis* Kluwer Academic Publishers. Dordrecht (Boston). London. 1991; 3-19.
27. Metzger DA, Szpan CA, Haney AF. Histologic features associated with hormonal responsiveness of ectopic endometrium. *Fertil Steril* 1993; 59(1): 83-8.
28. Seli E, Arici A. Endometriosis: interaction of immune and endocrine systems. *Semin Reprod Med* 2003; 21(2): 135-44.
29. Bergqvist A. Steroid receptors in endometriosis. *Kluwer Academic Publishers*. 1991; 3355.
30. Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptor and human disease. *J Clin Invest* 2006; 116 (3): 561-70.
31. Bishoff F, Simpson JL. Genetic basis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1034: 284-99.
32. Ishii K, Takakuwa K, Kashima K, et al. Associations between patients with endometriosis and HLA class II; the analysis of HLA-DQB1 and HLA-DPB1 genotypes. *Hum Reprod* 2003; 18(5): 985-9.
33. Wenzl R, Kiesel L, Huber JC, Wieser F. Endometriosis: a genetic disease. *Drugs Today (Barc)* 2003; 39(12): 961-72.
34. Garcia-Velasco JA, Arici A. Apoptosis and the pathogenesis of endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003; 21(2): 165-72.
35. Kennedy SH, Mardon HJ, Barlow DH. Familial endometriosis. *J Assist Reprod Genet* 1995; 72: 32-34.
36. Гаврилова Е.Ф. Лечение и мониторинг больных генитальным эндометриозом с учетом клинико-иммунологических аспектов. *Дисс....канд. мед. наук*. М., 2007.
37. Antsiferova YS, Sotnikova NY, Posiseeva LV, Shor A.L. Changes in the T-helper cytokine profile and in lymphocyte activation at the systemic and local levels in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2005; 84(6): 1705-11.
38. Barcz E, Kaminski P, Marianowski L. Role of cytokines in pathogenesis of endometriosis. *Med.Sci. Monit*. 2000; 6: 1042-1046.
39. Thomson JC, Redwine DB. Chronic pelvic pain associated with autoimmunity and systemic and peritoneal inflammation and treatment with immune modification. *J Reprod Med* 2005; 50(10): 745-58.
40. Abbott JA, Hawe J, Hunter D, et al. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2004; 82: 878-884.



41. Hughes E, Fedorkow D, Collins J and Vandekerckhove P. Ovulation Suppression For Endometriosis (Cochrane Review). Database of systematic reviews 2007; issue 3. Abstract.
42. Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Генитальный эндометриоз. Тактика ведения больных. Пособие для врачей, М., 2006.
43. Shaw RW. Evaluation of treatment with gonadotropin-releasing hormone analogues. In: Endometriosis. Current understanding and management. (By R.W.Shaw. Printed in Great Britain by Bell and Brain Ltd., Glasgow. 1995; 206-34.
44. Matalliotakis IM, Kourtis AI, Panidis DK. Adenomyosis. Obstet Gyn Clin North Am. 2003; 30(1): 63-82.
45. D'Hooghe TM, Debrock S, Meuleman C et al. Future directions in endometriosis research. Obstet Gyn Clin North Am. 2003; 30(1): 221-44.
46. Paul Dmowski W, Braun DP. Immunology of endometriosis. Best Pract Res Clin Obstet Gyn 2004; 18(2): 245-63.
47. Siristatidis C, Nissotakis C, Chrelas C. Immunological factors and their role in the genesis and development of endometriosis. J Obstet Gyn Res 2006; 32(2): 162-70.
48. Luo Q, Ning W, Wu Y, Zhu X, Jin F et al. Altered expression of interleukin-18 in the ectopic and eutopic endometrium of women with endometriosis. J Reprod Immunol. 2006; 72(1-2): 108-17.
49. Rier SE, Coe CL, Lemiux AM. The potential role of exposure environmental toxicants in the pathophysiology of endometriosis. Toxicol Sci 2001; 60: 327-37.
50. Falconer H, Mwenda JM, Chai DC et al. Treatment with anti-TNF monoclonal antibody (c5N) reduces the extent of induced endometriosis in the baboon. Hum Reprod 2006; 21(7): 1856-62.
51. Hernandez Guriero CA, Ortega VF, Tlapanco Barba R. et al. Changes in the systemic immunologic response in association with endometriosis using in animal model. Gyn Obstet Mex 2002; 70: 171-81.
52. Maeda N, Izumiya C, Kusum T et al. Killer inhibitory receptor CD158a overexpression among natural killer cells in women with endometriosis is undiminished by laparoscopic surgery and gonadotropin releasing hormone agonist treatment. Am J Reprod Immunol 2004; 51(5): 364-72.
53. Luo Q, Ning W, Wu Y et al. Altered expression of interleukin-18 in the ectopic and eutopic endometrium of women with endometriosis. J Reprod Immunol 2006; 72 (1-2): 108-17.
54. Lin YJ, Lai M.D, Lei HY, Wing LY. Neutrophils and macrophages promote angiogenesis in the early stage of endometriosis in mouse model. Endocrinology 2006; 147(3): 1278-86.
55. Quaranta MG, Porpora MG, Mattioli B et al. Impaired NK-cell-mediated cytotoxic activity and cytokine production in patients with endometriosis: a possible role for PCBs and DDE. Life Sci 2006; 79(5): 491-8.
56. Hornung D, Bentzien F, Waliwiener D. et al. Chemocine bioactivity of RANTES in endometriotic and normal endometrial stromal cells and peritoneal fluid. Mol Hum Reprod 2001; 7: 163-8.
57. Sakamoto Y, Harada T, Horie S. Tumor necrosis factor-alpha- induced interleukin-8 (IL-8) expression in endometriotic stromal cells, probably through nuclear factor-kappa B activation: gonadotropin-releasing hormone agonist treatment reduced IL-8 expression. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88 (2): 730-5.

*Поступила 10.06.2011г.  
PR-RU-ABB-LUC-56(08/11)*

#### **Сведения об авторах:**

1. Андреева Е.Н. – д.м.н., профессор, зав. отделением эндокринной гинекологии с группой скрининга и профилактики нарушений репродуктивной системы ФГУ Эндокринологический научный центр МЗ и СР РФ.  
E-mail: endogin@mail.ru
2. Гаврилова Е.Ф. – к.м.н., гинеколог-эндокринолог отделения эндокринной гинекологии с группой скрининга и профилактики нарушений репродуктивной системы ФГУ Эндокринологический научный центр МЗ и СР РФ.  
E-mail: cosmetomed@mail.ru