

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Витебский государственный медицинский университет

РАДЕЦКАЯ Л.Е., СУПРУН Л.Я.

ЭНДОМЕТРИОИДНАЯ БОЛЕЗНЬ
(ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ)



ВИТЕБСК - 2000

618.14
P15

УДК 618.14:006.03:61.07-092

Радецкая Л.Е., Супрун Л.Я. Эндометриозная болезнь (патогенез, диагностика и лечение).- Витебск, – 2000.- 112с.

Предлагаемая монография содержит современные взгляды на этиологию, патогенез, диагностику эндометриоза и лечение этой сложной категории больных. Данные о самых современных проблемах гинекологии изложены в доступной для читателя форме. Современные методы диагностики и лечения освещены с позиций богатого клинического опыта авторов. Монография предназначена врачам акушерам-гинекологам женских консультаций и гинекологических стационаров, студентам медицинских вузов, врачам-стажерам.

Рецензенты:

297682

Герасимович Г.И. – академик Белорусской Академии Медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Минского медицинского института, доктор медицинских наук, профессор.

Занько С.Н. – заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Витебского медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор.

Пр. 2010 г.

Монография издается на основании решения Совета Витебского медицинского университета, протокол № 16 от 23 ноября 2000 г.



ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
Введение	5
Глава 1. Этиология и патофизиология эндометриоза	7
Развитие теорий происхождения эндометриоза	7
Развитие in situ	7
Индукционная теория	8
Имплантационная теория	8
Адгезия	9
Иггвазия	10
Механизмы защиты в брюшной полости	11
Особенности эндокринного статуса	13
Особенности иммунного статуса	22
Аспекты электролитного баланса	26
Вегето-психологический статус	31
Глава 2. Структурно-функциональная характеристика очагов внутреннего эндометриоза	35
Глава 3. Эпидемиология эндометриоза	43
Глава 5. Диагностика эндометриоза	45
Проблемы гистологической диагностики	45
Гистерография и гистероскопия	46
СА125	47
Ультрасонография	47
Магнито-резонансная томография	49
Клиническая дифференциальная диагностика	50
Глава 6. Стресс и механизмы адаптации у больных эндометриозной болезнью	56
Современная концепция стресс-реакции и долговременной адаптации организма	56
Механизмы адаптации к стрессу у больных эндометриозной болезнью	59
Стадийность эндометриозной болезни	64
Глава 7. Лечение больных эндометриозом	74
Коррекция нарушений адаптационных механизмов и проявлений стресс-реакции	75
Интервальная нормобарическая гипокситерапия	78
Гемостаз антагонистами кальция при меноррагиях у больных эндометриозом матки	84
Гормонмодулирующая терапия	90
Хирургическое лечение	98
Нетрадиционные методы лечения	101
Отдаленные результаты радикального хирургического лечения (овариоэктомии) больных эндометриозом	102
Заключение	107
Литература	108

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

а-ГнРГ	– агонисты гонадотропин релизинг-гормонов
ЕРО	– естественная резистентность организма
ИГТ	– интервальная гипоксическая тренировка
К	– кортизол
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
МЦР	– микроциркуляторное русло
П	– прогестерон
ПГ	– простагландины
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
ПРЛ	– пролактин
ПЭК	– прогестероно-эстрадиоловый коэффициент
РТЛМ	– реакция торможения миграции лейкоцитов
Са	– кальций
Т	– тестостерон
T ₃	– трийодтиронин
T ₄	– тироксин
ТСГ	– тироксин связывающий глобулин
ТТГ	– тиреотропный гормон
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ЦИК	– циркулирующие иммунные комплексы антиген-антитело
ЦНС	– центральная нервная система
Cl	– хлориды
Ig	– иммуноглобулины
Mg	– магний
PO ₄	– неорганические фосфаты сыворотки крови

ВВЕДЕНИЕ

Генитальный эндометриоз как заболевание впервые было описано Von Rokitansky в 1860 году. В 1892 году Blair Bell употребил термин “эндометриоз”. В 1896 году Cullen впервые предположил, что очаги эндометриоза по гистологическому строению напоминают слизистую оболочку матки. С этого времени и до 1920 года в литературе сообщалось менее чем о 20 случаях эндометриоза. До 70-х годов XX столетия заболевание продолжало оставаться редким, но в последующем количество больных стало драматически расти. В настоящее время среди женщин чадородного возраста частота его достигает 10 - 20 % [Eskenezai B., 1998; Giudice L.C., Tazuke S.I., 1998] и продолжает увеличиваться. Его называют “болезнью цивилизации”, так как встречается он преимущественно в экономически развитых странах, рост заболеваемости следует за ростом научно-технического прогресса. В структуре гинекологической заболеваемости в последние годы эндометриоз занимает третье место [Баскаков В.П., 1990; Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., 1995], среди пациенток, подвергшихся лапаротомии – 50% [Адамян Л.В., Кулаков В.И., 1998], у женщин с бесплодием – 30-60% [Пшеничникова Т.Я., 1991; Davis K.M., Rock J.A., 1992]. В Белоруссии за период с 1981 по 1995 годы частота эндометриоза среди больных, подвергшихся хирургическим операциям на половых органах, возросла с 19% до 45% [Супрун Л.Я. и соавт., 2000]. Страдают молодые женщины, в 38% в США заболевание возникает в возрасте до 15 лет. Анемизирующие маточные кровотечения и изнуряющие боли снижают трудоспособность и часто являются причиной удаления матки, несмотря на молодой возраст больных. У 74-85% больных, оперированных по поводу эндометриоза, выполняется радикальный объем операции, сопровождающийся необратимым бесплодием.

Неясность патогенеза заболевания приводит к тому, что эффективность лечения, в том числе хирургическими методами, не превышает 30-60% [Пшеничникова Т.Я., 1991; Schweppe K.W. 1998]. Хирургическое лечение, как правило, приводит к нарушению менструальной и генеративной функции и не предупреждает рецидивов заболевания. Расширение объема операции не повышает ее результативности. Длительный прием гормонов сопровождается большим количеством осложнений и побочных эффектов, а эффективность составляет 40-70%. Даже при полном подавлении функции яичников, погружающих организм молодых женщин в состояние “псевдоменопаузы”, требующий заместительной терапии, полного излечения удастся добиться только в одной трети случаев. После прекращения приема гормонов симптомы заболевания возобновляются. Появились “болезни лечения”, возникающие на фоне длительной гормональной терапии [Баскаков В.П., 1991].

Вышеизложенное объясняет, почему проблема эндометриоза относится к одной из наиболее сложных в современной гинекологии и требует поиска новых направлений лечебного воздействия. Разработку их затрудняет отсутствие ясности в вопросах этиологии и патогенеза заболевания.

Известный исследователь эндометриоза, профессор P.R.Koninckx из Бельгии констатирует неугасающий интерес к заболеванию на протяжении последних 20 лет во всем мире. В последние годы отмечается значительное расширение исследовательского поля проблемы, появление новых направлений, таких, как: особенности микроокружения трансплантатов в брюшной полости, состояние рецепторов межклеточного и стромально-клеточного контактного взаимодействия, инвазивный потенциал ткани, ангиогенез и апоптоз при эндометриозе. Однако, несмотря на все достижения, этиология и патогенез заболевания по-прежнему являются объектом дискуссий, оставаясь неясными и противоречивыми, а многие считают, что даже таинственными [Smith S.K., 1998; Thomas E.J. 1998; Koong M.K., Jun J.H., 1998]. Большая медицинская, социальная и экономическая значимость эндометриоза привлекает постоянное внимание ученых и врачей. С 1986 года регулярно проводятся Всемирные Конгрессы по проблемам Эндометриоза (Токио, 1996, Монреаль, 1998, Лондон, 2000 и др.); эти вопросы являются обязательным пунктом обсуждения Международных и Европейских Конгрессов акушеров-гинекологов, где указывается на необходимость дальнейшей разработки эффективных методов лечения и профилактики.

Высокий удельный вес эндометриоза в структуре гинекологической заболеваемости, быстрые темпы роста его, тяжесть течения, недостаточная эффективность лечения, влияние на трудоспособность и деторождение представляют в будущем реальную угрозу воспроизводству человека.

Авторы выражают благодарность профессору О.Д.Мядельцу (Витебский государственный медицинский университет) и профессору А.Г.Сапожникову (Архангельский государственный медицинский институт) за помощь в выполнении фрагмента работы, связанной с морфологическими методами исследования.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА

Ряд авторов относят эндометриоз к генетически обусловленным заболеваниям [Адамян Л.В., 1999; Дрампян А.Ф., 1996; Kosugi Y., Elias S., 1999] с наличием семейной предрасположенности [Thomas E.J., 1998; Kennedy S., 1998]. M.Lachowsky и соавт. (1998) полагают, что эндометриоз может быть следствием сексуальных нарушений и депрессии. Другие [Супрун Л.Я., 1998; Лесков В.П., 1998], на основании высокой частоты инфекции, ассоциированной с эндометриозом (41,3%) высказывают мнение, что роль триггерного фактора в перитонеальной метаплазии может играть инфекция.

Развитие теорий происхождения эндометриоза

Теории патогенеза эндометриоза могут быть разделены на три основных концепции. Наиболее старая гипотеза была впервые выдвинута Н.С.Ивановым в 1897 году и предполагает, что эндометриоз развивается путем метаплазии из остатков Вольфова или Мюллерова протоков, или из перитонеальной или яичниковой ткани – теории развития *in situ*.

Вторая концепция основана на допущении, что эндометриоз происходит из дифференциации мезенхимальных клеток, активированных веществами, высвобождаемыми дегенерирующим эндометрием, который поступает в брюшную полость (теория индукции).

Третья концепция основана на трансплантации и последующей имплантации эндометриальной ткани. Имеется в виду транспорт клеток эндометрия через фаллопиевы трубы в брюшную полость, имплантация этих клеток на брюшине и развитие этих клеток в эндометриоз (трансплантационная или имплантационная теория).

Развитие *in situ*

Теория о развитии эндометриоза из остатков Вольфова или Мюллерова протоков может объяснить формирование эндометриоза яичников и труб, но встречает затруднения при нахождении эндометриоидных имплантантов на серозной поверхности толстого и тонкого кишечника. Она также не в состоянии объяснить, почему эндометриоз наблюдается исключительно у женщин, причем преимущественно репродуктивного возраста, или почему эндометриоз главным образом поражает тазовые органы, или почему он встречается, как правило, у женщин с функционирующим эндометрием. На протяжении ряда лет теория встретила значительную оппозицию и была по сути отвергнута, так как ни клинических, ни экспериментальных доказательств ее, по сути дела, не существу-

ет. Косвенным подтверждением ее могут служить случаи эндометриоза у молодых девочек, до менархе, или случаи эндометриоза в местах редких локализаций, таких как плевра или диафрагма. P.R.Koninckx и соавт. (1994) предположили, что пролиферация и дифференциация мышечных клеток остатков Мюллеровых ходов вызываются диоксиновым загрязнением, характерным для экономически развитых стран. Экспериментально показано, что диоксин вызывает эндометриоз у животных.

Индукционная теория

Была предложена Levander and Normann в 1955 году и основана на том, что специфические вещества, которые выделяются отторгающимся эндометрием, стимулируют развитие эндометриоза из стволовых клеток соединительной ткани. Эта гипотеза возникла в результате экспериментов на кроликах, показавших, что бесклеточные продукты эндометрия способны индуцировать эндометриальную метаплазию. Однако классические очаги эндометриоза не формировались, так как эндометриальная строма отсутствовала. Эпителий Мюллера типа может быть локализован и вне изначальных Мюллеровых ходов (“вторичная Мюллерова система”). Такие клетки, особенно расположенные на поверхности яичника, могут путем метаплазии развиваться в четыре типа клеток, в том числе эндометриальные. В пользу этой концепции говорит факт обнаружения в области эндометриоидных гетеротопий как серозного, так и муцинозного эпителия.

Имплантационная теория

В 1927 году J.A. Sampson выдвинул гипотезу, что причиной развития эндометриоза является ретроградная менструация и заброс менструальной крови в брюшную полость с последующей имплантацией и ростом на тазовой брюшине. Для имплантации эндометрия необходимы следующие условия: во-первых, должна иметь место ретроградная менструация, во-вторых, ретроградная менструация должна содержать жизнеспособные клетки эндометрия, и, наконец, должна происходить адгезия этих клеток к брюшине с последующей имплантацией и пролиферацией. Так как причину менструального отторжения эндометрия видели только в развитии локальных некрозов эндометрия, долгое время считали, что менструальная кровь содержит только нежизнеспособные клетки. Кроме того, полагали, что ретроградная менструация является исключительно редким феноменом. В настоящее время показано, что обратный ток менструальной крови и попадание клеток эндометрия в брюшную полость имеет место у большинства здоровых женщин [Wenzl R.J., Heinzl H., 1998]. Доказана жизнеспособность менструальных клеток, которую они сохраняют в перитонеальной жидкости по крайней мере в течение часа.

Жизнеспособность клеток отторгающегося эндометрия можно объяснить, исходя из недавно полученных данных о том, что менструация и менструальное отторжение обусловлены не столько некрозом эндометрия, сколько дезорганизацией локального распределения десмоплакинов, Е-катхеринов и катенинов, приводящих к изменению сил межклеточного взаимодействия в слизистой матки. С другой стороны показано, что просто наличия клеток эндометрия в брюшной полости мало для развития эндометриоза. Далеко не у всех женщин с ретроградным забросом менструальной крови развивается эндометриоз. Даже при экспериментальном введении клеток эндометрия, полученных из менструального тока, непосредственно в фасцию брюшной стенки, только в 1 случае из 8 в месте инъекции развивался эндометриоз. После многих лет изучения эндометриоза ряд ученых утвердился во мнении, что наличие эктопического эндометрия в брюшной полости является физиологическим явлением, которое время от времени имеет место у всех менструирующих женщин. Клинические данные подтверждают результаты эксперимента. Несмотря на то, что у подавляющего большинства здоровых женщин имеются явления ретроградной менструации, однако не у всех женщин развивается эндометриоз [Van der Linden P.J.Q., 1999].

В заключения следует отметить, что хотя анатомическое распространение эндометриоза очень хорошо коррелирует с принципами трансплантационной биологии, убедительного доказательства того, что эндометриоз происходит от эндометрия путем ретроградного попадания в брюшную полость жизнеспособных тканевых фрагментов, до сих пор не получено.

Адгезия

Как имплантация жизнеспособных фрагментов эндометрия, так и индукция целомической метаплазии этими фрагментами требует адгезии эндометриальных клеток к брюшине.

С середины 80-х годов началось изучение специфических рецепторов, которые присутствуют практически на всех клетках организма и обеспечивают взаимодействие клеток между собой и с компонентами межклеточного матрикса – молекул адгезии. Без них невозможны такие процессы, как прилипание и контакт клеток друг с другом, накопление лейкоцитов в очаге воспаления, фагоцитоз, рост и отторжение эндометрия и другие функции. В настоящее время открыто более 70 таких молекул, объединенных в 7 семейств. Среди них наиболее важными структурами, вовлеченными в межклеточное взаимодействие, считаются катхерины, а во взаимодействии клетка-внеклеточный матрикс – интегрины. Клетки контактируют преимущественно с клетками, имеющими на своей поверхности одинаковые катхерины. С биохимической точки зрения,

катхерины являются трансмембранными гликопротеинами. Семейство интегринов, являющееся самым многочисленным среди рецепторов адгезии, обеспечивает также взаимодействие клеток с факторами свертывания крови и компонентами комплемента. Потеря способности к клеточной адгезии может быть одним из факторов, обеспечивающих отторжение эндометрия во время менструации, а, с другой стороны, играть существенную роль и в прикреплении фрагментов эндометриальной ткани к брюшине. Установлено, что представители семейств E-катхеринов и $\beta 1$ -интегринов были значительно повышены в эндометрии и эндометриоидных очагах на протяжении менструального цикла у больных как наружным, так и внутренним эндометриозом [Ota H., Tanaka T., 1997; Lessey B.A., Young S.L., 1997; Van der Linden P.J., de Goeij A.F., 1994]. Корреляция между уровнями эстрадиола и прогестерона в плазме и экспрессией исследуемых интегринов на клеточных поверхностях отсутствует. Это может означать, что половые гормоны не играют важной роли в регуляции клеточной адгезии [Regidor P.A., Vogel C., 1998], в отличие от кальция, одного из основных макроэлементов организма. Кальций-зависимость катхеринов доказана. В реакциях межклеточного взаимодействия может участвовать также γ -интерферон [Wu M.H. et al., 1998] и белки теплового шока, повышенный уровень которых в эктопическом эндометрии установили японские исследователи. W. Kupker и соавт. (1998) установили, что уровень катхеринов в перитонеальной жидкости больных эндометриозом коррелировал с тяжестью заболевания и уменьшался на фоне лечения агонистами рилизинг-гормонов. Таким образом, все клетки, потенциально вовлеченные в патогенез эндометриоза, имеют представителей группы интегринов и катхеринов.

Инвазия

Кроме адгезионных свойств, не меньшее, а, возможно, более существенное значение для формирования очагов эндометриоза, по-видимому, имеют инвазивные способности клеток эндометрия, попавших в брюшную полость. В исследованиях *in vitro* клетки эндометрия из менструальной крови больных эндометриозом имели повышенную способность имплантироваться в местах повреждений брюшины [Koong M.K., Jun J.H., 1998].

В процессах инвазии активную роль играют так называемые металлопротеиназы, которые начали активно изучаться у больных эндометриозом в последние годы. Матриксные металлопротеиназы вырабатываются активированными тканевыми макрофагами (моноциты, которые мигрируют в ткань в ответ на какое-либо раздражение) для разрушения коллагенового матрикса ткани. Это совершенно новый объект научных исследований, не имеющий до настоящего времени единой тер-

минологии. В литературе можно встретить такие синонимы матриксных металлопротеиназ (matrix metalloproteinase-1), как интерстициальная коллагеназа и желатиназа А. В эндометриоидных гетеротопиях экспрессия матриксной металлопротеиназы была значительно выше, чем в нормальном эндометрии и коррелировала с активностью процесса [Wenzl R.J., Heinzl H., 1998]. Нарушена у больных эндометриозом и транскрипция тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP-1) в перитонеальной жидкости и крови [Sharpe-Timms K.L., 1998]. В отличие от молекул адгезии, выработка TIMP-1 при эндометриозе регулируется прогестинами, которые повышают его уровень. Еще одной системой протеаз, секретлируемых в эндометрии и активированной у больных эндометриозом, является плазмин(оген) активатор/ингибиторная. Деградация протеазами, в том числе плазмином, межклеточного матрикса ретроградных фрагментов эндометрия может повышать их протеолитический потенциал и тем самым способствовать приживлению.

Наряду с повышенной инвазивностью, клетки эктопического эндометрия обладают повышенной устойчивостью к цитолизу моноцитами периферической крови в сравнении с клетками эутопического эндометрия, и полностью резистентны к цитолизу аутологичными перитонеальными макрофагами [Braun D.P., Gebel H., 1998]. Исследование функции эритроцитов показало, что у больных эндометриозом нарушены структурно-функциональные свойства внутриклеточных структур и клеточных мембран [Пересада О.А., 1998].

Механизмы защиты в брюшной полости

Таким образом, ретроградная менструация сегодня признается всеми как важный фактор в патогенезе эндометриоза. Однако, у большинства женщин ретроградная менструация не приводит к развитию эндометриоза. Более того, все больше сторонников [Evers J.L., Land J.A., 1998; Koninckx P.R., 1998; Koong M.K., Jun J.H., 1998] приобретает мнение P.R.Koninckx [1998] о том, что **небольшие эндометриоидные имплантаты являются физиологическим преходящим феноменом и время от времени наблюдаются у всех женщин.** То есть, на ранних стадиях эндометриоз представляет собой динамический процесс с поверхностными, нестабильными очагами, появляющимися и вновь исчезающими [Evers J.L., Land J.A., 1998; Давыдов А.И., Стрижаков А.Н., 1997]. В свете этой концепции решающее значение в возникновении заболевания приобретает вопрос о том, в каких случаях эти имплантаты не элиминируются, как предусмотрено физиологическими механизмами, а начинают прогрессировать [Smith S.K. 1998; Koong M.K., Jun J.H., 1998]. По образному выражению I.A.Brosens (1998), в брюшной полости идет как бы постоянная битва между менструальной агрессией и перитонеальной защитой. И если со-

здаются благоприятные условия, например, нарушается активность естественных киллеров, тазовых макрофагов, ростовых факторов или цитокинов, перитонеальные имплантаты “укореняются” и начинают прогрессировать.

Известно, что у женщин с эндометриозом увеличено общее содержание перитонеальной жидкости и количество макрофагов в ней [Ho H.N., Wu M.Y., 1997; McLaren J., Dealtry G., 1997; Taylor R.N., Ryan I.P., 1997]. Макрофаги перитонеальной жидкости, являясь одним из первых механизмов защиты в брюшной полости, выполняют функцию охраны последней. Они удаляют ненужные элементы путем фагоцитоза, а также, находясь в активированном состоянии, вырабатывают ряд веществ, активно участвующих в процессах как иммунной, так и неспецифической защиты организма – протеолитические энзимы, лизоцим, гамма-интерферон, интерлейкин 1 и 2, фактор некроза опухоли (ФНО α). Повышенное содержание интерлейкинов (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10) и простагландинов может быть одним из факторов, обуславливающих симптоматику эндометриоза [Драмлян А.Ф., 1996; Dmowski W.P., Braun D.P. 1998; Ryan I.P., Taylor R.N., 1997]. Ho G.A. Dunselman и соавт. (1998) показали, что, несмотря на увеличение количества перитонеальных макрофагов, способность их к фагоцитозу при эндометриозе снижена и явно недостаточна для очищения брюшной полости от клеток эндометрия.

Перитонеальная жидкость обладает коллагеназоподобной активностью и способна повреждать структуру и функцию молекул клеточной адгезии, которые участвуют в процессах прилипания фрагментов эндометрия к брюшине. Результат этого воздействия приводит к тому, что в перитонеальной жидкости единичные эндометриальные клетки наблюдаются более часто, чем пласты клеток, хотя хорошо известно, что в норме клетки эндометрия отторгаются пластами. У здоровых женщин молекул адгезии на этих клетках очень мало или вообще нет, при развитии опухолевого процесса адгезионный потенциал резко возрастает. Считается, что перитонеальная среда способствует разобщению фрагментов эндометрия в единичные клетки, которые при этом теряют свою способность к адгезии. Этот процесс, с одной стороны, предотвращает адгезию клеток к брюшине, а кроме того, облегчает процесс их фагоцитирования перитонеальными макрофагами. Если активность перитонеальной жидкости изменяется, или количество поступающей менструальной крови слишком велико, живые клетки могут прикрепляться к поврежденной поверхности брюшины. Интактная брюшина является еще одним важным фактором защиты. Повреждение поверхности брюшины служит предпосылкой для адгезии эндометриальных клеток к её поверхности. Эти данные согласуются с тем фактом, что процесс роста эндометриальной ткани на поверхности брюшины ни разу не был описан в

литературе. Современная наука практически доказала, что эндометриоз – это тонкий баланс между повреждающими факторами (ретроградная менструация) и защитными механизмами. Для развития патологического процесса важно не только количество, но и качество забрасываемой эндометриальной ткани. Если все механизмы защиты истощены или были изначально неполноценны, развивается эндометриоз.

Пролиферация эндометрия зависит от половых стероидных гормонов, но специфические факторы роста, вероятно, играют важную роль в регуляции этого процесса. Недавно показана важность для распространения эндометриоза **факторов ангиогенеза и деградации внеклеточного матрикса** [Smith S.K., 1998]. Способность слушленного эндометрия к имплантации в брюшной полости зависит от его способности обеспечить и поддержать адекватное кровообращение. S.K.Smith (1997) считает, что новая васкуляризация является ключевым фактором в прогрессировании эндометриоза. Много ангиогенных и других факторов роста, которые могут влиять на рост имплантантов [Salmassi A., Westhof G., 1998], секретируется активированными моноцитами и макрофагами. В перитонеальной жидкости больных эндометриозом независимо от стадии заболевания определялись факторы роста – потенциальный ангиогенный VEGF [Smith S.K., 1997] и трансформирующий TGF- β , коррелировавшие с тяжестью заболевания и снижавшиеся на фоне лечения а-ГнРГ [Kupker W., Schultze-Mosgau A., 1998]. Ангиогенными свойствами обладают IL-1 β [Lebovic D.I., Bentzien F., 1998] и IL-8 [Arici A., Tazuke S.I., 1996]. Последний продуцируется клетками эндометрия, обладает свойствами хематрактанта, активирующего нейтрофилы, и может действовать как аутокринный фактор роста в эндометрии, что, по мнению A.Arici и соавт. (1996), может играть роль в патогенезе эндометриоза.

Особенности эндокринного статуса

До 90-х годов считалось, что эндометриоз является типичным эндокриннозависимым заболеванием. Однако в последующем было показано, что гормональные расстройства, как и другие нарушения, не являются непременным спутником эндометриоза и не выявляются у многих больных. Детальные исследования, проведенные рядом авторов, обнаружили, что ановуляция встречается не более чем у 10-17% больных эндометриозом [Пшеничникова Т.Я., 1991; Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., 1995; Brosens I.A., 1992; Davis K.M., Rock J.A., 1992]. Все эти авторы отвергают ановуляцию как причину бесплодия при эндометриозе. Многолетние исследования А.Н.Стрижакова (1975-1985) показали, что при эндометриозе имеет место увеличение концентрации эстрадиола за 3-4 дня до овуляторного пика, в то время как у здоровых женщин возрастание концентрации эстрадиола наблюдается в день овуляции. Исследования

Н.С.Дейкало (1993) обнаружили, что при эндометриозе нарушены точные биоритмы выработки гормонов. Среднесуточные концентрации прогестерона и эстрадиола во все периоды менструального цикла при этом могут не отличаться от уровня здоровых, а кортизола и лютропина были выше нормы во все периоды менструального цикла. Расстройства биоритмов выработки гормонов нарастали в период клинических проявления эндометриоза.

Установлено, что в реакцию стресса одними из первых вовлекаются надпочечники и гипофизарно-тиреоидная система, в эксперименте доказана активация при эмоциональном стрессе половых гормонов [Судаков К.В., 1997].

Функциональные изменения гипофизарно-яичниковой системы в динамике менструального цикла

Данные о состоянии эндокринного статуса больных эндометриозом в динамике менструального цикла представлены в таблице 1.

Как следует из представленных данных, у больных эндометриозом имелись существенные изменения функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы. В наибольшей мере изменения касались состояния гонадотропных гормонов. Динамика ФСГ и ЛГ характеризовалась монотонностью: овуляторные пики отсутствовали, а исходный уровень был выше концентрации здоровых женщин, особенно в лютеиновой фазе менструального цикла. Отличалась от здоровых динамика соотношения ФСГ и ЛГ. У здоровых женщин соотношение ЛГ/ФСГ имело определенные характеристики с четко выраженным перивуляторным пиком. При эндометриозе нарушались месячные ритмы выработки гонадотропных гормонов, имелась тенденция к снижению доли ЛГ и повышению значимости ФСГ в эндокринном статусе больных в динамике менструального цикла. Эстрадиол был повышен в обе фазы цикла. Уровень прогестерона у больных эндометриозом неоднозначно менялся в зависимости от фазы менструального цикла: был выше, чем у здоровых, в фолликулиновую и ниже – в лютеиновую фазу цикла. Соотношение половых гормонов хорошо характеризует прогестерон-эстрадиоловый коэффициент (ПЭК). У здоровых женщин последний в динамике менструального цикла имел неуклонную тенденцию к повышению, отражающую преобладание прогестеронового влияния в лютеиновой фазе цикла. У больных эндометриозом, напротив, максимальные значения ($61,2 \pm 93,0$) отмечались в фолликулиновую фазу цикла, и более чем в два раза уменьшались в лютеиновую. Тот факт, что у женщин с эндометриозом отношение между концентрациями прогестерона и эстрадиола в фолликулиновой фазе менструального цикла в 7,4 раза превышало показатели здоровых женщин, свидетельствует об отсутствии при эндометриозе

Таблица 1

Гормональный статус больных эндометриозом и здоровых женщин

Наименование показателя	Здоровые женщины			Больные эндометриозом		
	фолликулиновая фаза (n=21)	перивульторный период (n=11)	лютеиновая фаза (n=19)	фолликулиновая фаза (n=36)	перивульторный период (n=21)	лютеиновая фаза (n=30)
ПРЛ, нг/мл	17,40±9,98	17,39±5,88	22,2±8,29	28,8±6,0*	19,2±7,1	17,1±4,3
Кортизол, нмоль/л	427,3±118,1	464,9±163,0	527,0±197,2	739,2±219,2*	729,74±214,09*	743,47±283,7
ТТГ, мМЕ/л	1,57±1,43	1,13±1,22	1,73±1,34	1,74±0,89	1,63±1,24	1,61±1,17
Т ₃ , нмоль/л	1,71±0,42	1,63±0,27	1,58±0,22	1,53±0,68	2,43±1,31	1,70±0,74
Т ₄ , нмоль/л	102,9±11,6	102,8±25,6	92,0±16,7	107,29±31,04	128,20±49,0	93,50±20,22
ТСГ, мкг/мл	19,45±2,43	17,80±4,22	18,67±2,27	17,65±4,78	18,20±3,50	16,14±3,13
ФСГ, мМЕ/мл	3,95±1,65	27,38±18,40●	3,60±1,82	9,25±10,43*	8,45±2,33*	16,26±17,38*
ЛГ, мМЕ/мл	3,58±2,86	14,77±10,09●	3,05±1,86	6,04±6,74*	4,52±1,23	7,82±9,41*
Е ₂ , нмоль/л	0,49±0,18	0,51±0,21	0,55±0,26	1,08±0,69*	0,66±0,43	0,94±0,46*
Тестостерон, нмоль/л	2,97±1,08	2,48±1,37	3,22±1,45	2,66±1,57	7,85±4,66*	2,75±1,40
Прогестерон, нмоль/л	3,20±1,28	14,48±10,33●	20,9±13,36●	15,13±10,14*	9,42±5,73	10,67±11,90*
ПЭЖ	8,3±6,9	34,9±26,0	58,8±37,4	61,2±93,0*	14,8±18,6	25,2±33,8*

- - различия достоверны в сравнении с соответствующей фазой у здоровых женщин
- * - различия достоверны в сравнении с фолликулиновой фазой менструального цикла

зе стабильной гиперэстрогении и прогестероновой недостаточности. Напротив, это позволяет говорить о состоянии относительной гиперпрогестеронемии в фолликулиновой фазе менструального цикла у значительного числа женщин, страдающих эндометриозом. Известно, что прогестерон, наряду с яичниковым, может иметь надпочечниковое происхождение.

Стрессорные воздействия любого характера (венопункция, наркоз и др.) стимулируют секрецию ПРЛ, который у женщин, больных эндометриозом, был повышен в фолликулиновой фазе менструального цикла. У здоровых женщин уровень ПРЛ не имел существенных колебаний в течение менструального цикла, что согласуется с данными литературы [Йен С., 1998].

Привлекает внимание, что у здоровых женщин в клинических ситуациях, характеризующихся повышением секреции ПРЛ, наблюдается низкая секреция ЛГ и эстрогенов [Йен С., 1998]. У больных эндометриозом такой закономерности не отмечено. Напротив, концентрации ЛГ и эстрадиола в I фазе менструального цикла были повышены. Вышеизложенное дает основание говорить о нарушении у больных эндометриозом кооперативных взаимодействий внутри эндокринной системы. На секрецию пролактина может влиять уровень тиреоидных гормонов: секреция пролактина усиливается при гипотиреондизме и угнетается при тиреотоксикозе, хотя механизмы влияния тиреоидных гормонов на секрецию пролактина остаются мало изученными [Кубарко А.И., Yamashita S., 1998].

Особенности функционирования щитовидной железы

Средняя концентрация гормонов щитовидной железы, ТТГ и ТСГ не имела существенных колебаний в динамике менструального цикла (см. табл. I). Только уровень T_3 у больных эндометриозом пикообразно возрастал в периовуляторный период менструального цикла и достоверно отличался при этом от уровня здоровых женщин.

При проведении частотного анализа выявлено, что группа больных эндометриозом была неоднородна по содержанию гормонов щитовидной железы: нормальные уровни T_3 и T_4 отмечены у 69,4-72,3% больных эндометриозом (среди здоровых – 95,2-90,5%, $P < 0,05$). У 20,9% больных уровни T_3 и T_4 превышали норму, у 9,7% – были ниже нормы. ТСГ находился в пределах нормы только у 36,8% больных, а более чем у трети женщин превышал максимальные пределы физиологических колебаний (среди женщин контрольной группы – у 7,9%), что может отражаться на особенностях связывания тиреоидных гормонов.

Активация функции щитовидной железы, отмеченная у 20,9% больных эндометриозом, имела место при отсутствии клинических проявлений гипертиреоза. В последние годы установлено, что, наряду с надпо-

чечниками и гипофизом, щитовидная железа принимает активное участие в процессах адаптации организма к экстремальным воздействиям. Логично думать, что выявляемые у больных эндометриозом особенности функции щитовидной железы объясняются участием тиреоидных гормонов в адаптивных реакциях. Функция щитовидной железы находится под контролем вегетативной нервной системы и гормонов других эндокринных желез. Наиболее значимыми индукторами повышения уровня ТСГ в плазме крови являются эстрогены. Эстрогены ингибируют секрецию щитовидной железой ее гормонов, а андрогены стимулируют синтез ТТГ, хотя содержание в сыворотке ТСГ и общего T_4 при этом снижается. В целом эстрогены и андрогены оказывают антагонистическое действие на T_4 и ТСГ, не нарушая эутиреоидного состояния. Физиологическое значение превышения уровней тиреоидных гормонов при сохранении эутиреоидного состояния неясно. Возможно, это следствие нарушения кооперации с половыми гормонами, или активного участия тиреоидных гормонов в регуляции ряда метаболических процессов, в частности, обмена макроэлементов. Тиреоидные гормоны могут изменять проницаемость плазматических мембран для минеральных ионов за счет изменения фосфолипидного состава мембран [Кубарко А.И., Yamashita S., 1998].

Функциональное состояние надпочечников

Из таблицы 1 следует, что уровень кортизола в 1,6-1,7 раза превышал контрольные значения на протяжении всего менструального цикла. У здоровых женщин уровень кортизола находился в пределах нормальных значений в 92,2% случаев, превышал норму в 2,8% и был ниже нормальных цифр у 5,0% женщин. У больных эндометриозом в пределах нормы кортизол находился в 52,8%. У 44,2% больных концентрация кортизола превышала верхнюю границу нормы. Известно, что кортизол является основным гормоном стресс-реакции. Повышение его уровня у больных эндометриозом подтверждает наличие у них реакции на стресс.

*

Изучение причинно-следственных связей гормонов показало, что у больных эндометриозом число этих связей значительно повышено (рис. 1).

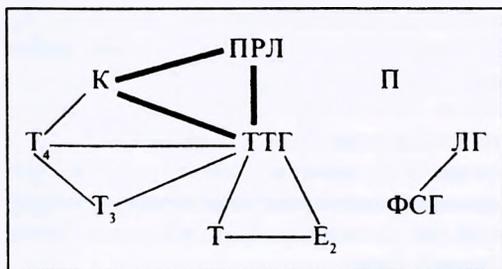


Рис. 1. Спектр корреляционных связей гормонов больных эндометриозом.

— / — КС сильная;
— / — КС средней силы.

28.07.05

У здоровых женщин между половыми, гонадотропными и тиреоидными гормонами было выявлено 7 корреляционных связей, из них одна сильная, у больных эндометриозом количество причинно-следственных связей между теми же субъектами возрастало до 11, сильными были 4. Известно, что формирование в процессе заболевания новых причинно-следственных связей и усиление существующих, то есть повышение уровня сопряженности параметров, отражает степень напряженности системы [Лебедев К.А., 1991]. Повышение уровня "связанности" параметров, так называемый синдром напряженности, характеризует активацию соответствующих систем организма.

При этом привлекает внимание, что особенно значительно у больных эндометриозом изменены количество и сила связей адаптивных гормонов – кортизола, пролактина, тиреоидных. Это подтверждает повышение функциональной мощности и активности надпочечников у этих больных.

Установлено, что на уровень циркулирующего ПРЛ существенное влияние оказывает кальцитонин, а сам ПРЛ в условиях эксперимента у животных стимулировал мобилизацию кальция из кости независимо от витамина Д и паратиреоидного гормона [Йен С., 1998]. Данные о возможном участии ПРЛ в регуляции кальциевого обмена у больных эндометриозом подтверждаются установлением сильной корреляционной связи между ПРЛ и кальцием у больных эндометриозом. Возможно, тенденция к увеличению концентрации ПРЛ может быть следствием нарушенного кальциевого баланса. Недавно получены свидетельства важности кальций-зависимых процессов как в высвобождении гонадотропинов и ЛГ, так и в реализации биологических эффектов гонадотропин-рилизинг-гормонов [Йен С., 1998]. Вышеизложенное диктует необходимость изучения особенностей кальциевого баланса у больных эндометриозом.

Особенности эндокринного статуса больных эндометриозом в зависимости от локализации патологического очага

При внутреннем эндометриозе T_3 и T_4 имели только тенденции к увеличению в сравнении со здоровыми женщинами, при множественной локализации процесса эти изменения были достоверны. Кортизол был повышен при всех локализациях эндометриоза, пролактин – при множественном эндометриозе. Однако, общие характеристики гормонального статуса у больных эндометриозом, независимо от локализации патологического процесса, были одинаковы. Это позволяет говорить об общности механизмов патологического процесса, независимо от локализации очагов. Наиболее выраженные изменения эндокринного статуса отмечены при множественной локализации очагов, что можно расценивать как проявление тяжести состояния.

**Эндокринно-электролитный статус больных эндометриозом
после оперативного удаления яичников**

Данные об изучении особенностей электролитного и гормонального баланса в сыворотке крови больных эндометриозом после оперативного лечения последнего в объеме двустороннего удаления яичников по поводу эндометриоидного поражения последних, представлены в таблице 2. Длительность наблюдения после операции – 1-3 года. В качестве контроля взята группа практически здоровых женщин того же возраста (49,6±7,7 лет).

Таблица 2

Макроэлементы и гормоны сыворотки крови больных эндометриозом
после оперативного удаления яичников

Наименование показателя	Здоровые женщины, n=23	Больные эндометриозом после овариэктомии, n=14
Пролактин, ммоль/л	371,1±317,1	670,7±591,3
Кортизол, ммоль/л	583,6±292,8	723,3±432,7
T ₃ , ммоль/л	1,48±0,50	1,77±0,65
T ₄ , ммоль/л	76,3±26,1	125,6±41,3•
ТТГ, мМЕ/л	2,65±1,44	1,50±0,85
ФСГ, мМЕ/мл	9,10±2,32	27,1±19,3•
ЛГ, мМЕ/мл	3,40±0,87	21,0±16,5•
Эстрадиол, ммоль/л	0,46±0,11 0,61±0,02	0,58±0,39
Тестостерон, ммоль/л	2,25±0,34	2,52±0,55
Прогестерон, ммоль/л	2,44±0,06 11,02±2,49	2,64±2,76
Ca, ммоль/л	2,46±0,35	2,52±0,37
Mg, ммоль/л	0,93±0,21	0,97±0,22
Cl, ммоль/л	103,65±5,53	110,46±5,54
PO ₄ , ммоль/л	1,31±0,42	1,17±0,42

• - различия достоверны в сравнении с группой здоровых пациенток

Как видно из представленных данных, уровень тиреоидных гормонов, пролактина и кортизола в сыворотке крови женщин, подвергшихся радикальному оперативному лечению, сохранял черты, характерные для больных эндометриозом. Пролактин и кортизол имели тенденцию к превышению показателей здоровых лиц. Отмечено отсутствие дефицита эстрогенов и прогестерона. Уровень кальция, магния и хлори-

дов в сыворотке крови больных эндометриозом после оперативного лечения последнего не отличался от уровня здоровых женщин. Неорганические фосфаты имели тенденцию к снижению. Уровень тироксина был достоверно увеличен. По мнению В.П.Сметник (1988) активация функции щитовидной железы характерна для большинства больных с синдромом удаленных яичников.

Концентрации половых гормонов в обеих группах были сопоставимы, при этом и эстрадиол, и прогестерон у женщин без яичников были не ниже уровня здоровых пациенток. Тот факт, что уровни эстрадиола и прогестерона у женщин с удаленными яичниками существенно не отличались от таковых у здоровых женщин, неопровержимо подтверждает состояние стимуляции их внегонадного синтеза у больных эндометриозом. Тенденция к повышению уровня кортизола позволяет говорить об активации у больных эндометриозом коры надпочечников, сохраняющейся после оперативного лечения. Наиболее вероятной причиной поддержания активации надпочечников является наличие реакции на эмоциональный стресс. Наши результаты согласуются с данными литературы. Имеются сообщения, что регресс очагов эндометриоза после полного удаления яичников крайне медленно (в течение 2-3 и более лет) происходит только у 30% больных [Краснопольский В.И., Ищенко А.И., 1987].

Воздействие гормонов на ткани опосредуется через **гормон-рецепторный** аппарат в тканях органов-мишеней. Рецепторы стероидных гормонов – это белковые макромолекулы, обладающие высокой избирательной специфичностью, выполняющие две функции: связывание гормона и активацию внутриклеточного компонента. Этот процесс гормонально специфичен, гормон не способен воздействовать на клетку вне рецепторов, то есть рецептор является необходимым периферическим звеном в реализации гормональных сигналов [Шинкарева Л.Ф. и соавт., 1980]. Состояние рецепторов половых гормонов в тканях больных эндометриозом изучалось неоднократно. По данным последних лет, в нормальном эндометрии наиболее высокий уровень рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП) наблюдался в позднюю пролиферативную фазу и снижался в секреторную [Nisolle M., Casanas-Roux F., 1997]. В эктопическом эндометрии персистенция РП и РЭ продолжалась до поздней секреторной фазы, причем РЭ персистировали как в железистом эпителии, так и в строме красных перитонеальных очагов и яичниковой эндометриомы [Nisolle M., Casanas-Roux F., 1997]. Это подтверждает важную роль стромы в функционировании эндометриоидных гетеротопий. М. Huber и соавт. (1999) выявили большое количество рецепторов прогестерона и эстрогенов в очагах эндометриоза легких. Wiczuk H.P., Grow D.R. (1998) показали, что в спайках больных эндометриозом также имеются рецепторы эстрогенов и прогестерона, наряду с двумя факторами роста

(основным фибробластическим и сосудистым эндотелиальным), что позволило авторам предположить наличие у больных эндометриозом гормонального влияния на формирование спаек. Ранее Л.Ф. Шинкарева, М.И. Сабсай, К.Г. Серебrenникова (1980) выявили более низкие уровни РЭ и РП в эндометрии больных с рецидивом заболевания.

Таким образом, функционирование эндокринной системы у больных эндометриозом имеет ряд особенностей. Такие изменения, как повышение содержания T_4 и T_3 без клинических проявлений гипертиреоза, повышенная активность гипофиза и половых желез, увеличение уровня кортизола позволяют заключить, что у больных эндометриозом определяется комплекс изменений в эндокринной системе, свойственный стресс-реакции. Имеется усиление мощности гипофизарно-надпочечниковой системы, проявляющееся повышением ФСГ, ЛГ, прогестерона и эстрадиола в фолликулиновую фазу цикла, увеличением концентрации кортизола у 50%, тиреоидных гормонов у 20% больных. При этом, наибольшие изменения касались не средних уровней половых и гонадотропных гормонов, а временной организации их синтеза в динамике менструального цикла. Наблюдалась монотонность выработки и отсутствие необходимой амплитуды колебаний уровней ФСГ и ЛГ в динамике менструального цикла. Указанное приводит к десинхронизации биоритмов выработки половых гормонов, нарушению соотношений прогестерон-эстрадиол, когда высокий уровень эстрадиола на протяжении всего менструального цикла сопровождался пятикратным превышением уровня здоровых лиц прогестероном в фолликулиновую фазу менструального цикла. То есть, разбалансированность эндокринной системы проявляется при эндометриозе нарушениями ритмов выработки гонадотропных гормонов и соотношений между гонадотропинами и половыми гормонами. Наблюдалось отсутствие овуляторных пиков ФСГ и ЛГ при высоком базальном уровне их, изменение соотношения между прогестероном и эстрадиолом с обратной динамикой прогестерон-эстрадиолового коэффициента. Наиболее часто отклонения от нормы отмечены в уровнях кортизола, пролактина, тиреоидных гормонов, эстрадиола и прогестерон-эстрадиолового коэффициента, что может быть связано с реализацией стресс-реакции. Характерным было расширение диапазона концентраций тиреоидных гормонов сыворотки крови при отсутствии клинических проявлений гиперфункции щитовидной железы. При этом, у 36,8% было повышено содержание ТСГ.

Все эндокринные нарушения были мозаичны, что подтверждает неоднородность группы больных эндометриозом. Количество, размеры и локализация эндометриоидных гетеротопий, так же как и возраст больных эндометриозом, существенно не отражались на характере изменений эндокринного статуса. После оперативного удаления яичников, по-

раженных эндометриозом, уровень половых гормонов существенно не изменялся, что свидетельствует о внегонадном синтезе их и является клиническим подтверждением усиления функциональной мощности эндокринной системы, в частности, надпочечников.

Особенности иммунного статуса

В последние годы акцент в изучении причинных факторов развития эндометриоза сместился с эндокринных на иммунологические. Наличие у этих больных иммунной дисфункции признается как постулат, а иммунные изменения рассматриваются как фактор, во многом определяющий течение и прогноз заболевания.

Нормальным состоянием иммунной системы организма, призванной распознавать и уничтожать все чужеродные или свои дефектные и модифицированные клетки и вещества, является состояние постоянной ее работы с разной степенью активности. Иммунная система начинает активно работать при внедрении в организм чужеродных клеток, при образовании в организме неопластических клеток с чужеродной генетической информацией, при травме, в том числе хирургической, когда имеется большое количество поврежденных и разрушенных клеток собственных тканей, подлежащих уничтожению и элиминации.

В норме фрагменты эндометрия, попавшие в брюшную полость с ретроградным потоком менструальной крови, должны быть уничтожены при помощи иммунных механизмов. Исследования последних лет свидетельствуют об ассоциации эндометриоза и нарушений как гуморального, так и клеточно-опосредованного иммунитета. Данные нарушения могут быть дифференцированы как системные и локальные. В процесс развития заболевания вовлечены Т-лимфоциты, В-лимфоциты, естественные киллеры (ЕК-клетки), макрофаги перитонеальной жидкости и нейтрофильные лейкоциты периферической крови.

При всех локализациях патологического очага наблюдались значительные изменения в популяции Т-клеток: снижение общего числа Т-лимфоцитов и Т-супрессоров наряду с увеличением количества "активных" Т-лимфоцитов. "Активные" Т-лимфоциты достоверно превышали норму при всех локализациях патологического очага [Супрун Л.Я., 1983; Радецкая Л.Е., 1989]. Последние являются весьма чувствительным показателем напряженности клеточного иммунитета, отражая функциональную активность Т-лимфоцитов, и сильнее, чем другие иммунные показатели, коррелируют с клиническим статусом больных. Увеличение их количества у больных эндометриозом на фоне снижения общей супрессорной активности [Старцева Н.В., 1994] позволило сделать заключение о дисфункции иммунитета у этих больных. Высокий уровень ЦИК у боль-

ных эндометриозом диктует необходимость определения уровня последних.

О состоянии гуморального иммунитета судили на основании определения ЦИК, сывороточных иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G, молекул средней массы (МСМ), белковых фракций сыворотки крови.

Альфа-глобулины включают в себя комплекс белков острой фазы. Увеличение их содержания отражает интенсивность стрессорных и воспалительных процессов при различных заболеваниях. В β-фракции глобулинов сосредоточена основная масса липопротеидов, стероид-связывающий глобулин. Во фракции γ-глобулинов преобладают иммуноглобулины. ЦИК совместно с биологически активными веществами (серотонин) действуют на сосудистую стенку, повышая ее проницаемость. Изучены также молекулы средней массы (МСМ) - белковые компоненты плазмы крови с ММ от 500 до 10 000. МСМ являются промежуточными продуктами нарушенного белкового обмена и большинство их образуется в результате протеолиза белка. Эти структуры в небольшом количестве присутствуют в крови здоровых людей, определенный уровень их необходим для адекватной реакции организма на внешние воздействия. Повышение концентрации МСМ считается неспецифическим маркером эндогенной интоксикации организма любой этиологии. Накапливаются МСМ при угнетении естественных механизмов детоксикации [Габриэлян Н.И., Липатова В.И., 1984]. В результате цитотоксического действия средних молекул мембраны становятся ригидными, пористыми, снижается их проницаемость.

Данные исследований представлены в таблице 3.

Как следует из представленных данных, содержание общего белка в сыворотке крови больных эндометриозом было повышено. Анализ уровня белка в сыворотке крови больных с различными локализациями эндометриоза показал, что уровень его был повышен во всех группах больных, независимо от локализации патологического очага.

Количество иммуноглобулинов М, G, А в сыворотке крови больных эндометриозом было резко уменьшено в сравнении с нормой. Возможно, снижение Ig связано с большим их потреблением на образование циркулирующих иммунных комплексов антиген-антитело, количество которых существенно превышает норму у 97,2% больных. Уменьшение содержания иммуноглобулинов трех классов свидетельствует о снижении опсонизирующей способности сыворотки крови, что, в свою очередь, может быть причиной ослабления фагоцитирующей активности нейтрофилов.

Изменение уровня сывороточных иммуноглобулинов свидетельствует о недостаточности гуморального иммунитета у больных эндометриозом. Одной из наиболее вероятных причин указанных изменений в им-

мунной системе может быть стимуляция у этих больных выработки кортизола.

Таблица 3

Белки и белковые фракции сыворотки крови
у больных эндометриозом

Наименование показателя	Больные эндометриозом, n=51	Здоровые, n=44
Общий белок, г/л	77,17±5,43 [•]	72,8±4,8•
Альбумин, г/л	45,16±5,96	41,84±2,42
Глобулины:		
α1-глобулин, %	5,93±2,22	3,90±0,14•
α2-глобулин, %	7,82±2,31	10,20±0,56
β-глобулин, %	9,31±2,62	16,35±0,35•
γ-глобулин, %	13,41±3,26	18,50±1,42•
IgA, г/л	0,74±0,32	1,78±0,61•
IgM, г/л	0,61±0,27	1,39±0,61•
IgG, г/л	10,49±3,57	13,29±4,15•
ЦИК, г/л	1,38±0,42	0,68±0,06•
МСМ, у.е.	2,14±0,43	1,96±0,36•

• – достоверность различий в сравнении со здоровыми

Таким образом, белково-образовательная функция печени у больных эндометриозом функционально полноценна, достаточна для поддержания необходимого уровня адаптационных процессов в организме в условиях даже такой экстремальной ситуации, как операционная травма. Снижение уровня иммуноглобулинов всех классов и фракции γ-глобулинов обусловлено, по-видимому, высоким уровнем потребления указанных белков в реакциях гуморального иммунитета. Высокое содержание ЦИК можно рассматривать как признак нарушения функционирования не только фагоцитарных клеток периферической крови, но и блокирования клеток ретикулярной системы и органов естественной детоксикации, обеспечивающих процесс выведения ЦИК из организма.

В процессе реализации иммунного ответа в тесном функциональном контакте с лимфоцитами находятся нейтрофильные гранулоциты.

Известно, что функции поддержания постоянства среды организма осуществляют, главным образом, клетки макрофагально-моноцитарного ряда и **нейтрофильные лейкоциты периферической крови**. Учитывая снижение общего количества сегментоядерных нейтрофилов в сыворотке крови больных эндометриозом, представляет особый интерес изучение их функционального состояния.

Для диагностики дефектов системы фагоцитоза использовали тест с нитросиним тетразолам. Спонтанный НСТ-тест дает информацию о степени функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов, а стимулированный – о возможностях ее увеличения в ответ на экзогенное воздействие.

Полученные данные показывают, что у 8 из 42 (19,1%) больных исходное функциональное состояние нейтрофилов было стимулировано ($19,0 \pm 7,9\%$), а у 34 (80,9%) – не изменено ($4,3 \pm 2,3\%$). Функциональный резерв в первой группе составил $16,6 \pm 4,1\%$, во второй – $23,9 \pm 7,2\%$, то есть, в обоих случаях был ниже нормы ($31,4 \pm 6,1\%$), что позволяет говорить о несостоятельности функции нейтрофильного фагоцитоза у больных эндометриозом.

Способность лейкоцитов к миграции в ответ на стимуляцию фитогемагглютинином (ФГА) изучена в реакции торможения миграции лейкоцитов у 20 больных эндометриозом различной локализации и 21 донора. Каждая проба дублировалась в 5 параллелях. Всего поставлено 205 реакций. В ответ на стимуляцию фитогемагглютинином подавление миграции лейкоцитов больных эндометриозом отмечалось у 49,0%, что было достоверно ниже аналогичного показателя в контрольной группе (79%). В остальных случаях ответ на ФГА либо отсутствовал (16%), либо отмечалась так называемая парадоксальная реакция, когда вместо угнетения имела стимуляция миграции. То есть, более чем в трети исследований лейкоциты больных эндометриозом в ответ на воздействие митогена (ФГА) продуцируют не ингибирующий, как у здоровых лиц, а стимулирующий миграцию фактор. Это наглядно демонстрирует своеобразие иммунного статуса больных эндометриозом и свидетельствует о патологических изменениях функциональных свойств лейкоцитов и нарушениях регулирующей функции лимфоцитов.

Причиной иммунных расстройств при эндометриозе может быть воздействие антигена, о выявлении которых сообщали в ряде исследований, супрессивное действие патологических концентраций половых гормонов и кортизола. Иммунологические сдвиги могут развиваться также в результате эмоционального стресса как через гормональные изменения (непрямой путь), так и непосредственно через нервную регуляцию. Имеются данные, что при стрессе происходит уменьшение содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови.

Достаточно часто эндометриоз сочетается с хроническим и/или активно протекающим инфекционным процессом, в первую очередь, герпетической (ВПГ-1,2), цитомегаловирусной и хламидийной этиологии [Силла М., 1998; Лесков В.П. и соавт., 1998].

Исследованиями Л.Я.Супрун (1982), Н.В.Старцевой (1986), Л.Е.Радешко (1988) еще в 80-90 годы было показано, что в патогенезе эндомет-

риоза важную роль играет аутоиммунный компонент. В настоящее время работы по изучению состояния гуморального иммунитета и процессов аутоиммунизации при эндометриозе продолжаются. У 50-60% больных выявлены аутоантитела к эндометрию [Ho H.N., Wu M.Y., Yang Y.S., 1997] и некоторым клеточным антигенам, а также другие аутоиммунные феномены [Sharpe-Timms K.L., 1997; Dmowski W.P., Braun D.P., 1998], подтверждающие нашу гипотезу об участии в патогенезе эндометриоза аутоиммунного процесса.

Таким образом, у больных эндометриозом существенно изменяются количественные и функциональные показатели иммунитета, приводя к дисфункции иммунной системы, проявляющейся угнетением гуморального иммунитета и дисбалансом клеточного, а также нарушением факторов неспецифической резистентности организма. Изменения иммунитета, такие, как снижение уровня иммуноглобулинов, нарушения регулирующих функций лимфоцитов, выявленные в РТМЛ, как и изменения активности нейтрофилов по данным НСТ-теста, могут быть следствием длительной персистенции антигена или влияния повышенного уровня кортизола. Наряду с механизмами гуморального и клеточного иммунитета, в патогенезе эндометриоза участвуют реакции местного иммунитета (лимфоидные фолликулы в очагах эндометриоза) и факторы неспецифической резистентности организма.

Аспекты электролитного баланса

Известно, что макроэлементы сыворотки крови участвуют в обеспечении всех важнейших процессов жизнедеятельности организма. Данных о содержании магния и хлоридов в сыворотке крови больных эндометриозом в доступной литературе мы не встретили, об ионизированном кальции и фосфатах имеются единичные сообщения.

Такие макроэлементы, как кальций и магний, а также фосфаты и хлориды занимают важное место в механизмах реализации стресс-реакции. Известно, что важнейшие физиологические и обменные процессы в организме регулируются ионами кальция как одним из основных ионов внеклеточной среды организма. В течение последних 10-15 лет ионы кальция получили широкое признание в качестве универсальных внутриклеточных посредников во множестве биохимических процессов [Горн М.М., Хейтц У.И., 1999]. Через Ca^{++} -мобилизующие рецепторы реализуют свои внутриклеточные эффекты медиаторы и гормоны. В организме человека имеется 1000-кратный градиент концентрации иона Ca^{++} между цитозолем и внеклеточной жидкостью, поддерживаемый функционированием кальциевых насосов. Последние одними из первых и в наибольшей степени повреждаются при стресс-реакции [Меерсон Ф.З., 1993]. Биологи-

чески активными свойствами обладает ионизированный кальций. Метаболизм кальция в организме сопряжен с метаболизмом фосфатов и магния.

Неорганические фосфаты являются наиболее распространенными внутриклеточными анионами, которые активно участвуют в процессах энергетического обмена. Роль фосфатов усиливается при всех видах стресса, когда энергетические затраты организма возрастают от 5% до 100% [Горн М.М., Хейтц У.И., 1999]. Определение содержания неорганических фосфатов имеет важное значение в клинической практике, поскольку они активно участвуют в обменных, и, что особенно важно, – в энергетических и транспортных процессах организма.

Магний является катионом с доминирующей внутриклеточной локализацией. Внеклеточно располагается только 1% магния. Приблизительно 2/3 внутриклеточного магния распределяется в костной ткани, 1/3 – в мышцах и эритроцитах. В сыворотке крови 32% магния связано с белками, 13% – с анионами кислот, такими, как, цитраты и фосфаты. Нарушение метаболизма магния способствует развитию многочисленных патологических состояний и симптомов. Абсолютную потребность в магнии выявляют более чем 300 ферментативных реакций, в том числе все, включающие АТФ. Дисбаланс магния приводит к ряду иммунных нарушений, таких, как синтез Ig, активация комплемента, антителозависимый цитолиз и др. Уменьшая нейронную возбудимость и нервно-мышечную проводимость, магний влияет на сократительную активность миоцитов. Установлено, что снижение уровня циркулирующего магния может привести к кальций-опосредованному вазоспазму. Особое значение придается участию иона магния в процессе мембранного транспорта. Магний способен тормозить кальциевые каналы. В эксперименте показано, что низкое содержание внеклеточного магния увеличивает концентрацию внутриклеточного кальция [Аарон-Маор И., 1998]. Важно отметить, что по своему действию магний схож с естественными блокаторами кальциевых каналов. При этом концентрация его в сыворотке крови может не изменяться. Магниевый дефицит приводит к таким проявлениям, как тахикардия, “синдром хронической усталости” (депрессивное состояние, головокружение, головная боль, ослабление концентрации внимания и памяти), спазмы гладкой мускулатуры, тошнота, рвота и др. [Горн М.М., Хейтц У.И., 1999].

Хлориды являются наиболее распространенными внеклеточными анионами. Увеличение концентрации хлоридов в сыворотке крови снижает канальцевую реабсорбцию бикарбонатов и может привести к ацидозу, тогда как гипохлоремия вследствие увеличения канальцевой реабсорбции бикарбонатов – к алкалозу [Горн М.М., Хейтц У.И., 1999].

Нами обследовано 87 больных эндометриозом и 23 здоровые женщины. Пациентки обеих групп были в возрасте 35-45 лет. С целью оцен-

ки электролитного баланса определяли содержание в сыворотке крови кальция (Ca), магния (Mg), железа (Fe), хлоридов (Cl), фосфатов (PO₄) и ионизированного кальция (Ca⁺⁺).

Данные об электролитном составе сыворотки крови больных эндометриозом представлены в таблице 4.

Таблица 4

Содержание электролитов в сыворотке крови больных эндометриозом и здоровых женщин в зависимости от фазы менструального цикла

Наименование показателя	Здоровые женщины			Больные эндометриозом		
	фолликулиновая фаза (n=21)	перивульторный период (n=11)	лютеиновая фаза (n=19)	фолликулиновая фаза (n=36)	перивульторный период (n=21)	лютеиновая фаза (n=30)
Ca, ммоль/л	2,34 ±0,19	2,41 ±0,36	2,42 ±0,15	2,86 ±0,53*	2,32 ±0,47•	2,78 ±0,41*
Ca ⁺⁺ , ммоль/л	1,11 ±0,02	1,14 ±0,04	1,13 ±0,01	1,27 ±0,01*	1,14 ±0,11•	1,30 ±0,01*
% от Ca	47,4	47,3	46,7	44,4	49,1	46,7
Mg, ммоль/л	0,94 ±0,30	0,90 ±0,18	1,03 ±0,23	1,03 ±0,22	1,07 ±0,19*	0,94 ±0,22•
Cl, ммоль/л	103,3 ±4,79	104,5 ±4,08	103,5 ±9,54	118,12 ±16,61*	105,03 ±4,97•	112,36 ±11,04*
PO ₄ , ммоль/л	1,19 ±0,12	1,02 ±0,17•	1,10 ±0,16•	1,20 ±0,36	0,85 ±0,14*	1,07 ±0,22
Fe, ммоль/л	17,95 ±5,33	30,42 ±17,78•	17,51 ±4,27	23,28 ±9,04	14,42 ±7,32*	20,23 ±4,82

- - различия достоверны в сравнении с фолликулиновой фазой цикла
- * - различия достоверны в сравнении со здоровыми женщинами

Как следует из представленных данных, у здоровых женщин отмечено стабильное содержание макроэлементов сыворотки крови независимо от фазы менструального цикла. Только неорганические фосфаты уменьшались в лютеиновую фазу и перивульторный период, а магний имел тенденцию к увеличению в лютеиновую фазу. В период овуляции отмечено также значительное, на 69,5%, пикообразное повышение уровня сывороточного железа. После овуляции содержание железа возвращалось к исходному уровню.

У больных эндометриозом имелись выраженные изменения уровня общего, ионизированного кальция и хлоридов. Повышение сывороточного кальция и хлоридов отмечалось как в фолликулиновую, так и в лютеиновую фазу менструального цикла с нормализацией в перiovуляторный период. Фосфаты, напротив, были достоверно снижены только в перiovуляторный период. Уровень магния у больных эндометриозом в сравнении со здоровыми женщинами имел тенденцию к повышению в фолликулиновую фазу менструального цикла, достоверно повышался в перiovуляторный период и был снижен в лютеиновую фазу. В целом у больных эндометриозом динамика сывороточного содержания магния в ходе менструального цикла имела характер, обратный динамике аналогичного показателя у здоровых женщин. Уровень магния в лютеиновой фазе менструального цикла у больных был равен таковому в фолликулиновой фазе у здоровых женщин, и наоборот. В перiovуляторный период кальций, ионизированный кальций и хлориды имели минимальные отклонения от нормы, а магний, фосфаты и железо – максимальные. При анализе содержания электролитов в сыворотке крови больных внутренним и наружным эндометриозом установлено, что как абсолютные значения, так и динамика показателей не зависели от локализации, размеров и количества патологических очагов.

То, что уровень ионизированного кальция повторяет динамику общего кальция, определяемого биохимическим методом, и наличие устойчивой корреляционной связи между этими двумя показателями свидетельствует, что с диагностической целью у больных эндометриозом может использоваться определение общего кальция, который достоверно отражает динамику уровня ионизированного кальция.

Формирование своеобразного “центра корреляционных взаимодействий” вокруг кальция свидетельствует о том, что данному макроэлементу принадлежит особая роль в механизмах поддержания эндокринного и иммунного гомеостаза у больных эндометриозом.

Таким образом, нами выявлены нарушения в содержании общего и ионизированного кальция в сыворотке крови больных эндометриозом. Установлена цикличность колебаний уровня кальция в динамике менструального цикла. Увеличение кальция сопровождалось повышением хлоридов. Магний и неорганические фосфаты были изменены только в перiovуляторный период: уровень магния был повышен, а фосфатов – снижен. Уменьшение уровня PO_4 в период овуляции может свидетельствовать об усилении при эндометриозе энергетических затрат именно в этот период. Обратная здоровым динамика концентрации магния в течение менструального цикла и снижение уровня последнего в период клинических проявлений эндометриоза (лютеиновая фаза), когда у здоровых женщин данный катион имел тенденцию к повышению, является обо-

снованием для применения в лечении больных эндометриозом магний-содержащих препаратов, преимущественно в лютеиновой фазе менструального цикла. То, что повышение уровня хлоридов, как и кальция, контролируется функцией паращитовидных желез, а содержание обоих этих макроэлементов у больных эндометриозом существенно возрастает, диктует необходимость изучения в дальнейшем функции паращитовидных желез. Результаты корреляционного анализа свидетельствуют об изменении при эндометриозе как концентрации, так и характера кооперации кальция с другими макроэлементами сыворотки крови, гормонами и транспортным белком (ТСГ). Установление у кальция в период клинических проявлений эндометриоза большого количества корреляционных связей свидетельствует об активной роли последнего в патогенезе эндометриоза.

Выявленные нарушения фосфорно-кальциевого обмена могут быть следствием напряжения при эндометриозе неспецифической адаптационной реакции организма в ответ на действие стрессовых факторов. Непосредственной причиной повышения уровня макроэлементов в сыворотке крови больных эндометриозом могут быть особенности функции щитовидной и паращитовидных желез. Способствовать повышению уровня кальция может также повышение концентрации ПГФ 2α . Для больных эндометриозом характерны изменения функции щитовидной железы [Супрун Л.Я., Дейкало Н.С., 1997], повышение концентрации ПГФ 2α в сыворотке крови и перитонеальной жидкости [Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., 1995, Sano M., Morishita T., 1994]. Данные о функции паращитовидных желез при эндометриозе в литературе отсутствуют.

Повышенное содержание кальция в сыворотке крови у больных эндометриозом сочетается с усилением его накопления в клетках очагов эндометриоза. Установлено, что избыток кальция способен изменять реципрокное связывание эстрадиола [Evans L.H., Nahnel R., 1973], нарушать механизм цитоплазматического связывания прогестерона, приводя к извращению биологического действия гормона [Соколова З.П., 1982]. Наличие корреляционной связи между сывороточным уровнем кальция и содержанием эстрадиола и тестостерона является косвенным подтверждением взаимодействия макроэлементов с компонентами эндокринной системы. Кальций может играть роль и в процессе новообразования эндометриозных гетеротопий. Так, ранее была доказана причастность системы антиоксидантной защиты, функция которой недостаточна у больных эндометриозом [Лещинский П.Т., 1992; Переседа О.А., 1996], и нарушения уровня кальция к стимуляции пролиферативных процессов [Ferriani R.F. et al., 1993].

Кальций может участвовать в развитии клинической симптоматики эндометриоза. С изменением характера кальциевого обмена во многом

могут быть связаны такие клинические проявления эндометриоза, как болевой синдром, меноррагии, бесплодие и другие, а также прогрессирующее течение этой патологии. Дальнейшее изучение явлений локальной интенсификации накопления кальция, апоптоза клеток эндометриодных гетеротопий и механизмов возможного управления этими процессами может быть перспективным направлением в проблеме оптимизации лечения этих больных.

Учитывая многосистемность поражений при эндометриозе, можно предположить, что указанные процессы нарушения внутриклеточного накопления кальция могут иметь место не только в очагах эндометриоза, но и в других органах и тканях. Эта гипотеза подтверждается фактом обнаружения очагов некроза в сердечной мышце этих больных [Скок А. П. и др., 1980]. В.П.Баскаков (1990) сообщал о сердечно-сосудистых нарушениях в виде стенокардии, аритмии и гипертензии у ряда больных с умеренными клиническими проявлениями эндометриоза накануне и во время месячных. Все указанные клинические симптомы являются классическими примерами нарушения уровня кальция. Потенцировать системное повреждающее воздействие повышенного уровня кальция может наблюдающееся при эндометриозе усиление анаэробных метаболических процессов, о чем свидетельствуют исследования Л.Я.Супрун (1983), которая выявила достоверное повышение содержания в крови больных эндометриозом лактата, пирувата и лактатдегидрогеназы.

Таким образом, у больных эндометриозом повышено содержание кальция в сыворотке крови и в клетках очагов эндометриоза. Причиной последнего, вероятно, является нарушение функционирования кальциевых насосов клеточных мембран.

Вегето-психологический статус

Психологический профиль личности больных изучали методом универсального модифицированного Миннесотского анкетного теста (ММРІ), уровень тревожности – посредством методики Ч.Д.Спилберга в модификации Ю.Л.Ханина. Оперативная самооценка активности, самочувствия и настроения производилась методикой самооценки САН.

У женщин, страдающих эндометриозом, в общей структуре психологического профиля при нивелировании индивидуальных особенностей выявлено выраженное его повышение с пиками более 70 Т-баллов по шкалам 8(Sc), 6(Pa), 4(Pd) и 7(Pt), более 65 Т-баллов по шкале 2(D). Наиболее часто наблюдалось повышение профилей по 4(Pd) шкале – у 65,7⁰%, 8 (Sc) – у 64,7⁰% , 6(Pa) – у 61,86⁰% больных. В целом на профиле сочетались выраженные разнонаправленные тенденции, что отражает смешанный тип реагирования и проявляется общим перенапряжением с психо-

соматическим вариантом дезадаптации. Преобладающие пики сохранялись независимо от локализации процесса, что на наш взгляд, является проявлением общности патогенеза заболевания, независимо от локализации патологического очага (рис. 2). Имелись особенности профиля ММРП в зависимости от длительности заболевания. Состояние выраженной психологической дезадаптации имело место у каждой пятой больной с длительностью заболевания до 2 лет, у 75% – от 3 до 6 лет, у всех женщин, болеющих более 6 лет. Все характерные пики – 8(Sc), 6(Pa), 4(Pd) и 7(Pt) – появлялись на профиле уже в самом начале заболевания и увеличивались в абсолютном выражении в последующие годы.

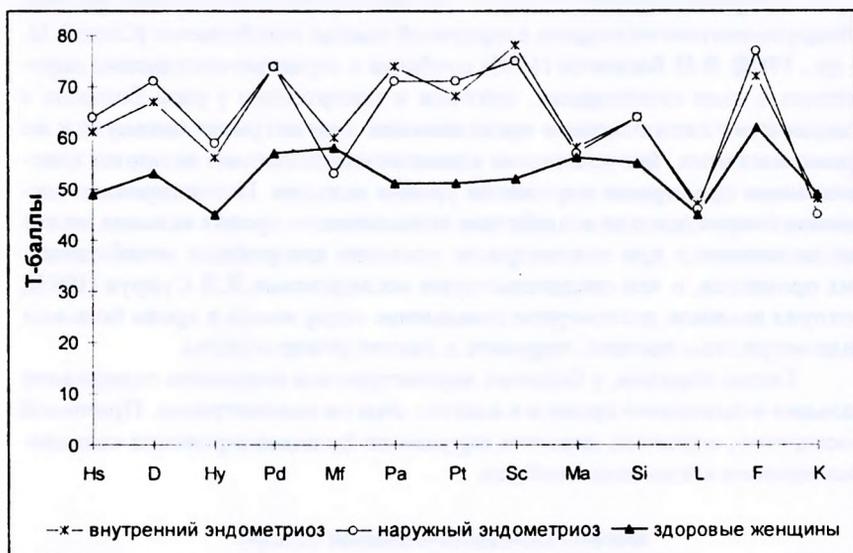


Рис. 2. Профили личности больных внутренним и наружным эндометриозом и здоровых женщин.

По характерологическим признакам лица, страдающие эндометриозом, – это женщины, неудовлетворенные собой, склонные к волнениям, трудностями при выборе решений, пессимистически оценивающие свои возможности и перспективы, сосредоточенные на своих личностных недостатках и болезненных переживаниях, нередко связанных с домашним конфликтом и сексуальными проблемами. Они раздражительны, требовательны, зачастую не удовлетворены проводимым лечением, что на практике может проявляться трудностью межличностного контакта “врач – пациентка”.

В тесте Спилберга, характеризующем уровень эмоционального стресса, выявлен чрезвычайно высокий уровень как личностной (58.08±1.82

при $41,3 \pm 2,03$ у здоровых женщин, $P < 0,05$), так и ситуативной ($54,67 \pm 2,4$ при $41,5 \pm 2,2$ у здоровых, $P < 0,05$) тревожности. По результатам методики САН больные эндометриозом оценили свое самочувствие в $2,65 \pm 0,27$ балла, активность – в $3,68 \pm 0,41$, настроение в $3,60 \pm 0,32$ баллов. У здоровых оценка самочувствия достигала $5,42 \pm 0,13$ ($P < 0,05$), активность – в $5,20 \pm 0,26$ балла ($P < 0,05$), настроение – $5,88 \pm 0,16$ балла ($P < 0,05$).

Наиболее адекватной методикой исследования функционального состояния вегетативной нервной системы (ВНС) в настоящее время считается изучение variability сердечного ритма методом кардиоинтервалографии в покое и при активном ортостазе. Математический анализ кардиоинтервалограммы позволяет раскрыть сущность разнообразных перестроек организма в процессе адаптационно-компенсаторного реагирования. Ценность метода заключается в том, что показатели кардиоритмограмм (КРГ) опережают изменения клинико-лабораторных, рентгенологических, электрокардиографических и других данных. При помощи усилителя EEG 16S, компьютера IBM PC/AT и комплекта специальных программ проводилось аналого-цифровое преобразование, визуализация и обработка второго отведения ЭКГ. После 10-минутной адаптации в положении лежа фиксировалось 300 кардиоинтервалов и столько же после перехода в положение сидя. Определение активности регуляторных систем проводили по данным вариационной пульсометрии и гистограмм распределения кардиоинтервалов [Баевский Р.М., 1984; Белоконь Н.А., Кубергер М.Б., 1987].

Вариационная пульсометрия выявила существенные отличия в состоянии вегетативной сферы здоровых женщин и больных эндометриозом. У здоровых лиц отмечено сбалансированное состояние вегетативных функций, независимо от фазы менструального цикла. У больных эндометриозом имелась избыточная функциональная активность симпатического звена вегетативной нервной системы, усилившаяся в фолликулиновую фазу менструального цикла. Известно, что усиление ритмологических процессов является одним из проявлений стресс-реакции. В фолликулиновой же фазе менструального цикла зарегистрировано снижение автономности регулирования функций организма и усиление степени централизации управления ритмом сердца. Характер основного клинического синдрома (болевой или геморрагический) не отражался на значениях КРГ.

Преобладающее влияние симпатической нервной системы не устранилось у больных эндометриозом и после лечения. Удавалось добиться ликвидации только максимально выраженной симпатикотонии, которая имела место у 25,7% больных с тяжелыми формами заболевания. Подобная степень выраженности симпатикотонии в группе у здоровых женщин не встречалась.

Наличие у больных эндометриозом устойчивого стереотипа психологического реагирования, проявляющегося фиксированными пиками на профиле ММРІ, позволяет предположить существование определенных психологических характеристик, предрасполагающих к развитию эндометриоза. В основе последних лежит общая внутренняя напряженность, раздражительность, высокая тревожность, которые обуславливают снижение устойчивости к эмоциональному стрессу. Выраженная эмоциональность больных эндометриозом, воспринимающих любые раздражители как стрессорные, сочетается с активацией симпатической нервной системы, что в условиях продолжительных или повторяющихся нагрузок приводит к развитию общего перенапряжения и психосоматического варианта дезадаптации. Больные эндометриозом нуждаются в обязательной коррекции психологического статуса. На всех этапах лечение целесообразно проводить с участием психотерапевта.

Врачу акушеру-гинекологу следует учитывать психологические особенности больных, стремиться в общении с ними корректировать такие черты, как тревожность, депрессия, пессимизм, напряженность, потеря уверенности в себе и в успехе лечения, недостаточная оценка собственных возможностей выздоровления. Рациональная психотерапия может дополняться препаратами с седативным и антидепрессивным действием. Опыт работы специальных консультативных психологических центров, создаваемых в ряде зарубежных стран для проведения разъяснительной и консультативной помощи больным эндометриозом подтверждает целесообразность такого подхода к лечению этих больных, так как позволяет повысить результативность лечения эндометриоза. Это свидетельствует о важности психологических факторов в развитии эндометриоза.

Глава 2

Структурно-функциональная характеристика очагов внутреннего эндометриоза

Эндометриоидные элементы представляют собой трубчатые или ветвящиеся, иногда кистозно расширенные железы, покрытые однослойным мерцательным эпителием. Окружающая строма, как правило, слабо выражена и имеет вид узких полосок соединительной ткани, часто с явлениями склероза. Прилежащие мышечные волокна нередко гипертрофированы. В периваскулярной соединительной ткани и между мышечными волокнами характерны скопления мононуклеаров.

Из литературы известно, что распространенность эндометриоза тесно связана не только с пролиферацией элементов гетеротопий, но и с разрастанием элементов соединительной ткани. Высказывается мнение, что деструкция соединительно-тканной основы миометрия способствует погружному росту составных компонентов базального слоя эндометрия. Вростание последнего в толщу подлежащего миометрия происходит на участках деполимеризации и дезорганизации основного вещества и волокнистых структур соединительной ткани с ослаблением их электростатических и водородных связей [Куценко И.И., 1988; Дамиров М.М., 1991]. Содержание стромы в очагах эндометриоза было переменным, а микроскопическая картина гетеротопий отличалась в различных зонах миометрия одной и той же больной. Наряду с участками, представляющими собой как бы эктопированные в миометрий микрозоны эндометрия почти типичного строения, встречались группы эндометриальных желез, располагавшиеся между мышечными пучками, а также зоны “строматоза” – стромальных элементов эндометрия неправильной формы между пучками миоцитов. Железы отличались полиморфизмом, эпителий был преимущественно пролиферативного и гиперпластического типа. Строма вокруг желез, как правило, была интенсивно инфильтрирована иммунокомпетентными клетками. Преобладали в ней фибробласты, содержание лимфоцитов и макрофагов было переменным. Лимфоидно-макрофагальные инфильтраты обнаруживались также в адвентиции некоторых сосудов. Наличие вокруг очагов эндометриоза лимфоидной инфильтрации может быть следствием реакции системы иммунитета на антигенное воздействие измененных тканей очага [Шинкарева Л.Ф., 1980]. При усилении процессов пролиферации инфильтрация очагов иммунокомпетентными клетками, особенно лимфоцитами, увеличивается [Куценко И.И., 1988]. Прогрессирование процесса сопровождалось снижением степени очаговой клеточной инфильтрации [Трошин В.П., 1987].

Как правило, в очагах внутреннего эндометриоза, содержащих в

достаточном объеме стромальные элементы, к каждой железе, иногда к двум, подходила отдельная артериола, следовавшая по ходу железы и отдававшая прекапиллярно-капиллярно-посткапиллярные структуры. Последние располагались по спирали в непосредственной близости от базальных мембран желез и впадали в одну или две венулы, которые, как и артериола, располагались по ходу железы (рис. 3). Анастомозы артериол и венул железистых комплексов эндометриоза с рядом расположенными аналогичными микрососудами мышечных пучков миометрия выявлялись здесь крайне редко, что по-видимому, было обусловлено наличием довольно значительной прослойки стромальных элементов эндометрия, отделяющих железистые структуры от гладкомышечных пучков. То есть, в участках внутреннего эндометриоза с выраженным стромальным компонентом формировались сосудисто-железистые комплексы, имевшие обособленные пути оттока и притока, а также полный комплекс микрососудов, обеспечивающих кровоснабжение эндометриальных желез. Структура указанных комплексов была идентична структуре сосудисто-железистых комплексов (гландулоангиом) эндометрия. Это позволило сделать заключение, что новообразования железистых структур в миометрии матки при внутреннем эндометриозе сопровождаются одновременным формированием органоспецифической структуры микроциркуляции.



Рис. 3. Фрагменты микрососудисто-железистых комплексов участков эндометриоза, содержащих значительное количество стромы. Каждую железу кровоснабжает отдельная артериола и венула; очаговый спазм артериол, дилатация капилляров, посткапилляров и венул. Окраска аденозин-свинцовым методом. Увел.: 250х

Среди капилляров железисто-сосудистых и микрососудисто-лимфоиднофолликулярных комплексов часто выявлялись новообразованные и растущие капилляры и капиллярные почки. Значительная часть артериол имела очаговые сужения просвета, обусловленные спазмом миоцитов мышечной оболочки микрососудов. В то же время, прекапилляры и прекапиллярные сфинктеры, а также капилляры, посткапилляры и венулы имели признаки дилатации, в венулярном звене довольно часто имевшие характер венозных лакун (рис. 4). В зонах очагового расширения микрососудов максимальную выраженность имели повреждения структуры сосудистых стенок, а также активность щелочной фосфатазы.



Рис. 4. Очаговое спазмирование артериол, расширение просветов капилляров, посткапилляров и венул с образованием венозных лакун в участках внутреннего эндометриоза. Аденозин-свинцовый метод. Увел.: 250х.

В ряде случаев в очагах внутреннего эндометриоза аморфная инфильтрация иммунокомпетентными клетками приобретала четко очерченные структурные характеристики. В участках, содержащих достаточное количество стромальных элементов эндометрия, а также в зонах "строматоза", очаговые скопления лимфоидной ткани приобретали структурную организацию типичных лимфоидных фолликулов (рис. 5).



Рис. 5. Микрососудисто-лимфоиднофолликулярный комплекс участка внутреннего эндометриоза. Очаговое расширение капилляров и посткапилляров (б), высокая активность щелочной фосфатазы в мембранах эндотелиоцитов микрососудов (а). а – метод Гомори, увел.: 156х; б – аденозин-свинцовый метод с докраской метиленовым синим; увел.:100х.

Указанные структуры были округлой формы, до 0,35 мм в диаметре, располагались по одному или группами близко друг от друга.

Сеть аргирофильных волокон в местах расположения фолликулов была более густой. Несмотря на определенный полиморфизм, фолликулы эндометриоидных очагов, как правило, содержали светлую, обычно центрально расположенную, и более темную часть, так называемую мантийную зону. Светлая была сформирована в основном лимфоцитами, крупными базофильными клетками (так называемыми герминобластами) и ретикулярными волокнами, темная состояла преимущественно из мелких лимфоцитов. Вокруг каждого или группы близко расположенных друг от друга лимфоидных фолликулов формировались сложно-строенные двух-трехслойные микрососудистые комплексы.

Формирование в тканях эндометриоидных очагов лимфоидных фолликулов свидетельствует, по-видимому, о наличии постоянного длительного антигенного раздражения.

В стенках микрососудов наблюдалось значительное разрежение сети эластических волокон, а сохранившиеся имели участки очаговой фрагментации и зернисто-глыбчатого распада, коллагеновые волокна характеризовались наличием зон метахромазии, ретикулярные – пониженной аргирофилией, очаговой фрагментацией и нагрубением.

Зоны эластоидной дегенерации коллагеновых волокон в стенках артериол и особенно венул обычно сочетались с довольно обширными зонами десквамации и некробиотических изменений эндотелия. Причин, вызывающих подобные изменения, может быть несколько. Свойствами разрушать как клеточные структуры, так и волокнистый каркас тканей обладают свободнорадикальные продукты [Меерсон Ф.З., 1993], активность которых повышена у больных эндометриозом [Пересада О.А., 1988]. К дезорганизации соединительно-тканного и коллагенового матрикса ткани могут приводить высвобождающиеся из активированных лейкоцитов и макрофагов нейтральные протеазы, в частности эластазы и коллагеназы [Драмлян А.Ф., 1996], а также металлопротеиназы, активно изучаемые в последние годы [Wenzl R.J., Heinzl H., 1998]. Установлено, что состав соединительной ткани выражено изменяется при эмоциональном стрессе [Судаков К.В., 1997]. Нарушение цитоархитектоники соединительно-тканного комплекса может быть обусловлено и длительной тканевой гипоксией в очагах эндометриоза. Какие именно из этих механизмов играют решающую роль в ремоделировании соединительно-тканной основы очагов эндометриоза, подлежит дальнейшим исследованиям.

В артериолах нередко были зоны гиалиноза, изменявшие просвет микрососудов таким образом, что он выглядел как бы постоянно спазмированным. У каждой второй больной отмечены дефекты в базальных мембранах капилляров и посткапилляров. Указанные дистрофические

изменения приводили к значительному повышению проницаемости сосудистой стенки. Явления диapedеза эритроцитов и очаги кровоизлияний были достаточно многочисленны и в той или иной степени имелись у всех больных. В клеточных элементах стромы и перипитах микрососудов определялась повышенная активность кислой фосфатазы.

Проведенные морфометрические исследования показали, что в очагах внутреннего эндометриоза наблюдалось увеличение, по сравнению с аналогичными параметрами контрольной группы, показателей удельных объемов и количеств артериол и прекапилляров на 7,2%, капилляров на 24,1%, а посткапилляров и венул на 18,8%. То есть, прирост изученных морфометрических характеристик капиллярного звена более чем в два раза превышал аналогичные изменения артериол и прекапилляров и почти в полтора раза – посткапилляров и венул, что создавало условия повышенной функциональной нагрузки артериоло-прекапиллярного звена микроциркуляторного русла.

В зонах миометрия, непосредственно не прилежащих к очагам внутреннего эндометриоза, указанные изменения были менее выражены. Однако и здесь наблюдался очаговый спазм артериол, расширение просвета части капилляров, посткапилляров и венул, очаговая десквамация эндотелия артериол и венул, накопление гликопротеинов в субэндотелиальных зонах микрососудов, гиалиноз стенок терминальных артерий и артериол, расслоение и фрагментация эластических и аргирофильных мембран с участками эластоидной дегенерации и метахромазии коллагеновых волокон.

Окрашивание ализариновым красным S выявило неравномерное содержание хелатных соединений кальция в миоцитах и аденоцитах очагов эндометриоза. Типичной была выраженная неравномерность пропитывания ализариновым красным даже близко расположенных клеток одного и того же гистопрепарата. В одних группах миоцитов окрашивание было интенсивное или умеренное, в других, рядом расположенных, – слабое. В миоцитах стенок микрососудов также отмечались участки повышенного накопления кальция. В интактных миоцитах и в клетках лейомиомы окрашивание было менее интенсивным, чем при эндометриозе, равномерным, в ядрах отсутствовало.

Апоптоз в переводе с греческого языка означает “опадание листьев с дерева” и представляет собой противоположный митозу физиологический процесс, постоянно происходящий в организме. Это физиологическая смерть одной клетки. Нарушение процессов апоптоза может приводить к возникновению патологических состояний и заболеваний. Так, активация апоптоза является звеном патогенеза ишемических повреждений разных органов, ингибирование клеточной гибели определяет опухолевые поражения различной природы, аутоиммунные и вирусные за-

болевания [Новиков В.С., 1996]. Это чрезвычайно бурно развивающееся в последние годы направление науки. Установлено, что явления апоптоза ослаблены в сравнении со здоровыми пациентками как в клетках эндометриоидных гетеротопий, так и в эндометрии женщин, страдающих эндометриозом [Braun D.P., Gebel H., 1998; Dmowski W.P., Gebel H., 1998; Jones R.K., Bulmer J.N., 1998]. Выказано мнение, что клетки эндометрия больных эндометриозом обладают врожденной устойчивостью к апоптозу и иммуно-опосредованной элиминации [Gebel H., Braun D.P., 1998]. Предполагают, что сниженная способность клеток эндометрия к апоптозу играет роль в этиологии и патогенезе эндометриоза [Nakahara K., Saito H., 1998].

Процессы апоптоза можно изучать по наличию в клетке определенных антигенов, а также гистологическими методиками. Имеются отчетливые морфологические маркеры, позволяющие идентифицировать клетки, находящиеся в состоянии апоптоза. Ядро клетки, подвергающейся апоптозу, уплотняется, становится гипербазофильным, часто приобретает бобовидную или серповидную форму, иногда с зубчиками. Контуры ядра становятся нерезкими. Ядрышко при обычных методах окраски не определяется. Цитоплазма становится бесструктурной, не воспринимает красители [Мяделец О.Д., 1995].

При анализе состояния и характера жизненного цикла аденоцитов эндометриоидных очагов единичные митотически делящиеся эпителиоциты обнаружены в четырех из 23 препаратов, секретирующие аденоциты – в семи. Эпителиальные клетки в состоянии апоптоза встречались в большинстве очагов эндометриоза, число их варьировало от единичных до умеренного количества и множественных. Выявлена зависимость выраженности апоптоза аденоцитов от интенсивности накопления внутриклеточного кальция, определяемого при окрашивании ализариновым красным S. При нарастании интенсивности окрашивания аденоцитов количество апоптотических клеток уменьшалось. В срезах желез с низкой интенсивностью окрашивания отмечалось наибольшее число клеток, прекративших свой жизненный цикл.

Таким образом, при эндометриозе матки в миометрии формируются микрососудисто-железистые комплексы, аналогичные glanduloangiомам эндометрия. Они имеют обособленные пути притока и оттока и полный комплекс микрососудов. В строме очагов имеются образования с типичной структурой лимфоидных фолликулов. То, что эктопический эндометрий сохраняет неизменной структурную организацию, свойственную слизистой оболочке матки (glanduloangiома эндометрия), свидетельствует об органоспецифичности и генетической детерминированности эндометриоза.

Микрососудистое русло очагов внутреннего эндометриоза имеет ряд особенностей, приводящих к нарушению нормального кровообра-

щения и питания тканей (очаговые сужения просвета артериол, дилатация капилляров и венул, неравномерность прироста различных звеньев МЦР). Нарушения архитектоники сочетаются с повреждениями структуры стенок микрососудов и создают условия для локальных нарушений гомеостаза и развития тканевой гипоксии. Характер имеющихся в очагах внутреннего эндометриоза нарушений позволяет отнести последние к морфологическим проявлениям адаптивно-компенсаторной реакции.

Присутствие диапедеза свидетельствует о значительном повышении сосудистой проницаемости. Выход форменных элементов и плазмы крови из сосудистого русла ведет к развитию отека, нарушению микроциркуляции и, вследствие этого, может приводить к увеличению тканевого давления. Последнее может быть одним из факторов, вызывающих возникновение болевого синдрома. Причиной повышения проницаемости сосудистой стенки может быть длительное сокращение эндотелиоцитов вследствие реорганизации их цитоскелета под воздействием лимфокинов. Повреждать сосудистую стенку микрососудов могут и продукты ПОЛ, активированного у этих больных [Лещинский П. Т., 1991, Пересяда О. А., 1996], а также эндотелиальная NO-синтаза, экспрессия которой в эндометрии больных эндометриозом была значительно выше, чем в контрольной группе, на протяжении всего менструального цикла. Экспрессия NO-синтазы, фермента эндотелиального фактора релаксации, является одним из наиболее мощных эндогенных вазодилататоров, имеющего универсальное физиологическое значение [Ota H., Igarashi S., 1998].

Нарушения тонуса сосудов микроциркуляторного русла, повреждение и десквамация эндотелия, расслоение и очаговый глыбчатый распад эластических мембран, дегенерация коллагеновых волокон, лейкоцитарная инфильтрация, геморрагии и гиалиноз стенки сосудов согласуются с характером тканевых повреждений, вызываемых ЦИК. Повышенные концентрации последних выявляются в сыворотке крови пациенток с любыми локализациями эндометриоза.

Контрактурный спазм миоцитов артериол, аналогичный наблюдаемому в очагах эндометриоза, рассматривается в последние годы как типичное проявление стрессорных нарушений коронарного, мозгового и периферического кровообращения, приводящее в последующем к развитию стрессорных повреждений органов [Меерсон Ф. З., 1993]. Непосредственной причиной таких стрессорных нарушений миоцитов может являться перегрузка последних кальцием. С другой стороны, очаговый спазм артериол в участках эндометриоза способствует местным нарушениям кровообращения с развитием зон локальной тканевой гипоксии. Образующиеся при ишемии вещества являются лейкотоксинами и способствуют активной миграции лейкоцитов в зону ишемии: лимфо-лейкоцитарная инфильтрация является неотъемлемым признаком эндомет-

риоза. Активированные лейкоциты продуцируют свободные радикалы и интенсифицируют ПОЛ, что ведет к повреждению клеточных мембран, усилению поступления кальция в клетки, и, замыкая порочный круг, способствует поддержанию состояния гипоксии и развитию тяжелых ишемической расстройств в тканях. То есть, состояние длительной локальной тканевой гипоксии, с одной стороны, может быть результатом патогенного воздействия кальция, приводящего к контрактурно-паралитической реакции микрососудов, а с другой, является патологическим фоном, который усугубляет и потенцирует неблагоприятные эффекты нарушенного кальциевого баланса.

Нарушение внутриклеточного баланса кальция проявляется локальной интенсификацией и неравномерностью накопления хелатных соединений последнего в аденоцитах и миоцитах миометрия и сосудистых стенок микрососудов очагов эндометриоза. Интенсивность апоптоза гетеротопических аденоцитов зависит от содержания в указанных клетках кальция. Избыточное накопление его в эктопическом эндометрии может снижать интенсивность апоптоза, а следовательно, поддерживать персистенцию эндометриоидных гетеротопий. Причиной нарушения кальциевого баланса в тканях очагов эндометриоза может быть нарушение функции кальциевых насосов биологических мембран вследствие стресс-реакции. Повреждающий эффект кальция потенцируется за счет гипоксии, имеющейся в тканях очагов эндометриоза. С кальциевым дисбалансом и локальной гипоксией во многом могут быть связаны такие клинические проявления, как болевой синдром и меноррагии, а также прогрессирующее течение эндометриоза. Положительный эффект, полученный от применения антагонистов кальция, подтверждает данное положение.

Глава 3

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА

В настоящее время признано, что действительная частота эндометриоза в общей популяции неизвестна [Evers J.L., 1999]. Значительное число женщин с бессимптомным течением эндометриоза ничего не знают о его присутствии. Хотя бесплодие считается характерным признаком, большинство женщин с эндометриозом беременеют без лечения и диагноз не выставляется. В целом, частота эндометриоза зависит от применяемых методов диагностики, национальных обычаев жизни и характера питания, существенно отличаясь в разных странах, и от уровня знаний докторами различных клинических аспектов заболевания. Поэтому цифры колеблются от 5% у фертильных женщин до 80% при бесплодии. По данным J.L.Evers (Маастрихт, Нидерланды, 1999), эндометриоз наблюдается у 20% женщин, подвергшихся трубной стерилизации, у 50% пациенток с сильными тазовыми болями и у 50-80% бесплодных женщин. Большинство исследователей не находят связи между частотой эндометриоза, возрастом и паритетом, но сообщают о наличии зависимости от социального положения, расы, курения или использования ВМС.

В настоящее время повсеместно отмечается омоложение эндометриоза. Хотя эндометриоз исключительно редок в пубертатном возрасте и в менопаузе, в 1998 году в США описаны случаи заболевания эндометриозом девочек в возрасте до 10 лет, то есть раньше менархе [Laufer M.R., 1998]. Согласно нашим исследованиям, средний возраст возникновения эндометриоза в Белоруссии составляет 32-34 года. При этом внутренний эндометриоз возникал в среднем в $34,1 \pm 0,7$ года, наружный - в $28,9 \pm 0,8$ лет и множественный - в $32,4 \pm 0,6$ года. В возрасте до 25 лет внутренний эндометриоз развивался у 9,0% женщин, а наружный - у 38,9% ($P < 0,05$). У каждой второй больной наружный эндометриоз возникал в возрасте до 30 лет, у 4,2% - до 20 лет. В то же время у 57,6% пациенток эндометриозное поражение матки развивалось после 35 лет, а у 4,2% наружным и у 13,0% внутренним эндометриозом первые симптомы заболевания возникли в возрасте, превышающем 45 лет. То есть, хотя в целом наружные формы заболевания имели более молодой генез, эндометриоз может развиваться в любом периоде жизни женщины. Это определяется как врожденными особенностями организма, так и условиями жизни и труда пациентки, а также характеристиками репродуктивной функции. Интересные данные были получены при анализе возраста возникновения заболевания в зависимости от числа родов в анамнезе.

Каждые роды как бы "отодвигали" время развития заболевания в среднем на 5 лет. У нерожавших женщин средний возраст возникнове-

ния эндометриоза составил $24,5 \pm 5,6$ года, у женщин, имевших одни роды в анамнезе – $30,7 \pm 7,6$ лет. Двое родов увеличивают возраст появления первых симптомов эндометриоза до $34,2 \pm 6,2$ лет, а трое – до $42,5 \pm 5,9$ лет. Таким образом, наличие родов в анамнезе не исключает развитие эндометриозной болезни, как ранее считалось, а, оказывая защитный эффект, пролонгирует здоровый период жизни женщины. Это подтверждает мнение о существовании врожденной предрасположенности к развитию эндометриоза. Отсутствие родов ведет к “омоложению” эндометриоза. Количество перенесенных аборт на сроках развития болезни не отражалось.

Анализ социально-производственных характеристик жизни пациенток позволил установить, что в подавляющем большинстве случаев эндометриозом болеют жительницы городов ($85,7\%$). Служащие составили $72,4\%$. Только у 22 из 308 женщин ($7,1\%$) имелась работа, связанная с постоянной физической нагрузкой. Из 44 жительниц сельской местности только одна работала животноводом, остальные женщины являлись служащими (работницами детских учреждений, сельских Советов, бухгалтерий и т.д.). У женщин рабочих профессий, как правило, характер трудовой деятельности не был связан с физической активностью, они имели малоподвижную работу с низкими физическими нагрузками и высокой напряженностью труда (работа на конвейере, за компьютером и т.д.). Многие больные отмечали высокую интенсивность труда, остальные – наличие многочисленных стрессовых ситуаций в семье, эмоциональных нагрузок на работе. То есть, предрасполагающим фактором к развитию эндометриозной болезни следует считать наличие дисбаланса между низкими физическими и высокими интеллектуальными или эмоциональными нагрузками. К факторам риска развития заболевания относятся также оперативные вмешательства, имевшие место в анамнезе у $35,1\%$, причем у $6,5\%$ пациенток они были неоднократными, а также повторные неоднократные курсы противовоспалительного лечения с использованием тепловых процедур.

Глава 4

ДИАГНОСТИКА ЭНДОМЕТРИОЗА

О сложности диагностики и нерешенности этой проблемы говорит тот факт, что, по данным D.Barlow (1999), в Великобритании диагноз эндометриоза ставится в среднем через 8.0 лет после появления симптомов заболевания, в США – через 11.7 года. По данным В.П.Баскакова (1990), только у 42,6% больных диагноз выставляется в первые 5 лет от начала заболевания, у 16,0% до этого момента проходит более 10 лет.

Проблемы гистологической диагностики

Аденомиоз развивается на границе эндо- и миометрия. Он характеризуется прогрессивной пенетрацией желез и стромы эндометрия в миометрий, гиперплазией гладкой мускулатуры и повреждением местного иммунитета. Определение аденомиоза как наличия в миометрии очагов, содержащих ткань, аналогичную эндометрию, на первый взгляд представляется простым и точным гистологическим критерием. Однако, микроскопическая диагностика поверхностного аденомиоза не так однозначна, как кажется на первый взгляд, и вопрос этот не раз являлся объектом оживленных дебатов. Наличие на микропрепаратах островков эндометрия во внутренней трети миометрия может иногда быть неотличимо от инвагинаций базального слоя эндометрия. Проблема в том, что нет единства во взглядах на то, при какой минимальной глубине инвазии в миометрий следует выставлять диагноз аденомиоза. Одни гистологи считают эндометриозом присутствие желез и стромы эндометрия на глубине более 1мм от эндометриально-миометриальной границы, другие – не менее одной трети общей толщины миометрия. Отсюда разная частота эндометриоза в разных регионах и даже клиниках. Эта проблема интернациональна, и не решена ни в одной из стран мира.

Хорошей иллюстрацией вышесказанного являются данные Центра по изучению здоровья женщин г. Мэриленда (США), когда было проанализировано 1114 протоколов гистерэктомий из 15 больниц и 705 заключений, подписанных 25 патологоанатомами. Частота диагноза аденомиоза среди больниц варьировала от 12% до 58%, среди 25 патологоанатомов – от 10% до 88%. Такая широкая разбежка не может быть объяснена различиями в возрасте пациенток, паритете или любых других факторах, кроме субъективных [Bickerstaff H., 1999]. Гистологическая диагностика частоты аденомиоза зависит также от количества исследуемых образцов миометрия, так как патологический очаг не всегда попадает в исследуемый срез. Это было изяшно продемонстрировано С.С.Bird и соавт., которые диагностировали аденомиоз в 31% из 200 удаленных при

гистерэктомии маток. Однако, после исследования 6 дополнительных блоков миометрия из этих же маток, частота диагностики аденомиоза в них резко возросла – с 31 до 61%. То есть, патологоанатомы могут не видеть минимум 30% случаев аденомиоза. Другими словами, гистологический диагноз нельзя признавать абсолютным. Практикующий гинеколог должен представлять трудности гистологической диагностики очагового или поверхностного аденомиоза в таком большом по размеру органе, как матка или трубы, где микроскопическому исследованию подвергается не более 1-10% тканей. О стопроцентной микроскопической достоверности диагноза можно говорить только при диффузном аденомиозе и узловых формах, хорошо локализуемых *ad oculus*. В случаях же очагового или поверхностного эндометриоза (I степень по классификации А.Н.Стрижакова) попадание среза на область гетеротопий является в значительной степени случайным. С другой стороны, изредка возможна ложно положительная гистологическая диагностика, когда за аденомиоз I степени принимаются врожденные особенности строения эндометрио-миометральной пластинки (наличие глубоких инвагинаций её). В целом, совпадение клинических и гистологических диагнозов составило 66,1% для миомы, 57,1% для аденомиоза, 30% для эндометриоза яичников [Tau S.K., 1998].

Аденомиоз часто классифицируют как диффузный и узловой. Узловой аденомиоз, называемый также аденомиомой, представляет собой имплантаты, окруженные интенсивными, но очаговыми изменениями гладкомышечных клеток. Он реже встречается, чем диффузный аденомиоз, и не сопровождается характерной деформацией внутреннего слоя миометрия [De Souza N.M. et al, 1995].

Гистерография и гистероскопия

Эти методики могут применяться для диагностики достаточно распространенного аденомиоза. Наиболее характерными признаками аденомиоза при гистерографии является наличие законтурных теней, уходящих в миометрий перпендикулярно полости матки. При правильном использовании информативность гистерографии достигает 83%, однако чувствительность не превышает 40%, что слишком низко для клинической практики [Баскаков В.П., 1990].

Часто заявляется, что гистероскопия является точным методом диагностики аденомиоза, но хорошо контролируемые исследования по этому вопросу отсутствуют. “Мягкий” или “средний” аденомиоз визуально при гистероскопии диагностировать трудно. Это было убедительно продемонстрировано А.М. McCausland (1995), который обнаружил аденомиоз в биоптатах 33 из 50 женщин, оперированных по поводу маточных кровотечений, у которых на гистероскопии, предшествовавшей операции, диагноз эндометриоза был отвергнут. А.М. McCausland (1995)

разработал методику гистологической диагностики эндометриоза с использованием цуга миометрия приблизительно 2 см длиной и от 3 до 5 мм глубиной, который резецируется гистероскопически. Точность и информативность этой методики еще не установлена.

В некоторых зарубежных клиниках применяется пункционная биопсия миометрия, которая может быть выполнена трансабдоминально во время лапароскопии, или трансвагинально под ультразвуковым контролем. Удачная биопсия может доказать наличие эктопических островков эндометрия между полосами миометрия. Однако чувствительность методики слишком низкая, не превышает 19%, и она не может быть рекомендована для клинической практики.

CA 125

CA 125 является наиболее часто исследуемым в настоящее время онкомаркером. Это высокомолекулярный гликопротеин, который применяется как маркер карциномы яичника, когда высокие концентрации его обнаруживаются у 82% больных. В небольшом количестве CA 125 имеется в крови здоровых лиц, повышаться его концентрация может при беременности, воспалительных заболеваниях, болезнях желудочно-кишечного тракта, опухолях различной локализации. Сообщается о попытках использования его для диагностики эндометриоза, однако низкая специфичность (57%) и высокая стоимость обследования препятствуют его широкому распространению.

Ультрасонография

Ценным диагностическим методом является эхоскопическое исследование, особенно трансвагинальное. При этом информативность сонографических критериев различна. По мнению В.Н. Демидова и соавт. (1997) для внутреннего эндометриоза характерны: шаровидность матки; увеличение передне-заднего размера последней и асимметричное утолщение одной из стенок; неоднородность, ячеистость миометрия (50,0%), в котором обнаруживаются точечные или мелкокистозные структуры; нечеткость заднего контура матки (7,4%); извилистость границы между эндо- и миометрием. При узловой форме аденомиоза в толще миометрия визуализируются узлы неоднородного строения, как правило, повышенной эхогенности, неправильной, округлой или овальной формы без четких контуров (14,8%).

Н. Bickerstaff (Великобритания, 1999) рекомендует использовать в диагностике аденомиоза такие критерии, как: нерезко очерченные гипоэхогенные зоны; неоднородная эхоструктура миометрия; небольшие анэхогенные скопления жидкости (“озерца”); асимметричное увеличение матки; нечеткость границы между эндо- и миометрием; субэндометриальный ореол сгущения.

Обращая внимание, что матка при аденомиозе имеет тенденцию к увеличению и асимметричности, J.J. Brosens и соавт. (Бельгия, 1995) наибольшее прогностическое значение также придают неясно очерченной гетерогенной эхоструктуре миометрия. Небольшие анэхогенные “озерца” от 1 до 3 мм в диаметре могут определяться в стенке матки при распространенном процессе [Fedele L. et al., 1992]. Структуры такого размера находятся на пределе разрешающей способности ультразвука и могут представлять большие по размеру кистозные полости или, что более вероятно, очаговые кровоизлияния в миометрии. Определение таких зон гетерогенной эхогенности в миометрии часто осложняется наличием различных артефактных эхогенных теней или наличием лейомиомы и сосулистых кальцификатов.

Эндометриодные кисты яичников в большинстве случаев имеют довольно характерные эхографические признаки. Наиболее надежными из них, по мнению В.Н. Демидова и соавт. (1997), являются: 1) относительно небольшие размеры кисты, в основном, не превышающие в диаметре 7 см; 2) расположение кисты сзади и сбоку от матки; 3) наличие средней и повышенной эхогенности несмещаемой мелкодисперсной взвеси; 4) при мелкоочаговом эндометриодном поражении яичника последний может терять четкость контуров, отмечается неоднородность структуры, появление жидкостных включений. У 55,6% больных эндометриозом патологические изменения яичников при ультразвуковом исследовании отсутствуют. Наибольшей диагностической ценностью обладает изменение размеров матки и яичников перед началом и после прекращения менструации (см. таблицу 5).

Таблица 5

Ультразвуковая оценка размеров матки больных внутренним и наружным эндометриозом в динамике менструального цикла, М±σ

Размеры матки:	Внутренний эндометриоз		Наружный эндометриоз	
	фаза менструального цикла		фаза менструального цикла	
	I	II	I	II
длина, мм	55,6±7,3	67,6±8,4*	50,0±4,3	64,8±3,8*
передне-задний размер, мм	40,6±5,7	50,5±5,1*	34,0±4,9	46,5±7,7*
ширина, мм	51,9±6,4	63,2±9,0*	48,2±4,6	47,8±10,2

* - достоверность различий в сравнении с I фазой

Примечание. В группу с внутренним эндометриозом включены только больные без сочетания с миомой матки

В 1994-1996 годах в США и Англии были проведены несколько специальных исследований по сопоставлению результатов дооперационной эндовагинальной ультразвукографии и гистологического исследования маток после гистерэктомий. Диагностическая точность УЗИ осталась не известной, так как полученные цифры были очень разными и в большой мере зависели от квалификации врача, проводившего исследование [Bickerstaff H., 1999]. В среднем, чувствительность методики признана равной 80-83%, специфичность – 74-96%. Точность эхоскопической диагностики внутреннего эндометриоза составляет 88,7-96,2%, наружного – 81,0-83,3% [Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., 1995]. Трудности ультразвуковой диагностики, расплывчатость сонографических характеристик эндометриоза приводят к тому, что во многих случаях после УЗИ исследования эндометриоз может оставаться не диагностированным, особенно если не предполагать его наличие. Тем не менее, в опытных руках УЗИ может быть столь же точным, как магнито-резонансная томография (МРТ). Однако, надо помнить, что как МРТ, так и УЗИ диагноз основывается на распознавании деформаций архитектоники нормального миометрия, обусловленных гладкомышечной гиперплазией, а не на наличии гетеротопических имплантантов.

Магнито-резонансная томография (по Bickerstaff H., 1999)

Аденомиоз характеризуется деформацией зональной анатомии нормального миометрия, проявляющейся максимальным контрастом между низким сигналом внутреннего миометрия (соединительная зона) и промежуточным – наружного. Состояние зональной анатомии миометрия определяется уровнем яичниковых гормонов. У девочек в пременопаузе и у постменопаузальных женщин она часто нечеткая, с одинаково низкой интенсивностью сигнала как от наружного миометрия, так и от соединительной зоны. Подавление яичников аналогами лютропинов ведет к МР картине матки, напоминающей таковую у постменопаузальных женщин, в то время как гормональная заместительная терапия у женщин в постменопаузе приводит к восстановлению структурности миометрия.

На T2-weighted изображении диффузный аденомиоз характеризуется нерегулярным и диффузным утолщением соединительной зоны иногда с подчеркнуто высоким очаговым сигналом. Гистологически это отражает наличие гладкомышечной гиперплазии, представленной близко расположенными пакетами гладкомышечных волокон, которые плохо ориентированы и меньше васкуляризованы, чем гладкие мышцы нормального миометрия. Именно эти гладкомышечные изменения в первую очередь распознаются на МРТ, проще, чем очаги гетеротопических желез и стромы.

Почти не вызывает сомнений, что МРТ является в настоящее время лучшей технологией для дохирургической диагностики аденомиоза, и большинство исследований сообщают об очень высокой прогностической ценности его. Тем не менее, в литературе растут разногласия по поводу того, какая толщина соединительной зоны должна считаться аномальной. С.Reinhold и соавт. (1996) считают критерием аденомиоза ширину соединительной зоны от 6 до 12 мм. J.J.Brosens и соавт. (1995) недавно показали, что миопролиферативные изменения не всегда согласуются с пенетрацией эндометрия, а значит, диагноз аденомиоза в таких случаях, как считают авторы, должен выставляться с осторожностью (с учетом клинической симптоматики при наличии клинико-лабораторных данных).

МРТ как неинвазивная технология ценна также в диагностике яичникового, ректо-вагинального и перитонеального эндометриоза. Возможности МРТ позволяют точно идентифицировать перитонеальные очаги размером в 4 мм. Высказываются мнения, что, возможно, эта технология со временем сможет занять место лапароскопии как обследование выбора для женщин, страдающих бесплодием и тазовыми болями.

Широкое использование МРТ в практике здравоохранения во всем мире ограничено его высокой стоимостью. Существенна и лучевая нагрузка на пациента, так как при лучших мировых технологиях в настоящее время для визуализации малого таза требуется не менее 30 минут. Совершенствование технологии в будущем должно привести к уменьшению времени осмотра.

Достижения медицинской техники и накопление клинического опыта приводят к тому, что эндометриоз больше не должен быть ретроспективным диагнозом после гистер- или овариоэктомии. “Золотым стандартом” диагностики эндометриоза признается лапароскопия, но трансвагинальная эхоскопия и магнито-резонансная томография являются её неинвазивными альтернативами [Ascher S.M., 1998]. Визуальные методики имеют хорошую чувствительность для определения кист и узловых форм заболевания. Магнитный резонанс в сравнении с эхоскопией более чувствителен для определения небольших узлов и может применяться для диагностики глубокого инфильтрирующего (в первую очередь, ретроцервикального) эндометриоза, иногда не видимого при лапароскопии.

Клиническая дифференциальная диагностика

Эндометриоз может быть представлен наличием эктопических разрастаний эндометрия на париетальной или висцеральной брюшине малого таза и, никак не проявляясь клинически, являться случайной находкой во время операции. В этом случае не следует рассматривать наличие гетеротопий как заболевание. Это явление может быть физиологичес-

ким феноменом, не требующим лечения. В ряде случаев указанные очаги могут самостоятельно исчезать [Evers J.L., 1998; Koninckx P.R. 1998].

При этом следует помнить, что, как обнаружено в последние годы, эндометриоз брюшины может иметь вид не только черных (классических, “шоколадных”), но красных (ранние стадии) и даже непигментированных белых (латентно текущий процесс) очагов [Кондриков Н.И., Адамян Л.В., 1999]. Черные и красные гетеротопии гистологически различались по содержанию коллагена первого типа, количество которого в строме черных очагов было значительно выше [Matsuzaki S., Canis M., 1999].

Наиболее частыми симптомами эндометриоза являются: боли в период менструации – у 96% больных, повышенная утомляемость, слабость – у 87%, маточные кровотечения – у 65%, диспареуния – у 64%, диарея, кишечные боли, вздутие живота, тошнота накануне и во время менструации – у 58-65%, головные боли и головокружения во время менструации – у 63%, периодические приступы сердцебиения – у 86%. Бесплодие встречается у 43% больных наружным эндометриозом. Каждая третья больная отмечает периодически возникающий субфебрилитет, боли при мочеиспускании, кандидоз влагалища. Интенсивность болей при менструациях настолько велика, что 79% женщин в период менструации неспособны выполнять никакую работу, включая домашнюю. Этот период полной нетрудоспособности может ежемесячно продолжаться от 2 до 6 дней.

Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями являются: нейроциркуляторная дистония, преимущественно по гипотензивному и смешанному типу (24,6%), лекарственные и пищевые аллергии (22,1%), патология желудочно-кишечного тракта (39,5%) – хронический гастрит с пониженной секреторной функцией, хронический холецистит, хронический колит. Из гинекологических заболеваний чаще других встречаются хронический аднексит (18,2%) и миома матки (17,3%).

В настоящее время эндометриоз классифицируется по локализации очагов. Эндометриоз матки называют внутренним, других органов – наружным. Разделять наружный эндометриоз на уточняющие локализации (эндометриоз яичников, брюшины малого таза, крестцово-маточных связок и др.), на наш взгляд, нецелесообразно, так как исчерпывающая визуализация очагов практически невозможна даже при проведении лапаротомии, и поэтому при обнаружении эндометриоидных гетеротопий например, на яичнике, никогда нельзя быть уверенным в их отсутствии на брюшине, кишечнике или в толще клетчатки малого таза. Обоснованность классификации на внутренний и наружный объясняется некоторым различием их клинической картины.

Для *внутреннего* эндометриоза характерны нарушения менструального цикла в виде гиперполименоррей – 90,2%. Ритм менструаций, как правило, сохранен, задержки не характерны, продолжительность менст-

руального цикла, как правило, идеальна – $27,7 \pm 2,4$ дней. Наступая в срок, менструации протекают очень обильно, у 5,5 – 25,7% требуют оперативного гемостаза. В отличие от миомы матки, при эндометриозе, как правило, не все менструации протекают одинаково: очень обильные могут чередоваться с умеренными, затем вновь сменяться обильными, причем кровотечения возникают без всякой видимой причины и регулярности. Провоцировать обильное течение месячных могут стрессовые ситуации. Обильные продолжительные менструации при эндометриозе тела и шейки матки часто сопровождаются незначительными кровянистыми выделениями из половых путей, возникающими за 3-10 дней до начала менструации. Характерно для кровотечений при внутреннем эндометриозе, что обычная гемостатическая терапия с использованием внутривенного введения хлористого кальция, как правило, не останавливает, а в ряде случаев даже приводит к усилению кровотечения. Гемостаза же удается добиться введением антагонистов кальция (верапамила). Несмотря на то, что постоянные кровопотери имеют место у 90,2% пациенток, анемия развивается только у 20,5%, в том числе тяжелая (гемоглобин менее 90 г/л) – у 5,9%. У многих больных бывает ощущение тяжести внизу живота, связанное, вероятно, с застойным полнокровием матки в этот период. Болевой синдром для эндометриоза матки не характерен, более того, при особенно сильных кровотечениях болей обычно не бывает. Размер матки изменяется, в отличие от миомы, незначительно, и у 71,4% больных не превышает 5-6 недель беременности. Наблюдается циклическое увеличение матки в размерах, иногда на 2-3 недели беременности.

При *наружном* эндометриозе наиболее частым симптомом являются боли, которые больные описывают как резкие, острые, распирающие, жгучие и т.д. Однако какими бы сильными не были эти боли, для них характерна четкая локальность – больная эндометриозом, как правило, всегда может указать точное место локализации болей – они точечные, соответствуют локализации очага и стабильно фиксированы из месяца в месяц. Интенсивность болей при эндометриозе колеблется от полного отсутствия их до очень сильных, вынуждающих принимать обезболивающие средства, зачастую полностью лишаящих женщину трудоспособности, и в ряде случаев вынуждающих пациентку подвергаться оперативному лечению. В ряде зарубежных клиник с целью лечения болевого синдрома прибегают даже к пресакральной неврэктомии. После прекращения менструации трудоспособность восстанавливается быстро, однако, больных продолжают беспокоить слабость, раздражительность, повышенная утомляемость, сниженная трудоспособность. Перед началом или в период болевого приступа могут возникать головные боли, вздутие живота и различные по интенсивности и локализации кишечные боли, прокталгии, цисталгии и т.д. При локализации эндометриондных

гетеротопий в области крестцово-маточных связок и ретроцервикальной области беспокоят боли при половом сношении и акте дефекации. Обратив внимание на вышеуказанную характеристику болевого синдрома, практикующий врач сразу может заподозрить наличие у больной эндометриоза, так как при воспалительном процессе гениталий боли, как правило, имеют совершенно другой характер – они тупые, ноющие, не локализованные (болит весь низ живота), иррадируют в крестец, паховые области, влагалище, усиливаются после переохлаждения.

Боли при эндометриозе, как правило, имеют четкую связь с менструальным циклом: они появляются или усиливаются накануне и во время менструации. Еще одним дифференциально-диагностическим признаком эндометриоза может служить усиление болей и ухудшение общего состояния после тепловых процедур, особенно грязелечения, и стрессовых ситуаций, в то время как для воспалительного процесса гениталий характерна активизация процесса после переохлаждения.

Обращает на себя внимание картина крови при эндометриозе. Как правило, результаты клинических обследований у этих больных не имеют резких отклонений от нормы, и зачастую от этих пациенток можно слышать фразу: “Анализы у меня всегда хорошие”. Однако при более внимательном прочтении в общем анализе крови можно уловить некоторые особенности.

Таблица 6

Усредненные показатели гемограмм больных эндометриозной болезнью, хроническими воспалительными заболеваниями придатков матки (ХВЗПМ) и здоровых женщин, М±σ.

	Больные эндометриозом	Больные ХВЗПМ	Здоровые женщины
Гемоглобин, г/л	131,1±16,5	135,4±11,5	132,0±8,9
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,31±0,62	4,04±0,45	4,39±0,31
СОЭ, мм/ч	8,9±3,1	10,1±3,4	8,4±4,9
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	6,56±1,43	6,34±1,32	6,30±1,14
Эозинофилы, %	4,01±2,47	3,01±2,16	2,90±2,14
Палочкоядерные лейкоциты, %	2,00±1,00	1,69±0,83	1,47±1,03
Лимфоциты, %	37,50±7,16•	22,96±5,04	29,37±6,77
Сегментоядерные нейтрофилы, %	51,06±8,11•	66,82±6,46	59,65±7,66
Лимфо-сегментоядерный коэффициент	0,77±0,40•	0,35±0,02	0,51±0,20
Моноциты, %	6,17±1,85	6,89±0,36	6,32±2,22

• - достоверность различий в сравнении со здоровыми

Как видно из представленных данных, для этих больных, несмотря на наличие обильных кровотечений, характерны нормальные показатели гемоглобина, эритроцитов и СОЭ. Как известно, морфологический состав белой крови, отражая сложные нейроэндокринные изменения, происходящие в организме, может использоваться для оценки состояния общей неспецифической резистентности организма. Увеличение числа лимфоцитов и лимфоидно-сегментоядерного коэффициента (ЛСК), отмеченное у 56,1% больных эндометриозом, является признаком напряжения неспецифической защитно-адаптационной реакции организма, отражая высокий уровень естественной резистентности организма.

Так как наиболее часто в повседневной работе практический врач сталкивается с необходимостью дифференцировать эндометриозную болезнь и хронические воспалительные заболевания гениталий, мы предлагаем сводную таблицу посимптомной дифференциальной диагностики указанных заболеваний, на основании которой врач может заподозрить наличие у больной предполагаемого диагноза как показания к углубленному обследованию с использованием инвазивных и современных визуальных методик.

Таблица 7

Посимптомная дифференциальная диагностика эндометриоза и хронического воспаления гениталий

Клинические признаки	Эндометриоз	Хроническое воспаление гениталий
Характер болей	острые, распирающие	тупые, ноющие
Локализация болей	локализованные, больная четко указывает болевую точку	болит весь низ живота
Время возникновения (усиления) болей	перед менструацией, при стрессовых ситуациях, эмоциональных нагрузках	после переохлаждения, при интеркуррентных заболеваниях, во время менструаций
Иницирующие факторы	многочисленные стрессорные ситуации, неоднократные тепловые процедуры, оперативные вмешательства	аборты, роды, внутриматочные вмешательства, переохлаждения
Кровотечения	обильные менструации при сохраненном менструальном цикле	полименорея, олигоменорея, альгодисменорея
Изменения характера кровотечения при введении хлористого кальция	не реагирует или усиливается	гемостатический эффект
Введение антагонистов кальция	гемостаз	отсутствие эффекта

Клинические признаки	Эндометриоз	Хроническое воспаление гениталий
Лимфоциты, %	37,50±7,16•	22,96±5,04
Сегментоядерные нейтрофилы, %	51,06±8,11•	66,82±6,46
ЛСК	0,77±0,40•	0,35±0,02
Иммунологические показатели	стимуляция Т-клеточного иммунитета, «активные» Т-лимфоциты повышены, В-лимфоциты активированы, Т-супрессоры угнетены	иммунодефицит, функциональная активность Т- и В-лимфоцитов угнетена, «активные» Т-лимфоциты снижены, Т-супрессоры активированы (Занько С.Н., 1986)
Уровень эстрадиола в сыворотке крови	нормальный	часто пониженный
Уровень пролактина в сыворотке крови	часто повышен	нормальный
Сопутствующие заболевания	синдром вегетативной дистонии, хронический гастрит, хронический холецистит	частые ОРВИ, хронический тонзиллит и другие воспалительные заболевания
Размер образования	уменьшается после менструации	не изменяется в динамике менструального цикла
Отношение к противовоспалительному лечению, тепловым процедурам, грязелечению	ухудшение состояния и самочувствия или отсутствие эффекта	улучшение состояния и самочувствия
Периодические приступы сердцебиения	характерны	не характерны
Характер трудовой деятельности	работа связана с низкой физической и высокой интеллектуальной или эмоциональной активностью	работа связана с переохлаждением, высоким риском инфицирования

Таким образом, в многообразии и многоликости клинической симптоматики эндометриоза выявляются черты, которые позволяют уже при первичном обращении больной предположить и при целенаправленном обследовании своевременно поставить адекватный диагноз.

При наличии клинической симптоматики, подозрительной на эндометриоз, а также при отсутствии эффекта от лечения хронических воспалительных заболеваний придатков матки, следует расширять показания для производства лапаро- и гистероскопии, которые позволяют поставить окончательный диагноз и подобрать адекватное лечение.

СТРЕСС И МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ У БОЛЬНЫХ ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Современная концепция стресс-реакции и долговременной адаптации организма

Стресс – термин, впервые использованный в 1936 году Н.Селье для обозначения неспецифической реакции организма на воздействие внешних и внутренних раздражителей, когда крайнее напряжение защитных сил вызывает мобилизацию всех систем организма. Первоначально считалось, что стресс-реакция возникает только при действии сильных раздражителей. Позднее было показано, что и слабые раздражители способны при длительном и повторном воздействии вызывать типичную стресс-реакцию. Результаты опытов последних лет показали, что стресс-реакция может возникать без физического воздействия -- при так называемом эмоциональном стрессе, когда к состоянию стресса приводит избыток психоэмоциональных воздействий [Судаков К.В., 1997]. В современной жизни эмоциональный фактор является наиболее частым стрессором. К.В.Судаков считает, что психо-эмоциональный стресс является неизбежным следствием научно-технического прогресса, который влечет за собой рост технизации, ускоряющийся темп жизни, увеличение психо-эмоционального напряжения на фоне гиподинамии, избыточности информационных нагрузок, появления новых факторов, в том числе токсических, к которым организм не имеет эволюционно выработанных мер защиты.

Возникновение и характер стресс-реакции определяются силой раздражителя и степенью устойчивости организма к стрессу, которая у людей индивидуальна. Важным фактором, определяющим индивидуальную устойчивость организма к эмоциональному стрессу, являются личностные особенности человека.

Доказано, что организм обладает механизмами адаптации к самому стрессу. В ответ на стресс возникает состояние срочной, или аварийной, адаптации. Системы, ответственные за реализацию стресс-реакции, работают при этом в режиме функционального перенапряжения. В процесс вовлекается широкий спектр гормонов и медиаторов, наблюдается выраженное усиление распада структур – снижение массы тела, ферментемия в результате лабилизация лизосом, очаговые микронекрозы. Поддержание такого функционального перенапряжения в течение длительного времени невозможно, и, если стрессорное воздействие продолжается, в зависимости от функциональных особенностей организма, последующие события могут развиваться в двух направлениях. Если действу-

ющий на организм фактор или ситуация чрезвычайны и требуемая приспособительная реакция оказывается неосуществимой, эта стадия может затягиваться, эффективная функциональная система и системный структурный след в ней не формируются. В результате первоначальные нарушения гомеостаза сохраняются, а стимулируемая ими стресс-реакция достигает чрезвычайной интенсивности и длительности, превращаясь из звена адаптации к стрессу в звено патогенеза многочисленных стрессорных заболеваний. Доказано, что при любом длительном или часто повторяющемся стрессе, в том числе эмоциональном, может происходить избирательное нарушение механизмов саморегуляции отдельных, наиболее ослабленных, функциональных систем организма [Судаков К.В., 1997]. На основе стресса развиваются язвенные поражения желудка, гипертонии и тяжелые повреждения сердца, иммунодефицитные состояния, активация бластоматозного роста и т.д., всего около 10 тысяч заболеваний и более ста тысяч болезненных симптомов [Тигранян Р.А., 1988]. Характер возникающих повреждений может определяться как генетической предрасположенностью, так и приобретенными характеристиками организма – особенностями диеты, состоянием иммунной системы, последствиями перенесенных операций и др. Во всех случаях, наряду с неспецифически реагирующими адренергической и гипофизарно-адреналовой системами, происходит мобилизация одной из функциональных систем, специфически реагирующей на определенный раздражитель.

При высоких адаптационных способностях организма при многократном повторении стресс-реакции в процесс включаются механизмы долговременной адаптации, обеспечивающие выживание организма в условиях стресса. Внутри возникшей функциональной системы развиваются структурные изменения, которые обеспечивают её устойчивое функционирование в условиях предъявляемых повышенных требований без перенапряжения последней. Формируется так называемый системный структурный след адаптации, который, повышая мощность системы, и обеспечивает долговременную адаптацию организма к стресс-реакции [Меерсон Ф.З., 1993]. Синтез нуклеиновых кислот и белков в системах, ответственных за адаптацию, активируется. Происходит мобилизация функциональной системы, доминирующей в адаптации к данному конкретному фактору, с одновременным угасанием неспецифических стандартных стресс-реализующих систем – неспецифическое звено адаптационного процесса ослабевает, специфические проявления усиливаются. В итоге адаптации реакция на повторные стрессорные воздействия угасает. При этом потенциальная мощность симпатно-адреналовой системы и физиологический резерв надпочечников повышаются. Однако доказано, что в ряде случаев может иметь место чрезмерное увеличение адаптивных эффектов стресса, которые приобретают характер повреждаю-

ших. При этом основное повреждающее воздействие приходится на системы, доминировавшие в адаптации. Долговременная адаптация к стрессу развивается в три стадии: переходную, устойчивую и стадию истощения (несостоятельности адаптации). Успех адаптации к стрессу определяется состоянием центральных (опиоидные пептиды, дофамин, серотонин, ГАМК-ергические и другие системы), ограничивающих секрецию рилизинг-гормонов и активацию гипофизарно-адреналового звена стресс-реакции, и периферических стресс-лимитирующих систем. В роли модуляторов на периферии выступают аденозиннуклеотиды, простагландины, антиоксидантные системы, предупреждающие стрессорные повреждения тканей [Меерсон Ф.З., 1993].

То, что адаптация к повторным умеренным стрессам обладает перекрестным защитным эффектом, является чрезвычайно важным свойством, сделавшим возможным возникновение нового направления в лечении ряда неинфекционных заболеваний – адаптационной медицины. Доказано, что в результате выработки адаптации к повторным умеренным стрессам повышается резистентность организма не только к самому стрессу, но к субтотальной гипоксии, химическим ожогам и радиации. Однако одновременно данная адаптация может вести к угнетению функции половых желез (в эксперименте подавляет секрецию тестостерона) за счет отрицательного структурного эффекта на уровне самих половых желез [Меерсон Ф.З., 1993].

В литературе высказывалось мнение о возможности формирования у больных эндометриозом стресс-реакции, однако исследований состояния адаптационного процесса и особенностей его протекания у больных с различной клинической картиной заболевания мы не встретили.

Важное место в механизмах реализации стресс-реакции занимают такие макроэлементы, как кальций и магний, а также фосфаты и хлориды. Важнейшие физиологические и обменные процессы в организме регулируются ионами кальция как одним из основных ионов внеклеточной среды организма. Кальций называют универсальным мобилизатором клеточных функций. С его помощью осуществляется регуляция целого ряда ключевых ферментов метаболизма, многие иммунологические реакции, высвобождение и внутриклеточное действие нейромедиаторов и ряда гормонов, в том числе пролактина, ЛГ [Марри Р. и соавт., 1993]. Воздействуя на нервные клетки, ионы кальция оказывают седативный эффект. При этом ионы кальция являются не просто электролитом, а вездесущим регулятором клеточных функций посредством воздействия на структурно-функциональные свойства биополимеров, прежде всего белков. Хотя уровень свободного кальция во внеклеточной жидкости (10^{-3} моль) на четыре порядка выше, чем в цитозоле (10^{-7} моль), концентрация Ca^{++} внутри клетки поддерживается практически постоянной.

Повышение концентрации внутриклеточного кальция оказывает отрицательное влияние на функцию клетки. В гладких миоцитах это может приводить к развитию контрактурного повреждения. В сосудистых клетках перегрузка кальцием вызывает чрезмерные сокращения и спазм микрососудов [Allan D., Raval H.J., 1987]. Накопление холестерина в мембране, нарушая нормальную упаковку липидов в липидном биослое, способствует нарушению проницаемости его для кальция, что приводит к перегрузке им клетки. Обнаружено повышение уровня холестерина при всех клинических формах эндометриоза. Имеются данные о влиянии ионов кальция на образование спаек. Регуляция обмена кальция осуществляется околотитовидными и титовидной железой.

Еще одну важную функцию этого катиона раскрыло исследование механизмов апоптоза. Доказана способность кальция в ряде случаев определять “судьбу” клетки: ее нормальную жизнедеятельность, апоптоз или некроз. Ключевая роль кальция в регуляции апоптоза убедительно продемонстрирована на разных моделях [Новиков В.С., 1996].

В последние годы интерес к кальцию и его роли в организме возрос. Повышение содержания кальция в плазме обнаружено у больных хроническим хламидиозом [Савоськина В.А., 1993], бронхиальной астме [Малаян К.Л., 1995], при склерокистозе яичников [Миндубаева Ф.З. и соавт., 1989] и гестозе беременных [464]. Снижение уровня Ca^{++} наблюдалось в сыворотке крови при гипертонии беременных [Romejko E. et al., 1997], эссенциальной гипертонии [Кремнева Л.В. и соавт., 1995], в послеоперационном периоде [Баскаков В.П., 1989].

Обмен кальция в организме сопряжен с обменом магния, фосфатов и хлоридов. Повышение уровня неорганических фосфатов в крови отмечено при сахарном диабете [Хасангова Э.Р. и соавт., 1994], снижение - при склерокистозе яичников [Миндубаева Ф.З. и соавт., 1989].

О.А.Пересада (1998) показала повышенный уровень ионизированного кальция (Ca^{++}) в сыворотке крови больных эндометриозом. Колебания его в различных клинических группах в зависимости от локализации заболевания были невелики. Уровень Ca^{++} имел тенденцию к повышению с возрастом, при большой продолжительности заболевания. После операции Ca^{++} был выше, чем при консервативных методах лечения. У большинства больных наблюдалась тенденция к увеличению уровня неорганического фосфора.

Механизмы адаптации к стрессу у больных эндометриозной болезнью

Многочисленными экспериментальными исследованиями и клиническими наблюдениями установлено, что в стадии дистресса при эмоци-

ональном стрессе поражаются механизмы саморегуляции различных функциональных систем, что ведет к нарушению суточных изменений уровня гормонов, биоритмов сна и бодрствования, дыхания и сердцебиения, проницаемости различных тканевых барьеров [Судаков К.В., 1997]. Изменяется состав соединительной ткани, снижается иммунитет, нарушаются гормональные функции [Селье Г., 1979], активируется ПОЛ [Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Я., 1988]. В эксперименте доказано, что после перенесенного стресса происходит активация трипсиноподобных протеаз, развитие контрактурного спазма миоцитов артериол, увеличение внутриклеточного накопления кальция и усиление его повреждающего эффекта [Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Я., 1988]. Ф.З.Меерсоном и соавт. (1993) доказано, что при эмоционально-болевым стрессе схема повреждающего эффекта кальция и активации ПОЛ реализуется не только в системе кровообращения, но и в головном мозге и других органах.

Нами показано, что для женщин, страдающих эндометриозом, характерна выраженная эмоциональность и пониженная устойчивость к эмоциональному стрессу. У больных эндометриозом доказано также присутствие таких проявлений стресс-реакции, как: изменение уровня гормонов и их циркадных биоритмов, изменение проницаемости тканевых барьеров и структуры соединительной ткани, нарушение ритмов сердцебиения, снижение иммунитета, активация трипсиноподобных протеаз, развитие контрактурного спазма миоцитов артериол, активация ПОЛ, активация симпатической нервной системы и др.

Данные о возможных специфических проявлениях эмоционального стресса и состоянии указанных параметров у больных эндометриозом систематизированы в таблице 8.

Как следует из представленного анализа, многочисленные данные свидетельствуют о том, что у больных эндометриозом имеются изменения параметров гомеостаза, характерные для состояния стресс-реакции.

С целью оценки адаптационного потенциала этих больных проведен анализ состояния ряда стресс-лимитирующих систем больных эндометриозом. Имеются данные о повышении у больных серотонина и соотношения адреналин/норадреналин [Супрун Л.Я., 1983], цАМФ [Пересада О.А., 1999; Шинкарева Л.Ф., 1989], что позволяет говорить о стимуляции при эндометриозе серотонинергической, дофаминергической и системы аденозиннуклеотидов. Однако показано, что стресс-лимитирующие системы организма работают при эндометриозе в режиме как высокой активности, так и в низкой.

Проявления эмоционального стресса у больных эндометриозом

Характерные проявления стресс-реакции	Нарушения, выявленные у больных эндометриозом
Нарушения суточных колебаний уровня гормонов	изменены циркадные ритмы половых, гонадотропных и тиреоидных гормонов [Дейкало Н.С., Супрун Л.Я., 1993]
Повышение проницаемости различных тканевых барьеров	повышена общая устойчивость клеточных мембран [Пересада О.А., 1998], повышена проницаемость стенок микрососудов
Учащение ритмов сердцебиения	имеются особенности кардиоритмографии (см.гл.1), внезапные приступы сердцебиения
Изменяется состав соединительной ткани	явления дезорганизации соединительной ткани (см.гл.2)
Снижен иммунитет	дисфункция иммунной системы
Нарушение гормональных функций: усиление функции надпочечников и щитовидной железы, изменение активности половых желез и т.д.	характерно повышение концентрации кортизола, расширение границ нормы гормонов щитовидной железы, монотонность секреции и отсутствие овуляторных пиков ГГ, нарушение соотношения половых гормонов(см.гл.1)
Активация трипсиноподобных протеаз	активация протеолиза в эндометрии и очагах эндометриоза [Барановская Е.И., 1995]
Развитие контрактурного спазма миоцитов артериол	спазм миоцитов артериол и расширение посткапилляров и венул в очагах аденомиоза (см.гл.2)
Активация ПОЛ	активация ПОЛ [Лещинский П.Т., 1991; Пересада О.А., 1999]
Уменьшение отношения простагландинов Е/ПГF2 α и увеличение уровня тромбоксана А2	изменение уровня ПГ в очагах эндометриоза и перитонеальной жидкости [Fraser I.S., 1992]

Характерно, что активация одних систем имеет место наряду с угнетением других. Так, П.Т.Лещинским (1991) установлено, что у больных эндометриозом снижены центральные антистрессорные механизмы защиты (метэнкефалины и β -эндорфины), а уровень ПГЕ, как представителя периферических стресс-лимитирующих систем, был повышен, и по мере прогрессирования эндометриоза возрастал. Имеются и другие

сообщения о повышении содержания ПГГ2 α , ПГЕ $_2$, ПГ12 и ТХА2 в перитонеальной жидкости больных эндометриозом [А.Ф. Дрампян, 1996; Sano M. et al., 1994; Ryan I.P., 1997].

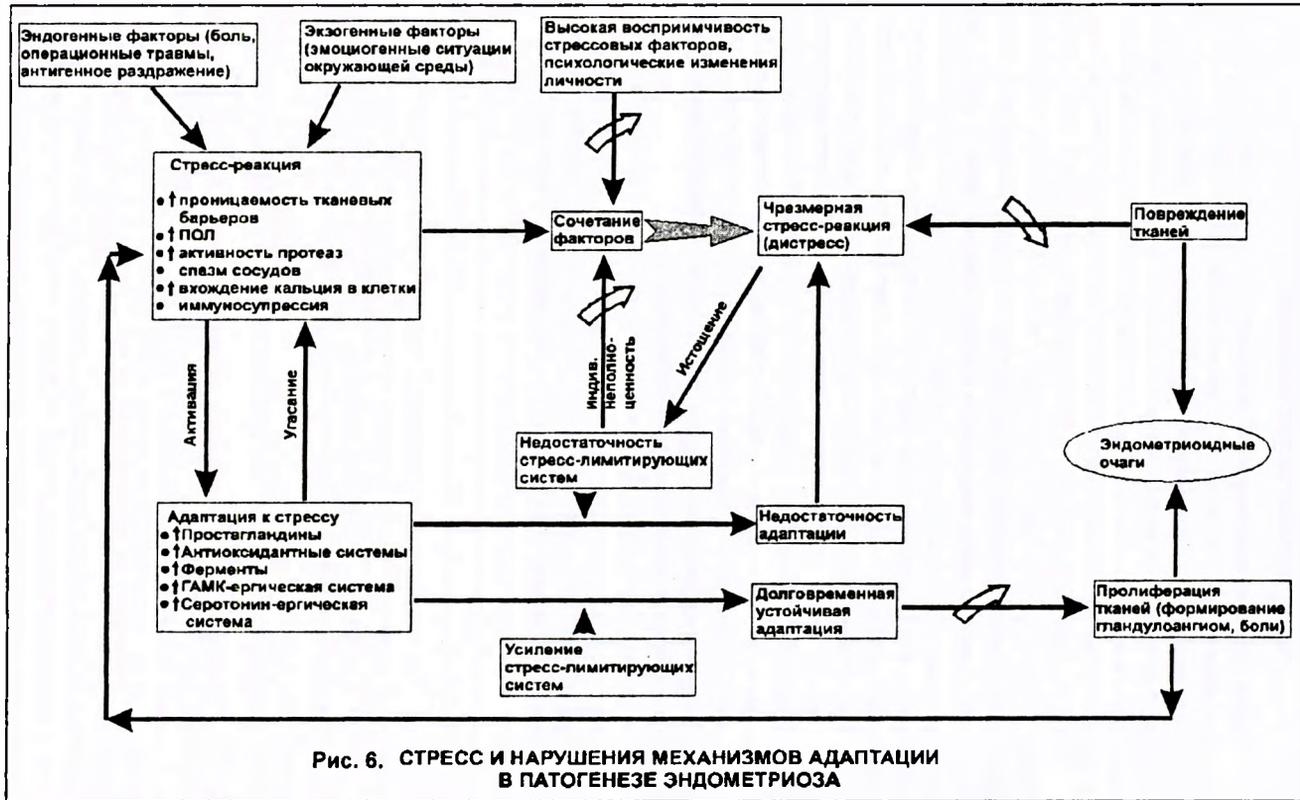
Есть основания полагать, что активность ещё одной из центральных стресс-лимитирующих систем – ГАМК-ергической – у больных эндометриозом снижена, так как в эксперименте установлено, что активация в процессе адаптации ГАМК-системы во фронтальной коре сопровождается уменьшением активности симпатической систем, а у больных эндометриозом нами показана активация СНС. Долговременная активация симпатической нервной системы неизбежно должна приводить к нарушению функционирования всех систем организма, что проявляется у больных эндометриозом обилием многочисленных жалоб, множественной сопутствующей патологии.

Антиоксидантные системы у больных эндометриозом ослаблены [Пересада О.А., 1999], что приводит к снижению мощности систем естественной профилактики стрессорных повреждений и является одним из главных факторов низкой резистентности к стрессорному повреждению [Меерсон Ф.З., 1993].

Имеет место увеличение функциональной мощности эндокринной системы, о чем свидетельствует наличие у больных большего, чем у здоровых, числа гормонов, имеющих циркадные ритмы и более высокий уровень гормонального профиля, а также случаи сохранения менструального цикла после удаления яичников. Само увеличение в организме количества эндометриоидной ткани можно рассматривать как проявление усиления функциональной мощности менструального цикла на анатомической основе сформированного системного структурного следа (рис.6). Последнее является структурной основой формирования устойчивой долговременной адаптации [Меерсон Ф.З., 1993]. С этой точки зрения эндометриоз является “структурной ценой” адаптации к стрессу, чаще всего эмоциональному, а также антигенному, болевому, травматическому и др. Это подтверждается морфологически сохранением типичной структурной организации glanduloangioma эндометрия в ткани эндометриоидных гетеротопий.

Отсутствие у больных эндометриозом язвенных поражений желудка, гипертонии и ишемической болезни сердца свидетельствует о том, что в организме складывается ситуация, когда сердце и желудок как первоочередные стресс-повреждаемые органы оказываются защищенными, вероятнее всего, эстрогенами, а стресс-повреждаемым органом оказывается репродуктивная система.

Неоднозначный характер реагирования стресс-лимитирующих систем при эндометриозе можно объяснить наличием у этих женщин разных стадий адаптационного процесса.



Примечание. ↗ - направление лечебного воздействия.

Стадийность эндометриозной болезни

Таким образом, у больных эндометриозом имеется напряжение неспецифической защитно-адаптационной реакции, а наиболее частыми стрессорами являются эмоциональные. Имеют значение в патогенезе также такие факторы, как длительное антигенное раздражение, повторные операционные травмы, в последующем порочный круг замыкается циклически повторяющимися сильными болями и кровотечениями.

Клинически установлено и подтверждено данными УЗИ, лапароскопии, ядерно-магнитного резонанса, что зачастую при минимально выраженном эндометриозе наблюдается тяжелая дисменорея, тазовые боли, тогда как распространенные формы эндометриоза могут протекать при мало выраженных симптомах, в ряде случаев, практически бессимптомно. Рассматривая роль стресса и механизмов адаптации в патогенезе эндометриоза, мы пришли к заключению, что наиболее сильные боли при незначительных очагах и минимальных структурных повреждениях могут быть обусловлены наличием в организме выраженного адаптационного процесса, развившегося в результате стресс-реакции. Чрезмерное усиление местных стресс-лимитирующих систем (простагландины и др.) приводит к появлению клинической симптоматики. При прогрессировании процесса и “срыве адаптации” наблюдаются наиболее тяжелые анатомические повреждения органов.

С указанных позиций нами проведен анализ клинических проявлений заболевания и возможных лабораторных маркеров процесса.

Аналізу подвергнуты: возраст, локализация процесса, характер и выраженность жалоб, длительность заболевания, характер экстрагенитальной и гинекологической патологии, степень аллергизации организма, частота оперативных вмешательств, показатели гемограммы, пульса, а также клинические, гематологические и иммунологические исследования. На основании проведенных исследований сделано заключение о наличии двух клинических форм течения эндометриозного процесса. С точки зрения особенностей клиники и лечения целесообразно выделять больных эндометриозом с “устойчивой адаптацией” (первая клиническая группа) и “недостаточной адаптацией” (вторая клиническая группа). Основанием для отнесения в определенную группу являлись индивидуальные особенности клинического течения заболевания, наличие или отсутствие признаков деструктивного поражения тканей.

Установлено, что возраст и характеристики менструальной функции в обеих клинических группах (КГ) были одинаковы. Число родов не отличалось, однако соотношение родов и абортот было разным. У больных второй группы отмечалась тенденция к увеличению числа абортот в анамнезе, которое у этих больных в 1,52 раза превышало число родов, при устойчивом уровне адаптации количество родов и абортот

было примерно равным (0,98). Продолжительность заболевания во второй клинической группе составила $8,13 \pm 6,64$ лет, в первой – $5,54 \pm 3,44$ лет. Большая длительность заболевания во второй КГ при одинаковом среднем возрасте больных указывает на более раннее возникновение заболевания, а также может свидетельствовать о том, что при увеличении длительности течения процесса устойчивость адаптации может по разным причинам снижаться до уровня недостаточной адаптации, когда начинают преобладать повреждающие эффекты стресс-реакции. В этой группе больных чаще встречались экстрагенитальные и гинекологические заболевания. Аллергизация организма отмечалась в I группе у 31,6% пациенток, а во 2 – только у 12,5%, что может быть обусловлено иммунодепрессией. Галакторея в I группе была у 31,6% больных, во 2 – у 15,6%. Больные первой группы достоверно чаще страдали болевым синдромом – в 90,4% случаев при 68,4% во второй группе ($P < 0,05$). Маточные кровотечения в обеих группах встречались с одинаковой частотой, но во второй группе степень выраженности кровотечений была большей. Проявлением срыва адаптации являлись длительные метроррагии и массивные менструальные кровотечения без болевого синдрома, самостоятельно не прекращающиеся маточные кровотечения. В первой группе чаще встречались экстрагенитальные и гинекологические заболевания невоспалительного происхождения. Разница в частоте встречаемости воспалительных процессов была не достоверной.

Следует отметить, что у женщин первой клинической группы заболевание имело классическое течение, проявлялось богатой клинической симптоматикой. Больные предъявляли жалобы на сильные боли, меноррагии, нарушения функций многих органов и систем. Причины развития тазовых болей при эндометриозе не ясны. Однако, установление связи между локализацией болей и эндометриозными поражениями подтверждает участие местных факторов (простагландины, зоны ишемии) в формировании болевого синдрома. Обращает внимание, что меньшая манифестация клинических проявлений заболевания сочеталась во второй группе с прогрессирующим агрессивным течением эндометриоза. Очаги эндометриоза были представлены кистозными формами с деструкцией окружающей ткани. Последнее приводило к тому, что эти больные подвергались хирургическим вмешательствам в два раза чаще, чем пациентки первой группы: операции в анамнезе имелись у 59,4% пациенток второй группы и 28,9% – первой. У 15,6% пациенток второй группы оперативные вмешательства производились неоднократно.

В качестве одного из основных клинических параметров разделения больных эндометриозом на клинические группы целесообразно использовать показатели лейкоцитарной формулы, в частности, характеристики пула лимфоидных клеток. Известно, что развитие стресс-реакции и формирование долговременной адаптации коррелируют с соотношени-

ем иммунокомпетентных клеток периферической крови, особенно с относительным числом лимфоцитов [Гаркави Л.Х. и соавт., 1990]. Соотношение иммунных клеток (Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, нулевых клеток, Т-хелперов и Т-супрессоров) при этом не изменяется, что свидетельствует о выбросе в кровотоки повышенного количества лимфоцитов [Лебедев К.А., Понякина И.Д., 1990]. Установлено, что в процессе адаптации процент лимфоцитов в периферической крови повышается, сегментоядерных клеток – снижается [Гаркави Л.Х. и соавт., 1990]. Развитие острого или хронического стресса приводит к снижению лимфоцитов вплоть до лимфопении. Данные анализа гематологических и эндокринных характеристик больных первой и второй групп представлены в таблице 9 и 10.

Таблица 9

Лейкоцитарная формула больных эндометриозом в зависимости от выраженности адаптационного процесса

Наименование показателя	Уровни адаптации у больных эндометриозом				Здоровые женщины, n=41	
	устойчивая, n=155		недостаточная, n=149		%	абс.
	%	абс.	%	абс.		
Лейкоциты	100,0	6,16 ±1,22	100,0	5,28 ±1,27* P _к <0,05	100,0	6,30±1,13
Лимфоциты	35,50 ±6,06 P _к <0,05	2,11 ±0,58 P _к <0,05	26,2 ±7,6* P _к <0,05	1,32 ±0,32* P _к <0,05	29,37 ±6,7	1,85 ±0,46
Сегментоядерные нейтрофилы	56,2 ±7,0 P _к <0,05	3,46 ±0,79	63,5 ±8,9* P _к <0,05	3,42 ±1,16	59,8 ±7,6	3,30 ±0,96
ЛСК	0,67±0,19 (P _к <0,05)		0,43±0,19*		0,51±0,20	
Моноциты	5,70 ±3,25	0,35 ±0,21	5,49 ±3,36	0,28 ±0,18 P _к <0,05	6,32 ±2,22	0,38 ±0,13
Эозинофилы	3,90 ±2,03	0,22 ±0,43	2,20 ±2,00	0,12 ±0,12 P _к <0,05	2,80 ±2,14	0,17 ±0,11
Палочкоядерные лейкоциты	4,00 ±1,00	0,21 ±0,65	2,40 ±0,83	0,12 ±0,08	1,47 ±1,03	0,09 ±0,07

P_к – достоверность различий в сравнении со здоровыми;

* – достоверность различий в сравнении с недостаточной адаптацией.

Примечание. Абсолютные величины даны в $\times 10^9/\text{л}$.

Как следует из представленных данных, у больных второй клинической группы было уменьшено общее количество лейкоцитов и абсолютное число лимфоцитов в сравнении со здоровыми женщинами и больными эндометриозом первой клинической группы. У больных первой группы общее число лейкоцитов не отличалось от нормы. Наиболее характерными были изменения относительного и абсолютного числа лимфоцитов, которые были значительно повышены у пациенток первой клинической группы. Лимфоидно-сегментоядерный коэффициент (ЛСК), или коэффициент ЕРО, который рассчитывался как отношение: лимфоциты к сегментоядерным нейтрофилам, у больных первой группы был достоверно выше нормы – $0,67 \pm 0,19$, у больных второй группы – ниже. Абсолютное число лимфоидных клеток составило $(2,11 \pm 0,58) \times 10^9/\text{л}$ в группе устойчивой адаптации, $(1,32 \pm 0,32) \times 10^9/\text{л}$ – в недостаточной ($P_{\alpha} < 0,05$), и было наиболее информативным показателем в оценке уровня адаптационного процесса. Повышение процентного содержания лимфоцитов рассценивается как чрезвычайно полезное для организма явление, так как показана четкая корреляция между относительным числом лимфоцитов в периферической крови и уровнем противоопухолевой резистентности организма, а также резистентности к повреждающему действию лучевой и химиотерапии, вызывающих стресс [Гаркави Л.Х. и соавт., 1990].

Состояние эндокринно-иммунно-электролитного баланса в зависимости от состояния адаптационного процесса представлено в табл. 10.

Как следует из представленных данных, у больных первой группы было достоверно повышено количество ЦИК и МСМ, снижено число иммуноглобулинов всех классов, что можно рассматривать как признаки напряжения иммунитета. При 2-й фазе эндометриозного процесса степень антигенного раздражения, по-видимому, ослабевает.

У больных первой группы были повышены уровни пролактина, кортизола и T_3 . Если кортизол называют одним из основных гормонов стресса, то тиреоидные гормоны оказывают антистрессорное действие. Среди возможных механизмов антистрессорного эффекта тиреоидных гормонов называют их влияние на функциональное состояние коры надпочечников, а также способность предупреждать стрессорную интенсификацию протеолиза, тем самым способствуя адекватному поступлению в клетки сердца ионов кальция. В эксперименте доказано, что одной из частых причин возрастания концентрации тиреоидных гормонов является состояние хронического эмоционального стресса. Типичным маркером первой клинической группы может рассматриваться уровень эстрадиола, повышенный у этих больных в обе фазы менструального цикла, что может отражать пролиферативный характер происходящих процессов. Уровень прогестерона у этих больных в обе фазы цикла не отличался от нормы, а у женщин второй группы достоверно превышал уро-

вень здоровых в первую фазу менструального цикла. Прогестероно-эстрадиоловый коэффициент (ПЭК) у женщин второй группы в первой фазе менструального цикла в 7 раз превышал таковой в сравнении с больными первой группы и здоровыми. Во второй фазе менструального цикла ПЭК больных обеих групп не отличался, но у всех больных был вдвое ниже уровня здоровых женщин.

Таблица 10

Эндокринный и иммунный статус больных эндометриозом

Наименование показателя	Здоровые женщины, n=23	Больные эндометриозом	
		1 группа, n=36	2 группа, n=21
Пролактин, мМЕ/л	14,66±7,40	23,64±17,00●	20,27±14,32
Кортизол, нмоль/л	435,4±126,4	590,9±255,2●	643,5±395,4●
ФСГ, мМЕ/л	11,12±14,06	8,40±10,24	4,03±1,24
ЛГ, мМЕ/л	6,87±8,31	5,08±5,05	2,53±0,55
Эстрадиол, нмоль/л			
1 фаза цикла	0,49±0,17	0,82±0,43●	0,50±0,36*
2 фаза цикла	0,39±0,16	0,70±0,38●	0,76±0,53●
Прогестерон, нмоль/л			
1 фаза цикла	3,20±1,28	6,10±6,63	25,63±23,4*
2 фаза цикла	20,44±13,85	14,60±18,04	14,72±13,40
ПЭК: 1 фаза цикла	6,53	7,44	51,26●●
2 фаза цикла	52,4	20,86●	19,37●
Тестостерон, нмоль/л	2,84±1,36	3,57±1,70	4,81±7,71
МСМ, у.е.	1,96±0,65	2,46±0,39●	1,96±0,56*
Общий белок, г/л	72,8±4,8	80,7±5,7	74,76±6,02
IgA, г/л	1,78±0,61	0,83±0,38●	0,65±0,23●
IgM, г/л	1,38±0,61	0,60±0,32●	0,55±0,20●
IgG, г/л	13,2±4,14	10,6±3,53	10,51±2,46●
Глюкоза, нмоль/л	4,82±0,47	4,22±0,43●	3,12±0,51●●

● - различия достоверны в сравнении со здоровыми

* - различия между группами больных достоверны

Результаты исследования функционального состояния вегетативной нервной системы методом вариационной пульсометрии показали, что у женщин второй группы частота сердечных сокращений (79,1±13,6 ударов в минуту) превышала таковую у пациенток первой группы (70,9±8,7) и у здоровых женщин (69,1±9,5 ударов). Показатели адекватности процессов регуляции, индекса напряжения и вегетативной регуляции у женщин второй клинической группы значительно превышали таковые первой группы. Указанные параметры свидетельствуют о нарастании активности симпатической нервной системы у женщин второй группы в сравне-

нии с первой, что является подтверждением дальнейшего ослабления стресс-лимитирующих систем в условиях продолжающегося стресса.

Отдаленные результаты прослежены на протяжении 3 лет на основании анкетирования больных и случаев повторных госпитализаций в стационар. Хирургическому лечению подверглись 70,0% больных с недостаточным уровнем адаптации и 13,6% – устойчивым. Частота рецидивов заболевания после хирургического лечения при недостаточной адаптации достигала 33,3%, что почти втрое превышало аналогичный показатель при устойчивой адаптации (13,6%). Таким образом, отдаленные результаты свидетельствуют о преобладании деструктивных процессов у женщин второй клинической группы и неблагоприятном течении эндометриоза у этих больных. С другой стороны, переход больной из первой во вторую клиническую группу можно рассматривать как признак возможной неэффективности гормональной терапии и необходимости изменения тактики на оперативную. Признаком обострения процесса являлось снижение абсолютного числа лимфоцитов.

До настоящего времени классификация эндометриоза основывалась на локализации и размерах патологических очагов. Однако, многими авторами показано, что нет корреляции между размерами очага и клиническим течением заболевания (выраженностью болевого синдрома, кровотечения, бесплодия). Так называемые малые формы эндометриоза, выявляемые только при лапароскопии, не превышающие размеры 0,5 см, не сопровождающиеся анатомическими изменениями гениталий и нарушением процессов овуляции, могут однако, приводить к бесплодию и болевому синдрому высокой интенсивности. На несовершенство существующих классификаций указывали многие исследователи эндометриоза.

R.S.Schenken (1994) полагает, что существующая классификация наружного эндометриоза несовершенна и не применима к оценке риска развития бесплодия. A.Kaupilla (1993), I.Brosens (1996), M.B.Wingfield и соавт. (2000), указывали на необходимость предварительного клинко-патогенетического типирования эндометриоза для установления оптимальной схемы лечения, однако не определили путей выделения вариантов течения заболевания. Это требует проведения новых комплексных исследований. Широкое внедрение в гинекологическую практику лапароскопии показало, что нет абсолютной связи между распространенностью эндометриоза и его клиническими проявлениями, возможно наличие выраженного болевого синдрома, нарушений менструальной функции даже при “слабом” (mild) эндометриозе [Баскаков В.П., 1990; Дамиров М.М. и соавт., 1994; Brosens I.A., 1998; Thomas E.J., 1999]. В то же время В.П.Баскаков (1990) указывает, что боли могут отсутствовать как при малых формах эндометриоза, когда единственным проявлением заболевания является бесплодие, так и при распространенном эндометриозе, когда на

первое место выступают дискинезия кишечника и/или дизурические явления. Многие авторы не обнаружили также отчетливой связи между стадией эндометриоза и бесплодием [Пшеничникова Т.Я., 1991; Haney A.F., 1993; Pierre F., Lansac J., 1992].

С точки зрения указанных представлений о стадийности адаптационного процесса при эндометриозе представляются в новом свете и имеющиеся в литературе попытки создания новых классификаций заболевания, основанных на особенностях клинического течения его. Так, профессор J. Wheeler (Центр репродуктивной медицины и хирургии, Хьюстон, Техас, США) (1990), считает, что есть “благополучный эндометриоз” (“Good endometriosis”), характеризующийся отсутствием жалоб со стороны пациенток и хорошо поддающийся любой терапии или вообще не требующий лечения, и “неблагоприятный эндометриоз” (“Bad endometriosis”). А.Н.Стрижаков, А.И.Давыдов (1995) предлагают выделять группы больных с “классическим” и “бессимптомным” течением эндометриоза. В группу “бессимптомного” течения заболевания относил случаи, когда пациентки при первичном обращении не предъявляли жалоб. При “классическом” течении эндометриоза показатели сосудистой сопротивляемости достоверно выше, чем при “бессимптомном” процессе. Концентрация ПГF2 α в патологических имплантатах не отличалась от нормативных параметров. В группе больных с “классическим” течением эндометриоза уровень ПГ достоверно превышал соответствующие показатели, полученные при обследовании больных “бессимптомным” эндометриозом. “Классическое” течение авторы клинически классифицировали как тяжелую форму заболевания. Уязвимым звеном данного подхода к классификации эндометриоза является то, что к “бессимптомному” течению процесса относили как бессимптомные поверхностные имплантаты, выявляемые при хирургической стерилизации, которые, по мнению самих авторов, возможно, способны подвергаться самопроизвольному регрессу, так и эндометриодные кисты диаметром более 50 мм. На наш взгляд, больные с бессимптомным течением эндометриоза неоднородны. Среди них выделяются женщины с наличием поверхностных клинически бессимптомных имплантатов – собственно эндометриоз - физиологическое явление, временно существующие и случайно обнаруженные имплантаты, которые могут отторгнуться при очередной менструации. Бессимптомно может протекать и стадия недостаточной адаптации, сопровождающаяся разрушением тканей при “немом” течении процесса (чаще всего проявляющаяся эндометриодными кистами яичников). Отсутствие в этой группе повышенного уровня простагландинов [Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., 1995] подтверждает тезис о нарушении у них процессов адаптации – не срабатывают местные стресс-лимитирующие системы.

Таким образом, в клинической практике, на наш взгляд, целесообразно выделять два термина и два уровня развития процесса. Термин “эндометриоз” отражает только наличие эндометриoidных имплантантов в эктопических участках, которые на начальных этапах, если еще не сопровождаются инвазивным врастанием в окружающие ткани, могут самопроизвольно регрессировать, о чем имеются указания в литературе [Давыдов А.И., Стрижаков А.Н., 1997; Koong M.K. и соавт., 1998; Koninckx P.R., 1998]. При наличии инвазии в окружающие ткани либо разрушение последних патогенетически обосновано использование термина “эндометриoidная болезнь”, что более полно отражает состояние вовлечения в процесс многих функциональных систем организма. Эндометриoidная болезнь может протекать при устойчивой адаптации и недостаточной адаптации, что во многом определяет клиническую картину болезни. У больных первой клинической группы (уровень устойчивой адаптации) превалируют пролиферативные процессы, без разрушения тканей. Защитный эффект адаптации проявляется в стабилизации процесса и отсутствии выраженного разрушения тканей. Маркером напряжения адаптации является высокое абсолютное содержание лимфоцитов в периферической крови – $(2,11 \pm 0,58) \times 10^9/\text{л}$, и высокий лимфоидно-сегментоядерный коэффициент – 0,50-0,86. Характерны также абсолютный и относительный лимфоцитоз, повышение уровня эстрадиола в обе фазы менструального цикла, кортизола, пролактина, кальция и ЦИК.

У больных второй клинической группы (недостаточность адаптации) отмечается прогрессирующее агрессивное течение заболевания, разрушение окружающих тканей – деструктивные формы. Морфологически это проявляется формированием эндометриoidных кист – чаще всего яичников, однако кистозные формы эндометриоза могут наблюдаться и при других локализациях процесса – в матке, маточных трубах, в легких, почках и стенке кишки. В.П.Баскаков (1990) указывает на наличие деструкции окружающих тканей в зонах активного эндометриоза как неотъемлемой особенности процесса. С позиций фазности течения процесса это срыв адаптации, когда последняя оказывается несостоятельной. Сигнальным признаком недостаточности адаптации является снижение числа лимфоцитов до $(1,32 \pm 0,32) \times 10^9/\text{л}$, уменьшение коэффициента ЕРО – 0,24-0,51. Лабораторными маркерами являются: снижение общего числа лейкоцитов и лимфоцитов, коэффициента ЕРО, уровня иммуноглобулинов и глюкозы, повышение концентрации прогестерона и прогестерон-эстрадиолового коэффициента в фолликулиновую фазу менструального цикла, учащение пульса.

Заболевание может протекать изначально на одном из этих уровней, либо переходить с одного на другой. Большую длительность заболевания у больных второй группы можно рассматривать как доказатель-

ство того, что с течением времени процесс имеет тенденцию к срыву адаптации. Больным первой группы показана тренировка адаптации. Хороший клинический эффект дает адаптация к гипоксии. Применение иммуностимуляторов в стабильной стадии, повышая неспецифическую резистентность организма, может способствовать переходу процесса в деструктивную форму. Показана иммунокорректирующая терапия главным образом иммуносупрессивного действия (в том числе гормонотерапия). С целью поддержания адаптационных процессов показана терапия, стабилизирующая стресс-лимитирующие системы – увеличение активности антиоксидантных систем, повышение резистентности органов и тканей к индукторам ПОЛ, активация биосинтеза простагландинов. Последние оказывают цитопротекторное действие, а при эндометриозе, по данным О.А. Пересада (1999), нарушена устойчивость клеточных мембран. Применение ингибиторов простагландинов приносит ослабление болей, но, с точки зрения адаптационной медицины, ослабляет мощность локальных стресс-лимитирующих систем и может способствовать прогрессированию процесса. При деструктивном течении заболевания, по-видимому, не развивается специфический иммунитет и аутоиммунные процессы, вероятно, за счет того, что факторы естественной иммунологической резистентности (фагоцитоз, нейтрофилы) доминируют над развитием специфического иммунного ответа, особенно клеточного. При деструктивной форме гормонотерапия может быть мало результативна, большее внимание следует уделять иммунокоррекции. Предупредить или ограничить стрессорные повреждения можно с помощью: ГОМК или β -эндорфина, блокады индералом адренорецепторов сердца, через которые реализуется эффект катехоламинов, блокады липидной триады ингибиторами ПОЛ, ингибирования лизосомных ферментов и блокады вхождения кальция в клетки [Меерсон Ф.З., 1993].

С позиций вышеизложенного, концепция лечения больных эндометриозом должна исходить из нормализации местного кровообращения и электролитного баланса, улучшения энергообеспечения и повышения тренированности (адаптации) к стрессовым воздействиям.

Проведенные системные исследования показывают, что эндометриоз – это болезнь всего организма, а не органа-хозяина эндометриоидных гетеротопий. В процесс вовлекаются не только половые органы, но многие системы организма (нервно-психическая, эндокринная, страдает метаболизм и кровоснабжение тканей). Термин “генитальный эндометриоз” ограничивает взгляд на болезнь, не отражает всей полноты происходящих в организме изменений и динамичность состояния. Патогенетически целесообразнее использовать название “эндометриоидная болезнь”. *Эндометриоидная болезнь – это процесс адаптации организма женщины к стресс-реакции, проявляющийся образованием патологических формиро-*

ваний в виде участков, сохраняющих структуру эутопического эндометрия, и приводящий к нарушению функционирования многих органов и систем, развитию психосоматического варианта дезадаптации. Преимущественной причиной стресс-реакции у больных эндометриозом является эмоциональный стресс. Причинами патологического усиления стресс-реакции могут быть: 1) повышенная экспрессия стрессорных факторов жизни; 2) повышенная восприимчивость больных к воздействию стрессоров (неадекватная реакция на стресс) вследствие врожденных особенностей организма либо приобретенной несостоятельности или срыва стресс-лимитирующих систем. Адаптация к стрессу протекает стадийно. В клинической практике у больных эндометриозом целесообразно выделять две стадии адаптационного процесса: стадия устойчивой адаптации и стадия недостаточной адаптации. Заболевания может изначально протекать в любой из этих стадий, либо переходить из одной стадии в другую.

Таким образом, возникновение и хроническое течение эндометриозной болезни сопряжено с напряжением неспецифической защитно-адаптационной реакции и протекает на фоне изменения психологического статуса больных, напряжения вегетативной нервной системы, усиления мощности гипофизарно-яичниковой и надпочечниковой оси, дисбаланса иммунной системы, нарушения гормоно-электролитного гомеостаза.

Для больных эндометриозом характерно наличие стресс-реакции, которая запускает адаптационный процесс. Повреждающее воздействие оказывают как проявления стресса, так и чрезмерное усиление адаптивных эффектов, что и определяет особенности клинической и морфологической картины. В течении эндометриоза нами выделена стадия устойчивой адаптации и стадия недостаточной адаптации (дезадаптации). Заболевания может изначально протекать в любой из этих стадий либо переходить из одной в другую. Высокая частота оперативных вмешательств при недостаточности адаптации свидетельствует о преобладании на этой стадии деструктивных процессов. Для стадии недостаточности адаптации характерно снижение лейкоцитов, абсолютного и относительного числа лимфоцитов и лимфоидно-сегментоядерного коэффициента, а также уровня иммуноглобулинов, ЦИК и глюкозы, повышение концентрации прогестерона и прогестероно-эстрадиолового коэффициента в фолликулиновую фазу менструального цикла, что может быть использовано в диагностических целях.

Взгляд на эндометриоз с позиции адаптационного заболевания открывает новые горизонты в вопросах профилактики и лечения заболевания с позиций естественной профилактики стрессорных повреждений.

Глава 6

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

Проблема лечения эндометриоза относится к одной из наиболее сложных в современной гинекологии. Эффективность лечения клинических проявлений заболевания, включая бесплодие, остается относительно невысокой, колеблясь по данным разных авторов в пределах 30 - 60% [Пшеничникова Т.Я., 1991; Адамян Л.В., 1992; Стрижаков А.Н., 1994]. Кроме того, после проведенного лечения во многих наблюдениях отмечаются рецидивы, что указывает на наличие какого-то постоянно действующего фактора, способствующего персистентному развитию гетеротопий. Привлекает особое внимание и вызывает постоянные дискуссии поиск и относительная ценность хирургического и медикаментозного методов лечения, рационального сочетания их. Если одни авторы отдают предпочтение хирургическому лечению эндометриоза, прежде всего оперативной лапароскопии, то другие подчеркивают примат медикаментозной гормональной терапии, а некоторые при этом даже отрицают необходимость каких бы то ни было хирургических вмешательств, особенно при малых формах эндометриоза. Практика показывает, что даже повторная эндокоагуляция очагов эндометриоза, сочетающаяся с полугодовым курсом приема а-ГнРГ, не исключает рецидивирования заболевания, которое по истечении года после эндоскопического лечения может достигать до 80% [Драмлян А.Ф., 1996]. По мнению А.Н.Стрижакова, А.Ф.Драмлян (1996), которое мы разделяем, следует учитывать, что механическая деструкция очагов эндометриоза не устраняет причин заболевания, а значит, не может исключить повторного возникновения его очагов.

Отсутствие надежных средств борьбы с заболеванием диктует необходимость поиска новых средств лечения этих больных. Решающим фактором при эндометриозе является не наличие самих гетеротопий, которые, как показывают исследования, в определенных условиях могут подвергаться самостоятельному регрессу [Koninckx P.R., 1997], а то состояние функциональных систем и механизмов адаптации, которое делает возможным приживание и функционирование эктопий. Исходя из полученных данных о патогенезе эндометриоза, наряду с использованием веществ, вызывающих инволюцию эндометриоидных очагов, нами разработан комплексный метод лечения, направленный на предотвращение приживания и развития гетеротопий, ликвидацию последствий повреждающих воздействий как стресс-реакции, так и чрезмерных адаптивных эффектов стресса.

Коррекция нарушений адаптационных механизмов и проявлений стресс-реакции

Исходя из того, что эндометриозная болезнь - это заболевание всего организма, а не отдельных органов или тканей, которые им поражены, терапия этих больных наряду с ликвидацией или подавлением функциональной активности очагов эндометриоза, должна предусматривать мероприятия, направленные на устранение стрессорных воздействий, нормализацию многочисленных звеньев защитно-адаптационной реакции организма: коррекцию нарушений иммунного и психоневрологического статуса, улучшение кровообращения и энергообеспечения тканей, повышение уровня адаптации.

Лечению предшествовало знакомство больной с сущностью эндометриозной болезни, особенностями течения ее, причинами обострения, влиянием на функции полового аппарата и другие системы организма. Уточнялся возраст женщины, семейное положение, отношение к беременности. Устанавливалось состояние адаптационного процесса, изучался аллергоанамнез. Больные обследовались на наличие инфекции, передающейся половым путем. Последняя, нередко сопутствуя генитальному эндометриозу [Лесков В.П., 1998; Супрун Л.Я., 1998], способствует быстрому истощению адаптационных механизмов и переводу устойчивой адаптации в недостаточную. Поэтому комплексному лечению эндометриоза предшествовало обследование на инфекции, передающиеся половым путем (хламидии, микоплазмы, герпес, цитомегаловирус). При обнаружении возбудителя проводилась этиологическая антибактериальная терапия.

Для этих больных характерна высокая степень предрасположенности к развитию тревожных состояний, низкая социальная адаптация. Уменьшению выраженности стресс-реакции способствует изменение восприятия стрессорных воздействий, снижение тревожности. Включение в комплексную терапию эндометриоза *седативных* средств патогенетически оправдано. Малые транквилизаторы, оказывая успокаивающее действие на центральную нервную систему, уменьшая напряженность, тревогу и страх, снижая возбудимость лимбической системы и гипоталамуса, повышают эффективность гормонального лечения. Курсами по 10 дней, начиная за 5-7 дней до очередной менструации, назначали один из следующих препаратов: рудотель, ксанакс, новопассит, настойки пустырника, пиона, валерианы и др. Курс приема их повторяли 2-3 раза в год. Из немедикаментозных средств может использоваться нормобарическая гипокситерапия, воротник по Щербаку с бромом, адекватная психотерапия.

Адаптогены (экстракт элеутерококка или родиолы розовой, настойка лимонника китайского) с целью повышения физической и умственной работоспособности, уменьшения чувства усталости, ослабления явлений

неврастении назначали по 20-25 капель 2 раза в день перед едой днем в течение месяца. Хороший эффект дает сочетанный прием адаптогенов и седативных фитопрепаратов: утром и днем – адаптогены, днем и вечером – седативные.

С целью иммунокоррекции применяли *аутосыыворотку*, *аутоЦИК*, которые изготавливали из крови больных, взятой в период с 6 по 18 день менструального цикла, вводили внутривенно ежедневно на протяжении 10-15 дней в нарастающей дозировке, начиная с 0,1 мл до 0,5-1,0 мл в день. Применение аутосыыворотки приводит практически к полной нормализации иммунного статуса больных. Особенно хороший эффект дает она у молодых женщин, страдающих бесплодием, так как в большинстве случаев последнее при эндометриозе имеет иммунное происхождение. Аутосыыворотка оказывает также выраженное антиаллергическое действие, а лекарственная и пищевая аллергия нередки у этих больных.

Спленин вводили по 2 мл внутримышечно в течение 20 дней. Он способствует улучшению азотистого обмена, нормализует функцию печени и коры надпочечников, а также факторы клеточного и гуморального иммунитета, снижает уровень гистамина в крови. То есть, применение его для лечения больных эндометриозом глубоко обосновано. Назначение следует считать обязательным при любых формах заболевания. Такие иммуностимуляторы как тималин и тактивин, а также грязи, УВЧ и другие тепловые процедуры, плазмол, алоэ при эндометриозе противопоказаны. Их применение способствует активации процесса.

Для повышения неспецифической резистентности организма магнитотрон МКМ2-1 индукцией 40 мТл помещали на область кожной проекции селезенки на 10 минут. Курс лечения состоял из 3 процедур, в результате которых грануло- и лимфоциты периферической крови возрастали на 32-36%.

С целью *снятия спазма артериол* и улучшения кровообращения использовали никотиновую кислоту, циннаризин, сермион, курантил, трентал и другие сосудистоактивные средства. Никотиновая кислота, наряду со способностью снимать спазмы сосудов и оказывать сосудорасширяющее действие, нормализует соотношение липопротеидов высокой и низкой плотности, является одним из регуляторов окислительно-восстановительных процессов, участвует в переносе фосфатов. Назначали по 0,02 г в день на протяжении 14 дней. Как известно, постоянное магнитное поле (МП) улучшает гемодинамику тканей, изменяет тонус кровеносных сосудов, воздействует на иммунологическую реактивность организма, оказывает противовоспалительное, болеутоляющее действие. Использовали вагинальные магнитотроны: курс лечения состоял из 10-12 процедур, который повторяли 2-3 раза в год [Супрун Л.Я., 1993].

Известно, что *антагонисты кальция* нормализуют проницаемость

тканевых барьеров, восстанавливая нормальный баланс внутриклеточного содержания ионов, снимают спазм микрососудов; обладая вегетотропным эффектом, могут способствовать ослаблению симпатикотонии. АК оказывают выраженное вазодилатирующее действие с преимущественным влиянием на артериальное русло. Свойствами антагониста кальция обладают препараты магния. Установлено, что соли магния замедляют развитие сосудистой патологии [Меерсон Ф.З., 1993]. Нами использовано МагнеВ6 как антистрессорное, спазмолитическое, обезболивающее средство. Режим приема – по 1 таблетке 2-3 раза в день 10 дней.

Одним из проявлений стресс-реакции является усиление энергозатрат организма, ведущее к энергетическому дефициту в тканях, нарушению баланса окисленных и восстановленных метаболитов, усилению потребности в кислороде. Свойствами нормализовать энергетический обмен обладают *антигипоксанты*, регуляторы обмена креатинфосфата. В литературе имеются сведения, что такими свойствами обладает пирацетам [Сачек М.Г. и соавт., 1998], который назначали внутрь по 2 капсулы 3 раза в день 10-20 дней, и бемитил. Последний принимают по 1 таблетке (0,25г) 2 раза в день 3 дня, с повтором приема после трехдневного перерыва.

Существенную роль в истощении стресс-лимитирующих систем и развитии стрессорных повреждений может играть активация ПОЛ. *Антиоксидантные* препараты – β-каротин, α-токоферола ацетат, аевит – обеспечивают снижение активности ПОЛ, стабилизируют клеточные мембраны и снижают транспорт ионов кальция в клетки, β-каротин снижает липопротеиды низкой плотности. Назначали β-каротин 3 раза в день до еды 14 дней в лютеиновую фазу менструального цикла, аевит ежедневно по 1 капсуле в те же сроки.

При сочетании эндометриоза с *воспалительными процессами* гениталий применяли унитиол (5 мл 5% раствора внутримышечно №5), микроклизмы с 1% раствором натрия тиосульфата – №10, димексид в виде 30% раствора в тампонах во влагалище, циклоферон (5 инъекций по 0,25 г через день).

При повышенном уровне пролактина использовали *бромкриптин* по 2,5 мг 4-6 месяцев. С целью ингибирования лизосомных ферментов внутривенно вводили поливалентный ингибитор протеаз – овомин.

При сочетании эндометриоза с гинекологической патологией, подлежащей хирургическому лечению (миома матки больших размеров, рецидивирующая гиперплазия эндометрия), наличии эндометриоидных кист яичников выполнялось хирургическое лечение. После операции всем больным назначались реабилитационные мероприятия.

Схема лечения избиралась в соответствии с конкретным вариантом течения заболевания.

Последовательность лечения была следующей: воздействие ПМП на область селезенки на протяжении 3 дней, препараты, улучшающие кровообращение и энергообеспечение тканей, спленин или аутоЦИК, седативные средства. Через 3-4 дня присоединяли препараты магния, антиоксиданты, витамины группы В. Интервальная гипокситерапия или внутривенное лазерное облучение крови гелий-неоновым лазером (ВЛОК) выбирали в зависимости от уровня адаптации больных: при устойчивой адаптации применяли ИГТ, при недостаточной – ВЛОК. При использовании ИГТ необходимости в медикаментозных седативных средствах не было. Антагонисты кальция вводили в момент кровотечения, в лютеиновой фазе менструального цикла обкалывали очаги эндометриоза прогестероном. При наличии клинической симптоматики гиперпролактинемии назначали бромэргон. После окончания стационарного курса лечение продолжалось в амбулаторных условиях. Назначали адаптогены, седативные средства, витамины А, С, Е, В₁, В₆, которые рекомендовали повторять 2-3 раза в год во время менструаций. Вопрос гормонального лечения решался индивидуально. Как правило, в стационаре гормональное лечение не проводилось, за исключением местного введения прогестерона.

Патогенетические методы терапии использованы у 226 больных эндометриозной болезнью различной локализации и уровня адаптационного процесса. Положительный эффект лечения достигнут у 95,4% больных, продолжительность ремиссии превышала 1,5 года. Частота рецидивов эндометриоза после комплексного консервативного лечения составила 4,7%, что было на 58% ниже, чем после тотального удаления яичников (7,46%), и в несколько раз ниже, чем после гистерэктомии (32,9%). Эффективность лечения бесплодия составила 47,8%. Полученные результаты подтверждают эффективность консервативного лечения, предусматривающего повышение адаптационных свойств организма, улучшение микроциркуляции и энергообеспечения, нормализацию иммунного и психоневрологического статуса. В сравнении с хирургическим и использованием традиционных методов лечения, предлагаемые методики не приводят к потере естественных функций женского организма.

Интервальная нормобарическая гипокситерапия

Известно, что интервальная гипокситерапия (ИГТ) способствует активации собственных защитных сил организма, оказывает иммуномодулирующее и противоаллергическое действие, стабилизирует клеточные мембраны, оказывает выраженный седативный эффект, оптимизирует социально-психическую адаптацию пациентов. Под воздействием ИГТ снижается содержание ЦИК и развивается адаптация к стрессовым воздействиям. Так, адаптация к периодической гипоксии успешно используется для лечения аллергических и нервных заболеваний, ишемической

болезни сердца, неишемических аритмий, гипертонической и язвенной болезни, бронхиальной астмы, при переутомлении организма, в условиях длительных экстремальных воздействий как антистрессорный общеукрепляющий фактор [Караш Ю.М., Стрелков Р.Б., Чижов А.Я., 1988]. В лечении большого эндометриозом ИГТ ранее не применялась.

Интервальная гипоксическая тренировка применена нами у 67 больных. Внутренним эндометриозом страдала 21 пациентка, множественным – 33, шейки матки – 6, яичников – 7 женщин. В репродуктивном возрасте были 43 женщины, пременопаузальном – 24. Длительность заболевания у 41 больной была в пределах 1-5 лет, у 17 – 5-10 лет, у 9 – свыше 10 лет. У 10 пациенток основными жалобами были нарушения менструальной функции в виде длительных и обильных менометроррагий. Сильными болями, требующими применения обезболивающих средств, страдали 23 пациентки, у 34 было сочетание болевого синдрома и маточных кровотечений. При поступлении в клинику все больные жаловались на повышенную возбудимость, раздражительность, выраженную утомляемость, плохой сон, слабость. У 13 женщин имелась лекарственная или пищевая аллергия, у 8 эндометриоз сочетался с миомой матки, у 11 – с хроническим спаечным процессом в малом тазу.

У 28 женщин курс ИГТ был начат в фолликулиновую фазу менструального цикла, у 31 – в лютеиновую, у 8 лечение проводилось на фоне аменореи после перенесенной 1-1,5 года назад гистерэктомии.

Длительность наблюдения после лечения – от 8 месяцев до 3 лет.

Один сеанс ИГТ включал 6 циклов дыхания гипоксической газовой смесью с 5-минутными нормоксическими интервалами. Курс лечения состоял из 10-15 сеансов, которые проводились ежедневно. Получение нормобарической гипоксической газовой смеси с регулируемой концентрацией кислорода осуществлялось на мембранной газоразделительной установке волоконного типа фирмы “Био-Нова-204”. Во время сеанса ИГТ пульсоксиметром Б-002 (фирма “Бион”) контролировали насыщение артериализированной крови кислородом (SaO_2), частоту сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД). Гипоксический тест (вдыхание гипоксической смеси в течение 10 минут) с целью оценки переносимости гипоксии был проведен всем больным до начала ИГТ. Во время теста непрерывно регистрировалось SaO_2 , ЧСС, частота дыхания; до начала, на 4-й и 9-й минутах измерялось АД. Методика интервальной гипоксической тренировки состояла в следующем: в течение 5 минут больная вдыхала гипоксическую газовую смесь, содержащую 10-12% кислорода в азоте при нормальном атмосферном давлении. Затем следовал 5-минутный интервал, во время которого больные дышали атмосферным воздухом (содержание кислорода 20,9%).

Для контроля за эффективностью проводимой терапии использова-

лись клинические, гематологические, иммунологические, эндокринные и психологические методы исследования. Отдаленные результаты лечения изучали на основании анкетирования больных.

Полный курс лечения прошли 57 женщин. Пять пациенток из 67 прервали лечение после 5-7 сеансов. У одной из них гипоксическим тестом была выявлена непереносимость гипоксии. Четыре человека прекратили лечение в связи с появлением головных болей, ухудшением самочувствия после трех-пяти процедур. Четверо пациенток за период наблюдения прошли курс лечения повторно. Полное лабораторное обследование до и после лечения проведено 21 больной.

На параметрах красной крови у больных эндометриозом воздействие нормобарической гипокситерапии существенно не отражалось. Число тромбоцитов в процессе лечения нормализовалось. Отмечено повышение естественной резистентности организма, проявившееся в возрастании процентного содержания лимфоцитов и эозинофилов при некотором снижении сегментоядерных нейтрофилов.

Уровни тиреоидных, половых гормонов, тиреотропина, пролактина, кортизола и макроэлементов сыворотки крови определяли: перед началом курса, после 7-го сеанса ИГТ и после окончания гипокситерапии. Полученные данные представлены в таблице 11.

Таблица 11

Эндокринный статус больных эндометриозом в ходе ИГТ

Наименование показателя	Здоровые женщины	Больные эндометриозом		
		до лечения	в процессе лечения	после лечения
ПРЛ, мМЕ/л	484,0±281,1	527,8±206,1	536,1±253,7	489,6±198,8
ТТГ, мМЕ/л	0,69±0,54	0,37±0,30•	0,80±0,69	0,97±0,79*
T ₃ , нмоль/л	1,90±0,40	1,75±0,31	1,86±0,33	1,85±0,42
T ₄ , нмоль/л	111,8±23,5	105,7±15,9	117,7±39,1	127,1±36,6
Эстрадиол, нмоль/л	0,46±0,14	0,55±0,46	0,51±0,30	0,30±0,14*
Тестостерон, нмоль/л	3,69±2,15	5,28±2,91•	6,71±3,00*	4,85±1,42
Прогестерон, нмоль/л	9,32±4,08	5,00±6,52	7,00±12,02	12,13±11,24*

• - различия достоверны в сравнении со здоровыми;

* - различия достоверны в сравнении с данными до начала курса лечения

Как следует из представленных данных, в ходе адаптации к гипоксии содержание эстрадиола достоверно уменьшалось, а прогестерона увеличивалось. Уровень тестостерона, повышенный перед курсом ИГТ, еще больше повышался к 7-му сеансу и уменьшался до нормальных цифр

после окончания лечения. Содержание тиреотропного гормона достоверно возрастало в процессе лечения, гормоны щитовидной железы имели тенденцию к некоторому увеличению. Исследование макроэлементов сыворотки крови выявило достоверное возрастание уровня неорганических фосфатов и тенденцию к увеличению магния. Содержание кальция в сыворотке крови в процессе лечения не изменялось. После проведенного курса ИГТ нормализовались иммунологические параметры; снижалась эндогенная интоксикация организма по данным МСМ.

Систолическое АД имело в ходе лечения тенденцию к снижению, а диастолическое снижалось. Частота сердечных сокращений имела тенденцию к урежению после каждого сеанса гипокситерапии, а после окончания курса лечения была на 10 ударов в минуту меньше, чем перед ИГТ ($P < 0,05$). Насыщение артериализированной крови кислородом в ходе вдыхания гипоксической смеси не уменьшалось.

До начала лечения как личностная, так и ситуативная тревожность больных эндометриозом была чрезвычайно высокой. После курса гипокситерапии уровень личностной тревожности уменьшился на 19,4%, ситуативной – на 15,1%. Если до лечения пациентки оценивали свое самочувствие в $2,62 \pm 0,61$ балла, активность – $3,67 \pm 1,14$, настроение в $3,60 \pm 1,31$ баллов, то после курса лечения все параметры нормализовались. Результаты теста ММРІ выявили выраженную положительную динамику психоэмоционального состояния, проявляющуюся в уменьшении значений шкал 2(депрессии), 4(психопатии), 6(ригидности аффекта) и 7(фиксации тревоги). Все это свидетельствует об улучшении социально-психической адаптации этих больных. Отмечен выраженный седативный эффект и полное восстановление трудоспособности больных. Субъективно все пациентки, прошедшие курс ИГТ, были довольны проводимым лечением. Значительное улучшение самочувствия и состояния в результате ИГТ отмечали 54 женщины (94,7%), исчезновение чувства усталости, подавленности, тревожности, характерного для этих больных, появление бодрости и улучшение настроения подчеркивали 37 больных (64,9%), улучшение умственной и физической работоспособности – 34 (59,6%), уменьшение раздражительности – 39 (68,4%). Ослабление болей внизу живота после курса ИГТ отметили 49 больных (85,9%), головных болей – 17 (29,8%), уменьшение интенсивности кровотечений – 37 (64,9%).

У 46 больных, наряду с ИГТ, в комплекс лечения входили: витамины В₁ и В₆, воздействие на область таза постоянным магнитным полем, микролизмы с тиосульфатом натрия, пирацетам, аевит, магнеВ6. Гормональная терапия назначалась, как правило, после выписки из стационара.

Лечебный эффект ИГТ по субъективным ощущениям (чувство бодрости, улучшение настроения и общего самочувствия, повышение умственной и физической работоспособности) на протяжении 3 месяцев

ощущали 52 женщины (91,2%), 6 мес. – 32(57,9%), 9 мес. – 18 человек (33,3%), 12 женщин (21,0%) период последствий ИГТ оценивали в 12 месяцев.

Больные (4 человека), у которых наступило ухудшение состояния в процессе ИГТ, были в возрасте $32,0 \pm 1,4$ года. Все четверо страдали рецидивом эндометриоза яичников после хирургического лечения последнего. У двоих имелось сочетание эндометриоза с воспалительным процессом придатков матки. Преобладающим клиническим синдромом являлся болевой и геморрагический по типу метроррагий. По сравнению с группой больных, имевших положительный эффект гипоксической тренировки, у этих пациенток был достоверно повышен уровень кортизола – $680,46 \pm 70,01$ нмоль/л, а среднее число лейкоцитов периферической крови ($4,52 \pm 0,47 \times 10^9$ /л) было ниже уровня как здоровых женщин ($6,30 \pm 1,14 \times 10^9$ /л), так и больных эндометриозом ($6,56 \pm 1,43 \times 10^9$ /л). Остальные лабораторные показатели не отличались от таковых у женщин с положительным эффектом адаптации.

Проведенные нами исследования показали, что у больных эндометриозом в ходе адаптации к периодической гипоксии в периферической крови достоверно возрастает процентное содержание лимфоцитов (коэффициента ЕРО) и эозинофилов при стабильных цифрах моноцитов. То есть, у больных эндометриозом в ходе адаптации к периодической гипоксии развивается и стойко поддерживается состояние активации неспецифической адаптационной реакции. Повышение ЕРО отражает антистрессорный характер происходящих изменений, высокий уровень функционирования регуляторных и защитных систем, свойственный обычно молодому возрасту, влияние на провоспалительный потенциал организма и систему свертывания крови (антикоагуляционное действие), быстрое и значительное повышение неспецифической и, в том числе, противоопухолевой резистентности.

Доказано, что в процессе развития адаптационной реакции организм приобретает устойчивость к повреждающему действию не только того фактора, к которому сформирована адаптация, но и к ряду других (перекрестные защитные эффекты адаптации). Полагают, что защитный механизм адаптации к гипоксии обусловлен предупреждением активации ПОЛ и активизацией антиоксидантной системы, увеличением функции систем, ответственных за транспорт кислорода и преобразование энергии [Меерсон Ф.З., 1993]. Достоверное возрастание уровня неорганических фосфатов в крови может быть признаком улучшения энергообеспечения организма этих больных в процессе адаптации к гипоксии. Проникновение в клетку ионов кальция как универсальных мобилизаторов функций зависит и от концентрации Ca^{2+} во внеклеточной среде. Сохранение повышенного содержания кальция в сыворотке крови больных эндометриозом в ходе адаптации к гипоксии, согласно механизму

“гормон \Rightarrow увеличение Ca^{2+} \Rightarrow увеличение функции”, может отражать мобилизацию функции доминирующей в адаптации системы и участие через генетический аппарат в формировании функциональных, а затем и структурных основ адаптации [Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Я., 1988].

Снижение содержания в периферической крови эстрадиола наряду с возрастанием уровня прогестерона, как и повышение процентного содержания лимфоцитов, способно оказывать защитный антипролиферативный эффект, способствуя регрессу эндометриоидных гетеротопий. Активация функции щитовидной железы под воздействием адаптации к периодической гипоксии также укладывается в проявления активации неспецифической защитно-адаптационной реакции у этих больных.

Результаты психологических исследований подтверждают многолетние исследования Ф.З.Меерсона (1988-1994), показавшего, что у адаптированных к высотной гипоксии лиц менее выражена сама стресс-реакция. Адаптация к гипоксии в процессе ИГТ способствовала улучшению психологического статуса больных: нормализации сна, снижению раздражительности, утомляемости, исчезновению головных болей и слабости. Вероятно, повышение умственной и физической работоспособности, улучшение общего состояния организма являются следствием положительного действия гипоксической тренировки на систему дыхания, кровообращения и крови, экономизации кислородных режимов организма, улучшения тканевого дыхания, возможно, компенсации тканевой гипоксии миометрии.

Отдаленные результаты лечения подтвердили эффективность ИГТ в лечении больных эндометриозом. Защитный клинический эффект адаптации к периодической гипоксии, достигнутый у 94,1% больных, в 57,9% случаев продолжался более 6 месяцев, что позволяет сделать вывод о целесообразности применения ИГТ для лечения больных эндометриозом с периодичностью 1-2 раза в год. Отрицательные результаты, полученные у больных с эндометриоидными кистами яичников (5,9% больных), мы рассматривали как свидетельство отсутствия функционального резерва адаптации у больных с недостаточностью адаптации. Выполнение эхоскопии и анализа крови обязательны перед назначением гипокситерапии. Уровень лейкоцитов периферической крови ниже $5,0 \times 10^9/\text{л}$ и кистозные формы эндометриоза яичников (в настоящее время или в анамнезе) следует считать противопоказанием для гипокситерапии.

Адаптация к периодической гипоксии не оказывает отрицательно-го воздействия на состояние гемодинамики, гемограмму, гормональный статус больных эндометриозом. ИГТ позволяет добиться нормализации общего состояния и иммунного статуса, повышает физическую и умственную работоспособность, улучшает гематологические показатели, гормональный статус и психоневрологические характеристики пациенток, что

позволяет рекомендовать интервальную нормобарическую гипокситерапию для включения в комплексное лечение как эффективный метод терапии больных эндометриозом.

ИГТ вызывает формирование устойчивой адаптации, что является профилактикой дальнейшего прогрессирования эндометриоза.

Гемостаз антагонистами кальция при меноррагиях у больных эндометриозом матки

Наиболее частым симптомом при эндометриозе матки, зачастую угрожающим жизни больных, являются маточные кровотечения. Гемостаз их представляет трудную задачу. Стандартным методом лечения является применение больших доз половых гормонов. Назначаются эстроген-гестагенные препараты с высоким содержанием гормонов (нон-овлон), которые должны приниматься не менее 6 раз в день. При достижении эффекта дозу снижают постепенно, на 1 таблетку в день, то есть, для достижения средней суточной дозировки (1 таблетка) требуется 5-6 суток. Нередко кровотечение возобновляется при попытке снизить дозу гормонов, и последнюю вновь приходится увеличивать. После остановки кровотечения прием гормонов должен продолжаться еще не менее 21 дня, чтобы кровотечение не возобновилось. Медикаментозная нагрузка на организм, в первую очередь почечно-печеночную систему, при таком лечении значительная. Несмотря на применение ОК в течение месяца, кровотечение, как правило, повторяется при очередных менструациях, и тогда требуется повторение полного курса лечения, начиная с 6 и более таблеток в сутки. У ряда больных эти препараты не могут применяться или требуют отмены из-за большого числа побочных эффектов и противопоказаний, плохой переносимости гормонов. В 26-32% случаев гормонами кровотечение остановить не удается, и приходится прибегать к удалению матки, иногда в экстренном порядке. Применение сокращающих матку средств у больных эндометриозом не повышает результативности терапии, а введение хлористого кальция способно привести к усилению кровотечения. Ощутимого влияния на ситуацию не оказывают и препараты, повышающие коагуляционный потенциал крови, так как существенных повреждений последнего у больных эндометриозом не выявлено. Выскабливание матки останавливало кровотечение у 11,4% больных, у остальных кровотечение продолжалось, иногда с большей интенсивностью, так как зачастую выскабливание провоцировало активизацию процесса. В связи с этим одной из задач нашего исследования была разработка метода гемостаза при меноррагиях, обусловленных эндометриозом.

Известно, что кальций играет важную роль в сохранении тонуса миофибрилл и силы сокращения миоцитов. При ишемии и гипоксии ионы

кальция могут вызывать чрезмерное усиление метаболизма и повышение потребности в кислороде, приводящее к нарушению сократительной способности миоцитов, а порой к деструкции клеточных структур [Меерсон Ф.З., Пшениникова М.Я., 1988]. Нами установлено наличие очагового спазма артериол, расширение просвета части капилляров, посткапилляров и венул. В миоцитах миометрия и артериол обнаружено неравномерное, участками чрезмерное, распределение внутриклеточного кальция. Вышеизложенное послужило основанием для разработки метода гемостаза, основанного на нормализации межклеточно-цитоплазматического распределения кальция. Цитозольное содержание кальция относится к жизненно важным параметрам, жестко регулируемым организмом, и мало зависит от уровня кальция в сыворотке крови. Оно определяется функционированием кальциевых насосов клеточных мембран. Способностью нормализовать функции последних обладают антагонисты кальция (АК).

В настоящее время АК находят все более широкое применение в терапии, кардиологии и акушерстве и гинекологии как эффективные и безопасные препараты. Верапамил обладает свойствами периферического вазодиллятора, способностью активировать процессы окислительного фосфорилирования в сосудистых клетках и улучшать доставку кислорода в ткани, понижать потребность тканей в кислороде. Даже в очень низких концентрациях, верапамил может приводить к расслаблению гладкомышечных структур артериол периферической сосудистой системы. Менее выражено влияние верапамила на реологические свойства крови. АК оказывают вазопротекторное действие, включая уменьшение вазоконстрикции, увеличение выработки эндотелий-релаксирующего фактора, а также антиоксидантное действие. Блокаторы кальциевых каналов (верапамил, форион) способны селективно ингибировать пролиферацию эпителиальных клеток, уменьшать активность фибробластов, оказывать противовоспалительное действие. Лечебный эффект при их применении начинается спустя 1 час, максимум 2 часа, к 5 часу это действие заканчивается. Исходя из вышеизложенного, было логично думать, что АК, как вещества, блокирующие поступление ионов кальция в клетки, окажутся эффективными в лечении маточных кровотечений у больных эндометриозом.

Лечение проведено 34 больным, средний возраст которых составил $40,6 \pm 5,4$ лет. Продолжительность заболевания варьировала от 1 до 12 лет, в среднем $3,0 \pm 0,68$ лет. Основной жалобой у 24 женщин были обильные длительные менструации, сопровождавшиеся неоднократными выкабливаниями матки, постгеморрагическая анемия. У десяти пациенток менструации протекали умеренно, но длительно, и сопровождались "мажущими" выделениями из половых путей на протяжении 15-23 дней.

Анемия 1-3 степени была у 28 женщин. Из сопутствующих заболеваний у 13 была диагностирована миома матки небольших размеров (6-8 недель беременности). У 16 человек аденомиоз был диагностирован впервые, 18 ранее проводилось лечение с использованием гормональных методов (депо-провера, норколут, нон-овлон) с временным эффектом. У 11 человек лечение было прекращено из-за выраженных побочных эффектов гормонотерапии (длительные метроррагии, головные боли, увеличение веса и т.д.), у 7 больных гормонотерапия не дала эффекта.

Верапамил (изоптин) вводили в шейку матки под слизистую оболочку в области переднего свода влагалища непосредственно в момент кровотечения. Уже в течение первых 2-4 часов после введения 2 мл 0,25% раствора отмечалось значительное уменьшение интенсивности кровотечения. Инъекции повторяли через 12 часов до полной остановки кровотечения. У 23 больных гемостаз был достигнут двумя-тремя введениями препарата, одной больной произведено 5 инъекций. У 10 человек в амбулаторных условиях применялись таблетированные формы изоптина, которые назначались по 0,04г 2 раза в день. Длительность курса лечения во всех случаях не превышала 4 дней. Кровотечение прекратилось у 30 больных из 34 (88,3%). Курс лечения повторяли на протяжении 2-3 менструальных циклов. Гемостаза не удалось добиться у четырех пациенток, у которых было диагностировано сочетание эндометриоза матки и субмукозного узла, всем четверым была произведена гистерэктомия. Гистологическое исследование подтвердило сочетание эндометриоза матки I степени с субмукозными миоматозными узлами, явившимися главной причиной кровотечения. Из побочных эффектов у двух больных отмечено незначительное усиление болей внизу живота. После прекращения введения препарата боли исчезли. Влияния на артериальное давление не отмечено ни у одной больной. Побочных эффектов и осложнений применяемой терапии отмечено не было. Противопоказаниями для применения антагонистов кальция являются выраженная сердечная недостаточность и атриовентрикулярная блокада с редким ритмом.

С целью лабораторного контроля за состоянием гомеостаза у больных определяли уровень половых, гонадотропных и тиреоидных гормонов, макроэлементы сыворотки крови, ЦИК и МСМ. Значимых изменений в содержании гормонов и электролитов при введении антагонистов кальция не наблюдалось, за исключением кортизола. Нормализация уровня кортизола, отмеченная после прекращения кровотечения, по-видимому, обусловлена не непосредственным влиянием верапамила на выработку последнего, а устранением тревоги, чувства страха перед ожидаемым кровотечением и возможностью оперативного вмешательства. Характерная тенденция к повышению уровня фосфатов, вероятно, отража-

ет способность верапамила активировать процессы окислительного фосфорилирования, улучшать доставку кислорода в ткани.

Приводим клинические примеры применения антагонистов кальция.

Больная О., 43 лет, поступила в гинекологическое отделение 3 городской клинической больницы г. Витебска 7.12.93 г. с жалобами на обильное кровотечение из матки. Больной себя считает с 1990 года, когда после операции по поводу внематочной беременности менструации стали обильными и болезненными, сопровождались выраженной вторичной анемией. На основании данных ультразвукового исследования и гистероскопии в 1991 году выставлен диагноз эндометриоза матки. За три года неоднократно получала гемостаз норколотом, 17-оксипрогестерона капранотом, тестеонотом, нон-овлоном по общепринятым схемам. Назначались сокращающие матку средства, симптоматический гемостаз. В связи с неэффективностью всех применяемых методов 12 раз выполнялось выскабливание матки с гемостатической целью, последнее в июне 1993 г. Дважды производилось переливание крови.

Anamnesis vitae. Менструации с 11 лет, установились сразу, через 28, по 7 дней, регулярные, в течение последних 3 лет болезненные и очень обильные. Последние менструации 4.11.93, 6.12.93 г. Замужем, имела одну беременность, закончившуюся родами и 9 самопроизвольных выкидышей в сроки 9-11 недель. В 1982 году произведена резекция яичников по поводу синдрома склерокистозных яичников. В 1990 году произведено удаление правой маточной трубы по поводу внематочной беременности. Левая труба перевязана. Диагностирован массивный спаечный процесс в брюшной полости после перенесенной операции клиновидной резекции яичников. Страдает вегето-сосудистой дистонией по смешанному типу, ожирением III степени, псориазом, артрозом правого коленного сустава.

При поступлении в клинику общее состояние удовлетворительное. Правильного телосложения, повышенного питания. Кожные покровы бледные. Жалобы на слабость, головокружение. В анализе крови гемоглобин 96 г/л, эритроцитов $3,4 \times 10^{12}$ /л. При двуручном влагалищном исследовании тело матки увеличено до 8-9 недель беременности, неравномерной консистенции, безболезненное, в спайках. Придатки отдельно не определяются, область их в спайках. При осмотре в зеркалах шейка матки чистая, выделения из матки кровянистые, очень обильные. УЗИ: тело матки в anteversio-flexio, размерами 87x68x76 см, структура миометрия неоднородная, задний контур матки нечеткий. Эндометрий толщиной 8 мм, неоднородный. Правый яичник не определяется, левый размерами 43x26x31 мм. Анализ крови от 8.12.93 года. Эр. - $3,2 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин - 96 г/л, СОЭ - 5 мм/час. Л. - $6,1 \times 10^9$ /л, э. - 1%, с. - 72%, л. - 20% ($1,22 \times 10^9$ /л), м. - 7%. Биохимические параметры и эндокринный статус (2 день менструального цикла): глюкоза 3,4 ммоль/л, общий белок 68 г/л. Кортизол - 1278,7 нмоль/л, пролактин 599,3 ммоль/л, ТЗ - 1,7 нмоль/л, Т4 - 99,1 нмоль/л, ТСГ - 20,9 мкг/мл, ФСГ - 7,6 мМЕ/мл, ЛГ - 5,3 мМЕ/мл, эстрадиол - 0,6 нмоль/л, прогестерон - 11,9 нмоль/л, тестостерон - 3,2 нмоль/л, ПЭК - 19,8. Кальций - 2,83 ммоль/л, магний - 1,07 ммоль/л, хлориды - 101,3 ммоль/л, фосфаты - 1,18 ммоль/л.

Диагноз: Аденомиоз. Маточное кровотечение.

С целью гемостаза под слизистую оболочку верхней трети влагалищной части шейки матки введено 2 мл 0,25% раствора верапамила. Кровотечение прекратилось в течение часа, выделения стали скудными. Введение 0,25% раствора верапамила в количестве 2 мл было повторено вечером внутримышечно и утром под слизистую оболочку шейки матки. Менструация закончилась 10.12.93 г., выделения все остальные дни были умеренными. Больная получала гемостимулирующую терапию, витаминотерапию, се-

дativasные препараты, ПМП на низ живота. Анализ крови от 15.12.93 года. Эр.- $3,5 \times 10^{12}/л$, гемоглобин - 117 г/л, СОЭ - 24 мм/час, Л. - $5,2 \times 10^9/л$, п. - 4%, с. - 65%, л. - 20% ($1,04 \times 10^9/л$), м. - 10%. Биохимические параметры и эндокринный статус (9 день менструального цикла): глюкоза 4,4 ммоль/л, общий белок 68 г/л. Кортизол - 694,9 нмоль/л, пролактин 557,0 нмоль/л, Т3 - 1,9 нмоль/л, Т4 - 102,1 нмоль/л, ТСГ - 23,1, мкг/мл, ФСГ - 6,1 мМЕ/мл, ЛГ - 8,5 мМЕ/мл, эстрадиол - 0,6 нмоль/л, прогестерон - 13,4 нмоль/л, тестостерон - 4,6 нмоль/л, ПЭК-22.3. Кальций - 2,63 ммоль/л, магний - 1,05 ммоль/л, хлориды - 103,3 ммоль/л, фосфаты - 1,34 ммоль/л.

Выписана 16.12.93 г. в удовлетворительном состоянии. Женщина жалоб не предъявляла, отметила значительное улучшение общего состояния. Восстановилась работоспособность, улучшился сон. Рекомендовано амбулаторно продолжить антианемическую терапию, прием седативных препаратов, магнеВ6, β-каротина, тамоксифена, через 6 месяцев повторить курс магнитотерапии, при очередных менструациях принимать изоптин по 0,4г 2 раза в день в таблетках. При осмотре через 2 года 8 месяцев после выписки из стационара состояние женщины оставалось удовлетворительным, менструации были безболезненными, периодически более обильными, чем обычно, но кровотечения не повторялись, выскабливания матки не производились. В течение последующих трех лет за медицинской помощью не обращалась. Отсутствовала неврологическая симптоматика. При влагалищном исследовании тело матки увеличено до 8 недель беременности, безболезненное, в спайках. Придатки не определялись, область их в спайках.

Выписка из истории болезни № 2271.

Больная З., 24 лет, обратилась в гинекологическое отделение клинической больницы №3 г. Витебска 30 мая 1994 года с жалобами на кровянистые выделения из половых путей. Считает себя больной в течение 5 лет, когда менструации стали болезненными, обильными, последний год длительными – до 12-16 дней. Четыре месяца назад производилась лапаро- и гистероскопия. Обнаружен эндометриоз матки, левого яичника и ретроцервикальный. Назначено лечение норколутом в непрерывном режиме на протяжении 6 месяцев, которое не дало эффекта. В последующем последовательно принимала марвелон 4 месяца, нон-овлон по контрацептивной схеме 6 месяцев – менструации оставались болезненными и обильными. Настоящее кровотечение началось 19.05.93 года в срок менструаций.

Из сопутствующих заболеваний страдала хроническим тонзиллитом, экземой, остеохондрозом поясничного отдела позвоночника, генитальным герпесом. Менструации начались в 13 лет, установились сразу, регулярные, через 26-27 по 6 дней. Характер менструаций изменился в последние 5 лет, когда они стали болезненными, длятся 12-16 дней, на протяжении первых 9-10 дней – обильные, затем продолжают в виде "мажущих" кровянистых выделений. Последняя менструация началась 19 мая 1994 года, не закончилась до настоящего времени. Замужем с 23 лет, беременностей не было. Общее состояние при поступлении удовлетворительное. Правильного телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы розовые. Пульс 78 ударов в минуту, удовлетворительного наполнения и напряжения. Артериальное давление 110/70 мм.рт.ст. При влагалищном исследовании: тело матки в retroversio-flexio, ограничено в смещении, несколько больше нормы, болезненное при пальпации, неравномерной консистенции. Придатки справа безболезненны, слева подвернуты кзади, чувствительны при пальпации. Пальпация стенок вагины болезненна. За маткой в области ректо-вагинального пространства пальпируется плотный узел 1,0х1,0 см, резко болезненный при пальпации, плотный. При осмотре в зеркалах шейка матки чистая. Выделения кровянистые.

УЗИ 2.06.94 г.: тело матки в *retroversio-flexio*. размерами 74x59x65 мм, ячеистой эхоструктуры. Задний контур матки нечеткий. Левый яичник 28x22x32 мм, нормальной эхоструктуры. правый – 29x29x30 мм. нормальной эхоструктуры. Анализ крови от 1.06.94 года. Эр.-4,0x10¹²/л. гемоглобин - 133 г/л. СОЭ - 4 мм/час, Л. - 4,9x10⁹/л. э. - 1%, с. - 58%, л.-32% (1,57x10⁹/л). м.-5%. Биохимические параметры и эндокринный статус (12 день менструального цикла): глюкоза 4,5 ммоль/л. общий белок 84 г/л. Кортизол - 721 нмоль/л, пролактин - 251,3 ммоль/л, Т3 -2,1 нмоль/л , Т4 - 114,1 нмоль/л, ФСГ - 8,4 мМЕ/мл. ЛГ - 7,5 мМЕ/мл, эстрадиол - 0,50 нмоль/л, прогестерон - 11,8 нмоль/л, тестостерон - 6,0 нмоль/л, ПЭК - 23,6. Кальций - 3,20 ммоль/л, магний -0,79 ммоль/л, хлориды - 104,8 ммоль/л. фосфаты - 0,77 ммоль/л.

Диагноз: эндометриоз матки, левого яичника и ректовагинальной перегородки.

Для остановки кровотечения 30.05 назначен верапамил в таблетках по 0,04г 2 раза в день. Кровотечение прекратилось, при осмотре в зеркалах 31.05.95 г. шейка матки чистая, выделения светлые. Большой проведено комплексное консервативное лечение эндометриоза (радоновые ванны, ПМП с использованием влагалищного магнитотрона, микроклизмы с 1% тиосульфатом натрия, аевит, витамины В1 и В6, рудотель, курантил, теоникол, пирацетам). В очаг ретроцервикального эндометриоза трехкратно вводили 1% раствор прогестерона в количестве 0,5-1мл.

При выписке 17.06.94 женщина жалоб не предъявляла, отмечала значительное улучшение общего состояния. Восстановилась работоспособность, появилось чувство бодрости, не беспокоили раздражительность, слезливость, слабость. При влагалищном исследовании: тело матки в *retroversio-flexio*, ограничено в смещении, нормальных размеров, безболезненное при пальпации, плотное. Придатки с обеих сторон безболезненны, слева в спайках. Пальпация стенок таза чувствительна. За маткой в области ректо-вагинального пространства пальпируется плотный узел 0,6x0,5 см, безболезненный при пальпации, плотный. При осмотре в зеркалах шейка матки чистая. Выделения светлые. Анализ крови от 16.06.94 года. Эр.-4,3x10¹²/л. гемоглобин - 138 г/л, СОЭ - 7 мм/час, Л. - 5,4x10⁹/л, э. - 2%, с.-56%, л.-36% (1,94x10⁹/л), м.-6%. Биохимические параметры и эндокринный статус (27 день менструального цикла): глюкоза 5,5 ммоль/л, общий белок 77 г/л. Кортизол - 528,9 нмоль/л, пролактин - 318,3 нмоль/л, Т3 -0,9 нмоль/л , Т4 - 157,3 нмоль/л, ФСГ - 5,4 мМЕ/мл, ЛГ - 3,25 мМЕ/мл, эстрадиол - 1,00 нмоль/л, прогестерон - 19,8 нмоль/л, тестостерон - 16,0 нмоль/л, ПЭК - 19,8. Кальций - 2,79 ммоль/л, магний -1,16 ммоль/л, хлориды - 112,8 ммоль/л, фосфаты - 0,07 ммоль/л.

Рекомендовано: прием ригевидона с целью контрацепции в течение 1,5 лет, 2-3 раза в год повторять курсы приема настойки пустырника, аевита, пирацетама, курантила во время менструаций. Отдаленные результаты оценены через 1 год 3 месяца после выписки из больницы. Состояние было удовлетворительным, обострения эндометриоза не отмечено. Менструации наступали в срок, проходили безболезненно.

Таким образом, использование антагонистов кальция обеспечивает достижение быстрого эффективного гемостаза при маточных кровотечениях, обусловленных эндометриозом матки. Метод прост в применении, вводится небольшое количество препарата, побочных действий не отмечено, применяемые препараты хорошо переносятся. Предлагаемый метод может использоваться не только как способ экстренного гемостаза при меноррагиях, обусловленных эндометриозом матки, но и как способ клинической дифференциальной диагностики эндометриоза. При

меноррагиях, обусловленных другими причинами, кроме аденомиоза, введение изоптина гемостатического эффекта не оказывало, при наличии эндометриоза матки – обеспечивало быстрый гемостатический эффект у 88,3% больных.

Гормонмодулирующая терапия

Консервативная терапия применяется сама по себе, в сочетании с хирургическим лечением и как подготовка к хирургическому лечению.

Хотя на протяжении десятилетий для гормонотерапии эндометриоза применялось очень значительное число самых разнообразных препаратов, суть их воздействия оставалась общей – подавление функции яичников и прежде всего индукция гипо-эстрогенового статуса. Вне зависимости от отдельных деталей механизмов фармакологического эффекта, все препараты вызывают аменорею, уменьшают уровень эстрогенов, что и должно в принципе вызвать инволюцию эндометриозных очагов.

Наиболее “модным” лечением на протяжении последних 6-10 лет является применение *агонистов (аналогов) гонадотропин рилизинг-гормонов* (а-ГнРГ). Они были синтезированы сравнительно недавно, в конце 80-х годов. В 90-е годы созданы депо-формы. Являясь аналогами естественных люлиберинов ФСГ и ЛГ, при введении в организм в определенных дозах а-ГнРГ полностью подавляют эндогенный синтез гонадотропных, а, следовательно, и половых гормонов. Возникает полное выключение гонадотропной функции гипофиза и яичников. В организме развивается состояние “псевдоменопаузы”. Побочные эффекты напоминают последнюю – нарушается функция сердечно-сосудистой системы, нередко повышается артериальное давление, снижается плотность костной ткани. Почти у каждой пациентки отмечаются приливы (98%), потливость и изменение либидо (30%), головные боли (50%), кожные сыпи и др. Эффективность достаточно высокая, более чем у 40% больных тяжелыми формами эндометриоза и бесплодием наступила беременность. Резистентность к препарату встречается редко. Однако полного излечения эндометриоза добиться не удается, после прекращения лечения отмечается возврат клиники, восстановление в объеме миоматозных узлов и, в большинстве случаев, очагов эндометриоза. Применению этих препаратов посвящены не менее половины всех публикаций на тему эндометриоза. Даже небольшие по объему наблюдения публикуются, так как в настоящее время накапливается опыт и идет анализ результатов клинического применения аГн-РГ. Показано, что а-ГнРГ дают эффективное снижение болей и хороший эффект в лечении бесплодия, ассоциированного с эндометриозом. По данным Л.В.Адамян и соавт. (1999), при послеоперационном лечении декапептилом в течение 6 месяцев удавалось

добиться полной ликвидации болевого синдрома у 83% больных. Эффект сохранялся до года, затем у 44,4% больных боли возобновлялись. Применение а-ГнРГ ограничено 6 месяцами из-за возникновения серьезных побочных эффектов, в первую очередь потери костной массы (до 6,3% за 2 месяца) [Bergqvist A., 1997], изматывающих “приливов”, психических расстройств, выраженной депрессии [Warnock J.K., 1997; Rachman M., 1999], сухости слизистых влагалища, болей в спине при длительной статической нагрузке [Адамян Л.В., 1999]. В литературе продолжает обсуждаться вопрос о выборе препарата в зависимости от химической структуры его (трипторелин, гoserелин, леупролин ацетат) и дозировки.

В 1999 году в США (Beverly Hills, California) проведена согласительная конференция специалистов по гинекологической хирургии и репродуктивной эндокринологии, на которой пришли к заключению о целесообразности назначения так называемой поддерживающей (add back) терапии на фоне приема а-ГнРГ. Применение поддерживающей терапии позволяет пролонгировать прием а-ГнРГ до 12 месяцев, уменьшить побочные эффекты и осложнения а-ГнРГ без снижения эффективности терапии. Использовались следующие варианты add back терапии:

- норэтиндрон ацетат 5 мг в день;
- норэтиндрона ацетат 5 мг в день вместе с конъюгированными эстрадиолами (КЭ) 0,625 мг в день;
- норэтиндрона ацетат 5 мг в день вместе с КЭ 1,25 мг в день [Surrey E.S., 1998; Hornstein M.D., 1998];
- 1,25 мг КЭ и 5 мг медроксипрогестерон ацетата;
- 0,625 мг КЭ и 5 мг медроксипрогестерон ацетата [Gregoriou O., 1997];
- мерселон [Gnoth C.H., 1999].

Длительность приема любых из рекомендуемых препаратов -- от 24 недель до 12 месяцев. Однако, как подчеркивает E.S. Surrey (1998), add back терапия позволяет добиться уменьшения выраженности вазомоторных симптомов и ослабления, но не ликвидации потери костной массы. Вопрос о дозировке поддерживающей терапии и ее продолжительности нуждается в уточнении. J.S.Finkelstein и A.L.Arnold (1999) с целью сохранения структуры и плотности костной ткани на фоне приема а-ГнРГ назначали препараты паратиреоидного гормона.

На наш взгляд, а-ГнРГ целесообразно применять у больных с распространенными формами эндометриоза, страдающими бесплодием, а также при сочетании эндометриоза и миомы матки у молодых женщин перед консервативной миомэктомией. На нашем рынке представлены золадекс (гозерелин ацетат) и декапептил (трипторелин). Оба препарата вводят подкожно каждые 28 дней на протяжении 4 - 6 мес. Следует помнить, что любое гормональное лечение вызывает регрессию, но не элиминацию имплантантов [Brosens I.A., 1998], через 2-3 месяца после пре-

крашения введения а-ГнРГ клиника эндометриоза, как правило, возобновляется, а размеры матки возвращаются к исходному уровню.

В 70-80 годы в западных странах были очень популярны и первоначально вызвали бурю эйфории по поводу предполагаемой победы над эндометриозом препараты, обладающие *антигонадотропным* действием. Многочисленная литература была посвящена применению даназола (он же данол, дановал, даноджен) – синтетического производного этинилтесто-стерона, позднее гестринона - производного 19-норстероидов. Гестринон вызывает более интенсивные инволютивные изменения в ткани эндометриодных гетеротопий, но в целом результативность обоих препаратов сопоставима. Однако на смену эйфории очень скоро пришло разочарование. Большая частота побочных эффектов (80-85%), плохая переносимость больными, низкая эффективность (не более 40-50%), частые рецидивы (29-39%) ограничивают и делают нежелательным их дальнейшее применение. Андрогеноподобные побочные эффекты, включая прибавку массы тела, отрицательное влияние на липидный профиль, гирсутизм и изменение голоса не всегда обратимы [Donpez J., 1999]. Теперь уже в литературе вывод однозначен – эффективность даназола недостаточна, побочные действия чрезмерны. Вред, наносимый организму при его приеме, превышает пользу. Более того, мы в своей практике имели несколько случаев полного отсутствия эффекта, когда после годового приема даназола в связи с отсутствием эффекта от лечения выполнялась лапароскопия, во время которой было подтверждено наличие многочисленных активных очагов эндометриоза. Другие авторы также указывают на достаточно частую встречаемость так называемых “резистентных” случаев, когда применение даназола не дает никакого положительного эффекта. В последние годы мы полностью отказались от использования указанного препарата.

При тяжелых формах эндометриоза гениталий, у женщин после 40 лет, при сочетании эндометриоза с миомой матки широко применяли чистые *гестагены* в непрерывном режиме (препараты норколут, норэтистерон, дуфастон, примолут-нор). Механизм действия связывают прежде всего с подавлением пиковой секреции гипофизарных гонадотропинов. Так как гестагены не подавляют базальную секрецию ФСГ и ЛГ, они не приводят к появлению менопаузальной симптоматики (приливов и др.). Положительным моментом является то, что вследствие отсутствия эстрогенного компонента они не влияют на углеводный и жировой обмен и АД, не вызывают выраженных изменений со стороны факторов свертывания крови и липидного обмена, то есть, не оказывают влияния на прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний и вероятность тромбозов. Отрицательным – частые нарушения менструального цикла (70%), которые, однако, наиболее выражены только в первые ме-

сяцы приема, а после трех-четырёх инъекций сохраняются только у 25-30% женщин [Кауниц А., 1993; Прилепская В.Н. и соавт., 1995].

Из инъекционных препаратов наиболее известен в Республике Беларусь депо-провера. Химической основой его является медроксипрогестерона ацетат, производное природного прогестерона. Препарат активен при парентеральном применении и обладает свойствами депо. Депо-провера применяется в медицине с середины 70-х годов, вначале как средство для лечения онкологических заболеваний, позднее – в качестве контрацептива. В настоящее время высокая эффективность и безопасность депо-провера подтверждена более чем в 90 странах мира.

Препарат не оказывает отрицательного воздействия на функции желудочно-кишечного тракта и печени, может применяться при хроническом гепатите. Согласно данным экспертов ВОЗ, депо-провера не увеличивает риск развития рака молочных желез, эндометрия, яичников и шейки матки. Большим преимуществом препарата является то, что его использование снижает риск возникновения рака эндометрия. Стойкий защитный эффект депо-провера в отношении рака эндометрия сохраняется в течение 8 лет после прекращения его приема [Прилепская В.Н. и соавт., 1996].

Нами разработана и применялась следующая схема введения депо-провера у больных эндометриозом:

- 150 мг с интервалом в две недели 12 инъекций (три месяца), затем
- 150 мг с интервалом в три недели 12 инъекций (три месяца).

В послеоперационном периоде после односторонней овариоэктомии либо резекции яичника и удаления других очагов эндометриоза (матки, ретроцервикального) с целью профилактики рецидива заболевания продолжительность лечения была короче (два месяца). В дальнейшем в зависимости от возраста и отношения к контрацепции назначался либо переход на контрацептивный режим, либо прекращение введения препарата. Препарат может вводиться и в другом режиме при соблюдении предлагаемых дозировок.

Мы получили хорошие результаты при использовании депо-провера:

- в послеоперационном периоде при сохранении хотя бы участка одного яичника;
- женщинам, у которых есть противопоказания к длительному применению эстроген-содержащих препаратов (варикозное расширение вен);
- в случаях сочетания эндометриоза любой локализации и гиперпластических процессов эндометрия;
- у женщин старше 45 лет, где применение депо-провера в рекомендуемом режиме позволяет прекратить кровотечения, обеспечить “мягкое” выключение менструальной функции, избежать патологического течения климактерия;
- курящим женщинам старше 35 лет.

Таким образом, применение депо-провера при эндометриозе имеет свои клинические особенности, назначение его в адекватной дозировке и режиме приема обеспечивает хороший терапевтический эффект.

Аналогичная эффективность получена при использовании 17-оксипрогестерон капроната, но последний необходимо вводить с кратностью 2 раза в неделю по 250-500 мг, что менее удобно для больных.

Из таблетированных препаратов накоплен большой опыт применения норколута в непрерывном режиме и во вторую фазу менструального цикла. Так же как при введении депо-провера, лечение должно продолжаться не менее 4-6 месяцев. Из современных препаратов следует назвать оргаметрил, содержащий 5 мг линестренола, и дуфастон, содержащий 5 мг дидрогестерона. Дидрогестерон считается наиболее близким к естественному аналогу гестагенным производным. И оргаметрил, и дуфастон оказывают меньшее, чем норстероиды, влияние на метаболизм липидов, практически не имеют андрогенной активности. Таблетированные препараты эффективны и могут с успехом применяться при малых формах эндометриоза, а также для предоперационной подготовки больных, так как удается добиться значительно уменьшения в размерах очагов эндометриоза. Дуфастон рекомендуется назначать по 5-10 мг 2-3 раза в день с 5 по 25 день менструального цикла, оргаметрил по 5-10 мг (1-2 таблетки) в день непрерывно в течение 4-6 месяцев, норколут – по 5-10 мг в непрерывном режиме либо с 16 по 25 день менструального цикла.

Из побочных эффектов наиболее частые – межменструальные кровянистые выделения, при появлении которых следует увеличить дозу до 10-15 мг. По данным разных авторов, клиническая эффективность достигается у 60-80%. Многочисленные многоцентровые рандомизированные исследования, проведенные в Европе и Северной Америке, подтверждают, что эффективность прогестинов для временного облегчения тазовых болей при эндометриозе высока и сопоставима с другими менее безопасными методами лечения. Vercellini P. и соавт. (Миланский университет, Италия) провели сравнительный анализ всех сообщений об использовании прогестинов в англо-язычной литературе за 30 лет (1966-1996 годы). Авторы показали эквивалентность эффективности данных препаратов в сравнении с даназолом и а-ГнРГ [Vercellini P., 1997]. Американские специалисты сообщают, что норэтиндрон ацетат давал ослабление постоянных тазовых болей у 94,2% и дисменореи у 92,3% пациенток. Наиболее частыми побочными эффектами (57,6%) были ациклические маточные кровотечения. В целом эффективность лечения достигла 84,5% [Muneyuirci-Delale O., 1998]. В Германии разработан новый гестагенный препарат, производное 19-норпрогестинов, – диеногест. Назначение его по 2 мг в день в течение 24 недель приводило к значительному уменьшению типичных для эндометриоза жалоб и размеров эндометриоидных

очагов. У 50% отмечены нерегулярные кровотечения, других побочных эффектов не было. При сравнении с а-ГнРГ эффективность их была сопоставимой [Moore С., 1998].

Прекрасный эффект дает разработанный Л.Я. Супрун (1987) метод местного введения прогестерона непосредственно в эндометриоидные очаги. Местное применение прогестерона приводило во всех случаях к исчезновению болевых ощущений и ликвидации определяемых пальпаторно и визуально образований. 1% или 2,5% раствор прогестерона вводится по 0,5-1,0 мл непосредственно в очаги эндометриоза через день во вторую фазу менструального цикла. Метод высокоэффективен и имеет неоспоримое преимущество перед любыми способами гормонотерапии в случае достигаемых очагов эндометриоза: шейка матки, ретроцервикальный, послеоперационного рубца и др.

Не потеряли актуальности в лечении больных эндометриозом *комбинированные эстроген-гестагенные* препараты, которые мы привыкли называть оральными контрацептивами (ОК). J. Cohen (университет Джорджтауна, США) отмечает, что в любом случае ОК имеют меньше побочных эффектов, чем даназол и а-ГнРГ, а многих в США привлекает минимальная стоимость ОК в сравнении с другими методами лечения [Cohen J., 1998]. ОК не рекомендуются для лечения бесплодия и тяжелых форм эндометриоза.

Показаниями к назначению ОК являются:

- бессимптомное течение эндометриоза и малые формы его,
- профилактика рецидивов после комплексного и хирургического лечения,
- сочетание эндометриоза с хроническим воспалительным процессом гениталий,
- необходимость контрацепции.

При эндометриозе применяются только монофазные препараты с превалирующим гестагенным воздействием на организм. К ним относятся: нон-овлон, овидон, ригевидон, микрогинон, марвелон, регулон, новинет. Двух- и трехфазные препараты при эндометриозе не применяются. ОК следует считать методом выбора при назначении гормонального лечения, так как они наиболее удобны в приеме, хорошо переносятся, как правило, не вызывают серьезных побочных эффектов и осложнений, могут применяться годами, обеспечивая надежную контрацепцию.

Ригевидон и микрогинон, хотя выпускаются разными фирмами (“Геден-Рихтер”, “Шеринг”), имеют одинаковый состав: 0,03 мг этинилэстрадиола и 0,15 мг левоноргестрела. Применение ригевидона проверено клинической практикой, препарат хорошо переносится, содержит микродозы гормонов, высоко эффективен в лечении эндометриоза, не уступая ни одному из препаратов западноевропейских фирм. В состав марвелона (фирма “Органон”) и регулона (“Геден-Рихтер”) входит 0,03 мг этинилэстрадиола и 0,15 мг дезогестрела. Марвелон обычно хорошо пе-

реносится, может применяться практически в любом возрасте – от 15 до 45 лет. Выпускается он на основе растительного сырья, практически не влияет на массу тела, оказывает лечебный эффект при кожных проявлениях гиперандрогении, нормализует процессы ПОЛ и антиоксидантный статус организма. Однако препарат не подвергается метаболизму в печени, поэтому метроррагии на фоне его приема возникают несколько чаще в сравнении с ригевидоном, а согласно последним данным группы экспертов ВОЗ, препараты, содержащие дезогестрел или гестаген (к которым относится и марвелон), чаще способны вызывать тромбообразование, чем ригевидон (содержащий левоноргестрел). В новинете и мерсилоне доза этинилэстрадиола снижена до 0,02 мг при 0,15 мг дезогестрела, что усиливает преобладающее гестагенное влияние, однако опыта применения этих препаратов в лечении эндометриоза в мире пока нет. Если требуется более жесткое подавление функции яичников, лучше применить овидон, который содержит несколько большие дозы гормонов (0,05 мг этинилэстрадиола и 0,25 мг левоноргела).

Если при приеме ОК возникают межменструальные кровотечения, тактика врача может быть следующей:

- добавить в дни кровотечений 0,5-1г микрофоллина;
- сменить ОК на препарат с большим содержанием гормонов (овидон), либо с другим гестагеном – марвелон (регулон) заменить на ригевидон;
- удвоить дозу на 3-4 дня (таблетки при этом принимаются из другой упаковки).

Если произошла задержка менструаций, можно продолжить прием ОК в течение 3 месяцев по обычной схеме с 7-дневными интервалами. Затем прекратить прием ОК. Если менструации не возобновятся в течение 3 месяцев после отмены ОК, следует исключить синдром резистентных яичников и другие заболевания, используя весь арсенал диагностических процедур, включая гистеро- и лапароскопию с гистологическим исследованием биоптата.

В ряде случаев у больных эндометриозом на фоне гормонального лечения вследствие изменения под влиянием гестагенов метаболизма триптофана, ведущего к снижению уровня пиридоксина, могут развиваться явления депрессии. Для лечения применяются препараты витамина B6 в дозе 40 мг в сутки (Sol.Pyridoxini 5% – 1 ml в/м ежедневно или Pyridoxalphosphatum 0,02 два раза в день per os). При отсутствии эффекта прием ОК следует прекратить.

Изучение психологических особенностей больных эндометриозом показало, что для них характерны высокая тревожность на фоне низкой конституциональной устойчивости к стрессу. Эти женщины склонны к волнениям, сосредоточены на своих болезненных переживаниях. Для них

характерны ощущения внутренней дисгармонии и напряженности, высокая тревожности до ажитации, раздражительность, ипохондрическая настроенность, озабоченность сексуальными проблемами. Отсутствие уверенности в надежности метода контрацепции, боязнь наступления нежеланной беременности усугубляют чувство тревоги, являются дополнительным источником беспокойства. Поэтому обеспечение надежной контрацепции, уменьшая экспрессивность стрессовых факторов жизни, является патогенетическим фактором лечения больных эндометриозом.

Назначение метода контрацепции при эндометриозе должно быть дифференцированным и обязательно предусматривать лечебный эффект. При любых формах эндометриоза однозначно предпочтительна гормональная контрацепция. Это могут быть как ОК, так и чистые гестагены. Применяются те же препараты, которые используются для лечения, но в контрацептивной дозировке. Заслуживают внимания мини-пили, к которым относятся континуин, фемулен, микролют, эксклютон. Применяются они в непрерывном режиме.

В любом случае гормональная контрацепция у больных эндометриозом должна назначаться не менее чем на 3-5 лет непрерывно. В настоящее время считается неправильным использование прерывистых курсов, когда гормональные контрацептивы назначаются в течение 3, 6 или 12 месяцев, а затем 2-3 месяца женщина "отдыхает"; доказано, что во время такого "отдыха", из-за характерного для гормональных препаратов синдрома отмены, каждая 3-4 женщина получает нежеланную беременность, что делает бессмысленным весь предшествующий прием препарата.

Применение андрогенов в лечении эндометриоза в настоящее время имеет в основном только историческое значение.

В литературе последних лет продолжают появляться единичные сообщения об успешном использовании в лечении эндометриоза и миом антипрогестерона RU-486. Получен хороший эффект при назначении антиэстрогенов: в сравнении с а-ГнРГ было менее выражено влияние на костный метаболизм, реже отмечались "приливы", отсутствовала стимуляция пролиферации эндометрия [Дивакова Т.С., 1993; Thomas E.R., 1998]. В то же время имеется сообщение из Израиля, что у 53,6% больных раком молочной железы в постменопаузе, леченых тамоксифеном, было гистологически подтверждено наличие аденомиоза. В группе больных, не леченых тамоксифеном, частота встречаемости аденомиоза составила 18,2% [Cohen I., Beyth Y., 1997].

В целом, если подвести итог результативности гормонального лечения эндометриоза, следует отметить, что исследованию клинической эффективности этих препаратов посвящено большое количество работ, результаты которых суммированы в ряде обобщающих обзоров [Dawood M.Y., 1993; Kaupila A., 1993; Donnez J., 1999]. Выводы этих обобщающих работ в це-

лом нельзя назвать утешительными. Оптимального гормонального лечения не существует. Эффективность гормональной терапии эндометриоза варьирует в очень значительной степени в разных популяционных группах и даже в одной популяции по данным различных авторов. Частота наступления беременности колеблется от 20 до 70%, частота рецидивов от 15 до 80%. А-ГнРГ, даназол, КОК и прогестины приостанавливают развитие гетеротопий, вызывают их частичную инволюцию с исчезновением или ослаблением болевого симптома, однако после отмены терапии, как правило, очаги вновь начинают функционирование и/или начинается образование новых эндометриодных гетеротопий. Фертильность в результате такого лечения восстанавливается далеко не всегда. По мнению G. Benaglia (1998), в случаях бесплодия, связанного с эндометриозом, независимо от стадии заболевания, ни один способ медикаментозного лечения не давал преимуществ в сравнении с нелечеными пациентками. Сравнительный анализ эффективности консервативного лечения, проведенный группой исследователей из Иллинойского колледжа медицины (США) показал, что возврат более у больных эндометриозом отмечается через 6,1 месяцев после лечения даназолом и через 5,2 месяца после терапии а-ГнРГ [Miller J.D., 1998]. В течение первого года наблюдения после 6-месячного курса лечения даназолом частота рецидивов достигала 22% , а-ГнРГ – 15%, прогестинами – 12-34% [Schweppe K., 1993; Yuzpe A.A., 1998].

Особенно важно, что не получено надежных доказательств в пользу существенных преимуществ одного какого-либо препарата над всеми остальными. Это, очевидно, свидетельствует об ограниченной эффективности самого подхода к терапии эндометриоза путем подавления образования эстрогенов. Существует мнение, что при современном гормональном лечении эндометриоза риск отрицательного воздействия на организм возникающих осложнений (остеопороз, связанный с приемом а-ГнРГ и изменения метаболизма липидов на фоне даназола) превышает пользу от лечения [DeCherney A.H., 1998]. Последнее должно подбираться с учетом не только клинической картины, но обязательно характера побочных эффектов и желания больной.

Это обуславливает все большее смещение в последние годы внимания исследователей от эндокринных к иммунным механизмам и соответственное изменение концепций фармакотерапии эндометриоза.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение широко применяется при эндометриозе, хотя результативность его спорна. Согласно данным Л.В. Адамян и соавт. (1999), при тяжелых распространенных формах генитального эндомет-

риоза полное удаление видимых очагов без гормональной терапии обеспечивало полную ликвидацию болевого синдрома только у 55% больных. К тому же, этот результат оказывался весьма нестойким. Уже через 7 месяцев после операции у 18% из тех больных, у которых болевой синдром был полностью ликвидирован, он снова возобновлялся, а через 1,5 года после операции до 54,6% больных вновь страдали от болей, хотя интенсивность их была ниже, чем до операции. Перименопаузальные кровянистые выделения через 6 месяцев после операции сохранялись у 52,6%.

Частота *гистерэктомии*, одного из наиболее распространенных хирургических вмешательств в лечении эндометриоза, за период с 1965 по 1984 год в США удвоилась. Это отражает рост не только частоты, но и тяжести заболевания. В центре специализированной тазовой хирургии г.Станфорда (Калифорния) 75% гистерэктомий у этих больных выполняются абдоминально и 25% – вагинально. Абдоминальный доступ применяется при наличии спаек и вовлечении в процесс яичников. Вагинальный доступ считают более экономичным [Nezhat С., 1998]. Лапароскопический и вагинальный методы хирургического вмешательства часто сочетают.

От попыток лечения аденомиоза путем *абляции эндометрия* отказались в связи с неудовлетворительными результатами лечения: первоначальный гемостаз достигался только у половины пациенток, а в течение трех лет симптоматика полностью возобновлялась у всех 100% больных [Wood С., 1998].

Лапароскопическое лечение, как правило, применяется у бесплодных женщин с эндометриозом. Эффективность его, по данным разных авторов, колеблется от 26% до 58% [Barlow D., 1999; Donnez J., 1999; Fabre V., 1999]. Эффект не зависел от того, производилась экзцизия или электрокоагуляция очагов [Tulandi Т., 1998]. Более того, как показали итальянские авторы на значительном числе женщин в рандомизированном исследовании, хирургическое удаление очагов эндометриоза 1-2 стадии не повышает уровень фертильности: в течение года беременность наступила у 24% женщин, подвергшихся абляции очагов, у 29%, которым была выполнена только диагностическая лапароскопия [Struzziero E., 1998]. Большинство авторов придерживаются мнения, что хирургическое лапароскопическое лечение более эффективно при бесплодии, связанном с эндометриозом, чем гормональное, хотя не совсем понятно, почему лапароскопическая деструкция очагов излечивает бесплодие при 1-2 стадии эндометриоза, а гормональное лечение нет [Fabre V., 1999].

Существуют разные взгляды и подходы к хирургическому лечению, его эффективности и приемлемости. В парижской клинике им. Кошена считают, что лечение эндометриоза всегда должно начинаться с хирургического вмешательства. Лапароскопическим доступом пользуются для

лечения бесплодия (малые формы эндометриоза), яичниковой эндометриомы, при глубокой эндометриоидной инфильтрации маточно-крестцовых связок и ректо-вагинальной перегородки. Показанием к лапаротомии считается эндометриоз кишечника [Charpon С., 1999].

Другие авторы отмечают, что оперативное лечение не обеспечивает излечения для большинства женщин, болезнь и ее симптомы возвращаются [Donnez J., 1999], а эффективность в целом не превышает 60% [Redwine D., 1998]. Кулаков В.И. и соавт. в 1999 году заметили: “Мы не можем согласиться с выводами ряда авторов о главенствующем значении хирургического вмешательства при лечении всех форм перитонеального эндометриоза. В некоторых случаях (“шоколадные” кисты яичников) оперативной лапароскопии действительно отдается приоритет, но когда речь идет о бесплодии, сопряженном с наружным генитальным эндометриозом, гормонотерапия и хирургическое лечение приобретают равнозначное значение”.

По поводу *сочетанного гормонального и хирургического лечения* высказываются разные мнения. Ряд авторов рекомендуют для повышения эффективности применять так называемое трехфазное лечение: хирургическая лапароскопия с последующим назначением а-ГнРГ в течение 6 месяцев и повторной лапароскопией с целью выявления и абляции возможных сохранившихся очагов эндометриоза [Schindler А.Е., 1998; Schweppe К. W., 1998; Дивакова Т.С., 2000]. Тем не менее, эффективность лечения бесплодия даже таким методом не доказана, как правило, случается возврат болезни и ее симптоматики [Donnez J., 1999]. J. Donnez применяет комбинированное хирургическое и медикаментозное лечение только в случае эндометриомы яичников и воспалительных явлений брюшины. D. Redwine (1998) и G. Benagiano (1998) даже считают, что пре- и послеоперационное гормональное лечение не является необходимым, так как не повышает эффективность лечения. По опыту V. Fabre, M. Camus, P. Devroey (Центр репродуктивной медицины, Брюссель), гормонотерапия после лапаротомии по поводу эндометриоза 4 стадии не улучшает фертильности [Fabre V., 1999]. По данным Л.В. Адамян (1999), при сочетанном применении хирургической лапароскопии и а-ГнРГ эффективность лечения бесплодия в течение года составила 33,5% [Адамян Л.В., 1999]. При этом результат был лучше (39%) у больных, оперированных по поводу эндометриоидных кист яичников, чем при ретроцервикальном эндометриозе (12%). Рецидивы эндометриоза в течение 12 месяцев после хирургического лечения развились у 4 из 20 больных (24,0%), при сочетании хирургического и гормонального способов лечения – у 50 из 283 пациенток (17,7%). Частота рецидивирования существенно не отличалась в группах с гормонотерапией и без нее. Наиболее часто рецидивировали эндометриоидные кисты яичников и ретроцервикальный эндометриоз.

То есть, вопрос о целесообразности сочетания хирургического лечения и а-ГнРГ нуждается в дальнейшем изучении и уточнении. Требуется большее число наблюдений, адекватные группы сравнения.

В Станфордском центре эндоскопических технологий (Калифорния, США) и Королевском госпитале г. Гилфорда (Великобритания) для лечения тазовых болей выполняют лапароскопическую *пресакральную неврэктомию* - денервацию тазовых органов путем абляции p. uterine лапароскопическим доступом. Однако даже такая операция отчаяния приводила к снижению болей, дисменорее и диспареунии только у 60-70% пациентов [Nezhat С.Н., 1998, Sutton С.Ј.С. 1998].

Нетрадиционные методы лечения

В связи с неудовлетворенностью врачей и пациенток как хирургическим, так и гормональными методами лечения, продолжают поиски новых, нетрадиционных подходов к терапии.

Из нетрадиционных методов при эндометриозе используются акупунктура [Силява В.Л., 1988], электромагнитные излучения крайне высокой частоты (КВЧ-терапия), гипербарическая оксигенация и гомеопатия [Пересада О.А., 1998], восточная фитотерапия [Tanaka T., 1998].

В свете возрождения интереса к гирудотерапии, имеются данные о положительном опыте лечения эндометриоза с использованием пиявок. Гирудотерапия способствовала купированию болевого синдрома в 77,3% случаев, нормализовала менструальный цикл у 93,7%. Морфологическим субстратом перечисленных клинических эффектов являлась нормализация пери- и интраваскулярных изменений в микрососудистой системе. Побочных эффектов при использовании гирудотерапии не отмечено [Живогляд Р.Н., 1999].

В последние годы в лечении больных эндометриозом начали использовать новый иммуномодулятор - низкомолекулярный индуктор интерферона - циклоферон [Сельков С.А. и соавт., 1997]. Интерфероны являются цитокинами, регулирующими дифференцировку, рост и размножение клеток, что позволяет отнести их к важнейшим гомеостатическим средствам и факторам неспецифической резистентности организма. Интерфероны защищают организм от инфицирования вирусами, бактериями и простейшими, ингибируют рост злокачественных клеток, потенцируют лимфотоксины. Могут применяться в лечении эндометриоза как монотерапия после коагуляции очагов либо вместе с гормонами. Оказывают выраженный иммуномодулирующий и противовоспалительный эффект. Курс лечения включает 10 инъекций: в 1-2-4-6-8 дни менструального цикла, через 2 недели вводится еще 5 инъекций через день.

Учитывая тяжесть и многообразие симптоматики, характерологи-

ческие особенности этих больных, во многих городах США, Австралии, Великобритании создаются специальные консультативные психологические центры, состоящие из медицинских работников, психологов, групп самопомощи из женщин, больных эндометриозом для проведения разъяснительной и консультативной помощи пациенткам. По телефонным “линиям поддержки” больная может получить любую дополнительную информацию о своем состоянии, рекомендации о последующем режиме посещения клиники и т.д. Авторы считают такие мероприятия эффективным средством, повышающим результативность лечения эндометриоза [Deary A.J., 1998; Whitney M.L., 1998; Wingfield M.B., 1997].

Отдаленные результаты радикального хирургического лечения (овариоэктомии) больных генитальным эндометриозом

В последние годы эндометриоз все чаще становится объектом внимания не только гинекологов, но и врачей других специальностей. Эндометриозидные гетеротопии могут локализоваться на париетальной и висцеральной брюшине, в стенке мочевого пузыря, кишечника (преимущественно ректо-сигмоидного отдела), при этом возможно полное прорастание эндометриозидной тканью стенки кишки. Торакальные хирурги и врачи-эндоскописты могут столкнуться с эндометриозом легких и бронхов, в литературе описаны случаи эндометриоза плевры и перикарда. Эндометриозидные кисты яичников при их перфорации вызывают клинику “острого живота” и требуют экстренной лапаротомии. Для эндометриозидной болезни характерно формирование многочисленных спаек в брюшной полости, что также может служить основанием для привлечения внимания оперирующего хирурга.

Длительное время ведущим методом в лечении больных эндометриозом являлся хирургический. В настоящий момент число хирургических вмешательств при эндометриозе различной локализации достигает 25% [Баскаков В.П., 1990]. При радикальных методах хирургического лечения удаляется матка с придатками.

Нами обследовано 82 пациентки, которым произведено удаление матки без придатков, 78 – гистерэктомия с придатками и 11 больных, подвергшихся двустороннему удалению яичников. Показанием к операции служили: маточные кровотечения или болевой синдром, не поддающиеся консервативной терапии, наличие эндометриозидных кист яичников значительных размеров. У 34,1% больных диагноз эндометриоза до операции не выставлялся. У 4 больных оперативное лечение производилось в экстренном порядке по поводу перфорации эндометриозидных кист. Возраст пациенток в момент операции колебался от 36 до 49 лет (в сред-

нем $43,46 \pm 4,91$ года). Длительность периода наблюдения варьировала от 1 до 13 лет (в среднем – $6,15 \pm 3,89$ лет). Средний возраст в момент обследования составил $49,62 \pm 7,67$ лет. Наиболее частой экстрагенитальной патологией у больных эндометриозом как до, так и после оперативного вмешательства, являлись заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический колит, гастрит, холецистит) и патология щитовидной железы.

В момент обследования только 15 из 171 больных не предъявляли жалоб и считали свое состояние “хорошим”. Как правило, после радикального хирургического лечения, независимо от объема операции, больных продолжали беспокоить боли внизу живота, пояснице (49,7%), повышенная утомляемость (70,2%), раздражительность (70,8%), плохой сон (46,8%), головкружения (50,3%), кишечные боли и диспепсические расстройства (50,9%). Частота встречаемости и интенсивность болей и других жалоб не зависела от возраста, когда была произведена операция.

Частота рецидивов эндометриоза после гистерэктомии составила 32,9%, после двусторонней овариэктомии – 7,46%. Наиболее серьезным было состояние больной К., 45 лет, у которой через 4 года после гистеро-овариэктомии по поводу эндометриоза матки и яичников сформировались очаги эндометриоза в носовой перегородке и бронхах.

У семи больных из одиннадцати, подвергшихся оперативному лечению в объеме овариэктомии без удаления матки, через 1-6 месяцев после операции появлялись кровянистые выделения из половых путей, которые в дальнейшем приобретали регулярность, и на протяжении 1,5-3 лет у них имелась менструалоподобная реакция в виде циклических кровянистых выделений из половых путей. При этом общее состояние пациенток нарушалось незначительно.

После двустороннего удаления яичников в заместительной гормональной терапии (ЗГТ) нуждались только четверо пациенток из 89 (4,5%). У двух из них тяжелое течение посткастрационного синдрома развилось сразу после операции, у одной через 6 месяцев, у четвертой через 8-9 месяцев после удаления яичников. Последняя была вынуждена принимать “Прогинову” на протяжении всех 6 лет наблюдаемого послеоперационного периода.

Признаки гипозстрогении, такие, как дизурические явления, сухость слизистых влагалища, изменение либидо, частые простудные заболевания, из 85 больных, не получавших заместительной терапии, имелись только у 4 (4,7%). Наличие посткастрационного синдрома средней и слабой степени выраженности в виде “приливов” отмечали 71,6% женщин, боли в области сердца и приступы учащенного сердцебиения в покое – 63,4%. У 27 пациенток указанные симптомы проявлялись сразу после операции, у 22 – через 3-6 месяцев, у 12 – через 1-3 года. “Приливы” возникали с частотой от 5 до 10 раз в день. Такое состояние сохранялось на

протяжении 2-3 и более лет, после чего, как правило, симптоматика угасала без приема ЗГТ.

Такие типичные проявления посткастрационного синдрома, как гипертензия, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, переломы костей для больных эндометриозом были не характерны. Более того, наблюдался случай, когда после удаления яичников течение гипертонической болезни улучшилось. Это больная М., 46 лет, страдавшая эндометриозом матки и яичников в течение 15 лет и гипертонической болезнью, развившейся после перенесенного ОПГ-гестоза в родах 21 год назад. Удаление придатков с обеих сторон было произведено по экстренным показаниям по поводу нагноения и перфорации эндометриоидных кист, перитонита. На операции установлен также эндометриоз брюшины малого таза. После операции рабочее давление снизилось с 290/160 мм.рт.ст до 200/120 мм.рт.ст., чего не удавалось добиться приемом никаких многочисленных гипотензивных средств до лапаротомии. Никаких проявлений посткастрационного синдрома не было. Через 6 месяцев после операции появились мажущие выделения из матки, которые продолжались 10 дней, и в последующем повторялись циклически. Менструалоподобная реакция сопровождалась нагрубанием молочных желез, вздутием и периодически возникающими болями в животе. Больной был проведен курс гипокситерапии с хорошим эффектом. Женщина отметила улучшение общего самочувствия и настроения, появление чувства бодрости, повышение работоспособности, снижение раздражительности, уменьшение головных болей, снижение систолического АД, нормализацию сна.

Более тяжелое и длительное течение посткастрационного синдрома наблюдалось в условиях одновременного удаления яичников и матки (экстирпация матки с придатками). Сохранение матки или части ее (шейка матки) значительно уменьшало тяжесть климактерических проявлений (в среднем на 40%), даже в условиях полного удаления яичниковой ткани. С увеличением возраста выполнения оперативных вмешательств с 32 до 51 года наблюдалась тенденция к повышению частоты климактерических расстройств. Средний возраст женщин, у которых после удаления матки и яичников не отмечалось явлений патологического климактерического или посткастрационного синдромов, составил 42,8 лет. Если удаление матки и яичников выполнялось в возрасте 45-48 лет, то, как правило, имело место патологическое течение климактерия.

Таким образом, клинический анализ объективного статуса и жалоб больных эндометриозом, подвергшихся радикальному оперативному лечению, свидетельствует о преобладании у данного контингента больных вегето-сосудистых, а не нейро-эндокринных проявлений посткастрационного синдрома. Известно, что хирургическая операция – это модель многокомпонентного стресса. При этом, базисными считаются из-

менения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, которая определяет течение послеоперационного периода, регулируя процессы биосинтеза белка и репарации поврежденных тканей. Адаптация женского организма после овариозэктомии обеспечивается благодаря интегральной перестройке нейроэндокринной системы.

Данные об изучении особенностей электролитного и гормонального баланса в сыворотке крови больных эндометриозом после оперативного лечения последнего в объеме тотального удаления яичников представлены в главе I. Установлено, что уровень тиреоидных гормонов, пролактина и кортизола в сыворотке крови женщин, подвергшихся радикальному оперативному лечению, сохранял черты, характерные для больных эндометриозом. Отмечено повышенное содержание T_4 и пролактина, отсутствие дефицита эстрогенов и прогестерона. Уровень кальция, магния и хлоридов в сыворотке крови больных эндометриозом после оперативного лечения последнего не отличался от уровня здоровых женщин. Неорганические фосфаты имели тенденцию к снижению, а концентрации пролактина и кортизола – к превышению показателей здоровых лиц. Тироксин, являющийся основным аналитическим параметром функции щитовидной железы, был достоверно увеличен. По мнению В.П.Сметник (1988), активация функции щитовидной железы характерна для большинства больных с синдромом удаленных яичников. Концентрации половых гормонов в обеих группах были сопоставимы, при этом и эстрадиол, и прогестерон у женщин без яичников были не ниже уровня здоровых пациенток.

Таким образом, изучение отдаленных результатов хирургического лечения больных эндометриозом показало, что оперативное лечение не излечивает эндометриоз. Количество жалоб и частота экстрагенитальной патологии остается высокой. Независимо от объема оперативного вмешательства, после лапаротомии больных продолжают беспокоить боли, слабость, быстрая утомляемость, депрессия, учащенное сердцебиение, раздражительность и т.д. То есть, подавляющее большинство этих больных нуждаются в реабилитационной терапии, включающей коррекцию характерных для больных эндометриозом метаболических расстройств. Вопрос о применении гормонального лечения в послеоперационном периоде требует дальнейшего изучения, проведения многоцентровых рандомизированных исследований, так как литературные данные противоречивы, а в изученной нами группе заместительная гормональная терапия потребовалась только 9,2% женщин.

Характер течения отдаленного послеоперационного периода был мало предсказуем и индивидуален для каждой больной. Отсутствие в настоящее время четких прогностических критериев послеоперационного течения и отдаленных результатов хирургического лечения больных

эндометриозной болезнью диктуют необходимость щадящего подхода к лечению этих больных, выполнения органосохраняющих операций. Уменьшение выраженности климактерической симптоматики у больных с сохраненной маткой или хотя бы шейкой матки доказывает важную роль матки в организме не только как детородного органа, но и органа-мишени эндокринных взаимодействий, имеющего самостоятельные эндокринные свойства, которые, однако, до настоящего времени окончательно не изучены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время эндометриоз представляет одну из наиболее острых проблем современной гинекологии. Актуальность ее обусловлена рядом причин, среди которых рост частоты эндометриоза в структуре гинекологической заболеваемости в последние десятилетия, нарушения трудоспособности и репродуктивной функции, молодой возраст пациенток. Лечение этих больных дорогостояще и недостаточно эффективно. Гормонотерапия, как правило, требует полного выключения менструальной функции, хирургическое в большинстве случаев приводит к удалению репродуктивных органов, стойкому снижению качества жизни женщины и не всегда устраняет симптоматику заболевания. Медицинская, социальная и экономическая значимость эндометриоза заставляет искать новые пути подхода к решению данной проблемы. Причины эндометриоза остаются до настоящего времени недостаточно изученными.

В работе представлены результаты обследования психоневрологического, эндокринного, иммунного и электролитного статуса, гистологической структуры патологических очагов 308 женщин, больных эндометриозом, проведено их лечение. Оценена диагностическая и практическая значимость нарушений микроциркуляции, обмена макроэлементов, психоневрологических особенностей пациенток, участие и место адаптационных реакций в патогенезе эндометриоза. Разработана концепция развития и прогрессирования эндометриоза, связанная с патологическим усилением либо недостаточностью процессов адаптации организма к различным стрессирующим агентам в условиях избыточных либо повторяющихся стрессов. Дана клиническая характеристика больных с учетом состояния адаптационного процесса. Оценка эндокринного, иммунного и электролитного гомеостаза проведена по фазам менструального цикла, локализациям, стадиям в ближайшие и отдаленные сроки после лечения.

Известно, что эмоциональный стресс, кроме неспецифической гипоталамо-надпочечниковой реакции, находит специфическое проявление в деятельности различных функциональных систем организма. У больных эндометриозом такой первично повреждаемой системой является половая. Учитывая роль, которую в клинических проявлениях эндометриоза играют адаптационные реакции организма, управление последними является важным направлением терапевтического воздействия. Включение в комплекс лечения методов, основанных на повышении адаптационных способностей организма и ослаблении повреждающих эффектов стресса, позволило значительно повысить результативность лечения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- Адамян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы: руководство для врачей.-М.: Медицина, 1998.
- Басвский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. - М.: Медицина.-1997.-236с.
- Баскаков В.П. Клиника и лечение эндометриоза.- Л.: Медицина, 1990.-236с.
- Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Рожанец Р.В. Методика многостороннего исследования личности. - М: Медицина, 1976. - 186с.
- Березный Е.А., Рубин А.М. Практическая кардиоритмография.-СПб, 1997.
- Вейн А.М. Вегетативные расстройства.-М.,1998.
- Вылков И.Н. Патология лимфатических узлов.- София,1980. - 216с.
- Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма.- Ростов н/Д: Из-во Ростов. ун-та, 1990.-224с.
- Генитальный эндометриоз/Под ред.Л.Ф.Шинкаревой.-Горький,1980.-144с.
- Горн М.М., Хейтц У.И., Сверинген П.Л. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс.-СПб.-М.:Невский Диалект:Из-тво БИНОМ.-1999.- 320с.
- Демидов В.Н., Гус А.И., Адамян Л.В., Хачатрян А.К. Эхография органов малого таза у женщин. Вып.1. Эндометриоз: Практическое пособие. -МИИФ "Скрипто",1997.-60с.
- Йен С.С.К., Джаффе Р.Б. Репродуктивная эндокринология.- М.:Мир.-1998. - 1132с.
- Караш Ю.М., Стрелков Р.Б., Чижов А.Я. Нормобарическая гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации.-М.:Медицина, 1988.- 351 с.
- Костерин С.А. Транспорт кальция в гладких мышцах . - Киев, 1990.
- Лазебник Л.Б., Дроздова С.Л. Коррекция магниевго дефицита при сердечно-сосудистой патологии // Кардиология.-1997.-№5.-С.103-104.
- Лебедев А.В., Левицкий Д.О., Логинов В.А. Кислород как индуктор переноса ионов кальция через бислоиные липидные мембраны// Докл. АН СССР.-1980.- Т.252.№6. - С.1494-1497.
- Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунограмма в клинической практике. - М.:Наука, 1990. - 224с.
- Лесков В.П., Гаврилова Е.Ф., Пищулин А.А. Изменения иммунной системы при внутреннем эндометриозе //Проблемы репродукции.-1998.-№4.-С.26-30.
- Лещинский П.Т. Клинико-параклиническая характеристика, профилактика и лечение генитального эндометриоза (Клинико-экспериментальные исследования): Автореф. дис. ...д-ра мед. наук: 14.00.01/Киев НИИ педиатрии, акушерства и гинекологии. - Киев, 1991.- 44с.
- Марри Р., Греннер Д., Мейерс П., Родуэлл В. Биохимия человека: в 2 томах - М.: Мир. - 1993.
- Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации.- М. - 1993.- 330с.
- Меерсон Ф.З., Пшеничникова М.Г.: Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам. - М.:Медицина, 1988.-256 с.
- Непомнящих Л.М. Морфология адаптивных реакций миокарда при экстремальных экологических воздействиях //Вестник РАМН.-1997.- №3.-С.49-53.

- Пересада О. А. Клинико-патогенетическое обоснование лечебной тактики при генитальном эндометриозе : Автореф. дис. ...д-ра мед. наук:14.00.01/ - Минск.- 1999. - 159с.
- Программированная клеточная гибель / Под ред. проф. В.С.Новикова. - СПб.- Наука,1996.- 276с.
- Ралецкая Л.Е. Аутоиммунные механизмы патогенеза эндометриоза, лечение. Автореф. дис. ... канд мед. наук:14.00.01/ Минск. - 1988.
- Сауля А.И., Меерсон Ф.З. Постстрессорные нарушения функции миокарда.- Кишинев:Штиинца,1990.- 160с.
- Селье Г. Стресс без дистресса. -М., 1979.-84с.
- Старцева Н.В. Дифференцированная терапия больных эндометриозом с учетом клинико-гормонально-иммунологических аспектов: Автореф. дис. ... докт. мед. наук:14.00.01, 14.00.36/.- Санкт-Петербург.- 1994.-32с.
- Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Эндометриоз. Клинические и теоретические аспекты.- М.:Медицина.-1995.-330с.
- Судаков К.В. Новые акценты классической концепции стресса //Бюлл. экспериментальной биологии и медицины.-1997.-Т.123,№2.- С.124-130.
- Супрун Л.Я. Эндометриоз: Патогенез,лечение.-Минск:Беларусь,1987.- 127с.
- Фурдуй Ф.И. Физиологические механизмы стресса и адаптации при остром действии стресс-факторов. -Кишинев, 1986.
- Цвелев Ю.В., Пазычев А.А. Перекисное окисление липидов в патогенезе эндометриоза яичников //Вестник Росс. Ассоц. Акушеров-гинекологов. - 1998. - №2. - С.26-31.
- Шинкарева Л.Ф., Сабсай М.И., Серебrenникова К.Г. Восстановительное лечение больных генитальным эндометриозом. - Иркутск: Изд-во Иркут. ун-та, 1989.- 149 с.
- Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты /под ред. проф. А.И.Кубарко и проф. S.Yamashita. - Минск - Нагасаки, 1998.-368с.
- Электрокардиографические исследования у больных генитальным эндометриозом / А.П. Снок, Л.И. Пименова, Т.Н. Мирнова, Л.Т. Пименов // Генитальный эндометриоз / Под ред. Л.Ф.Шинкаревой.-М.,1980.-С.93-96.
- Agarwal S.K. Comparative effects of GnRH agonist therapy. Review of clinical studies and their implications // J.Reprod.Med.-1998.- V.43(3 Suppl).- P.293-298.
- Angiogenesis and macrophage activation in endometriosis / R.N. Taylor, I.P. Ryan, E.S. Moore et al// Ann. N. Y. Acad. Sci.- 1997.- Vol.828.- P.194-207.
- Barlow D. Today's treatments: how do you choose?// Int. J. Gynaecol. Obstet. -1999.- V. 64, Suppl 1. - P.15-21.
- Brosens I.A. Endometriosis. Current issues in diagnosis and medical management // J. Reprod. Med. -1998. -Vol.43(3 Suppl).-P.281-286.
- Davis K.M., Rock J.A. Endometriosis // Curr. Opin . Obstet. Gynecol.-1992.-Vol.4.,N2.- P. 229-237.
- Dawood M.Y. Impact of medical treatment of endometriosis on bone mass //Amer. J. Obstet. Gynecol. -1993.-N2 (168).-P.674-684.
- Dmowski W.P., Gebel H.M., Braun D.P. Decreased apoptosis and sensitivity to macrophage mediated cytolysis of endometrial cells in endometriosis//Hum. Reprod. Update.- 1998. - V. 4(5).- P. 696-701.

- Donnez J. Today's treatments: medical, surgical and in partnership // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* -1999.- V. 64 Suppl 1.-P.5-13.
- Evers J.L.H. Endometriosis is not a disease but an epiphenomenon // VI World Congress on Endometriosis, Quebec City, 30 - 4 July 1998.- Quebec . 1998.-P. 52.
- Fraser I.S. Prostaglandin inhibitors and their roles in gynaecological disorders // *Baillieres Clin. Obstet. Gynecol.* - 1992.-N6(4).- P.829-857.
- Gebel H.,Braun D.,Tambur A. Spontaneous apoptosis of endometrial tissue is impaired in women with endometriosis//*Fertil. Steril.*-1998.-V.69(6).-P.1042-1047.
- Giudice L.C., Tazuke S.I., Swiersz L. Status of current research on endometriosis // *J. Reprod. Med.* -1998.- Vol.43(3 Suppl).-P. 252-262.
- Haney A.F. Endometriosis, macrophages, and adhesions // *Prog.Clin. Biol. Res.*- 1993.- Vol. 381.- P. 19-44.
- Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use// *European Heart Journal.*-1996.-N17.- P. 354-381.
- Ho H.N., Wu M.Y., Yang Y.S. Peritoneal cellular immunity and endometriosis / *Am. J. Reprod. Immunol.* - 1997.- Vol.38(6).- P.400-412.
- Jones R.K., Bulmer J.N., Searle R.F. Phenotypic and functional studies of leukocytes in human endometrium and endometriosis// *Hum.Reprod. Update.*- 1998.- Vol.4(5).- P. 702-709.
- Kaupilla A. Changing concepts of medical treatment of endometriosis // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*- 1993.- Vol. 72(5).- P. 324-336.
- Koninckx P.R. Biases in the endometriosis literature. Illustrated by 20 years of endometriosis research in Leuven // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*- 1998.- V. 81 (2).- P. 259-271.
- Lessey B.A., Young S.L. Integrins and other cell adhesion molecules in endometrium and endometriosis // *Semin. Reprod. Endocrinol.*-1997.- V.15(3).-P. 291-299.
- Leuprolide acetate depot and hormonal add-back in endometriosis: a 12-month study. Lupron Add-Back Study Group / M.D. Hornstein, E.S. Surrey, G.W. Weisberg et al. // *Obstet.Gynecol.*-1998.-Vol.91(1).-P.16-24.
- Li L.Y., Xia W.Y. The relationship between apoptosis and endometriosis //7th Biennial World Congress of endometriosis. London, 14-17 May 2000: Abstracts.- London, 2000.- N81.
- Mahajan D.K., London S.N. Mifepristone (RU486): a review // *Fertil.Steril.*- 1997.- V. 68 (6).- P. 967-976.
- Moghissi K. Historical prospective cohort study of the recurrence of pain after discontinuation of treatment with danazol or a gonadotropin-releasing hormone agonist / *Fertil.Steril.*- 1998.- V. 70(2).- P. 293-296.
- Murphy A.A., Santanam N., Parthasarathy S. Endometriosis: a disease of oxidative stress? // *Semin. Reprod. Endocrinol.*- 1998.- V. 16(4).- P. 263-273.
- Ota H., Tanaka T. Integrin adhesion molecules in the endometrial glandular epithelium in patients with endometriosis or adenomyosis // *J. Obstet. Gynecol. Res.*- 1997.- V.23(5).- P. 485-491.
- Pathogenetic significance of increased levels of interleukin-8 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis / T. Iwabe, T. Harada, T. Tsudo et al. // *Fertil.Steril.* -1998.- Vol.69(5).- P. 924-930.

Pelvic adhesions contain sex steroid receptors and produce angiogenesis growth factors / H.P. Wiczak, D.R. Grow, L.A. Adams et al. //Fertil. Steril. - 1998.-Vol.69(3). - P.511 - 516.

Rier S., Yeaman G.R. Immune aspects of endometriosis: relevance of the uterine mucosal immune system //Semin. Reprod. Endocrinol.-1997.-Vol.15(3). - P.209-220.

Ryan I.P., Taylor R.N. Endometriosis and infertility: new concepts // Obstet. Gynecol. Surv.- 1997.- V.52(6).-P. 365-371.

Schlaff W.D. Extending the treatment boundaries: Zoladex and add-back // Int. J. Gynaecol.Obstet.-1999.- Vol. 64 Suppl 1.- P.25-31.

Schweppe K.W. Three phase therapy is the best treatment // VI World Congress on Endometriosis. Quebec City, 30 - 4 July 1998.- Quebec,1998.- P. 76.

Smith S.K.Angiogenesis//Semin.Reprod.Endocrinol.-1997.-V.15(3).-P.221-227.

Thomas E.J. The clinician's view of endometriosis / Int.J.Gynaecol.Obstet.- 1999.- V. 64, Suppl 1.- P.1-3.

Vercellini P., Cortesi I., Crosignani P.G. Progestins for symptomatic endometriosis:a critical analysis of the evidence //Fertil. Steril.-1997.-V.68(3).-P.393-401.

Warnock J.K., Bundren J.C. Anxiety and disorders associated with gonadotropin-releasing hormone agonist therapy //Psychopharmacol. Bull.-1997.-33(2).- P.311-316.

Witz C.A., Schenken R.S. Pathogenesis of endometriosis //Semin. Reprod. Endocrinol. - 1997.-Vol.15(3). - P.199-208.

Wood C. Surgical and medical treatment of adenomyosis //Hum.Reprod.Update.- 1998.- Vol. 4(4).- P. 323-336.

Yuzpe A.A. Recurrent endometriosis: recurrence after medical treatment // VI World Congress on Endometriosis, Quebec City, 30 - 4 July 1998.- P. 110.

Библиотека ВГМУ



Подписано в печать 31.01.2001 г. Формат 60x84 1/16.
Бумага типографская №2. Компьютерный набор. Усл. печ. листов 6,86.
Заказ № 256. Тираж 200 экз.

Издательство Витебского государственного медицинского университета,
210602, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27. Лицензия ЛВ № 91 от 22.12.97 г.

Отпечатано на ризографе в Витебском государственном
медицинском университете
210602, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27. Лицензия ЛП № 326 от 05.01.99 г.