

ЭНДОМЕТРИОЗ КАК НОВАЯ БОЛЕЗНЬ ЦИВИЛИЗАЦИИ

Исаак Клигман, профессор

**Центр Репродуктивной Медицины и Бесплодия
Медицинский Колледж Университета
Корнелла, Нью-Йорк, США**

Нурмухамедова Лола, ассистент кафедры АиГ ТашПМИ

- Патологические изменения, обозначаемые в настоящее время термином «эндометриоз» были описаны около 1600 лет до н.э. в египетском папирусе
- Термин «эндометриоз» впервые был предложен в 1892 г. Blair Bell.

Определение

- Это наличие функционирующей ткани эндометрия (желез и стромы) вне полости эндометрия
- Это не «простой» эктопический эндометрий, поскольку он отличается от естественного эндометрия

Различия между эндометриозной тканью и эндометрием

<i>Характеристика</i>	<i>Эндометриоз</i>	<i>Эндометрий</i>
Внешний вид	Изменчивый	Пролиферативный, секреторный
Гистологическая картина	Различная степень дифференцировки тканей	Хорошо дифференцированная, в зависимости от цикла
Гормональные рецепторы	На низком и слаборазвитом уровне	В норме
Частота циклических кровотечений	Нерегулярно	Регулярно, овуляторные циклы
Возникновение фиброзов	Имеет место	Не имеет место

Теории возникновения эндометриоза

1. **Метапластическая теория.**
2. **Дизонтогенетическая теория (из Мюллерова канала).**
3. **Транслокационная (имплантационная) теория- «ретроградная менструация».**
4. **Диссеминация тканей эндометрия по кровеносным и лимфатическим сосудам.**
5. **Транслокация эндометрия при хирургических операциях.**
6. **Нарушения гормональной регуляции.**
7. **Нарушение иммунитета.**
8. **Генетически обусловленная патология.**
9. **Под влиянием неблагоприятной экологии.**
10. **Эндометриоз и рак.**

Распространенность эндометриоза

Данные американо-австрийского общества (1998)

- Эндометриозом страдают от **2,5%** до **3,5%** женщин репродуктивного возраста ,
- Устанавливается у **20%-68%** женщин с бесплодием.

Данные РАМН (2001)

- Частота эндометриоза колеблется от **7% до 59%** у женщин репродуктивного возраста,
- Устанавливается у **12%-27%** оперированных гинекологических больных.

Статистика

◆ **Эндометриоз** выявляется у пациенток, подвергшихся хирургическому вмешательству, по следующим причинам:

~ перевязка труб: **1-2%** (*Moen 1998*).

~ тазовые боли: **71%** (*Koninsky 1998*).

~ боли и бесплодие: **84%** (*Vasquez, Murphy 1998*).

~ биопсия брюшной полости: **0-25%** (*Nezhat 1998*).

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ЭНДОМЕТРИОЗА

I. Основной симптом эндометриоза – **боль**

- во время менструации
- диспареуния (боль при половой жизни)-26-70%
- боль иррадирует во влагалище, прямую кишку, промежность
- боль при дефекации
- боль снижает трудоспособность

Не всегда наблюдается корреляция между размером очага поражения и болевым синдромом

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ЭНДОМЕТРИОЗА

II. Нарушение менструальной функции

- альгодисменорея
- меноррагии
- пред- и послеменструальные кровяные выделения

Нарушения МФ в зависимости от расположения очагов эндометриоза

- Прогрессирующая альгодисменорея (при внутриматочном эндометриозе с поражением перешейка, эндометриозе яичников, тазовой брюшины, крестцово-маточных связок, позадишеечном эндометриозе с поражением параректальной клетчатки и стенки прямой кишки)
- Менометроррагия (при внутриматочном эндометриозе и аденомиозе в сочетании с миомой матки)
- Кровомазания до и после менструации, контактные кровянистые выделения (при эндометриозе яичников и аденомиозе матки)
- Нерегулярные менструации (при сочетании эндометриоза яичников со склерокистозом)

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ЭНДОМЕТРИОЗА

- III. Наблюдается некоторое увеличение размеров пораженных органов (матка и яичник) или экстрагенитальных очагов эндометриоза накануне и во время менструации.
- IV. Характерно длительное, нередко прогрессирующее течение заболевания. Самопроизвольный регресс возможен в постменопаузальном периоде.

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ЭНДОМЕТРИОЗА

V. Бесплодие (обнаруживается с частотой 20-40% при лапароскопическом исследовании больных страдающих бесплодием и с частотой 6-7% у фертильных женщин).

(2001г. РАМН)

Патогенез бесплодия при эндометриозе

- ◆ Аномалии перитонеальной жидкости:
 - ~ токсичное влияние на половые клетки и эмбрион
 - ~ простагландины
 - ~ воспалительные цитокинины
 - ~ гамма интерферон
 - ~ белки теплового шока

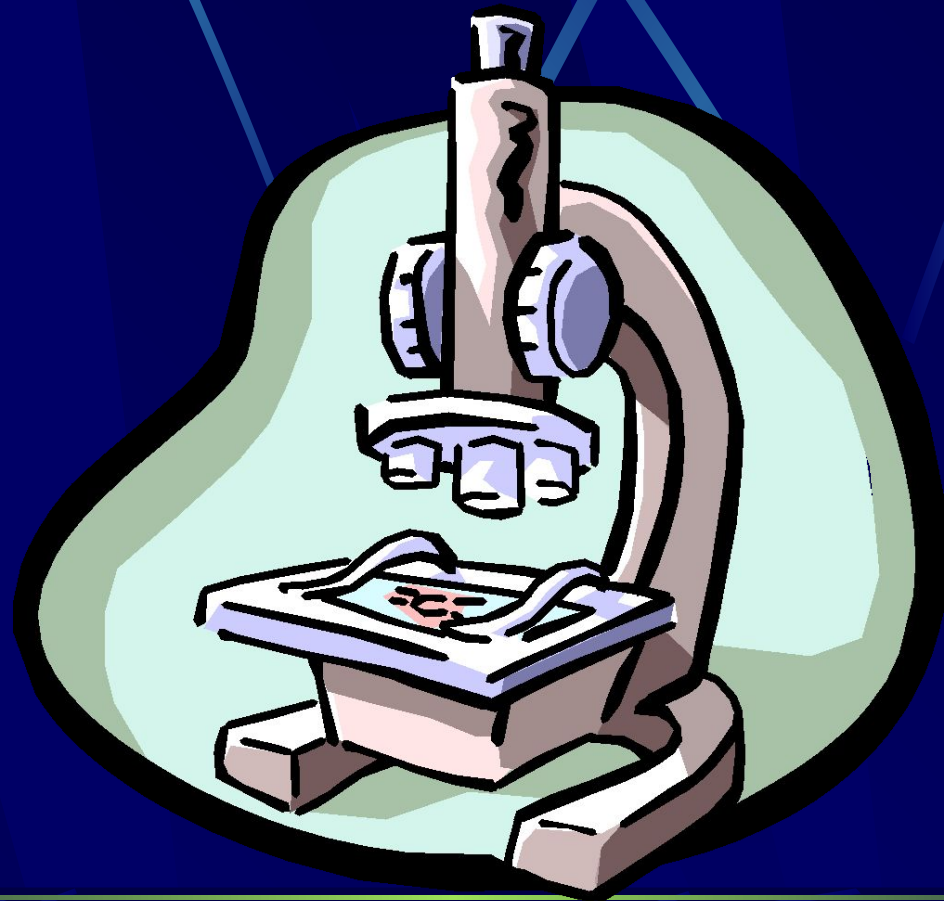
Патогенез бесплодия при эндометриозе

- Функциональное состояние гипофизарно-яичниковой системы
 - повышение базального уровня и беспиковой секрецией ЛГ;
 - нормальным или повышенным базальным уровнем ФСГ;
 - коэффициентом ЛГ/ФСГ от 2,37 до 2,63;
 - гиперэстрадиолемией;
 - гипопрогестеронемией;
 - гипертестостеронемией у больных с гирсутным числом более 8 баллов;
 - снижением индекса эстрадиол/тестостерон в 2 раза.

Патогенез бесплодия при эндометриозе

- Окклюзия фаллопиевых труб
- Спаечная деформация фимбрий
- Полная изоляция яичников
периовариальными спайками
- Прямое повреждение ткани яичников
эндометриоидными кистами

Диагностика



Итоговый перечень исследований при эндометриозе (РАМН):

- ◆ Гинекологический осмотр в динамике во время месячных и вне их;
- ◆ Общеклинический анализ крови;
- ◆ Биохимическое исследование крови и определение гормонов (ФСГ, ЛГ, ПЛ, Е);
- ◆ Онкокольпоцитологическое исследование;
- ◆ Иммунограмма;
- ◆ Гистероскопия, кольпоскопия, цистоскопия, ирригоскопия, ректороманоскопия;
- ◆ УЗИ органов малого таза;
- ◆ Гистологическое исследование;
- ◆ Рентгенография поясничного отдела позвоночника;
- ◆ Определение онкомаркеров;
- ◆ КТ и СКТ органов малого таза;
- ◆ Лапароскопия с хромотубацией;
- ◆ Лапаротомия в отдельных случаях.

Определение онкоантигенов СА 19-9, СЕА и СА 125 (РАМН)

- У здоровых лиц концентрация СА 19-9 в среднем 13,1 Ед/мл, у больных эндометриозом – в среднем 29,5 Ед/мл;
- Концентрация СА 125 у здоровых лиц – 8,3 Ед/мл, при эндометриозе – в среднем 27,2 Ед/мл;
- Содержание СЕА (раковоэмбриональный антиген) в сыворотке крови здоровых лиц – 1,3 нг/мл, при эндометриозе – 4,3 нг/мл.

ДИАГНОСТИКА (ААФ)

- Основным симптомом эндометриоза является **боль**;
- Следует исключить другие причины тазовых болей;
- При гинекологическом осмотре наблюдается чувствительность и болезненность позадиматочного пространства с/без уплотнениями.
- Ультразвуковые методы исследования не всегда информативны;
- Онкомаркер СА 125 может повышаться при других доброкачественных и злокачественных образованиях.

Поэтому одним из основных методов окончательной диагностики эндометриоза на сегодняшний день является лапароскопия.

Диагностическая лапароскопия при эндометриозе

- Позволяет поставить диагноз болезни на раннем этапе. Диагноз макроскопичен и подтверждается гистологически.
- Проводится внимательное обследование таза и берется биопсия имплантантов.
- Расположение, внешний вид и степень поражения должны тщательно документироваться согласно классификации ASRM.

Классификация эндометриоза АОФ (r-ASRM)

ФИО. пациента _____

Дата _____

Стадия **I** (миним.) – **1-5**

Лапароскопия _____

Стадия **II** (легкая) – **6-15**

Лапаротомия _____

Стадия **III** (средняя) – **16-40**

Фото _____

Стадия **IV** (тяжелая) – **40**

Лечение _____

Прогноз _____

Другие локализации эндометриоза _____

Сопутствующие заболевания _____

Классификация составлена таким образом, чтобы на основе суммы баллов прогнозировать восстановление фертильности после того или иного лечения.

Брюшина	Эндометриоз	<1 см	1-3 см	> 3 см
	• Поверхностный	1	2	4
	• Глубокий	2	4	6
Яичники	Правый			
	• Поверхностный	1	2	4
	• Глубокий	2	16	20
	Левый			
	• Поверхностный	1	2	4
	• Глубокий	4	16	20
Облитерация Дуглсова углубления		Частичная 4	Полная 40	
Адгезия		Захват яичников <1/3	Захват яичников 1/3-2/3	Захват яичников >2/3
Яичники	Правый			
	• Пленка	1	2	4
	• Плотные	4	8	16
	Левый			
	• Пленка	1	2	4
	• Плотные	4	8	16
Фаллопиевы трубы	Правый			
	• Пленка	1	2	4
	• Плотные	4*	8*	16
	Левый			
	• Пленка	1	2	4
	• Плотные	4*	8*	16

Лапароскопический вид «типичного» эндометриоза

- Порошкообразные поражения
- Болезнь черных точек
- Сине-черные поражения
- Шоколадные кисты
- Белые поражения
- Псевдомешки



Рис. 14-1. Эндометриоидная киста яичника, спаянная с задним листком **широкой связки матки**, крестцово-маточными связками и передней стенкой прямой **кишки**.

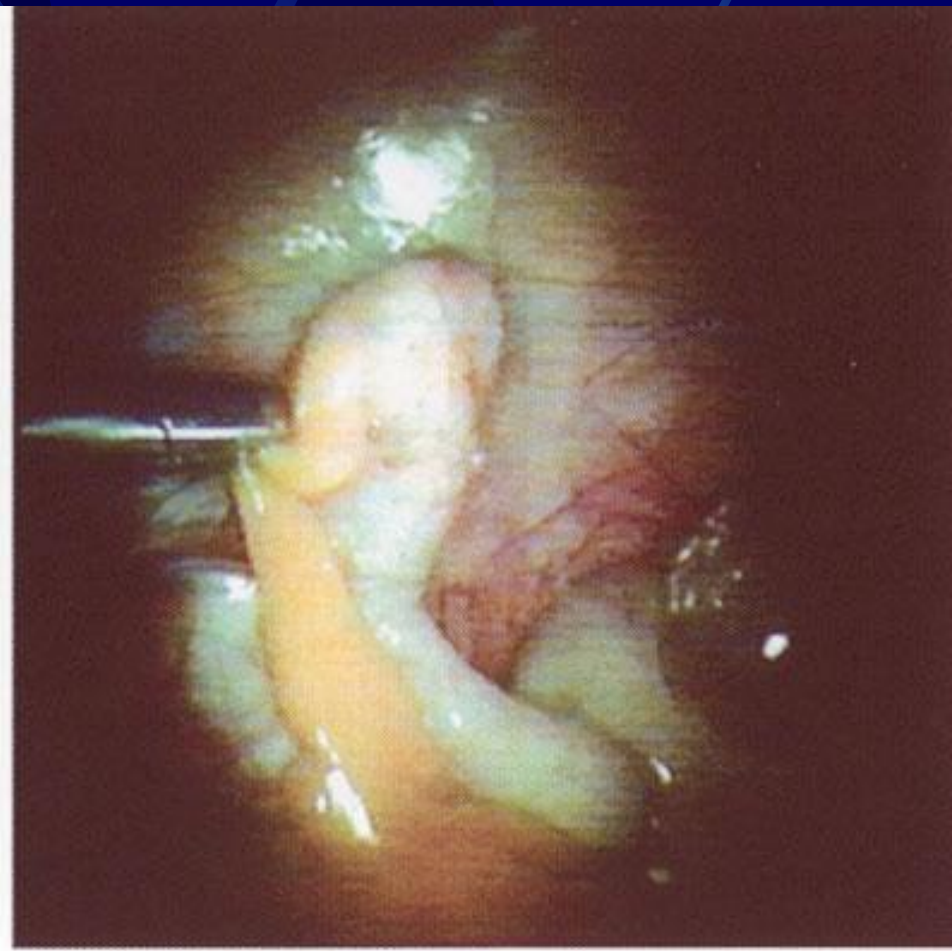
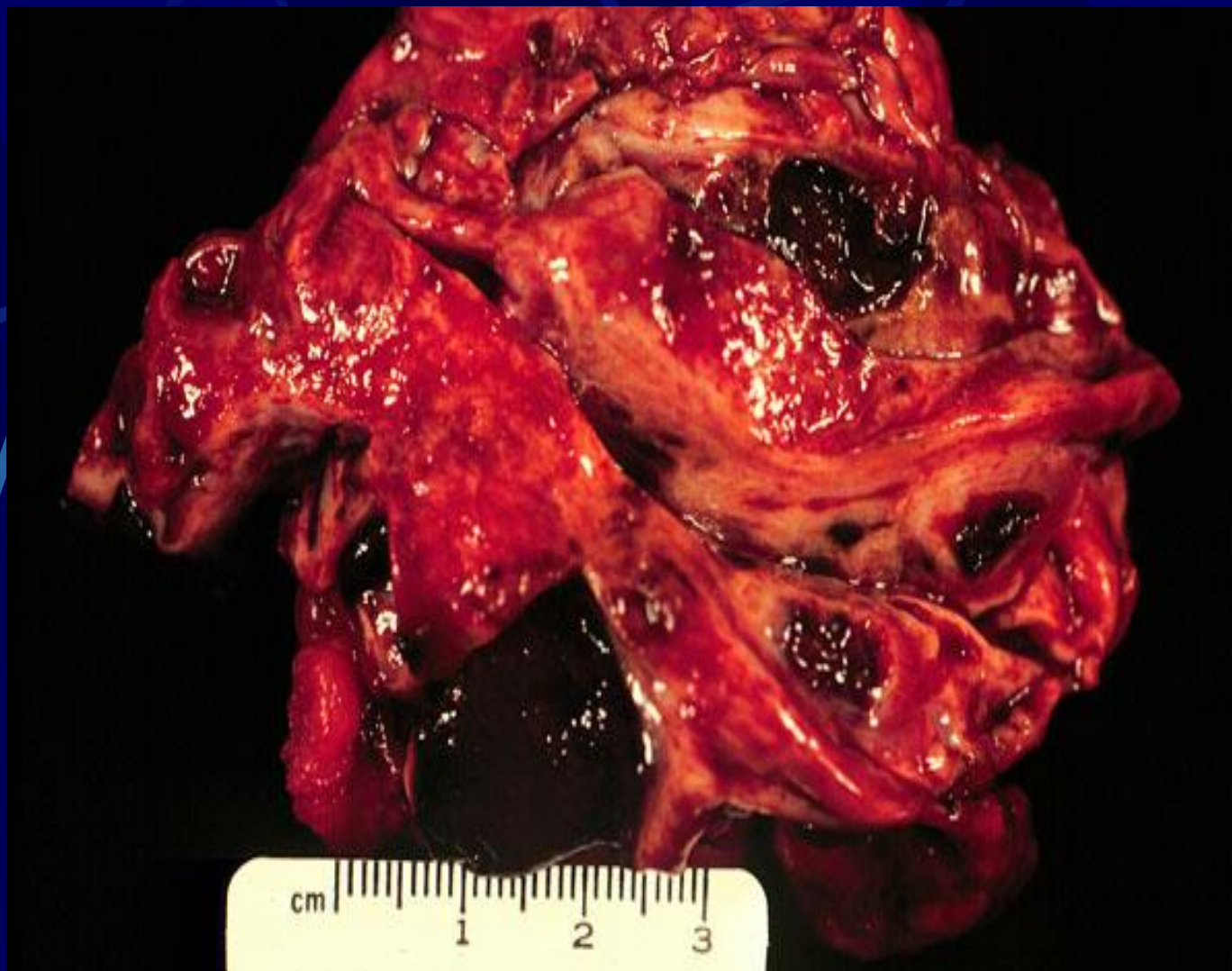
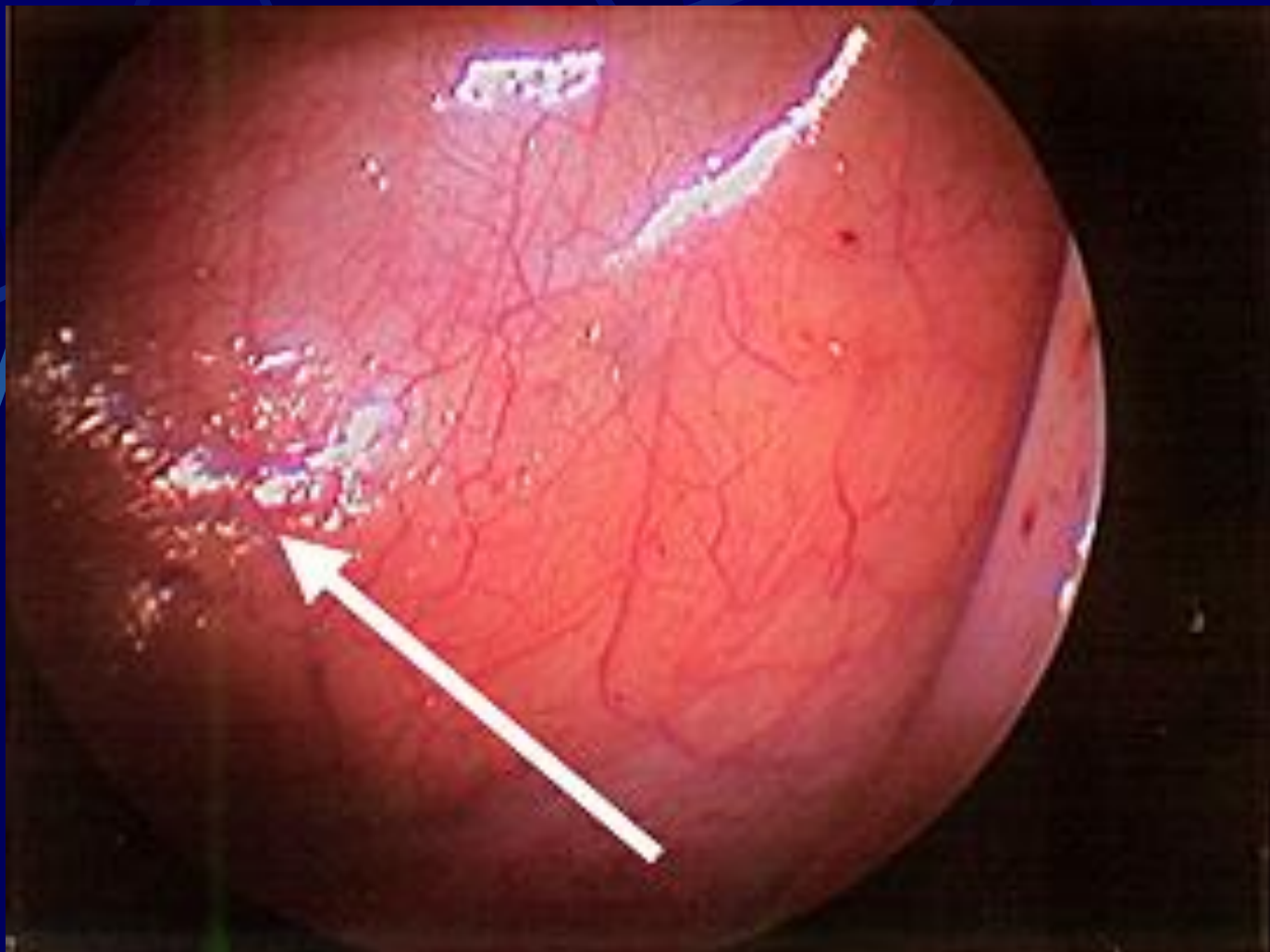


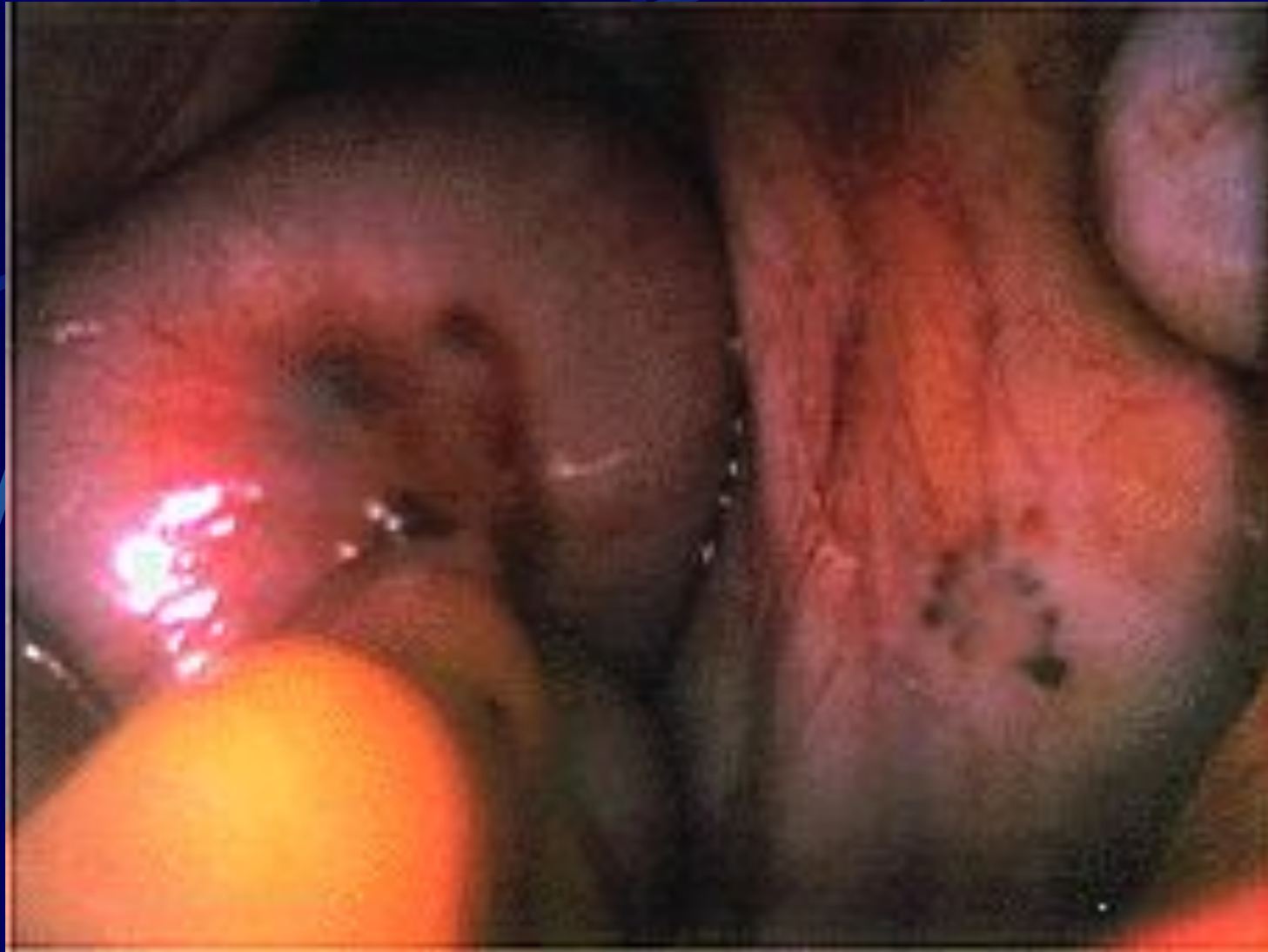
Рис. 14-2. Эндометриоз червеобразного отростка



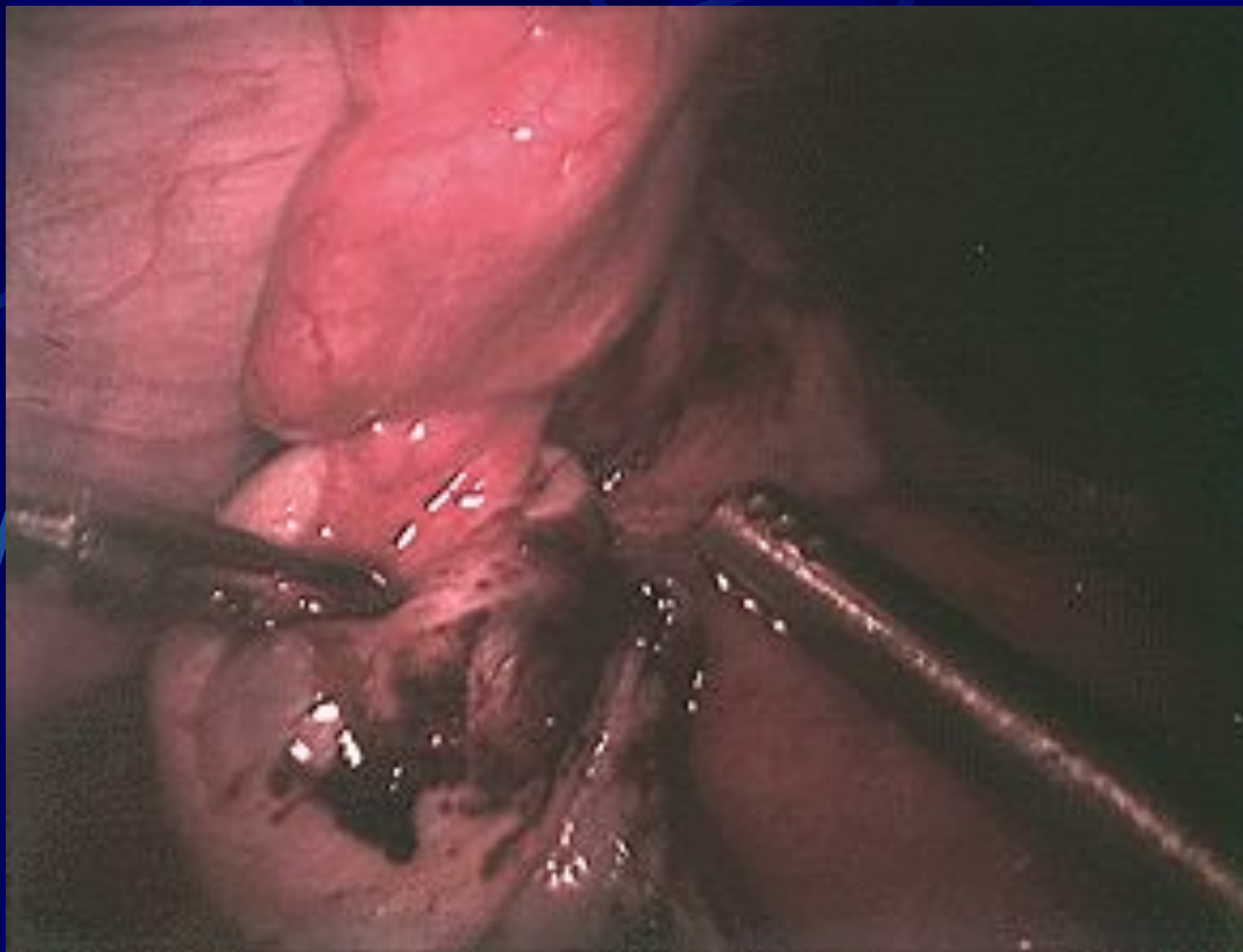
Эндометриома левого яичного размером в 3 см, спаянная с левой широкой связкой, кишечником и сальником



«Атипичный эндометриоз» (очаги могут быть в виде белых мутных пленок, железистых разрастаний, полипов или красных геморрагичных пузырьков)



Очаги эндометриоза обнаружены на слизистой ректосигмаидального и дистального отдела кишечника



Эндометриома яичника и спаечный процесс в малом тазу



Рис. 14-14. Эндометриоидный инфильтрат мочевого пузыря.

Цели лечения

- I. Исследование причин хронической тазовой боли.
- II. Ведение больных бесплодием.
- III. Ведение больных с эндометриозом яичников больше 3 см.
- IV. Ведение больных с экстрагенитальным эндометриозом.
- V. Предупреждение рецидива и ведение больных с бессимптомным эндометриозом.

Основной принцип медикаментозной терапии эндометриоза с применением любого гормонального агента

- Подавление яичниковой секреции эстрадиола;
- Снижение уровня эстрадиола в периферической крови ниже **40** пикограмм/мл говорит об адекватном подавлении функции яичников.

Алгоритм лечебного процесса при эндометриозе

1. **Лечебная лапароскопия**
2. **Расширение операции – лапаротомия**
3. **Реабилитационная терапия:**
 - антиоксидантная – витамины А, Е, С;
 - иммунокорректирующая – декарис (леваamisоль) 250 мг на курс, тимоген 1,0 в/м № 10;
 - физиотерапия, санаторно-курортное лечение –бромйодная бальнеотерапия;
4. **Гормонотерапия** – прогестины, антигонадотропины, агонисты гонадотропин рилизинг-гормонов
5. На всех этапах необходимо применять анальгетики, седативные препараты, малые транквилизаторы, антидепрессанты, психотерапию, иглорефлексотерапию, ГО

Лечение эндометриоза

◆ Симптоматическое:

- Анальгетики, такие как синтетические ингибиторы простагландинов

◆ Гормональное:

- Даназол
- Агонисты гонадотропин рилизинг гормона
- Оральные контрацептивы
- Оральные или парентеральные прогестагены.

◆ Препараты будущего:

- Антагонисты гонадотропин рилизинг гормона
- Иммуномодуляторы (пентоксифилин)

Симптоматическое лечение

- Прежде чем приступить к лечению, важно убедиться в том, что боли, обильные менструации и другие симптомы обусловлены эндометриозом, а не другими причинами. Решению этой задачи может помочь симптоматическое лечение
- Спазмоанальгетики: но-шпа, галидор, свечи с красавкой, вольтареном, баралгин, максиган, триган-Е;
- При повышенной нервной возбудимости: валорон (тилидин) по 10 капель 3-4 раза, терален, сибазон, рудатель;
- За 1-2 дня до месячных и во время их можно назначить внутрь токоферола-ацетат (витамин Е), обладающего антиоксидантным действием;
- Рефлексотерапия (не дает закрепиться в нервной системе ассоциации сочетания месячных с тяжелыми страданиями);
- *Если данная симптоматическая терапия в течение 3-4 циклов помогает, следует думать об эндометриозе и обследовать пациенток в изложенном выше объеме.*

ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Оральные контрацептивы

Наиболее эффективными являются препараты с сильными прогестиновыми свойствами

- норгестрел 0.5 мг + этинил эстрадиол (Ovral®) в дозе 1 табл/день в течении 6-9 месяцев непрерывно

Данная терапия является менее эффективной по сравнению с другой терапией

Прогестины

Аменорея достигается при:

- МПА в дозе 40 мг/день
- Норетиндрон 30 мг/день
- Норетиндрон ацетат 15 мг/день
- Депо МПА 100- 200 мг/месяц (у пациенток не заинтересованных в беременности и имеющих противопоказания к операции).
- Дюфастон, норэтистерон (диеногест), оргаметрил (линестренол)

Гормональная терапия

Антигонадотропины:

- Мефепристон
- Гестринон (неместран) в дозе 2.5 мг 2 раза в неделю

Агонисты гонадотропин релизинг гормона:

- Декапептиды – нафарелин, гoserелин (Золадекс), трипторелин (Декапептил депо, Диферелин);
- Нонапептиды – бузерелин, лейпролерин (Люкрин депо), гисторелин

Аналоги ГнРГ

Вещество	Фармакология	Германское торговое название	Форма выпуска	Дозы
Бузерелин ацетат	Агонист ГнРГ в 120 раз мощнее естеств-го ЛГ-РГ В/в П/к Назальный Депо	Супрефакт (Хест)	Инъек. Р-ры Инъек. Р-ры Назальный спрей Депо	600-1200µg/день 600-1200 µg/день 1500 µg/день 6,3 мг/2 мес
Люпрорелин ацетат	Агонист ГнРГ в 50-80 раз эф-нее ЛГ-РГ	Энантон Депо (Такеда)	Депо инъекции по 3,75 мг	1 амп/мес
Гозерелин	Агонист ГнРГ в 100 раз эф-нее ЛГ-РГ	Золадекс (Зенека)	Имплантант 13×1,2мм, содержащий 3,6 мг гозерелина	Каждые 28 дней
Трипторелин	Агонист ГнРГ	Декапептил (Ферринг)	Депо-инъекция по 3,75 мг	1 амп/мес
Нафарелин ацетат	Агонист ГнРГ в 200 раз эф-нее ЛГ-РГ	Синарелла (Синтекс)	Назальный спрей	400-800 µg/день эндоназально

Рекомендации к лечению эндометриоза

- **Люпрорелин ацетат** : 1 инъек в мес; в теч 6 мес
- **Гозерелин (Золадекс)**: 1 инъек в мес; в теч 6 мес
- **Бузерелин** (100 μg на спрей аппликацию): 900-1200 μg /день (3 спрей аппликации по 3-4 раза в день) в течение 6 мес
- **Трипторелин ацетат (Декапептил)**: 1 инъекция в месяц; в течение 6 месяцев
- **Нафарелин (Синарела)**: 400-800 μg /день (2-4 аппликации) эндоназально

Антагонисты ГнРГ

I поколение	II поколение	III поколение
Нал-Арг Детириликс Азалин	Нал-Глу Антид	Ганиреликс Цетрореликс (Цетротид)

Сравним агонисты ГнРГ с антагонистами ГнРГ

	Агонисты ГнРГ	Антагонисты ГнРГ
Принцип действия	Гиперстимуляция клеток чувствительных у ГнРГ с последующим их подавлением	Конкурентное высвобождение ГнРГ из рецепторов гипофиза
Начало действия	Стимуляция: сразу же Подавление: через 1-2 нед	Подавление: сразу
Продолжительность действия	Часы (назальные спреи); 4 нед (депо-инъекции)	Недели
Побочные действия	Приливы жара, потливость, снижение либидо, покраснение в месте инъекции (кратковременно) Гистаминергических побочных эффектов нет	Те же Гистаминергические побочные эффекты есть только у 3-го поколения пре-тов
Методы применения	Интраназальный, парентеральный (п/к, в/м)	Оральный, интраназальный, п/к

Общие требования к назначению агонистов ГнРГ

- **Исключить беременность**

- для предосторожности в 1 месяц лечения необходимо использовать дополнительные контрацептивные меры, особенно если лечение начато в лютеиновую фазу цикла (20 день цикла)
- Обычно лечение следует начать в первые 3 дня цикла (лечение эндометриоза) чтобы исключить беременность и избежать патологических кровотечений
- Рекомендуется использовать тест на беременность
- У пациенток, принимавших инъекции или назальные спреи в течение месяца, ожидается возникновение аменореи
- До настоящего времени при наступлении беременности в период лечения аналогами ГнРГ аномалий плода не наблюдалось

- **Продолжительность лечения**

- продолжительность применения препаратов зависит от показаний и обычно ограничивается 3-6 месяцами
- Решение о повторной терапии основывается на тщательной оценке рисков/преимуществ, и при необходимости может быть скомбинирована с прогестинами

- **Плотность костной ткани** (у пациентов, имеющих риск возникновения остеопороза, желательно определять плотность костной ткани до начала лечения, что даст возможность наблюдения в динамике

ПРИНЦИПЫ ВСПОМОГАТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Депо люпролид ацетат плюс/или норэтиндрон ацетат + конъюгированные квин эстрогены подавляет тазовую боль, связанную с эндометриозом;

Вышеуказанные препараты предотвращают остеопороз и вазомоторные симптомы, возникающие при длительном применении (в течении года) агонистов гонадотропин рилизинг гормона

Хирургический метод лечения эндометриоза



Принципы хирургической терапии эндометриоза

- ◆ **Консервативный:** удаление, электрокоагуляция, лазерная вапоризация;
- ◆ **Радикальный:** двусторонняя сальпингоовариэктомия с/без гистероэктомией;
- ◆ **Дополнительные процедуры по снятию боли:** удаление или резекция маточно-крестцового нерва, пресакральная невротомия (данная терапия имеет 50% успех).

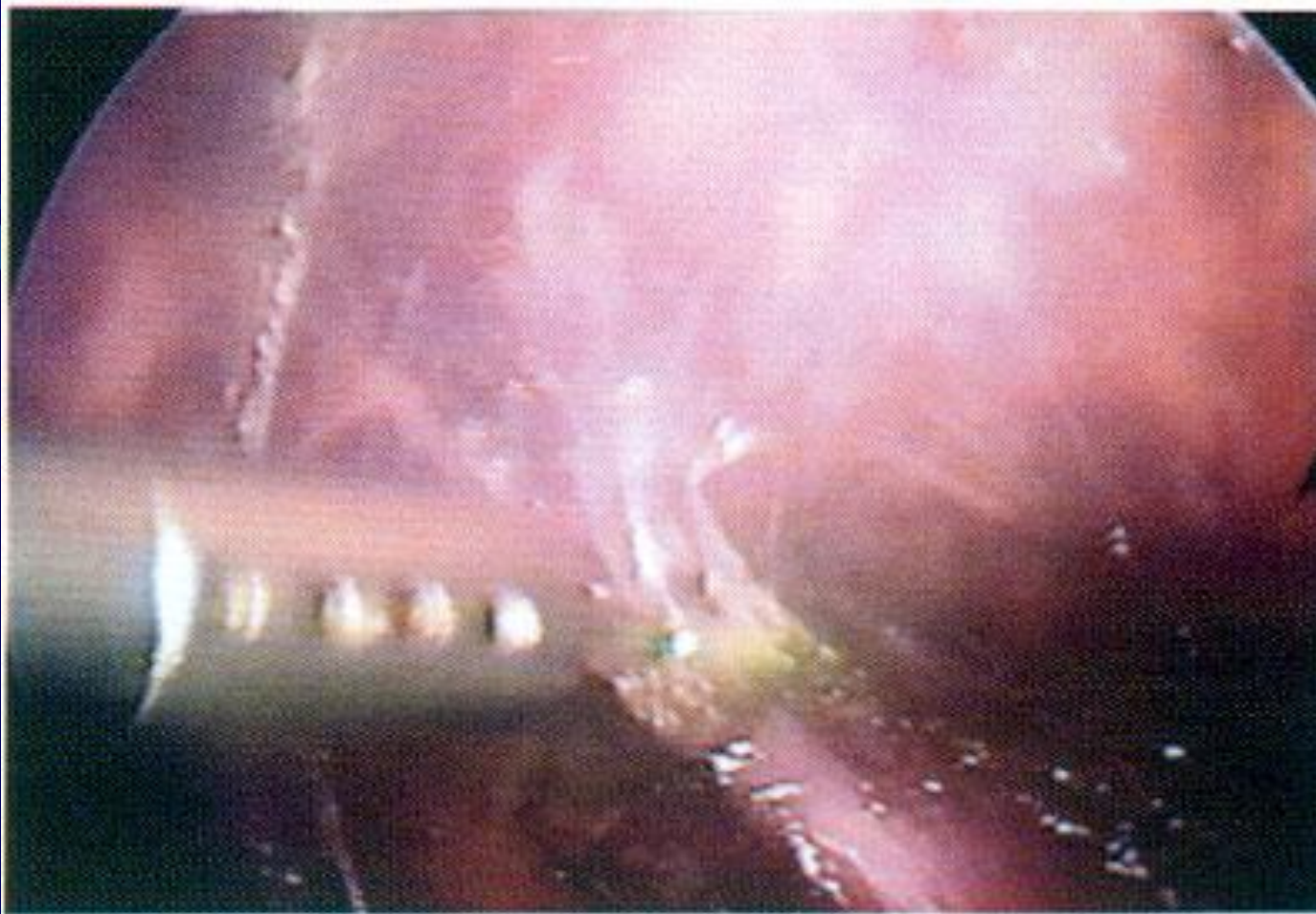


Рис. 14-17. Пересечение пресакрального нерва с использованием лазера.

ЛЕЧЕНИЕ БЕСПЛОДИЯ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

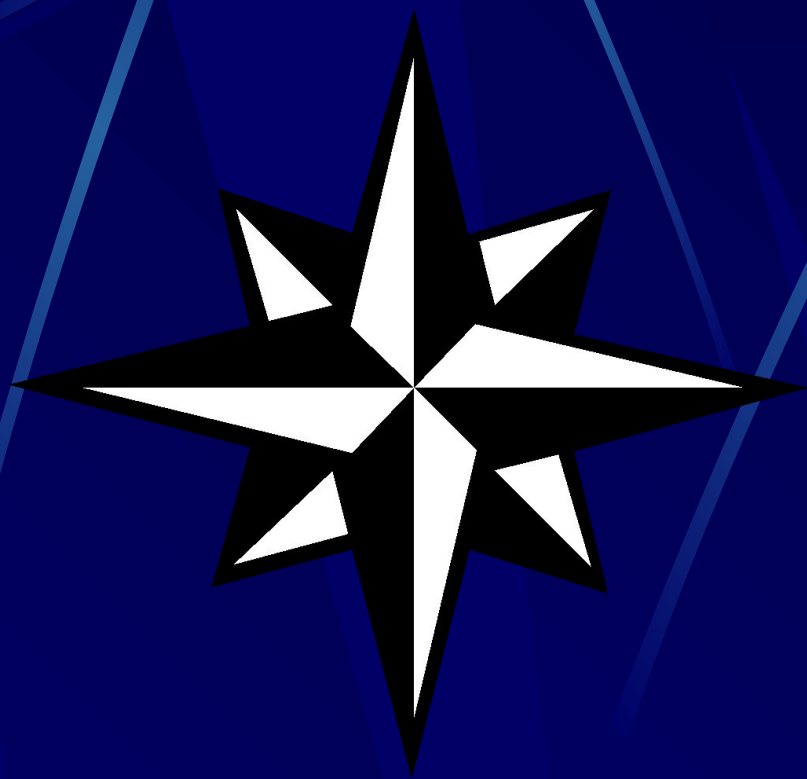
Ранняя стадия (при наличии малых и легких форм эндометриоза, подтвержденных лапароскопически):

- Исключить другие факторы бесплодия;
- Выжидательная тактика;
- Назначить Кломифен с внутриматочной инсеминацией;
- Назначить гонадотропины с внутриматочной инсеминацией;
- Использовать вспомогательные репродуктивные технологии

ЛЕЧЕНИЕ БЕСПЛОДИЯ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

Поздняя стадия

- Женщинам с тяжелой формой эндометриоза рекомендуется хирургический метод лечения, позволяющий удалить эндометриоидные очаги, спайки и восстановить анатомию малого таза.
- При отсутствии беременности после хирургического вмешательства рекомендуется применить методы ЭКО и ИКСИ, особенно у пациенток старше 35 лет



*БЛАГОДАРЮ
ЗА
ВНИМАНИЕ*



**БУДЬТЕ
ЗДОРОВЫ!**

ЭНДОМЕТРИОЗ КАК НОВАЯ БОЛЕЗНЬ ЦИВИЛИЗАЦИИ

Исаак Клигман, профессор

**Центр Репродуктивной Медицины и Бесплодия
Медицинский Колледж Университета
Корнелла, Нью-Йорк, США**

Нурмухамедова Лола, ассистент кафедры АиГ ТашПМИ