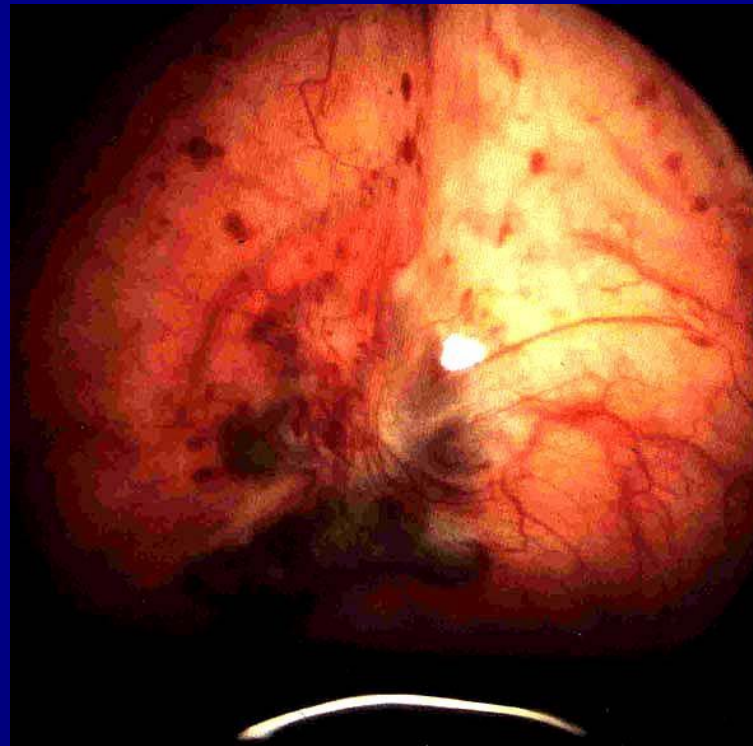


ЭНДОМЕТРИОЗ



Эндометриоз - гормонозависимое заболевание, развивающееся на фоне нарушения иммунного гомеостаза, сущность которого заключается в разрастании ткани, сходной по своему строению и функции с эндометрием, но находящейся за пределами границ нормального расположения слизистой оболочки матки.

Макроскопическая характеристика эндометриоза

эндометриоз встречается в форме:

- узлов
- инфильтратов
- кистозных образований

Характерные особенности эндометриоза

- отсутствует капсула
- способен к инфильтрирующему росту
- резистентен к действию различных факторов
- распространяется путем механического переноса и лимфогенно

Гистологическое строение
характеризуется сочетанием:

- железистого эндометриоподобного эпителия
- цитогенной стромы

Гистологическое строение

характеризуется сочетанием:

- в эдометриоидном очаге имеются эстрогенные и прогестероновые рецепторы
- присутствуют признаки менструальноподобных циклических изменений (кровоизлияния)

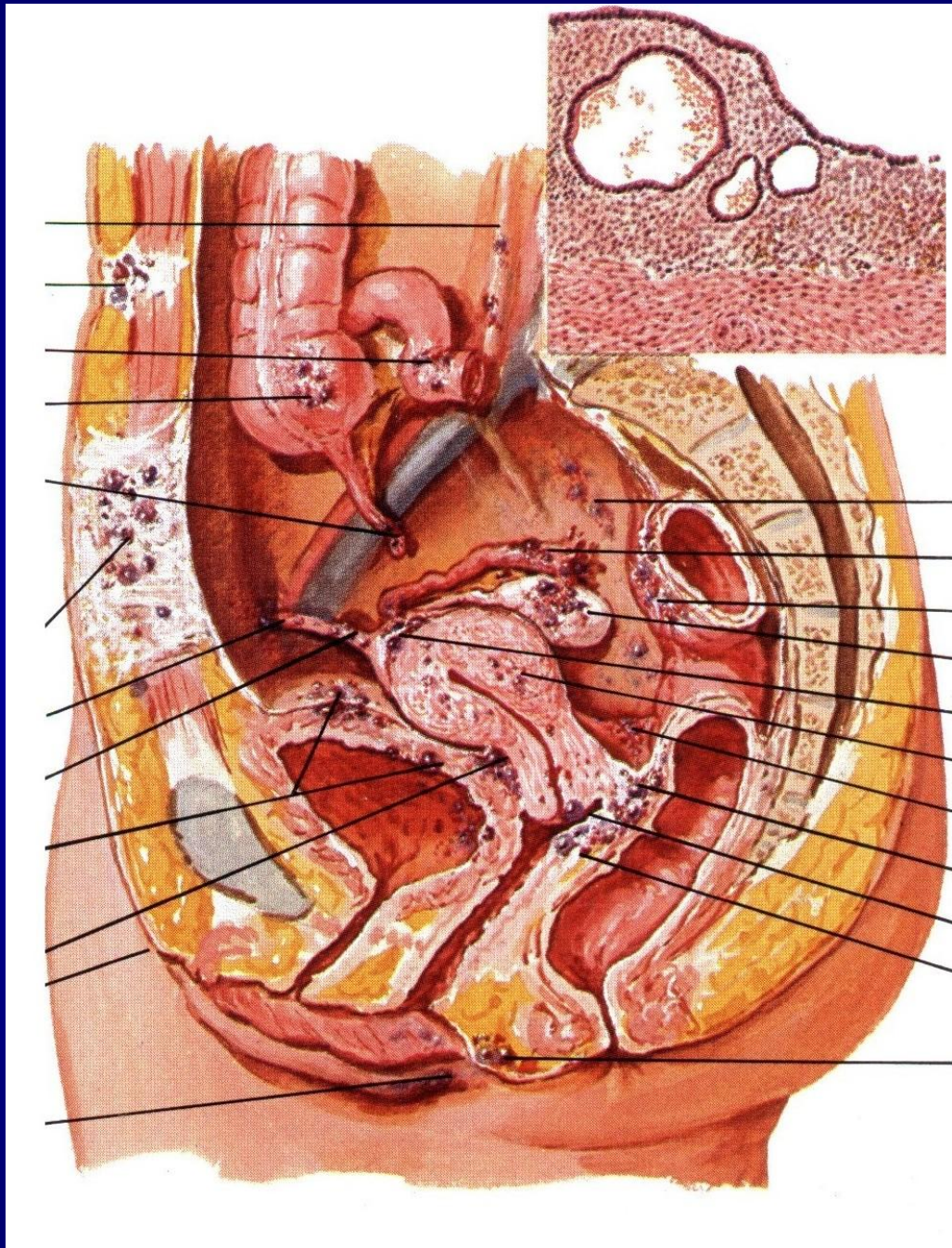


Схема
локализаций
эндометриоза

1860 год

**Van Rokitansky - первое детальное
описание эндометриоза**

Частота эндометриоза

- 7 - 50% - среди женщин репродуктивного возраста
(K. Muse, 1982)
- 23% - всех лапароскопических диагнозов
(S. Smith, 1994)

Классификация эндометриоза

Генитальный

Экстрагенитальный

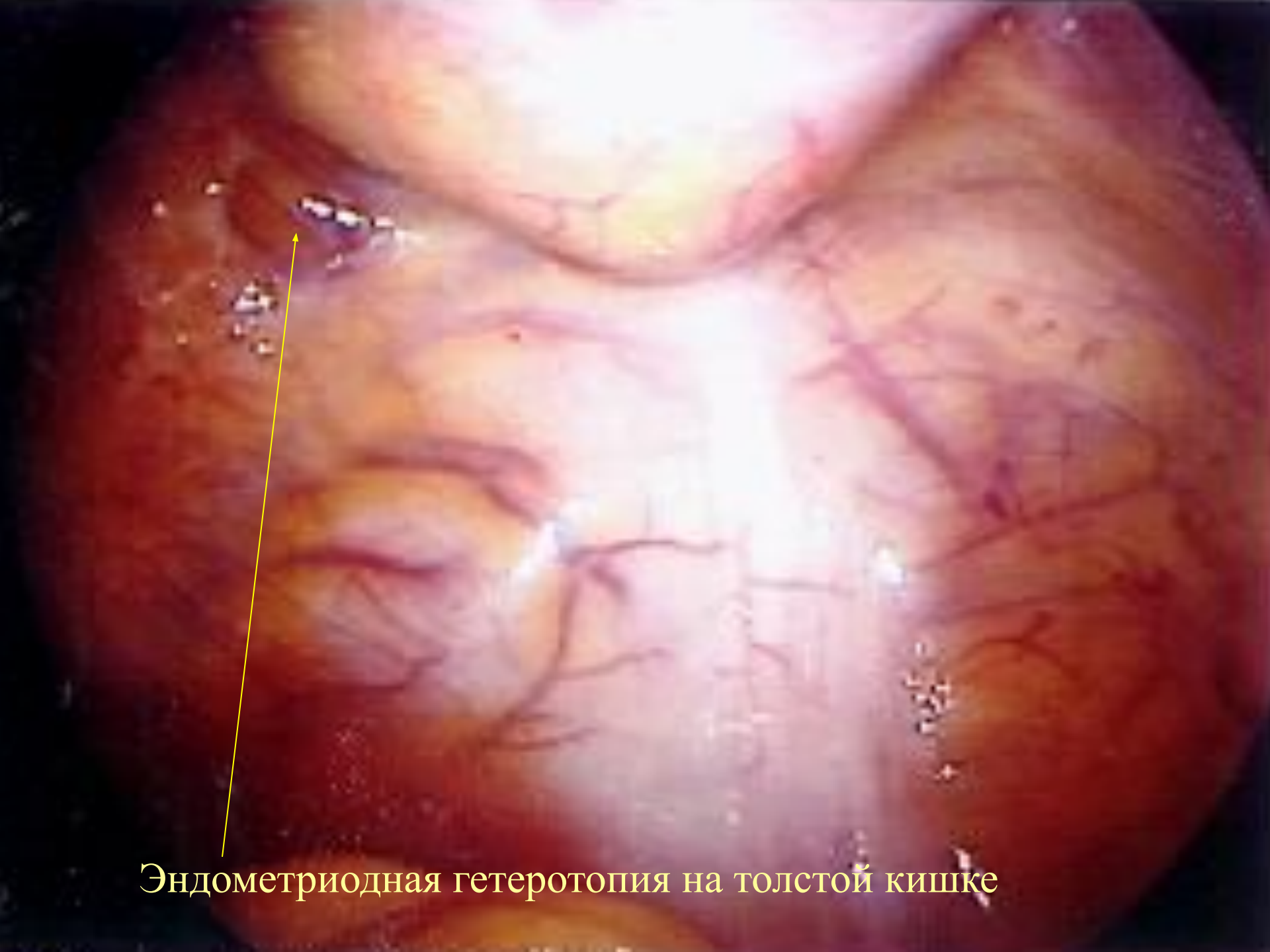
- наружный
- внутренний

Экстрагенитальный эндометриоз:

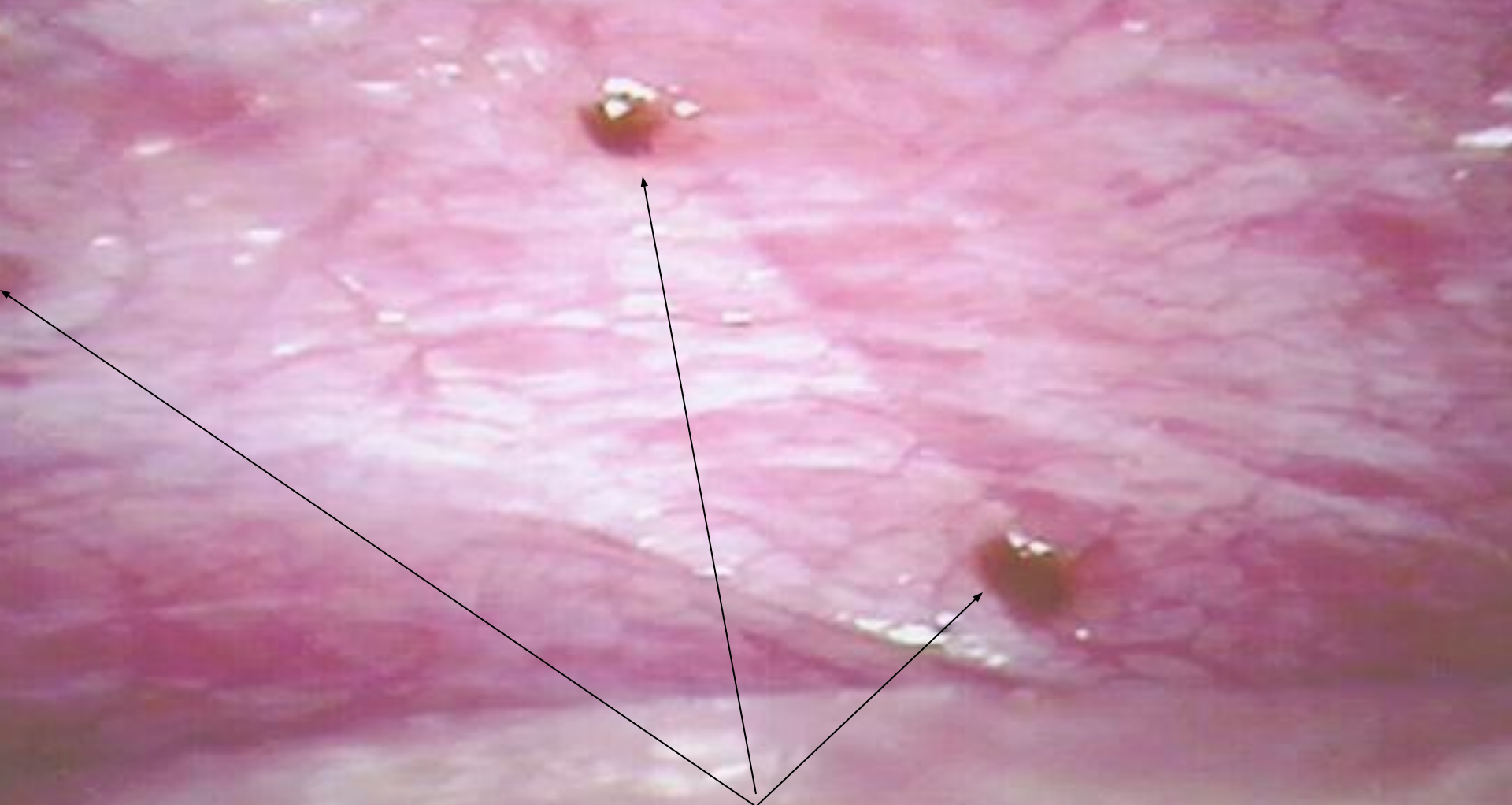
- эндометриоз кишечника
- эндометриоз мочевыводящей системы
- эндометриоз послеоперационных рубцов
- торокальный эндометриоз
- эндометриоз пупка



Эндометриоз аппендикса

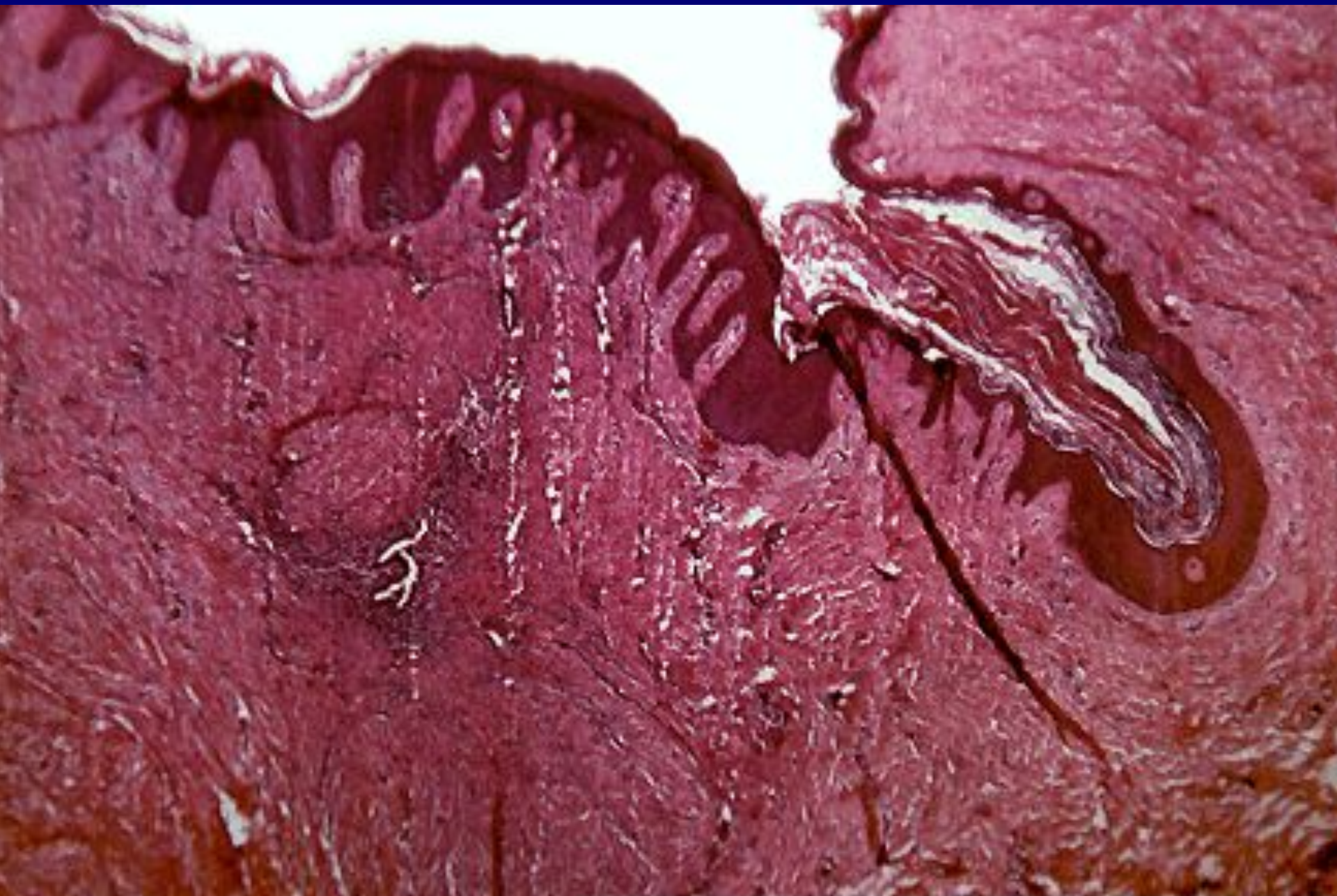


Эндометриодная гетеротопия на толстой кишке



Эндометриоз диафрагмы

Эндометриоз легкого



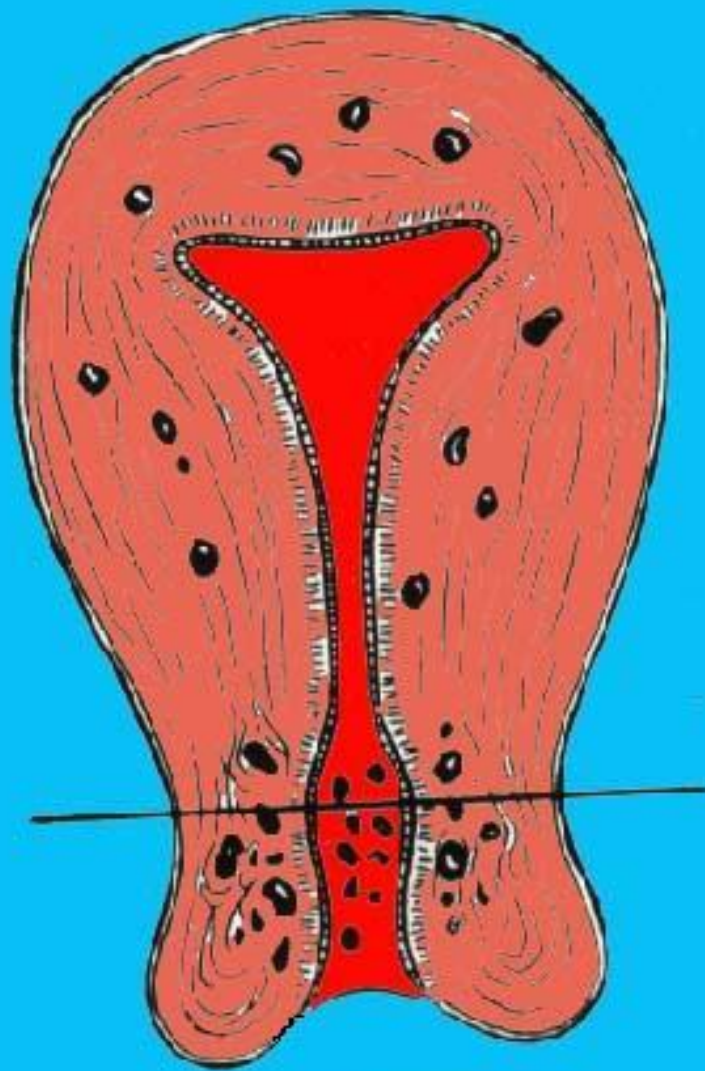


Эндометриоз пупка

Внутренний генитальный эндометриоз:

- эндометриоз матки
- эндометриоз маточных труб





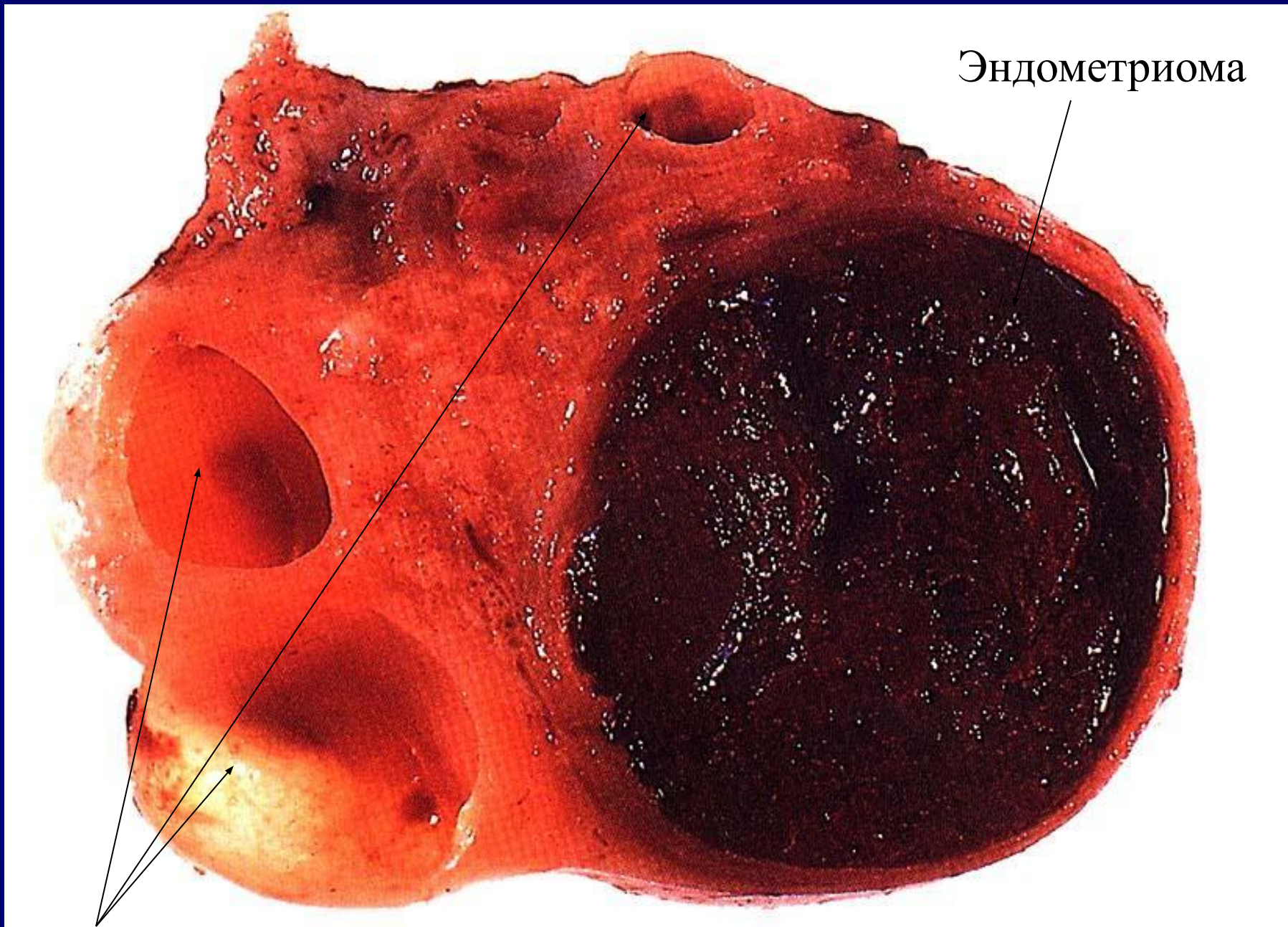
Наружный генитальный эндометриоз:

- эндометриоз яичников
- ретроцервикальный эндометриоз
 - эндометриоз дугласового пространства
 - эндометриоз сводов влагалища
 - эндометриоз шеечно-прямокишечный

Желтое тело

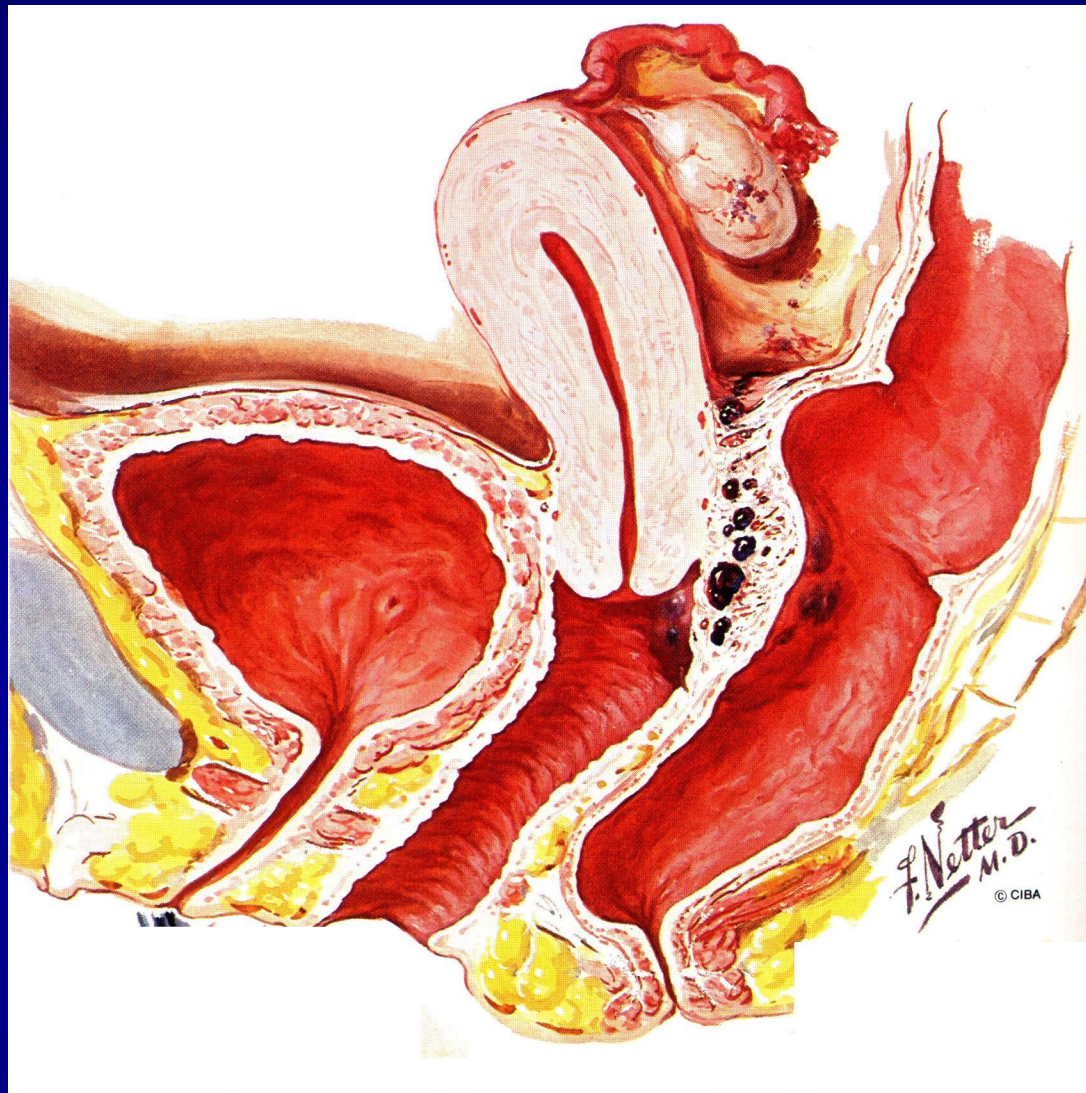


Шоколадная киста



Эндометриома

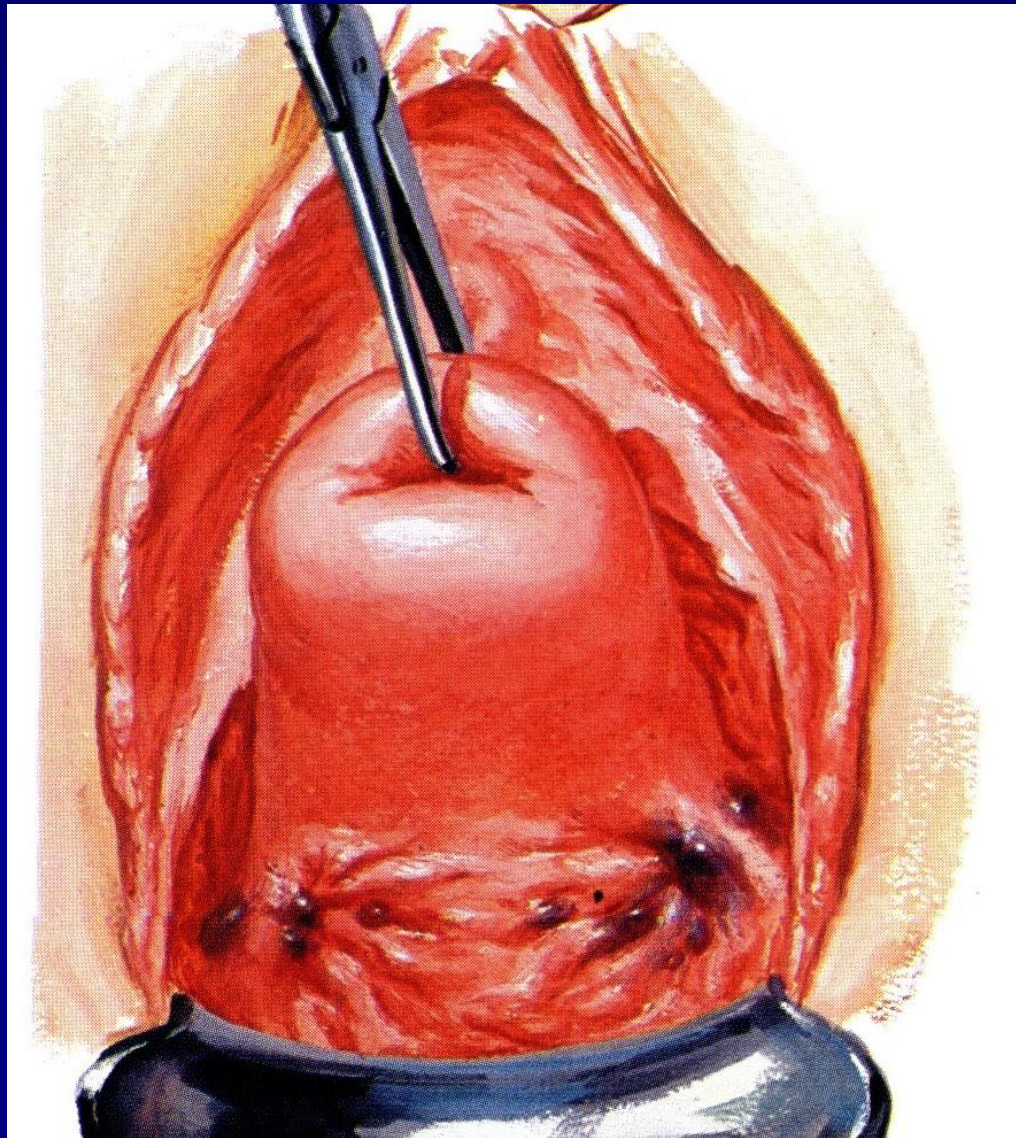
Фолликулы



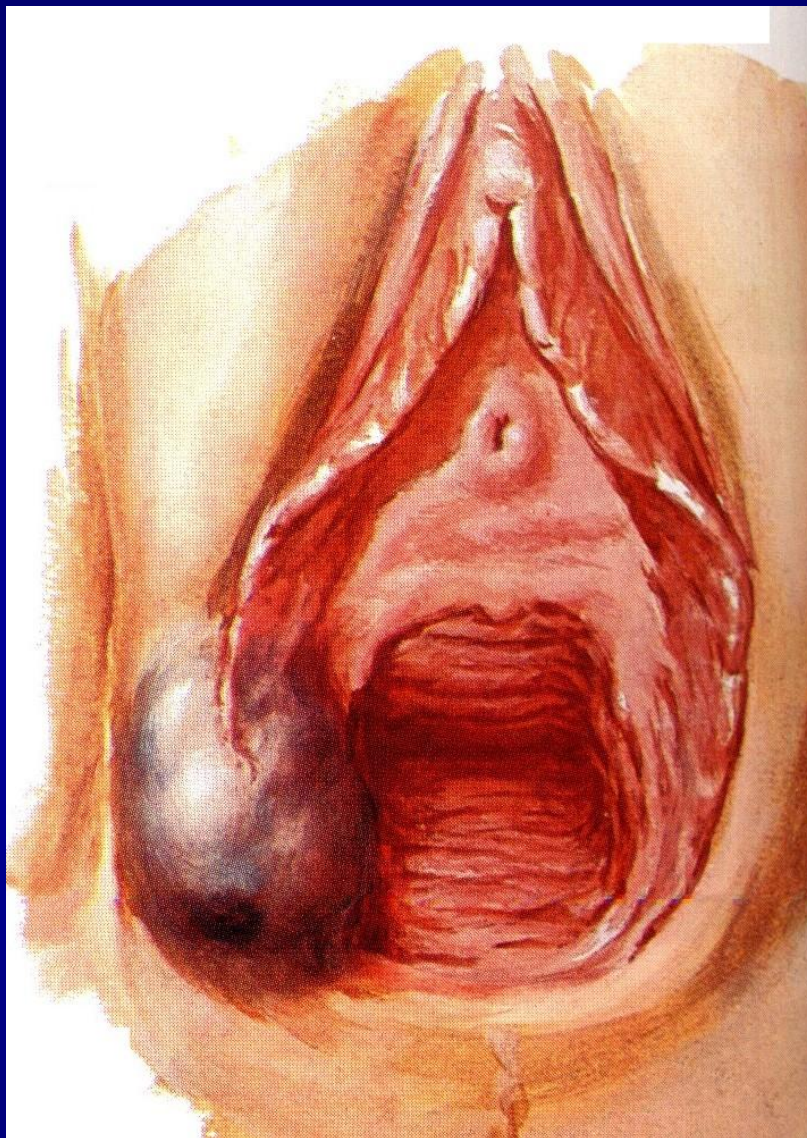
Позадисшеечный эндометриоз. Поражение прямой кишки, заднего свода влагалища, дугласового кармана

Наружный генитальный эндометриоз:

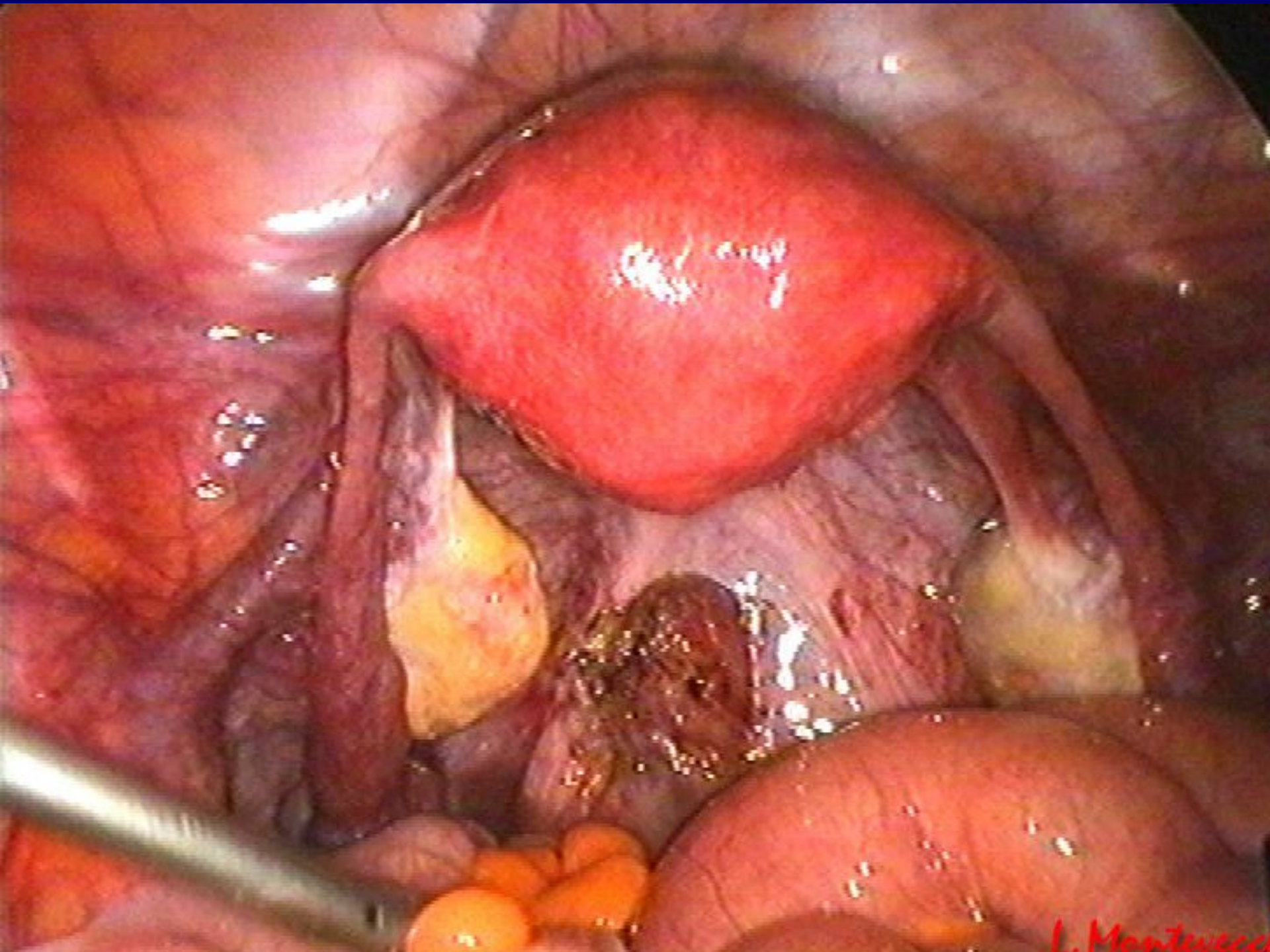
- эндометриоз влагалища
- эндометриоз наружных половых органов
- эндометриоз промежности
- эндометриоз влагалищной части шейки матки
- эндометриоз круглых маточных связок



Эндометриоз заднего свода влагалища



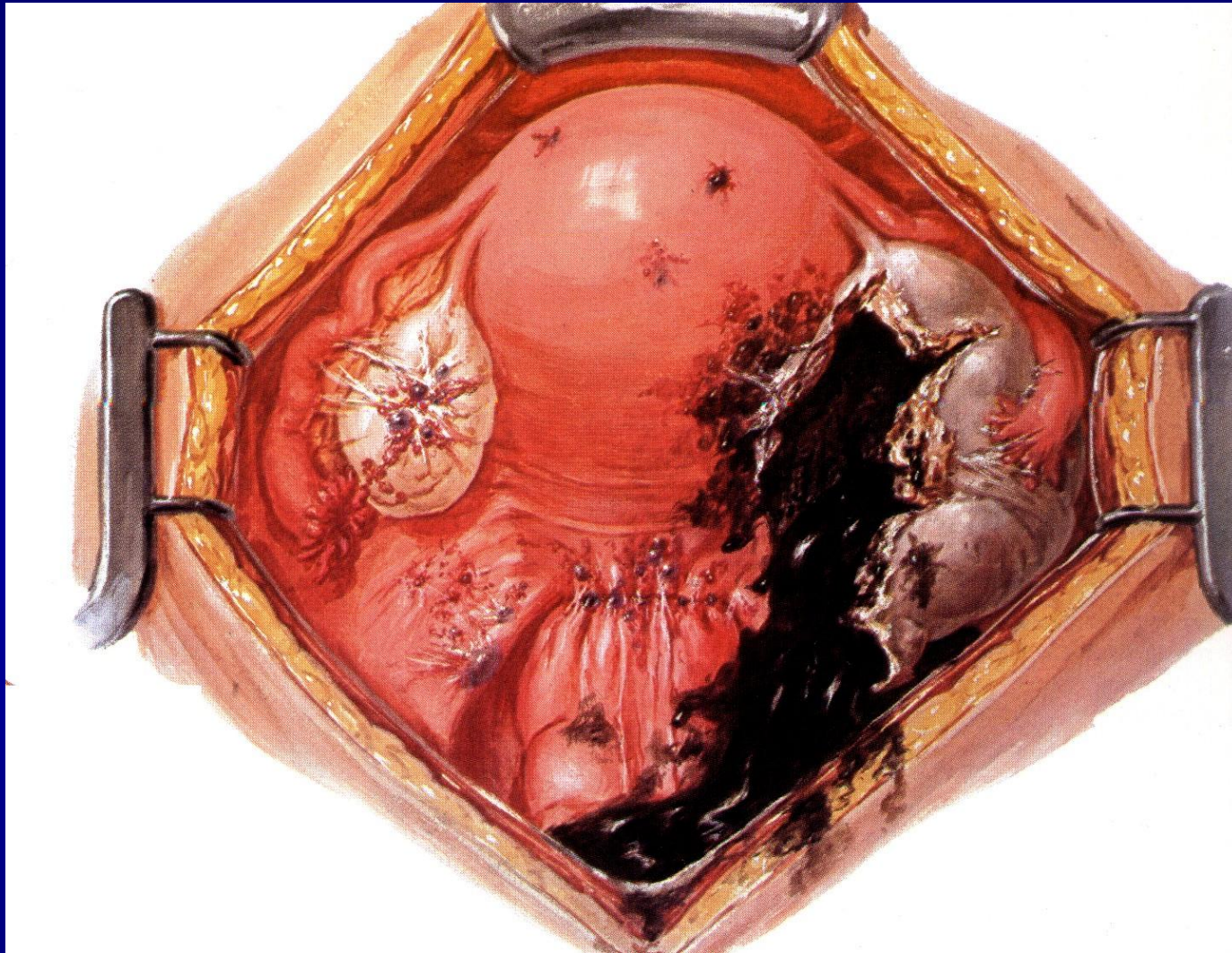
Эндометриоз бартолинеевой железы



L. Montevideo



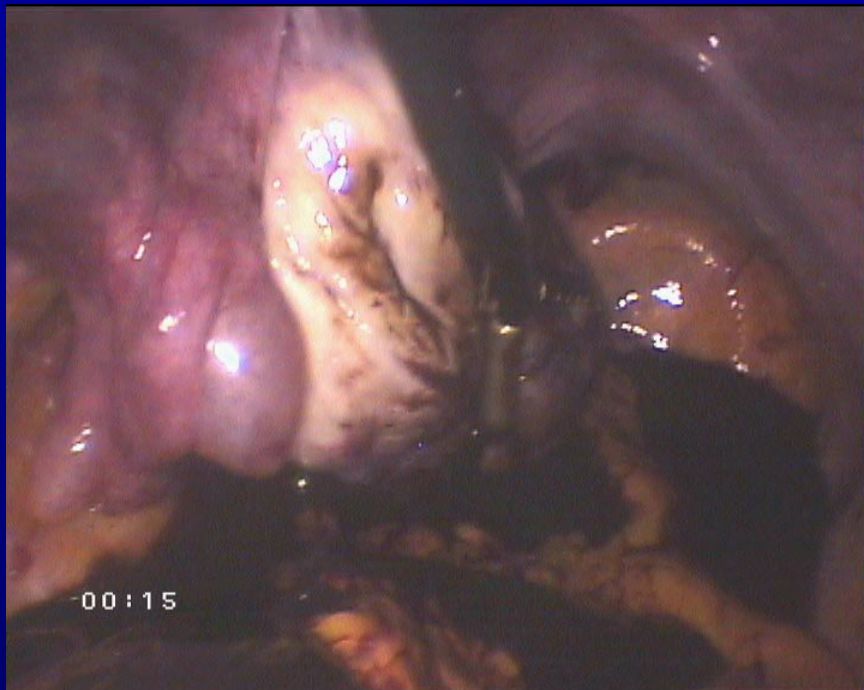
Эндометриоз дугласового кармана

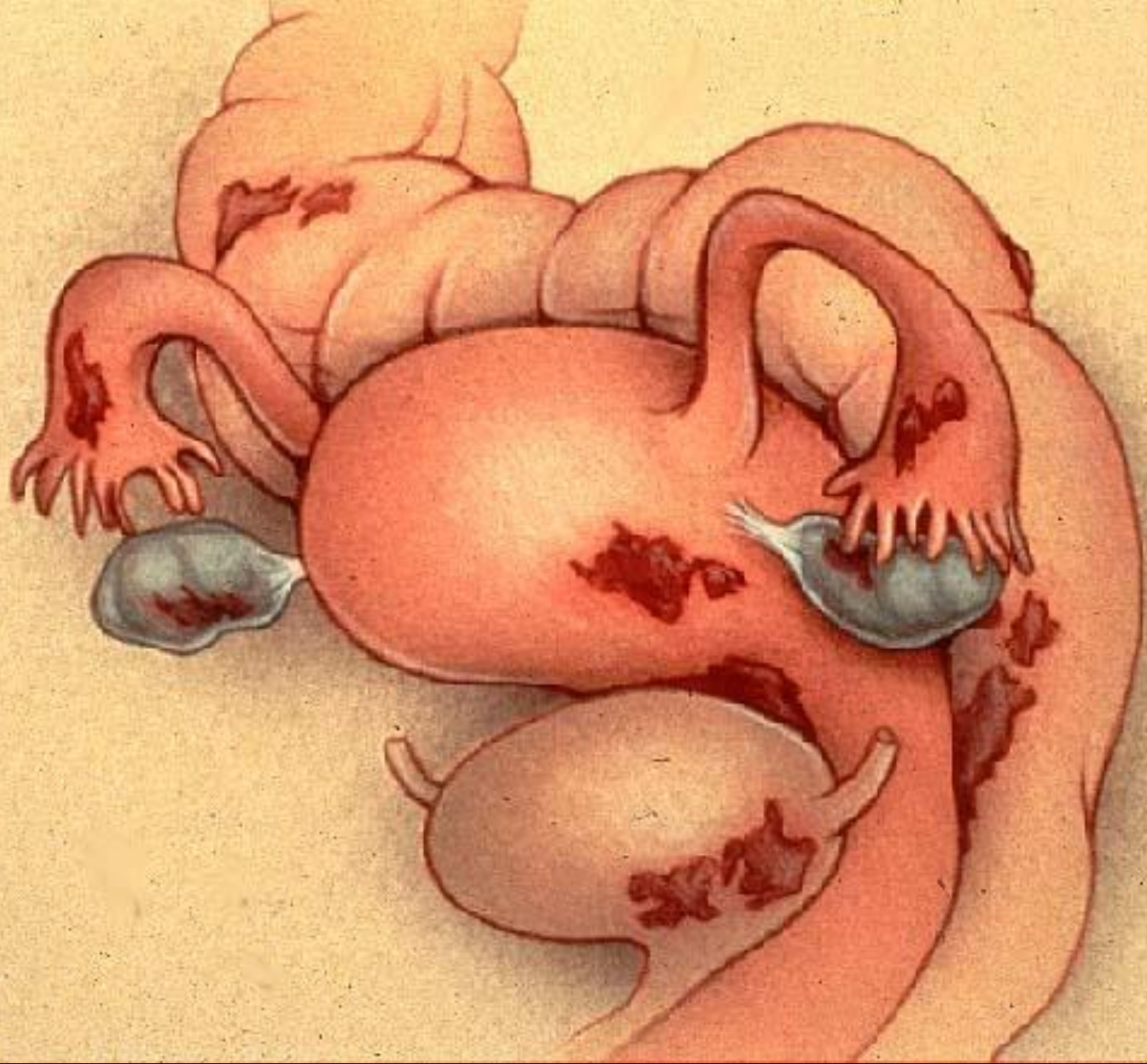


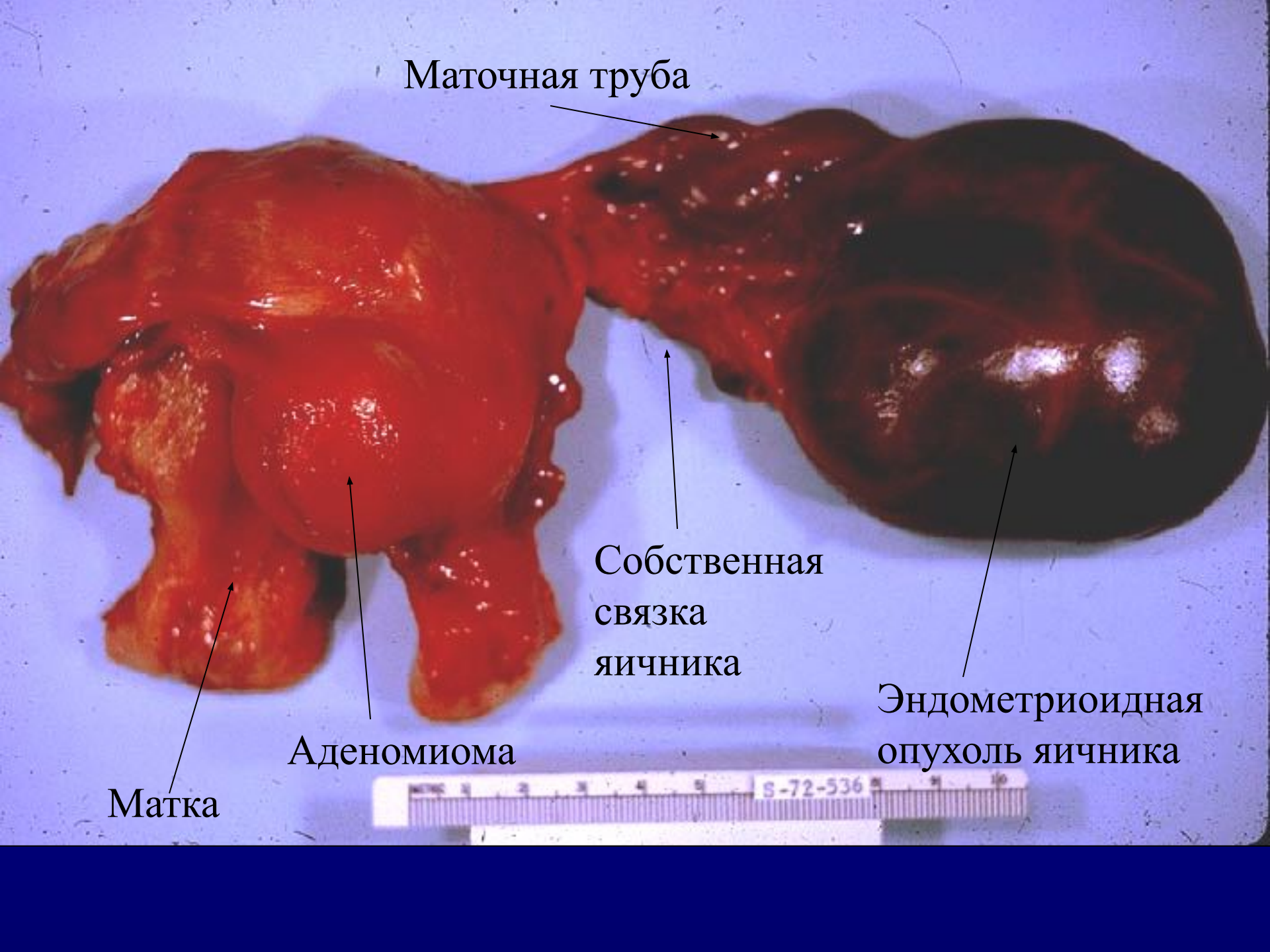
Разрыв эндометриоидной (шоколадной) кисты



Эндометриозидная киста яичника







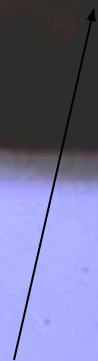
Маточная труба



Собственная
связка
яичника



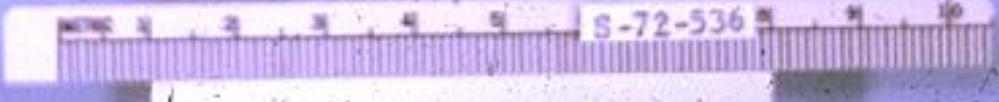
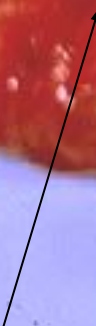
Эндометриоидная
опухоль яичника

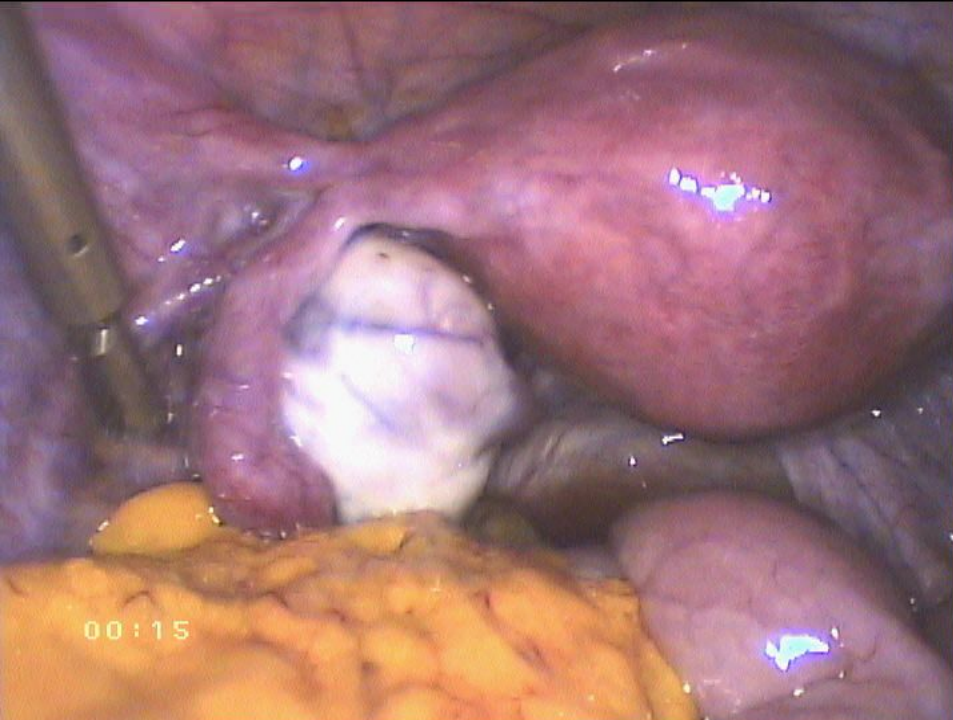


Аденомиома



Матка

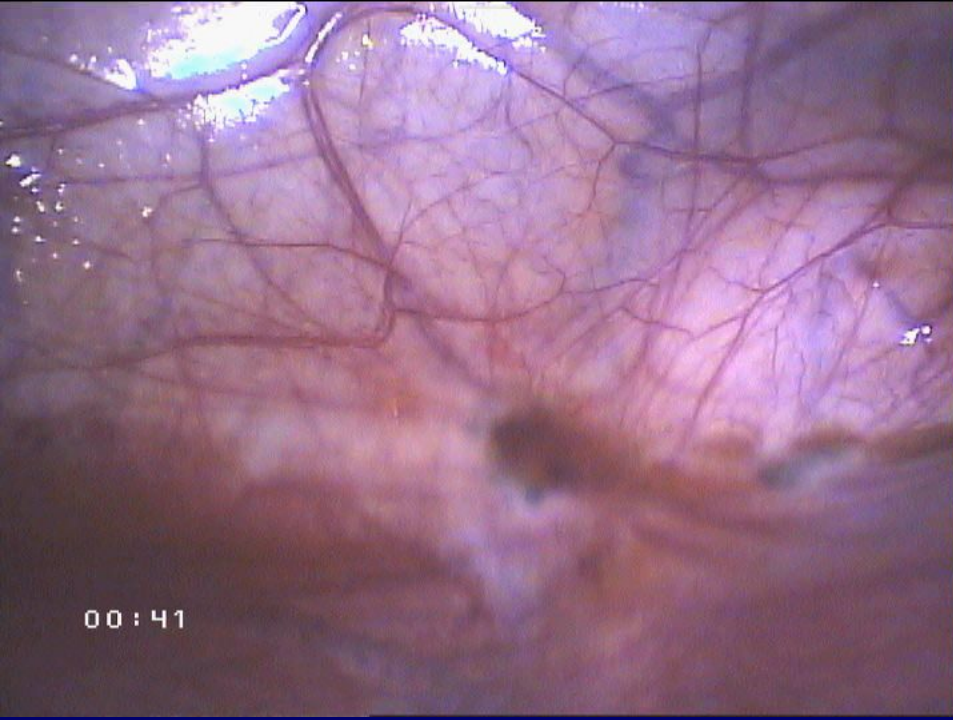




Распространенный наружный
генитальный эндометриоз:

Эндометриоз брюшины
(pl. vesico-uterina)

Эндометриоз яичника



Эндометриоз заднего листка
широкой связки, крестцово-
маточных связок

Теории эндометриоза

Эмбриональная теория

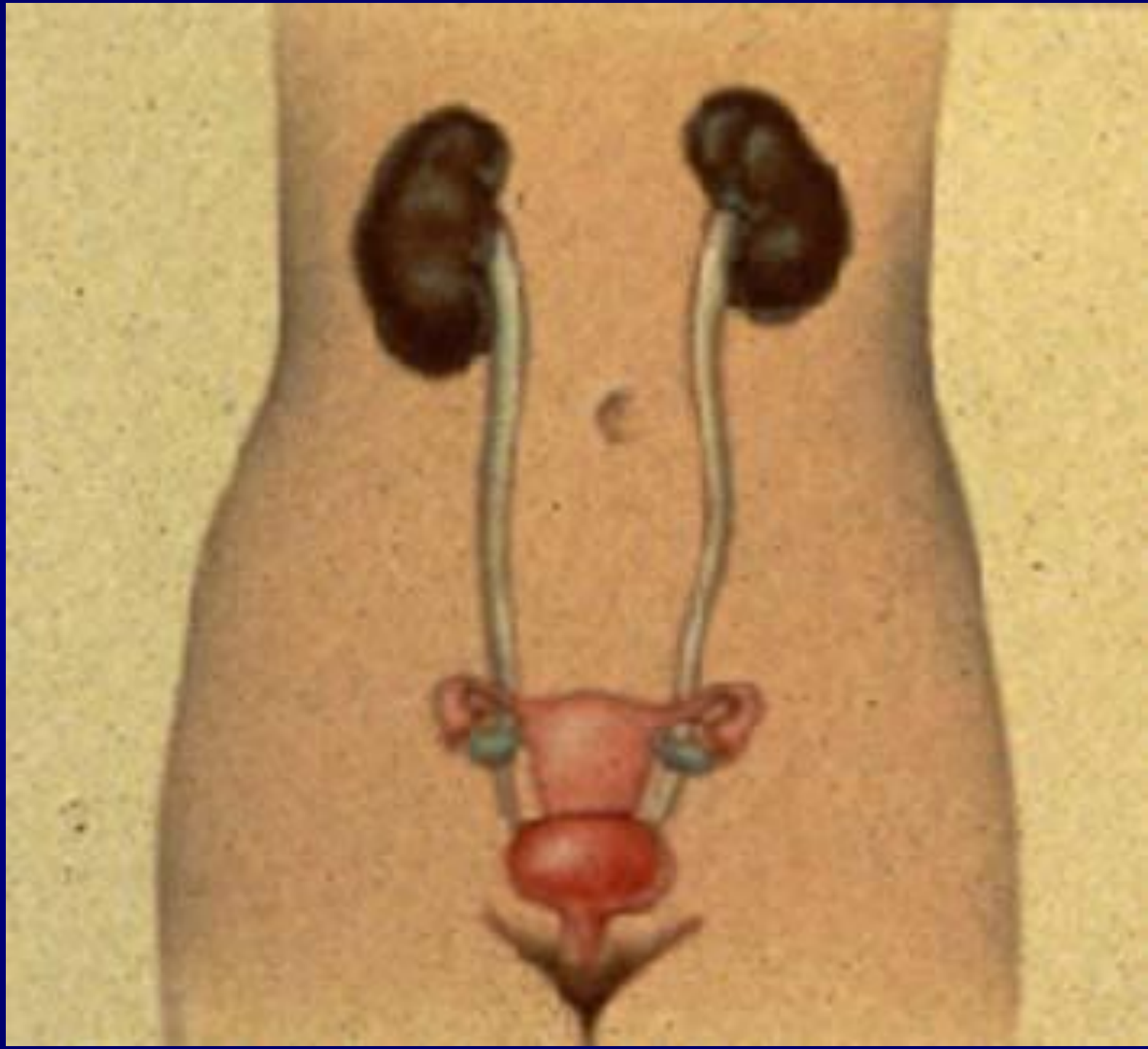
Эндометриоз развивается:

- ИЗ ОСТАТКОВ ВОЛЬФОВЫХ ТЕЛ

(F.Reklinghausen,1893, Н.И.Горизонтов,1911)

- ИЗ ОСТАТКОВ МЮЛЛЕРОВЫХ ПРОТОКОВ

(R.Meyer,1903)



Клинические наблюдения

- эндометриоз у мужчин, получавших
эстрогены

A. Oliner, A. Harris.-1971

Метапластическая теория

трансформация целомического эпителия

*(мезотелий брюшины, эндотелий сосудов, эпителий
канальцев почек и т.п.)*

в эндометриоидную ткань

Н.С.Иванов, 1897

НО!

- эпителий брюшины вполне детерминированная ткань

R.Meyer, 1919

- в верхних отделах брюшной полости эндометриоз брюшины не встречается

Иммунологические аспекты эндометриоза

I. Гуморальное звено иммунитета

- **появляются специфические антиэндометриальные антитела в сыворотке крови и перитонеальной жидкости (74-89% больных)**
- **повышается титр аутоантител к тканям яичника и эндометрия (86 % больных)**

I. Гуморальное звено иммунитета

- повышается титр аутоантител к ДНК, гистонам, фосфолипидам в сыворотке крови (64,5 % больных)
- повышается титр неспецифических Ig G, M, A (74% больных)
- повышается титр компонентов комплимента (C₃, C₄)

II. Клеточное звено иммунитета

- снижается пролиферативная активность лимфоцитов в периферической крови
- повышается активность В- лимфоцитов
- снижается активность Т- лимфоцитов
- повышается титр натуральных киллеров в перитонеальной жидкости

III. Местное звено иммунитета

(перитонеальная жидкость)

- **повышается активность перитонеальных макрофагов**
- **повышается титр:**
 - интерлейкинов (IL-1, IL-2)
 - гамма-интерферона
 - факторов роста (EGF)
 - туморнекротического фактора (TNF)
 - простагландинов (Pg F₂, Pg E)

Трансплантационная теория

- ретроградная менструация

J. Sampson, 1921

- ятрогенная диссеминация

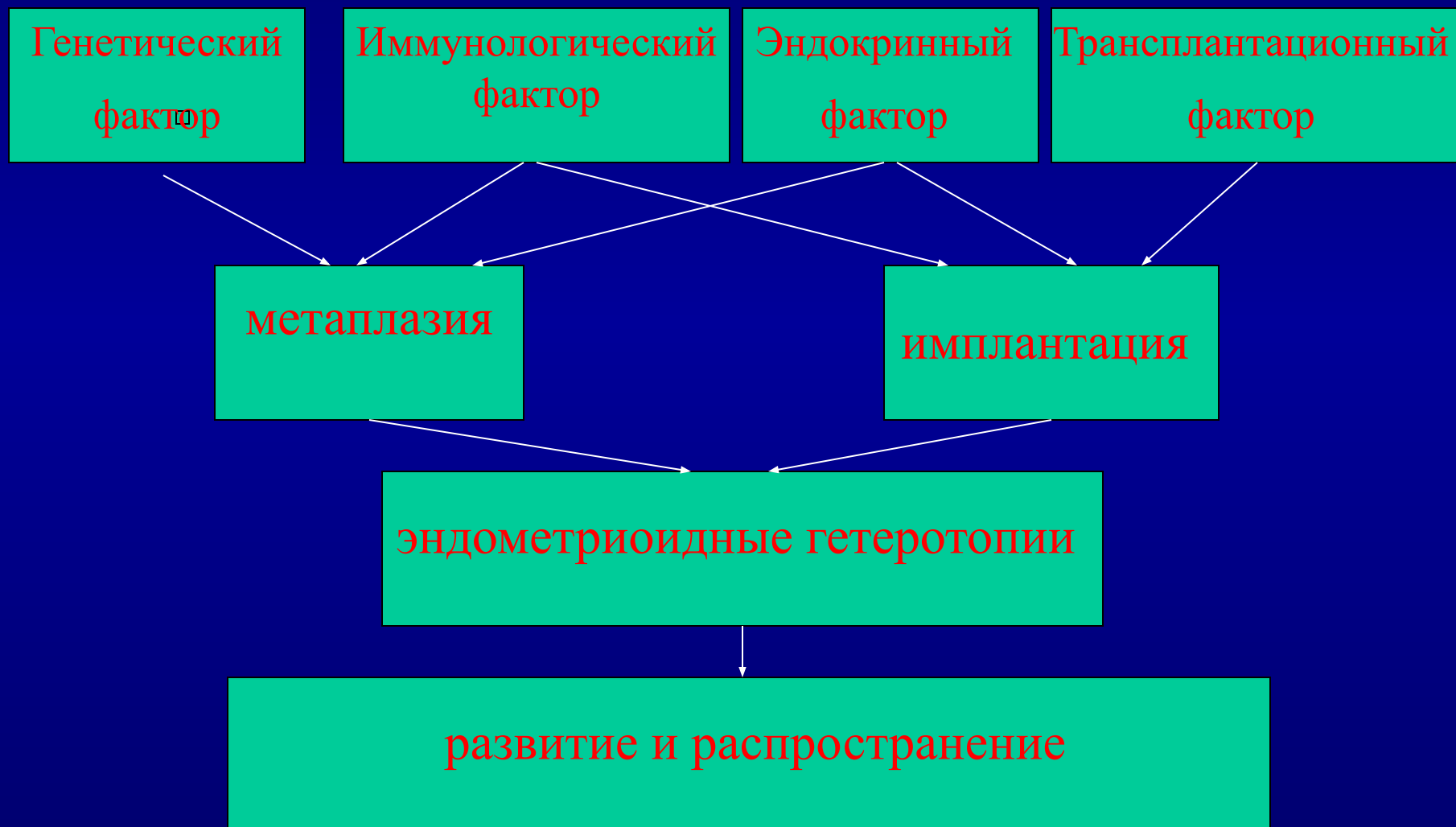
R.Linde, R. Scott, 1950

- лимфогенная диссеминация

Н.И.Горизонтов, 1911, Я.В.Бохман, 1965



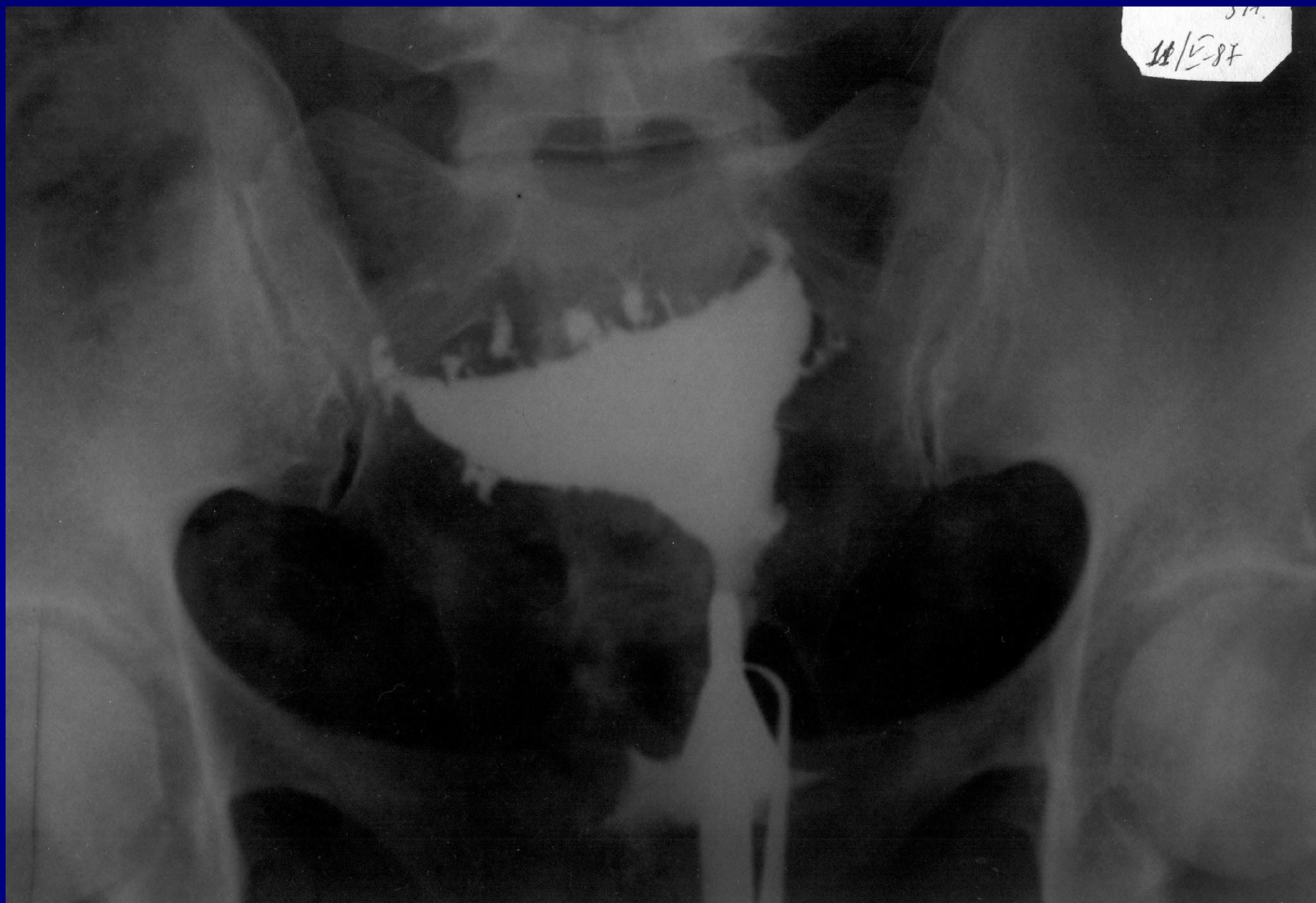
Этиопатогенетические факторы эндометриоза





Характерные признаки эндометриоза:

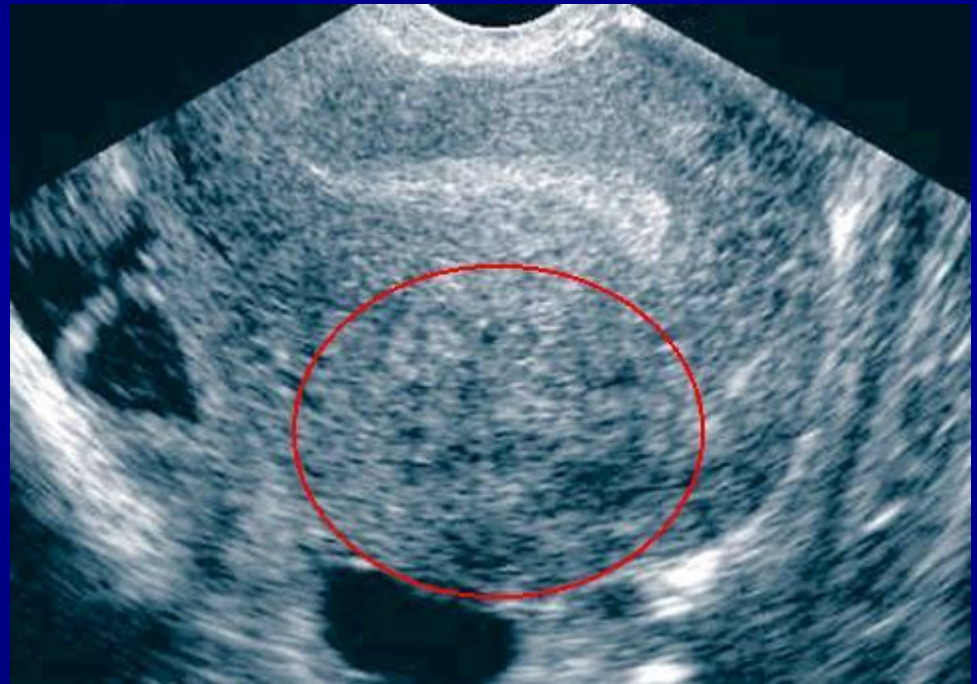
- ЦИКЛИЧНОСТЬ СИМПТОМОВ
- изменение величины очага и/или пораженного органа
- боли (внизу живота, альгоменорея, диспареуния)
- кровотечения



Законтурные тени - аденомиоз

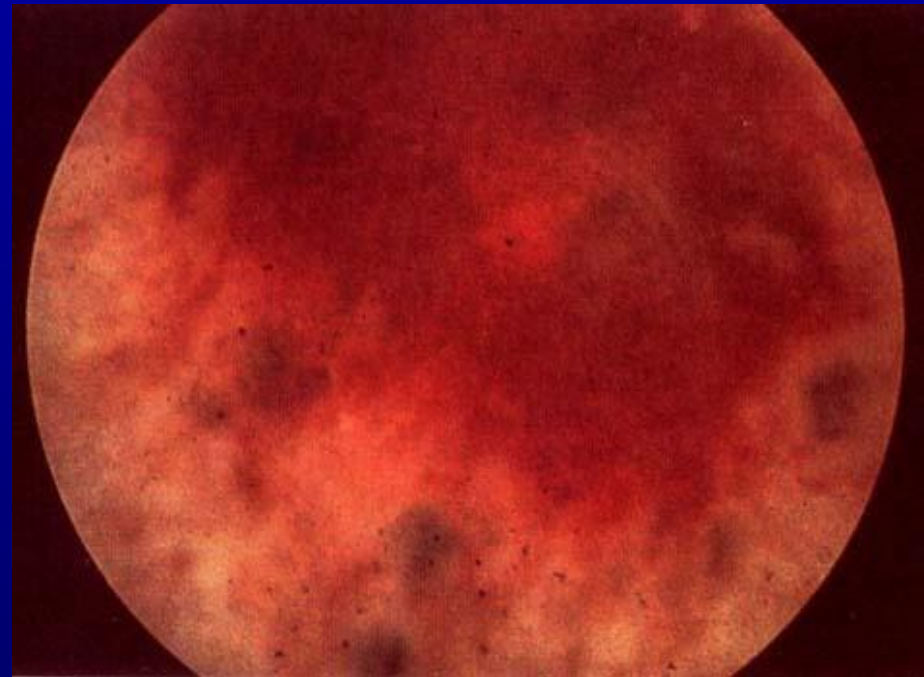


Adenomyosis. Note thickened wall of uterus which can be mistaken for fibroids.



Аденомиоз

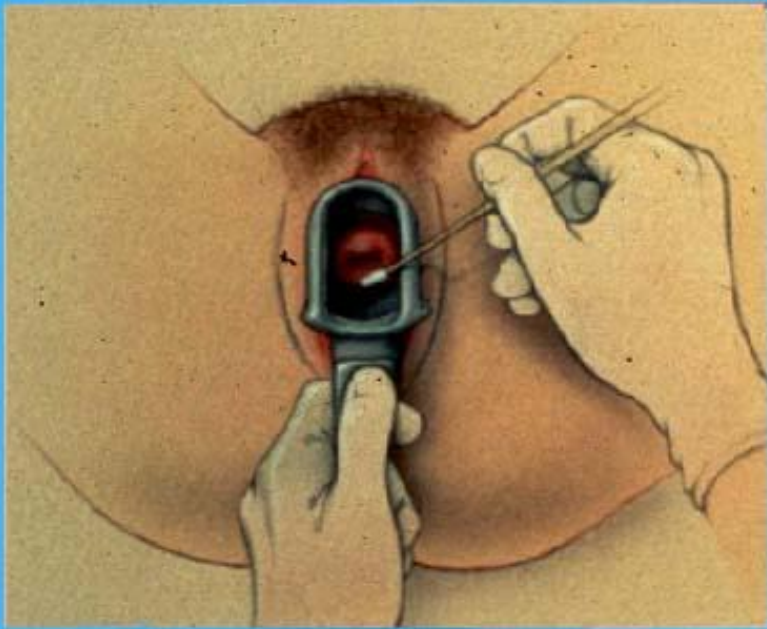
Гистероскопия

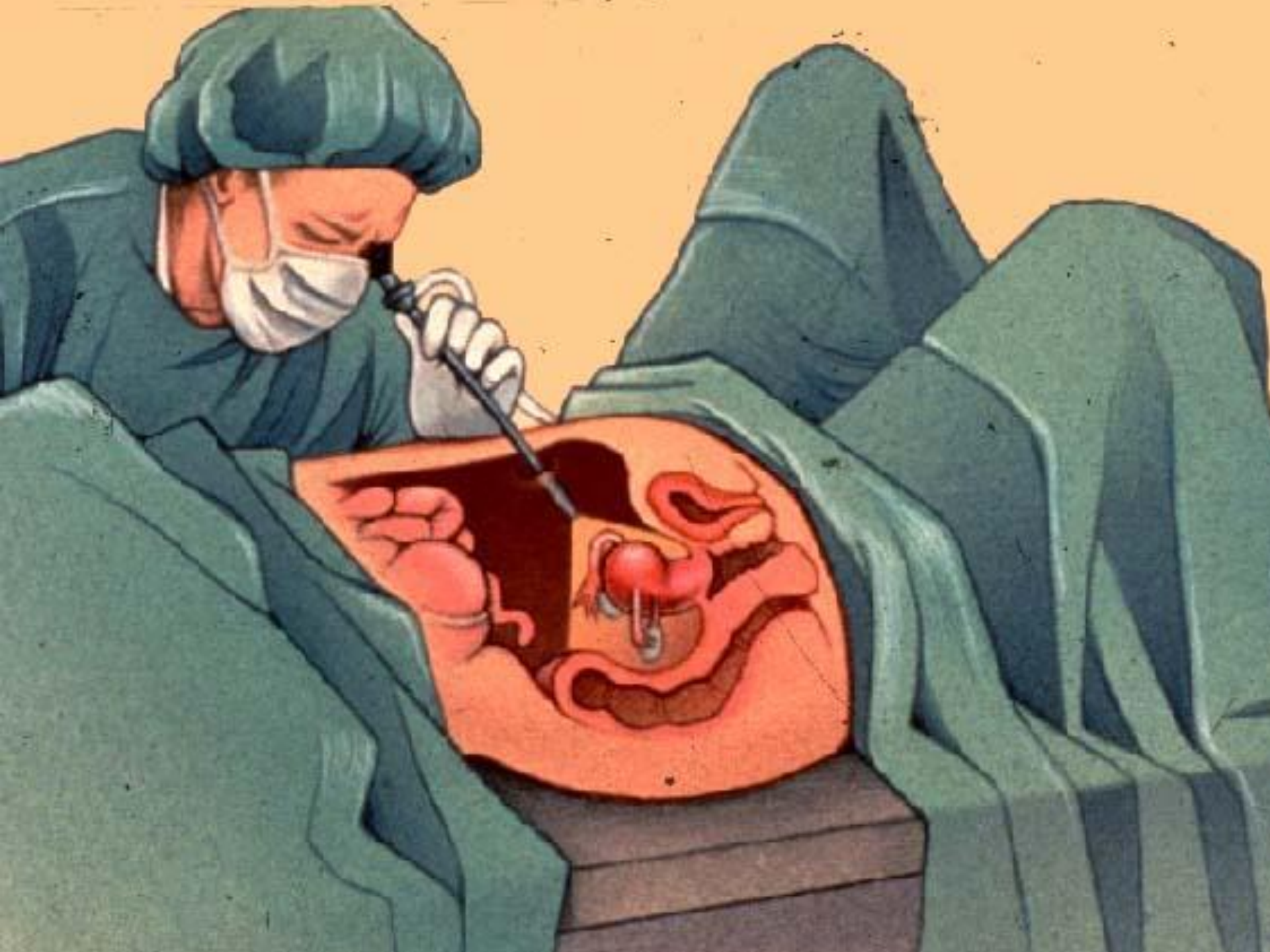


Методы диагностики

- опрос
- исследование в зеркалах и Р.У.
- УЗИ
- рентгенологическое исследование (ГСГ)
- лапароскопия
- гистологическое исследование

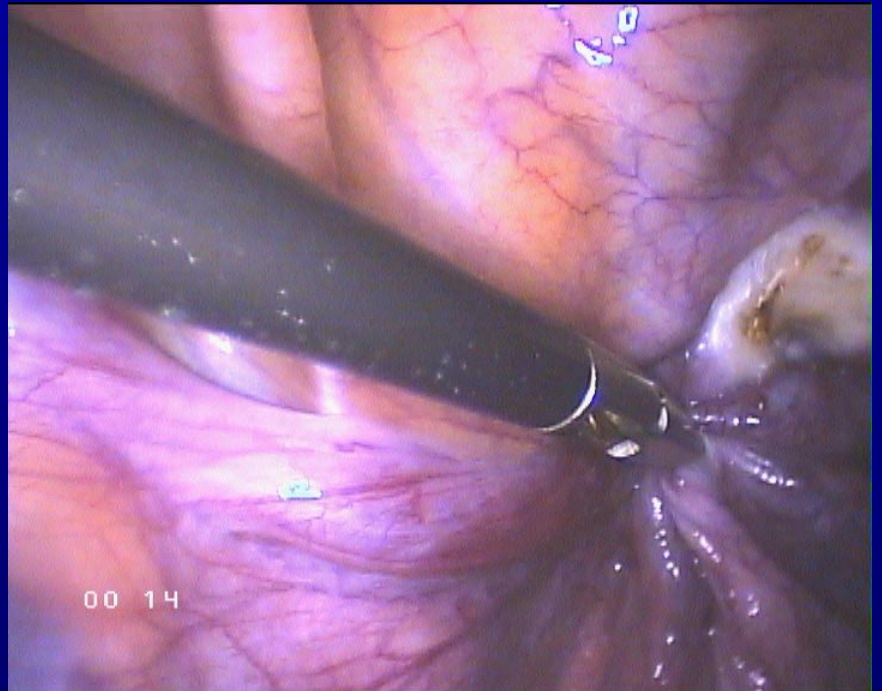
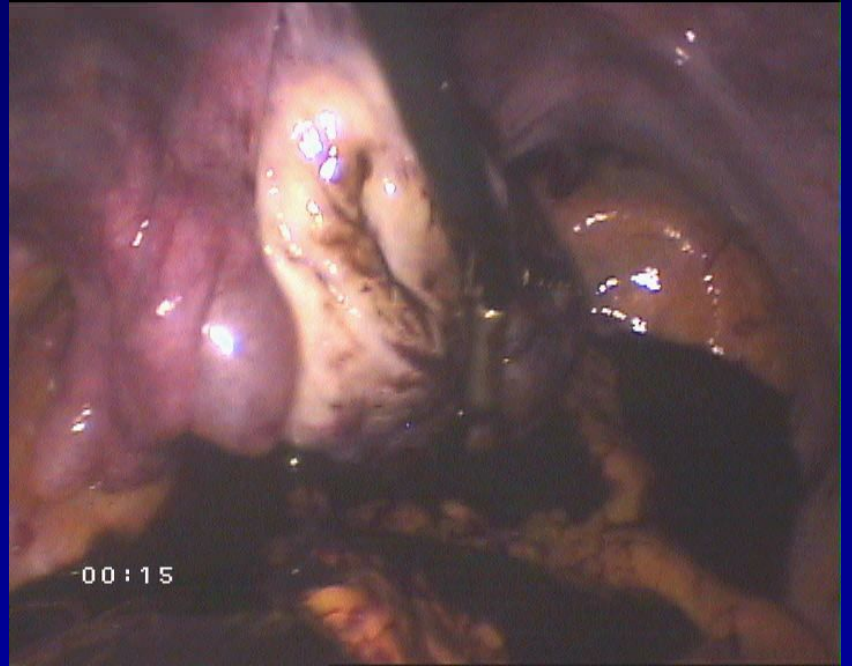
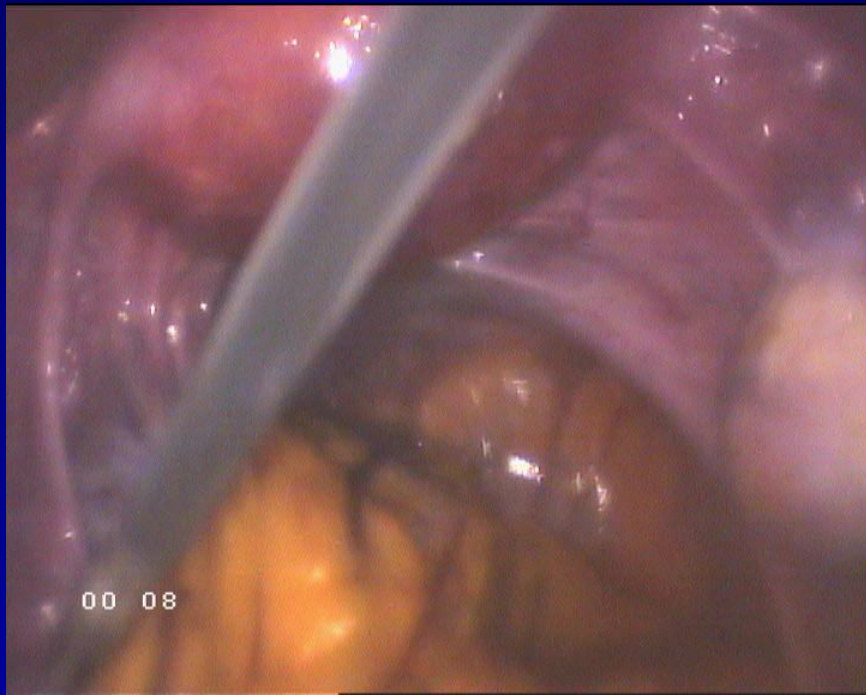


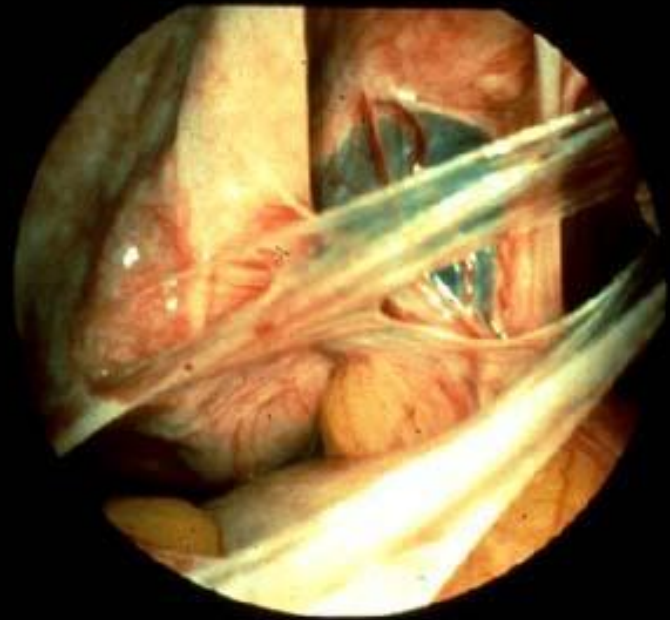


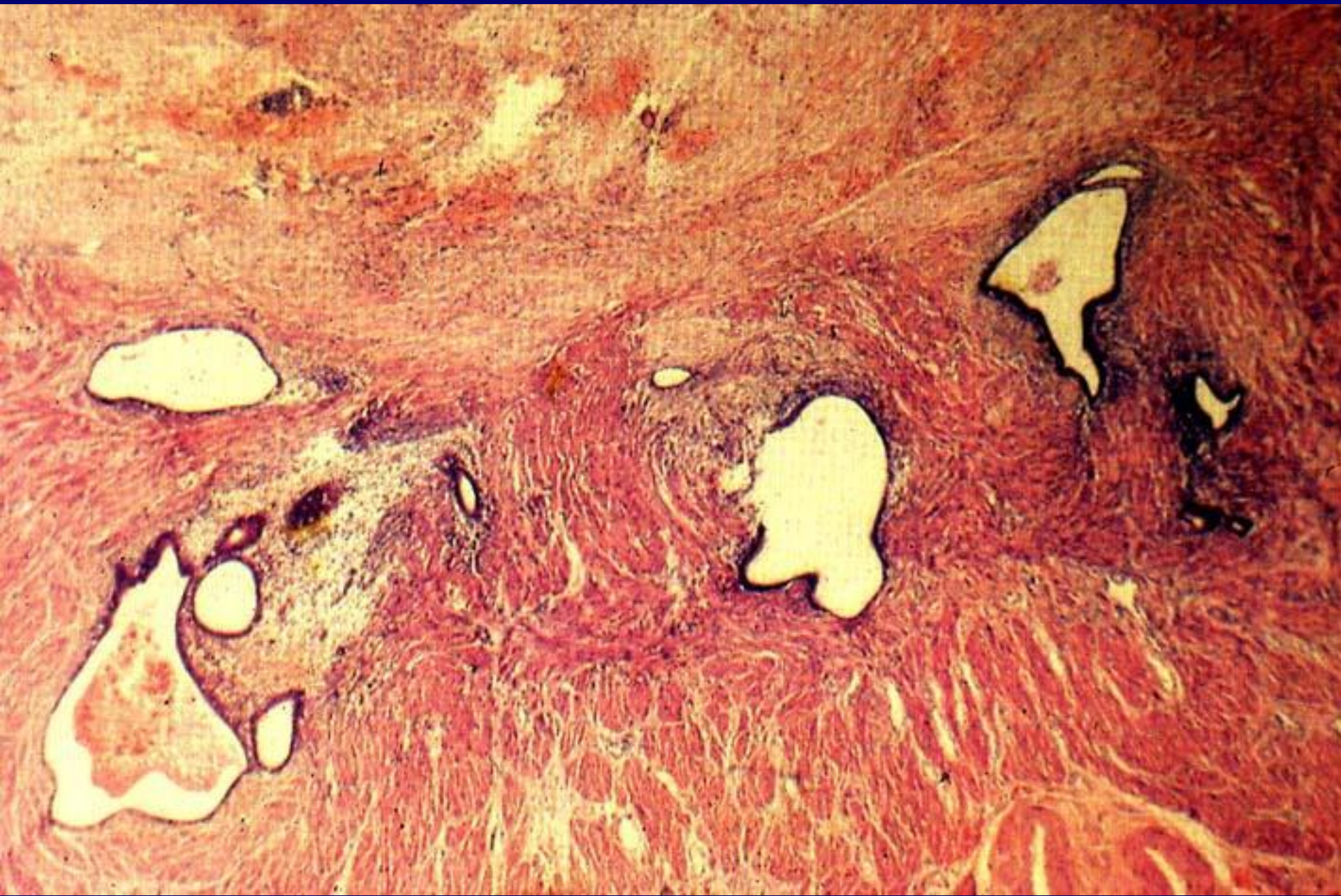


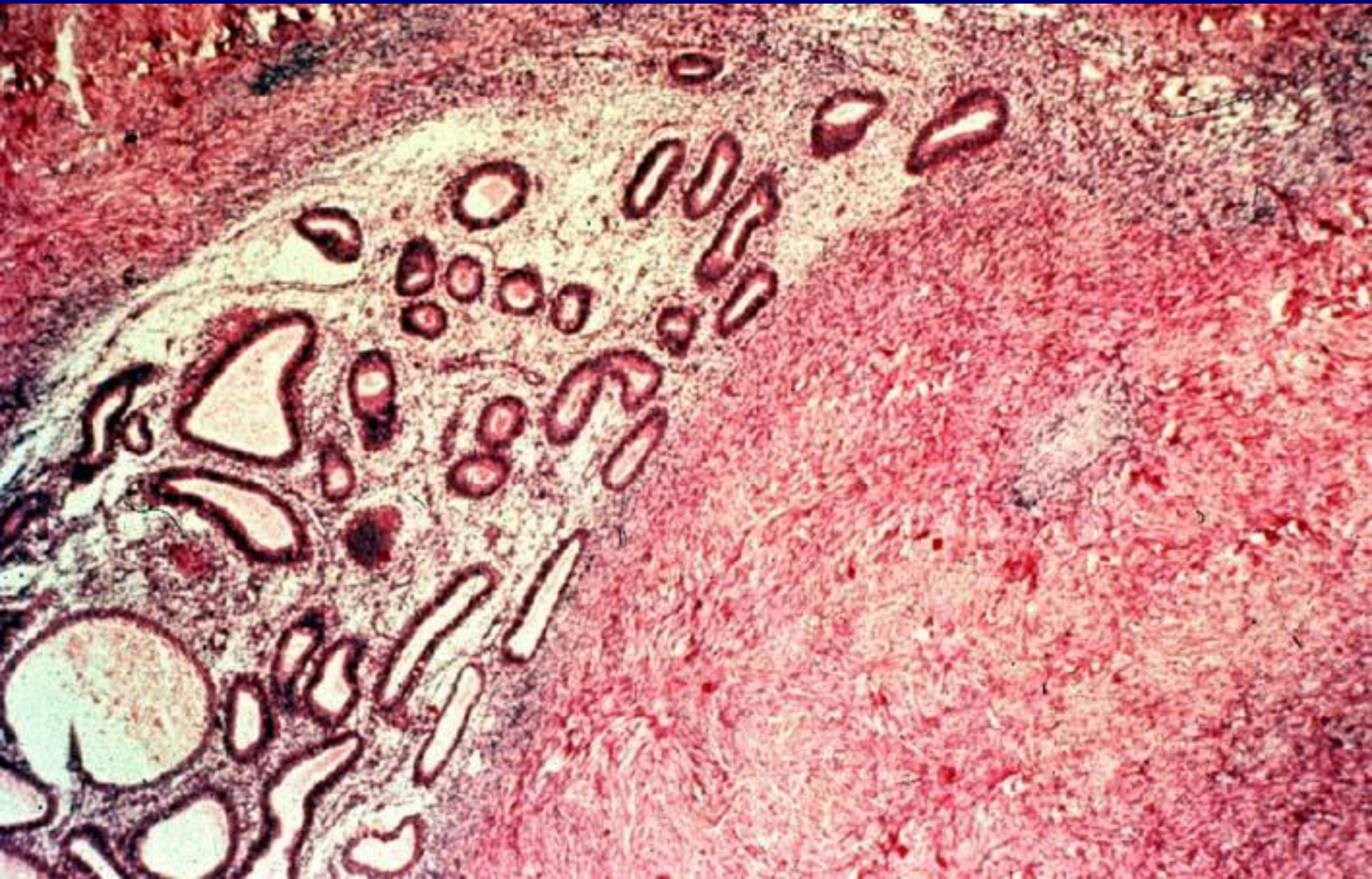


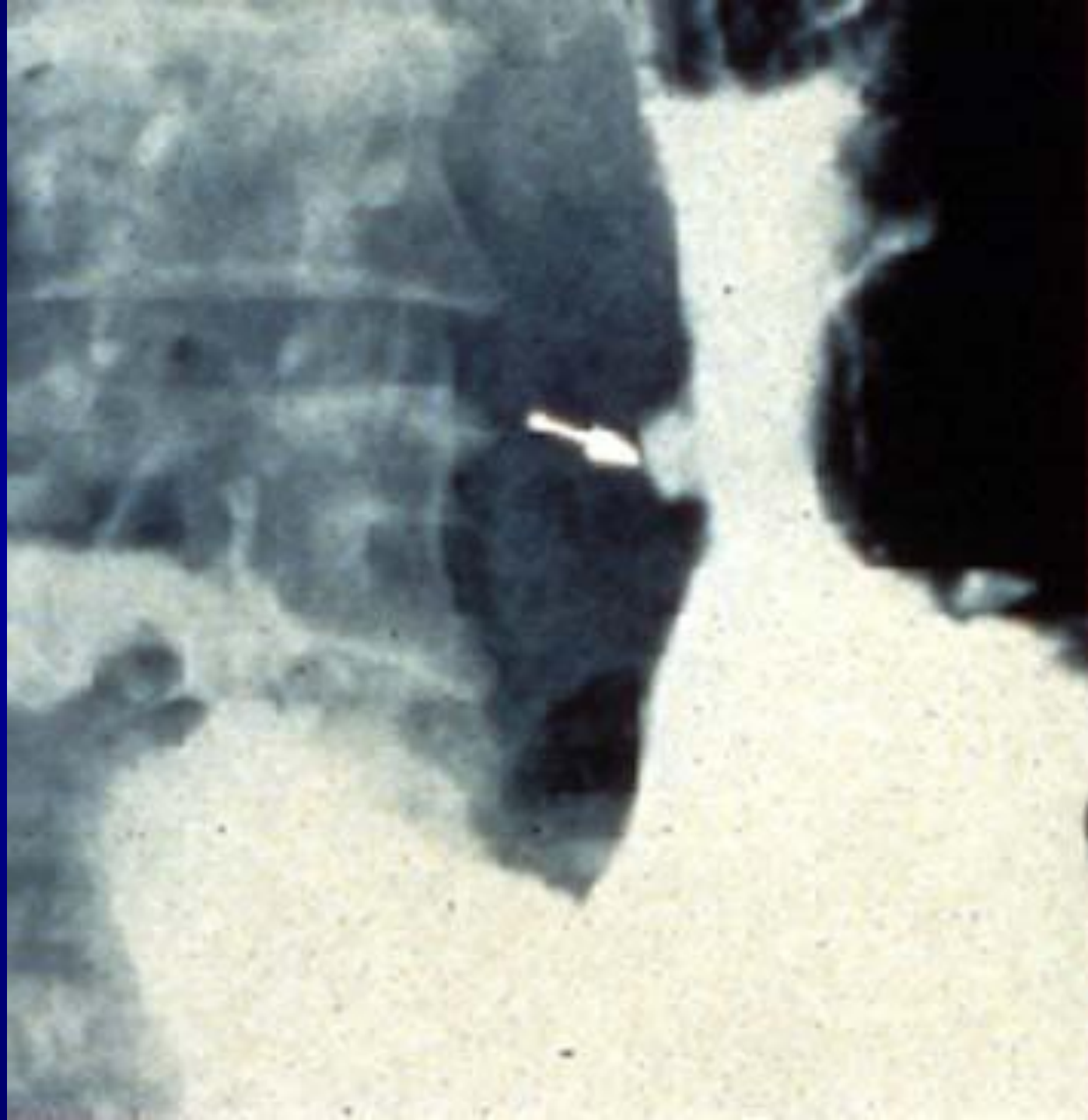
«Шоколадная» киста
яичника











Классификация эндометриоза (AFS-R)

Широкая связка

15-20%

**Маточно-
крестцовая связка**

50-70%

**Дугласов
карман**

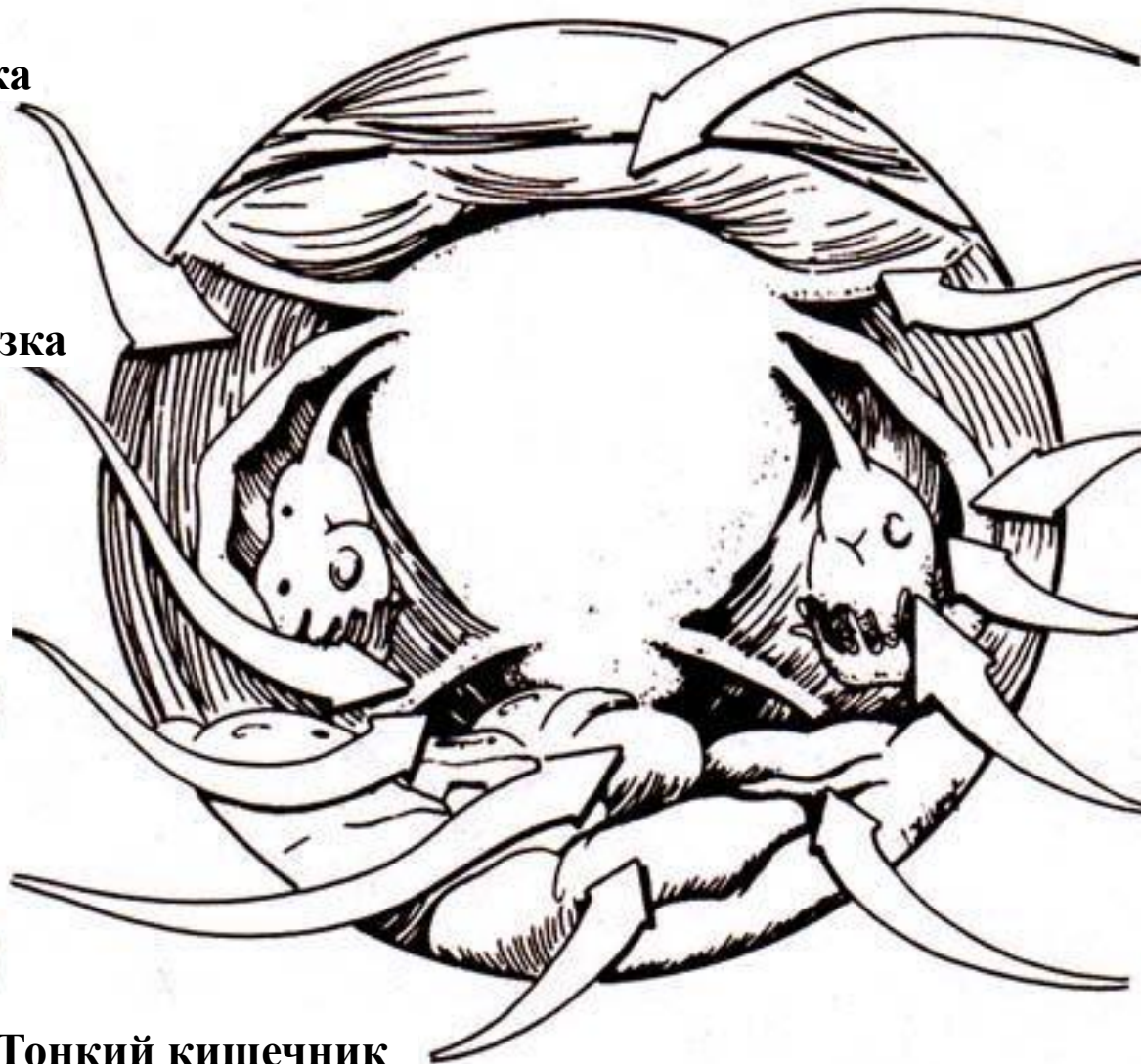
25-30%

**Прямая
кишка**

8-12%

Тонкий кишечник

3-7%



**Мочевой
пузырь**

9-15%

Круглая связка

3-5%

Маточная труба

3-5%

Мезосальпинкс

8-12%

Яичник

40-60%

Аппендикс

2-5%

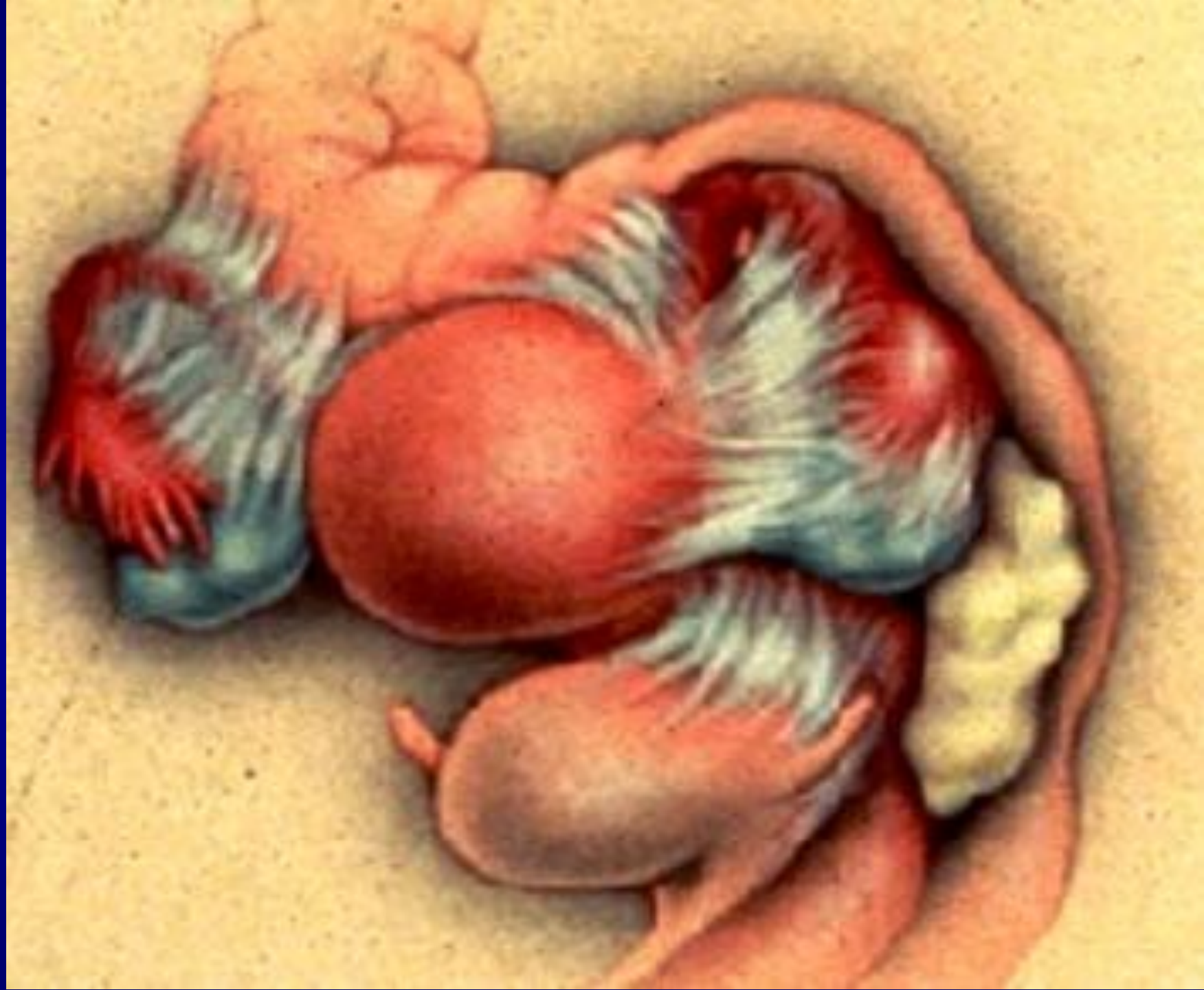
**ЭНДОМЕТРИОЗ
(ГЕТЕРОТОПИИ)****< 1 см****1-3 см****> 3 см**

Брюшина	поверхностный		1	2	4
Яичники	глубокий		2	4	6
	правый	поверхностный	1	2	4
		глубокий	4	16	20
	левый	поверхностный	1	2	4
		глубокий	4	16	20

Облитерация позадиматочного пространства	частичная	полная
	4	40

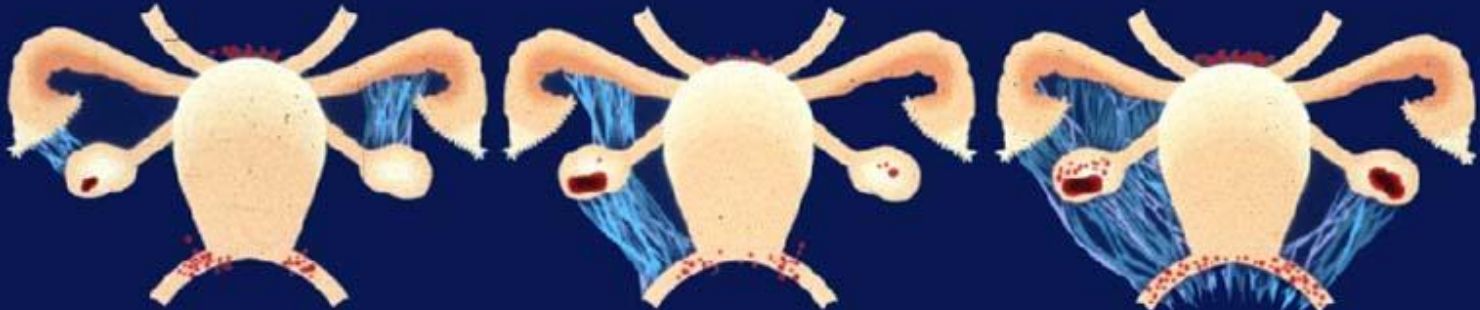
СПАЙКИ			<i><1/3</i>	<i>1/3-2/3</i>	<i>> 2/3</i>
			<i>запаяно</i>	<i>запаяно</i>	<i>запаяно</i>
Яичники	правый	пленчатые	1	2	4
		плотные	4	8	16
	левый	пленчатые	1	2	4
		плотные	4	8	16
Трубы	правый	пленчатые	1	2	4
		плотные	4*	8*	16
	левый	пленчатые	1	2	4
		плотные	4*	8*	16

* полностью запаянный фимбриальный отдел маточной трубы оценивать «16» баллов



Стадия I	1 - 5
Стадия II	6 - 15
Стадия III	16 - 40
Стадия IV	>40





16

40

>40

**Комплексная
этиопатогенетическая
терапия**

-гормональная терапия

-оперативное лечение

- иммунокорректоры
- антиоксиданты
- психотропные препараты
- психотерапия
- иглорефлексотерапия
- УФО крови
- гипербарическая оксигенация
- санаторно-курортное лечение
- гепатопротекторы

Стромальный эндометриоз

плохо реагирует

на гормональное лечение

Гестагены, прогестины

- оксипрогестерона капронат - 250 мг
в/м на 16 или 18 день менструального цикла
- медроксипрогестерона капронат

Provera 50 мг внутрь, ежедневно, 4-6 месяцев

Depo-Provera 150 мг, в/м 1 раз в 2 недели ,
4- 6 месяцев

Гестагенены, прогестины

- норколут
- оргастерон
- оргаметрил
- ацетомепрогенон

- *циклически*: по 1 табл. 1 раз в день с 5 по 25 день менструального цикла (не менее 6 месяцев)
- *постоянно*: по 1 табл. 1 раз в день в течение 6 месяцев

Антигонадотропины

Даназол - 400 - 800 мг в/м в течение 4 - 6 месяцев

Гестринон - 2,5 - 5 мг, внутрь, 2 раза в неделю в течение 6 месяцев

Гестринон

производное 19-нортестостерона

- блокирует пиковую секрецию ФСГ и ЛГ
- выраженный антипрогестероновый и умеренный антиэстрогенный эффект
- понижает уровень секс-гормонсвязывающего глобулина

Гестринон

- повышает концентрацию тестостерона в крови
- агонистический андрогенный эффект
- регресс и атрофия очагов эндометриоза
- альтернатива даназолу

АГОНИСТЫ

гонадотропин-релизинг гормона

(а-ГнРГ)

**Механизм
действия
агонистов
ГнРг**



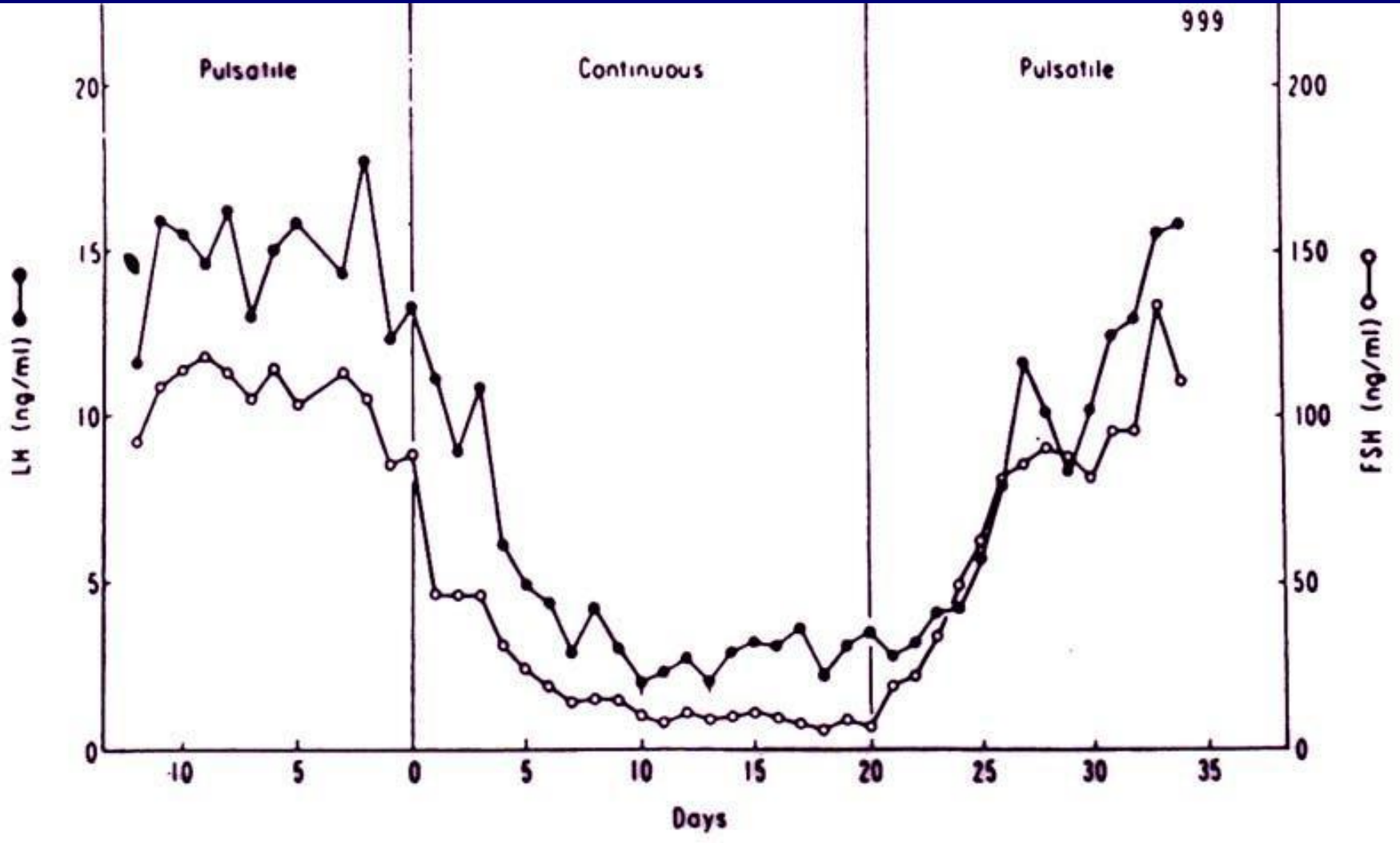
Пролактин

ФСГ

ЛГ

ФСГ

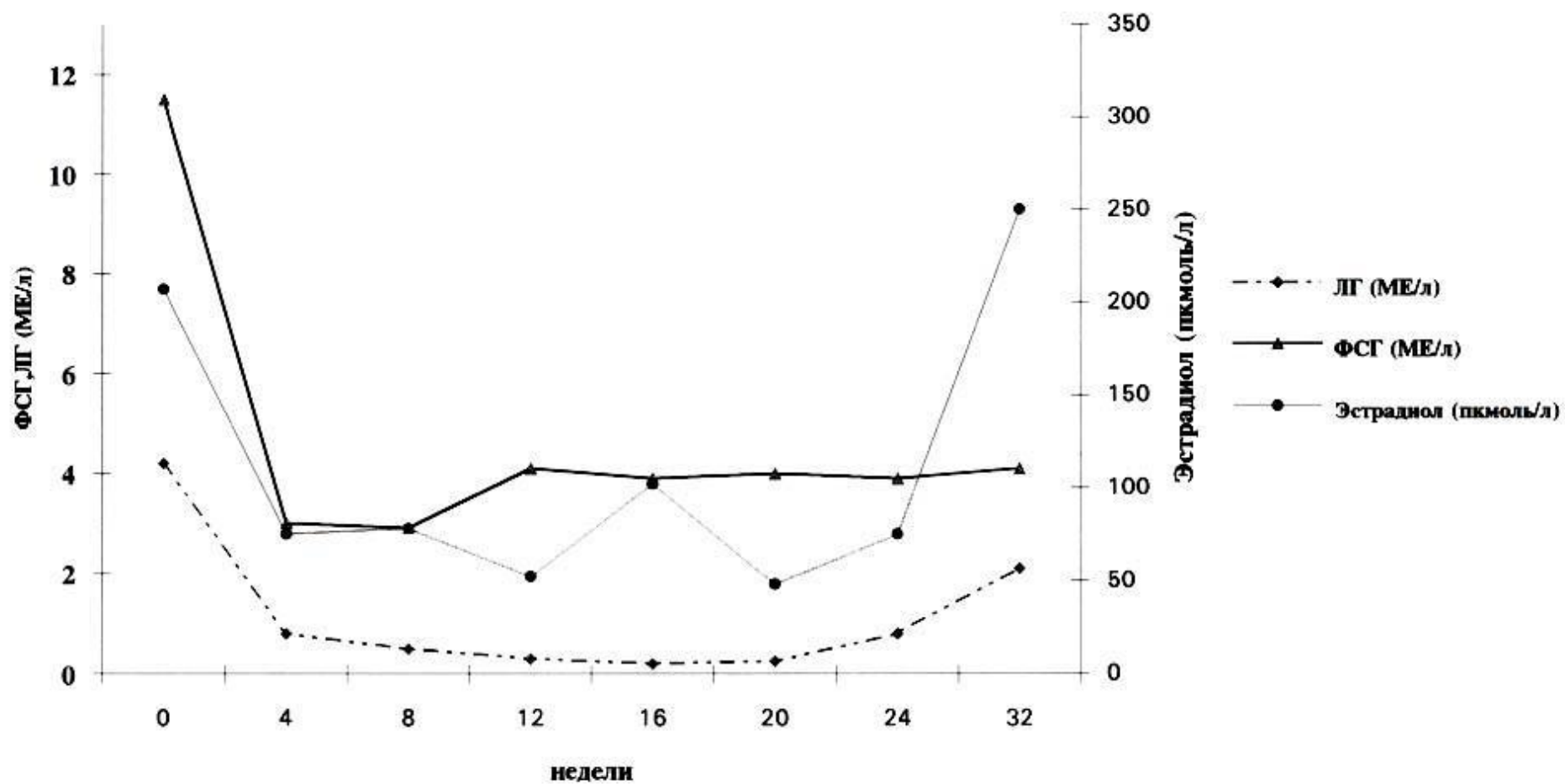
ЛГ



Агонисты ГнРГ:

- подавляют пиковую секрецию ФСГ и ЛГ
- подавляют синтез стероидов в яичнике
- стойкий выраженный гипоэстрогенный эффект
- не обладают андрогенным эффектом
- регресс и атрофия очагов эндометриоза

Изменение концентраций ЛГ, ФСГ, эстрадиола в сыворотке крови при лечении препаратом Золадекс



Депо формы:

- Золадекс 3.6 мг подкожно
(передняя брюшная стенка)
- Декапептил 3.75 мг в/м

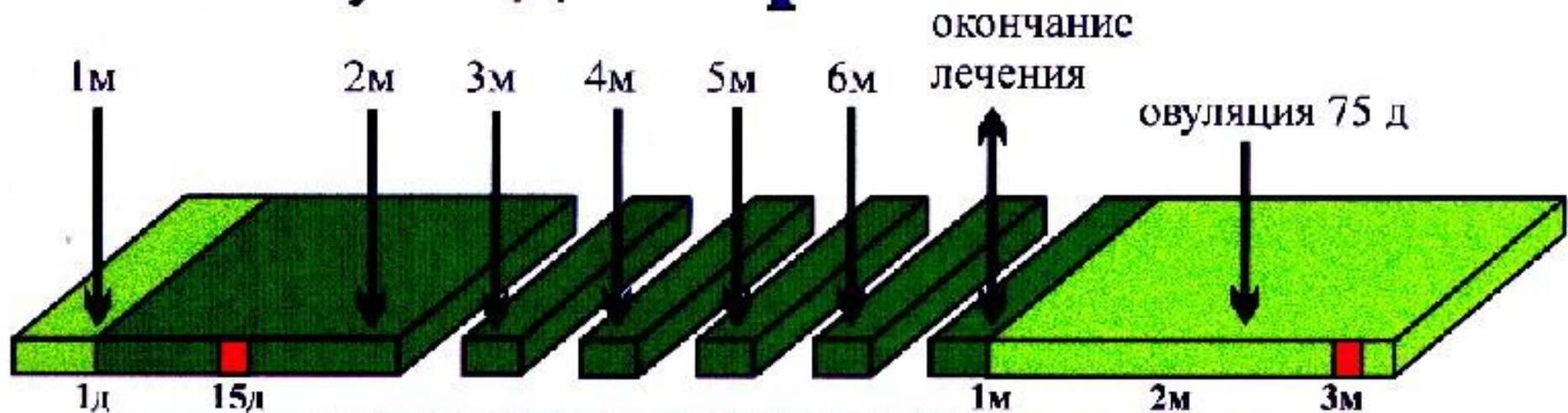
1 раз в 28 дней, 3 - 6 месяцев

Спрей в носовые ходы:

- Бусерелин 200 мкг

2 раза в день, 3 - 6 месяцев

а-ГнРГ , эндометриоз



фаза десенсилизации гипофиза

- $E_2 < 50$ пг/мл
- аменоррея
- ановуляция

возвращение к менструальному циклу

E_2
пг/мл

200

100

50

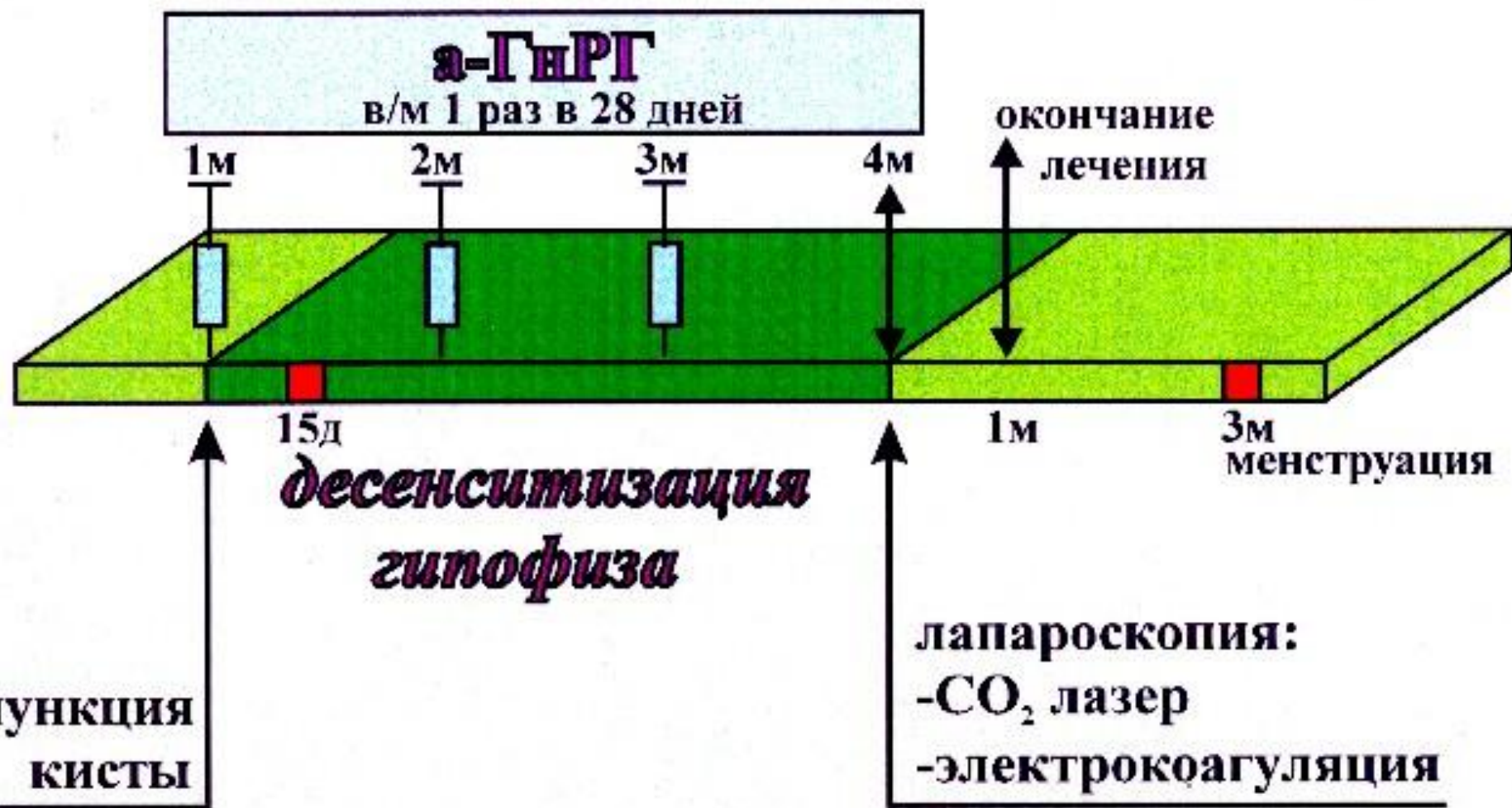
0

контра-
цепция

метроррагия

менструация

а-ГнРГ , эндометриома

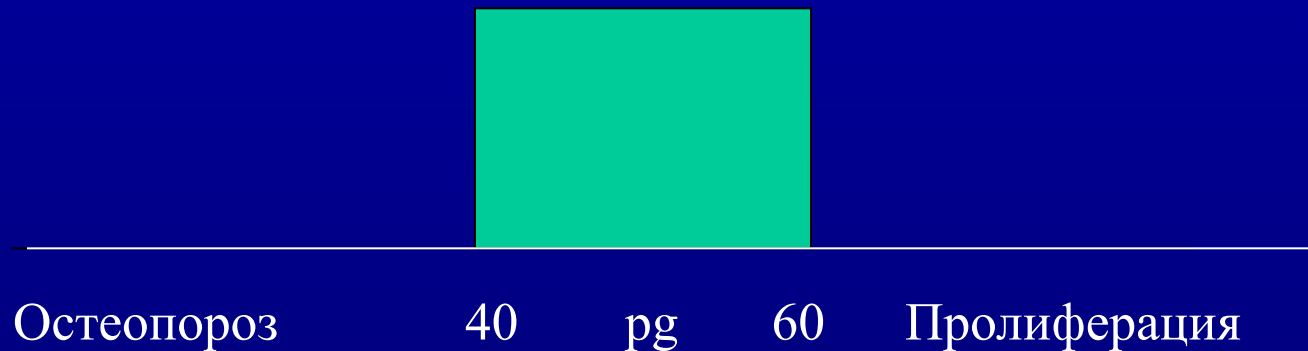




Антагонисты ГнРГ

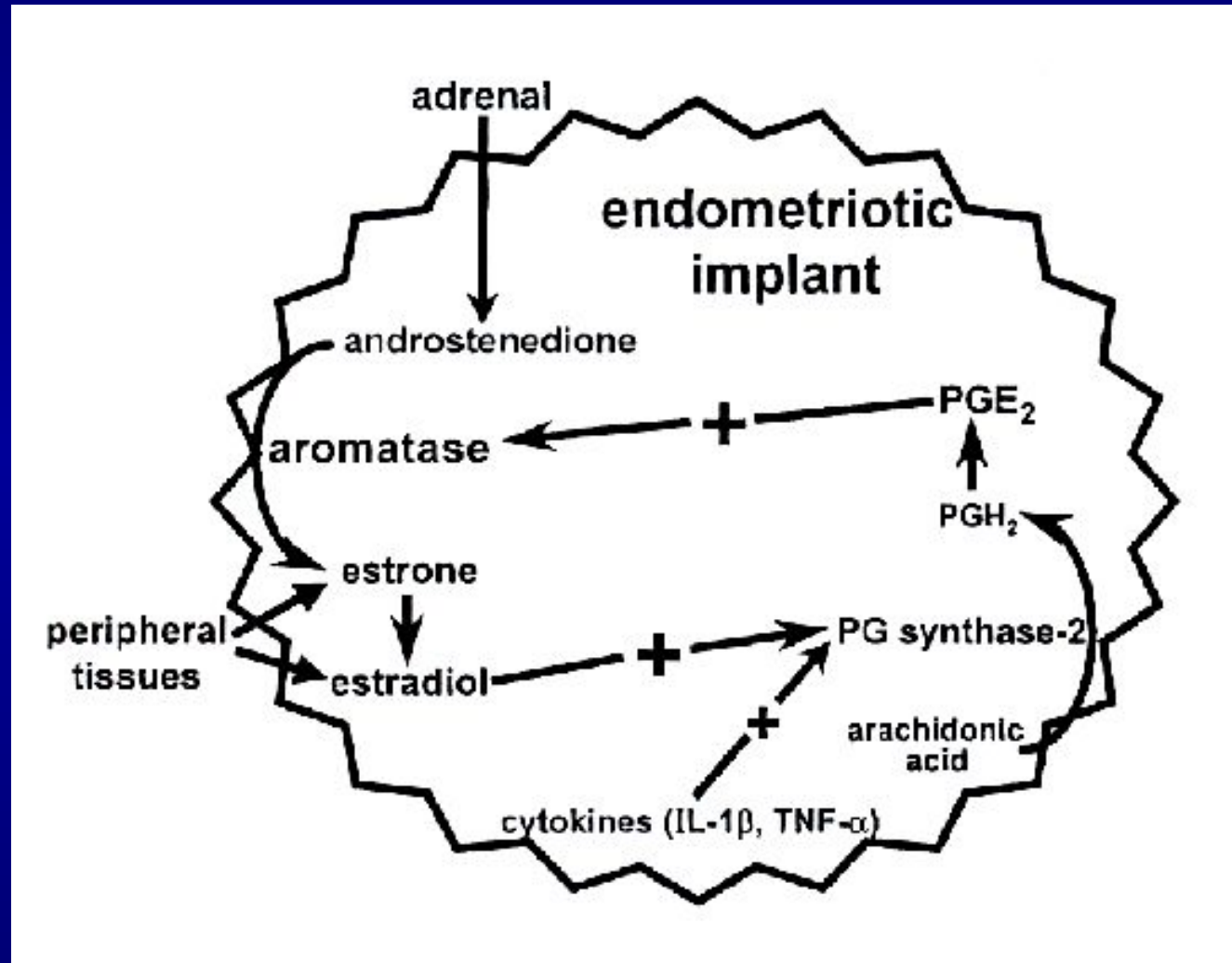
Антагонисты ГнРГ позволяют создать терапевтическое окно – снижение концентрации эстрадиола до 40-60 pg:

- нет пролиферации эндометрия и имплантов
- нет симптомов остеопороза



Курс: 3 - 5 – 10 мг в неделю в течение 8 недель

Секреторная активность эндометриоидных имплантов



High endometrial aromatase P450 mRNA expression is associated with poor IVF outcome.

Концентрация ароматазы P450 mRNA повышена при эндометриозе, аденомиозе, миоме.

Изучалось влияние ароматазы P450 mRNA на имплантацию.

Биопсия эндометрия у женщин ожидающих ЭКО.

Разница в частоте беременности 9,5% против 30,1%.

Brosens J et al. Hum Reprod. 2004

Первый опыт использования ингибитора ароматазы анастрозола в программе ЭКО при лечении бесплодия, ассоциированного с тяжелым перитонеальным эндометриозом

К.В. КРАСНОПОЛЬСКАЯ, А.С. КАЛУГИНА

Кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета Российского государственного университета, Центр планирования семьи и репродукции, Москва

Применение ингибитора активности ароматазы в сочетании со стандартным длинным протоколом стимуляции суперовуляции повышает эффективность ЭКО у пациенток с перитонеальным эндометриозом III–IV степени.

Ключевые слова: эндометриоз, фолликулогенез, эстрадиол, ингибитор ароматазы, суперовуляция, ЭКО.

Известно, что при тяжелом перитонеальном эндометриозе эффективность ЭКО при применении длинного протокола стимуляции суперовуляции с использованием агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ) оказывается низкой [4, 7, 8]. Одной из вероятных причин этого может быть отсутствие выраженного подавления продукции эстрадиола (E_2) в период десенситизации гипофиза с помощью препаратов а-ГнРГ.

При тяжелом перитонеальном эндометриозе повышенная базальная концентрация эстрогенов как в естественных условиях, так и в лечебных циклах на фоне действия препаратов а-ГнРГ, используемых в “длинных” схемах стимуляции суперовуляции, может быть связана с тем, что эндометриозные имплантаты обладают (в отличие от нормального эндометрия) повышенной ароматазной активностью [1, 3]. Ароматаза является ферментом, способствующим образованию эстрогенов из андрогенов [9]. При этом ее активность в очагах эндометриоза в ряде случаев может и не снижаться при дефиците ФСГ на фоне применения а-ГнРГ [1, 3]. Это во многом связано с тем, что помимо ФСГ-зависимого существуют и другие механизмы активации ароматазы, в частности связанные с усилением эффектов простагландинов E_2 , образующихся в повышенных концентрациях в очагах воспаления в области эндометриозных гетеротопий [6].

Поскольку в эндометриозных имплантатах продукция эстрогенов в определенной степени носит автономный характер и недостаточно снижается при уменьшении уровня ФСГ, то это предположительно может негативно отражаться на ранних этапах фолликулогенеза, происходя-

щего в норме в период минимальной продукции E_2 и ФСГ. Такие отклонения возможно могут способствовать ухудшению качества созревающих ооцитов, что собственно и обуславливает снижение эффективности ЭКО.

Сказанное выше привело нас к предположению о возможной полезности дополнительного включения ингибиторов ароматазы в стандартный длинный протокол стимуляции суперовуляции при использовании ЭКО у пациенток с перитонеальным эндометриозом III–IV степени на этапе применения а-ГнРГ до момента назначения гонадотропинов.

Следует напомнить, что достоинство ингибиторов ароматазы типа анастрозола и его аналогов состоит в том, что они оказывают прямое супрессивное воздействие на ароматазу и тем самым нивелируют эффекты любых известных механизмов, повышающих активность этого фермента, усиливающего образование эстрогенов [5]. При этом особое значение имеет тот факт, что ингибиторы ароматазы способны гарантированно подавлять и простагландин E_2 и способствовать активации ароматазной активности, весьма характерной для эндометриозных имплантатов, всегда ассоциирующихся с локальным воспалительным процессом, в особенности при тяжелом течении заболевания [2, 3].

Таким образом, теоретическое обоснование целесообразности использования ингибиторов ароматазы при тяжелом эндометриозе, по нашему мнению, состоит в том, что они в комбинации с а-ГнРГ вполне вероятно должны более эффективно обеспечивать на этапе десенситизации гипофиза снижение уровня E_2 до минимальных значений, характерных для первой полови-



Группа женщин с эндометриозом 3-4 стадии

В длинном протоколе ИСО с 21 дня Анастрозол 1 мг/сут per os.:

частота наступления беременности

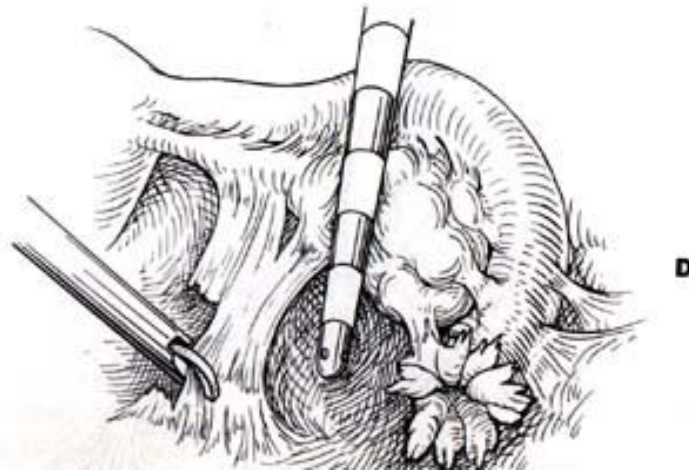
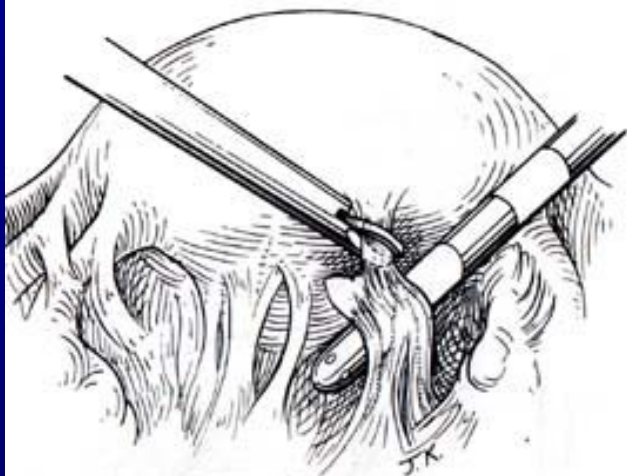
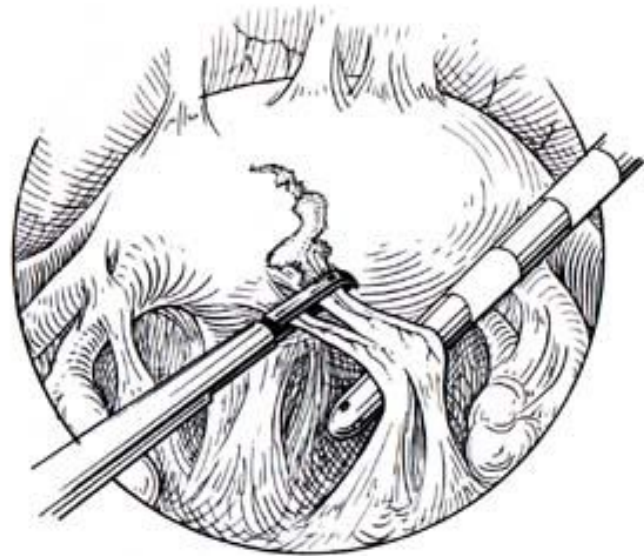
на ПЭ - 29,4%

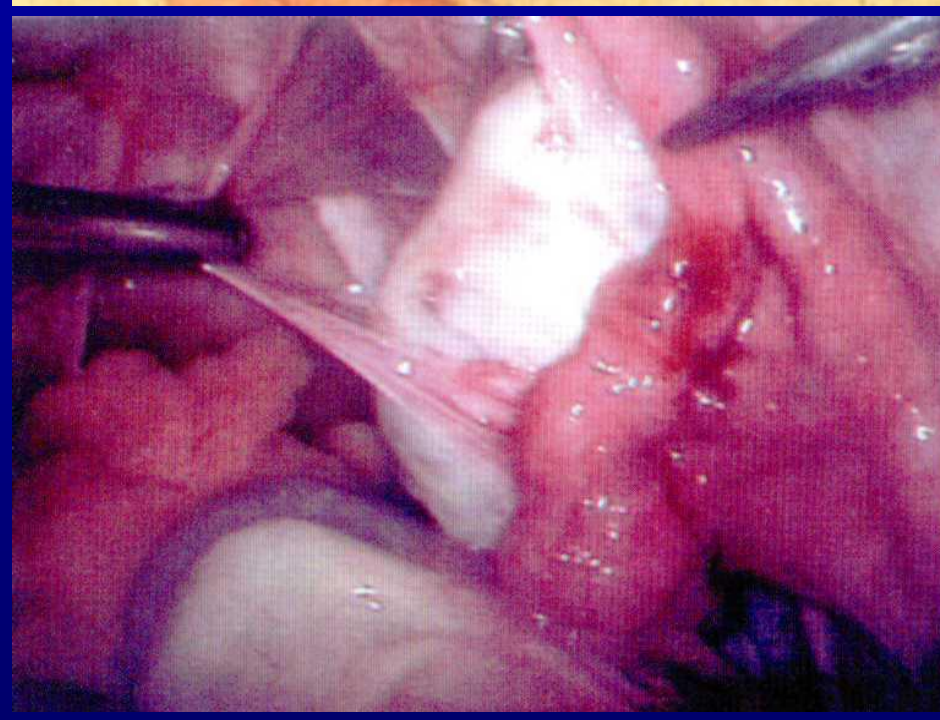
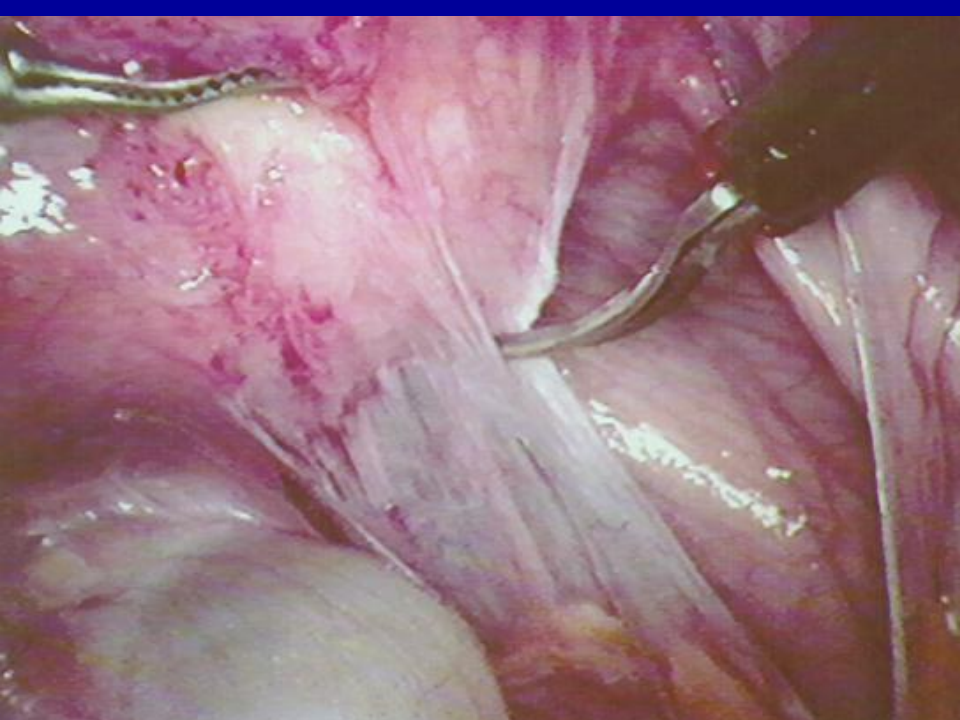
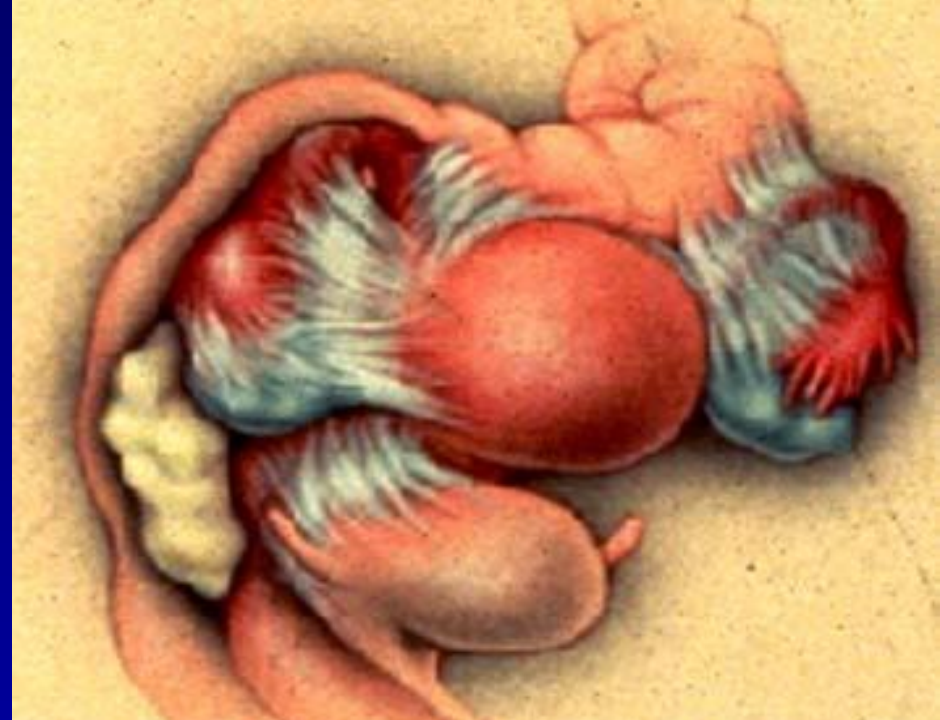
и

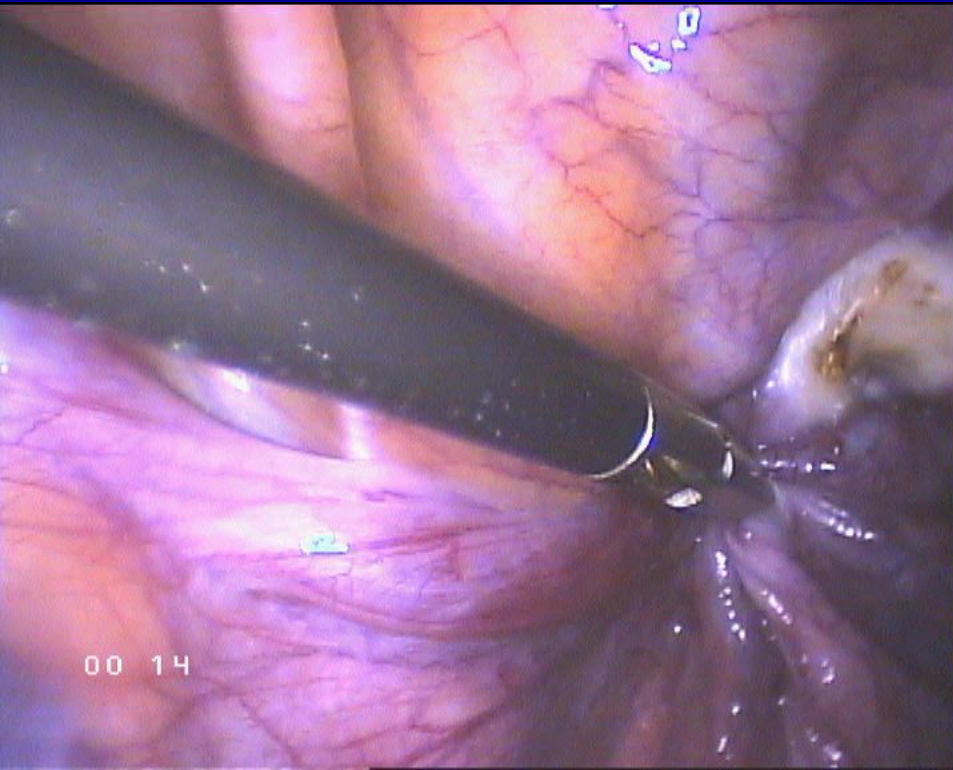
4,3% в группе без анастрозола

Оперативное лечение











Uterus

An intraoperative photograph showing a surgical field. A metal surgical instrument, likely a grasper, is holding a structure. A white, fibrous band is visible, connecting the uterus to the fallopian tube. The surrounding tissue is reddish and moist.

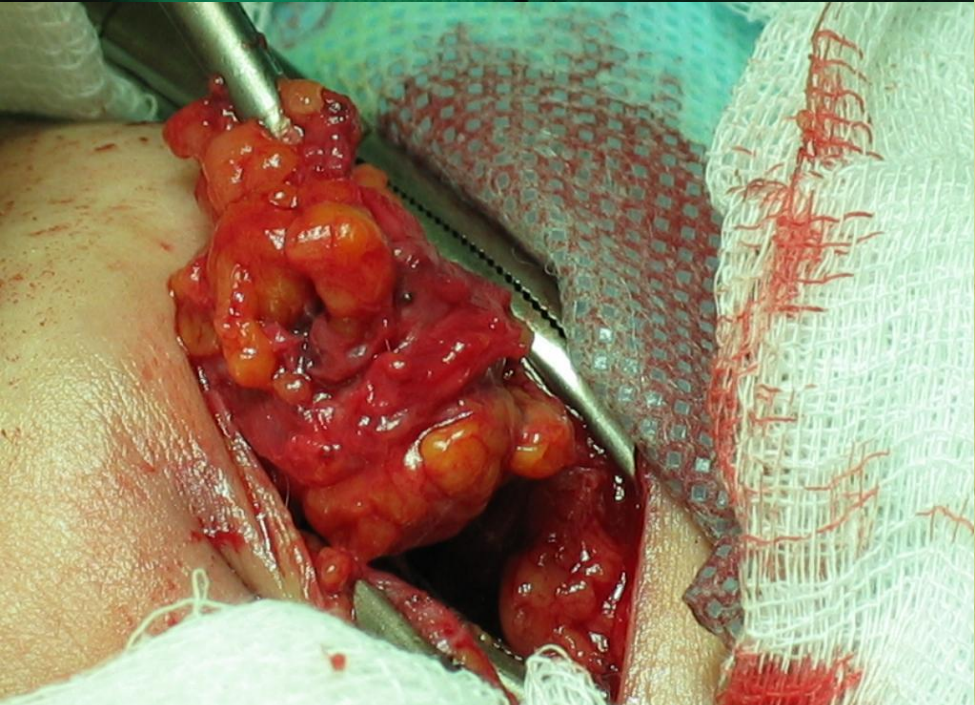
Adhesion band

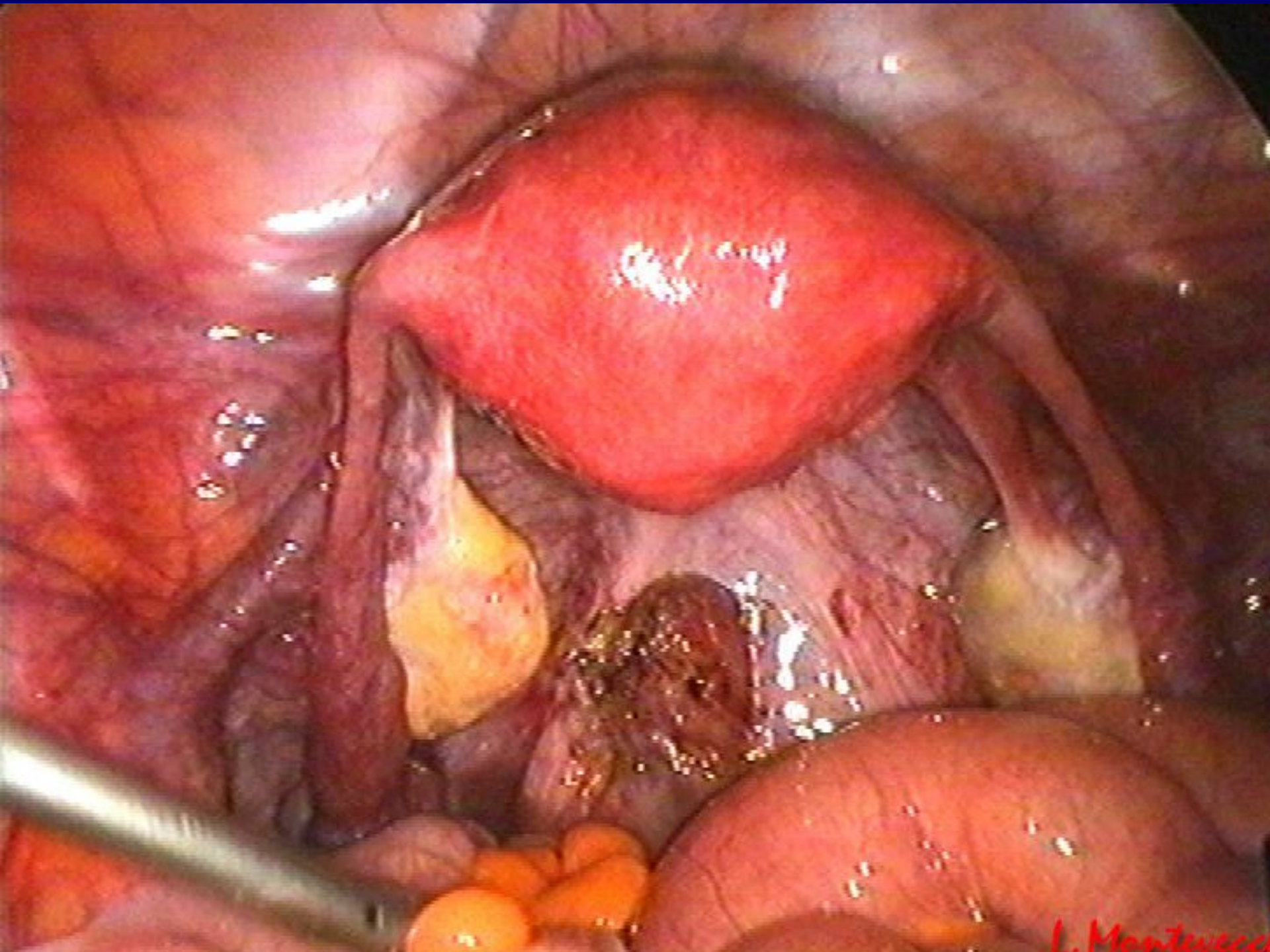
Right tube



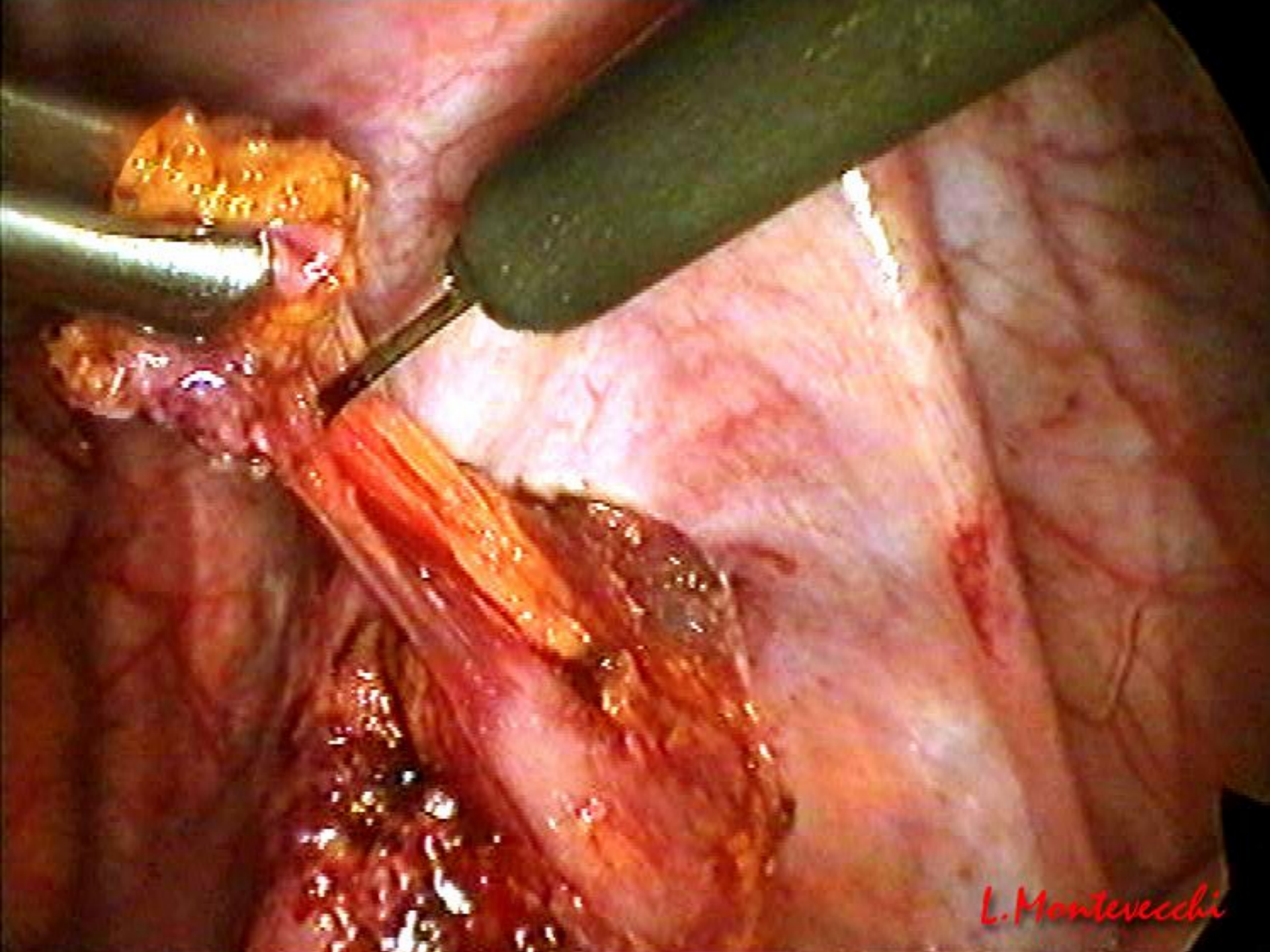


Эндометриоз послеоперационного рубца

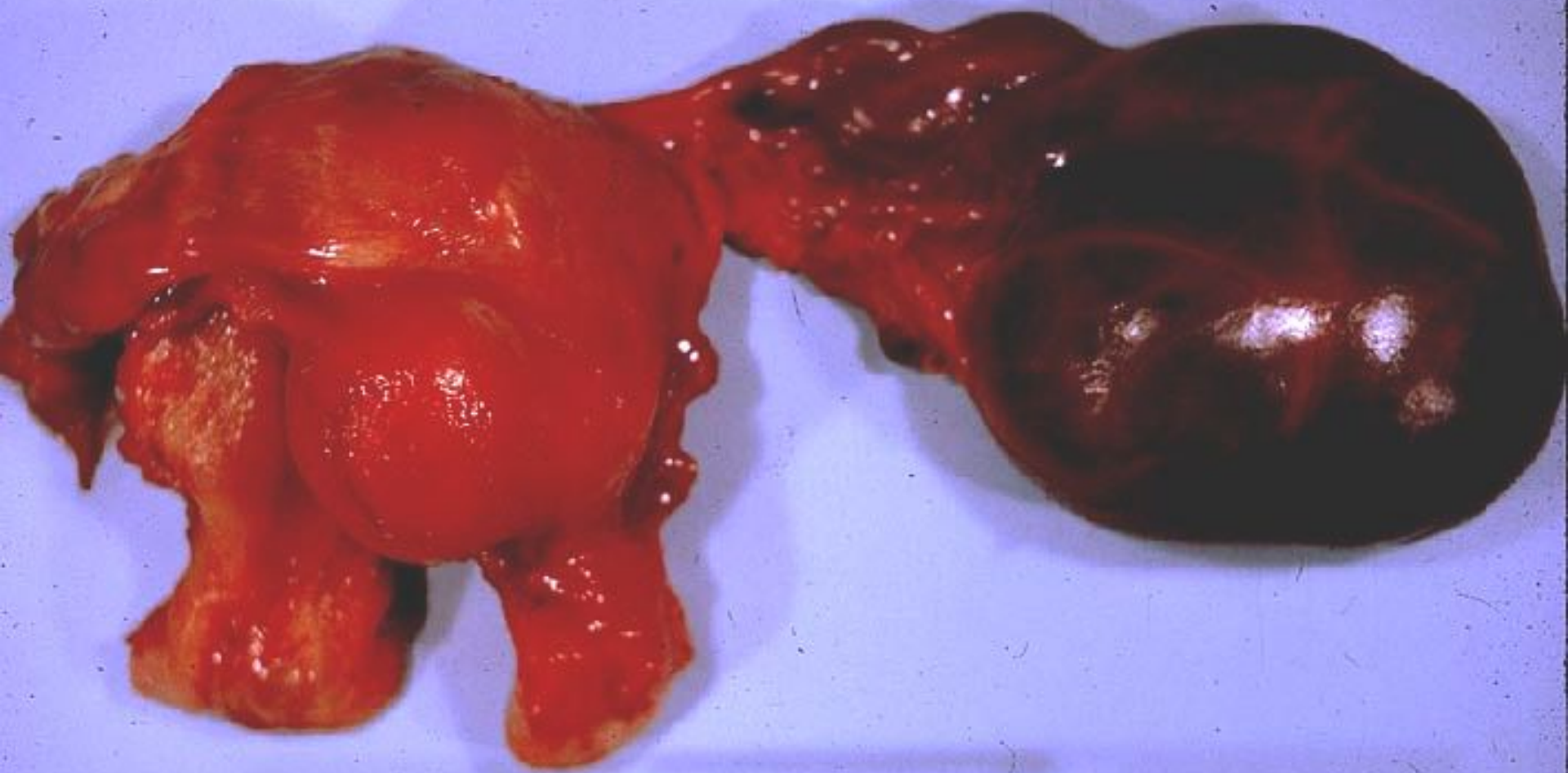




L. Montevideo



L. Montevocchi



S-72-536

Эндометриоз и рак

The screenshot shows the Entrez PubMed interface in a Microsoft Internet Explorer browser. The search bar contains the query "Endometriosis AND ovarian cancer". The search results show one entry: "Hum Reprod. 2005 Jul 8; [Epub ahead of print]". The title of the article is "Effect of endometriosis on IVF/ICSI outcome: stage III/IV endometriosis worsens cumulative pregnancy and live-born rates." The authors listed are Kuivasaari P, Hippelainen M, Anttila M, and Heinonen S. The abstract text is visible, starting with "BACKGROUND: Women with endometriosis often need IVF to conceive--most women need several cycles of treatment. METHODS: To evaluate the impact of moderate to severe endometriosis on cumulative IVF outcome, we carried out an observational study on 98 consecutive women who underwent IVF or ICSI treatment and had endometriosis diagnosed by laparoscopy or laparotomy and classified as minimal to mild endometriosis (American Society for Reproductive Medicine I/II) (n = 31) or moderate to severe endometriosis (American Society for Reproductive Medicine) III/IV) (n = 67). The reference group consisted of 87 consecutive women with tubal infertility. The main outcome measures were cumulative pregnancy and live birth rates. RESULTS: There was a significantly lower pregnancy rate per fresh embryo transfer after pooled cycles (1-4) among women with stage III/IV endometriosis (22.6%) compared to stage I/II group (40.0%) or tubal infertility (36.6%). After 1-4 IVF/ICSI treatments, including frozen embryo transfer, 56.7% of the women with stage III/IV endometriosis were pregnant and 40.3% gave birth. The corresponding values were 67.7/55.8% when endometriosis was stage I/II and 81.6/43.7% in the controls respectively. CONCLUSION: Stage III/IV endometriosis means a worse prognosis for IVF/ICSI treatments compared to milder stages or tubal factors. Lower implantation and multiple pregnancy rates offer some support to our practice to continue two embryo transfers in this group." The PMID is 16006468. The interface also shows navigation options like "Limits", "Preview/Index", "History", "Clipboard", and "Details".

ovarian cancer AND endometriosis All: 1523

Эндометриоз и развитие злокачественных опухолей

- Эндометриоз – независимый фактор риска рака яичника
- Частота эндометриоза при эндометриоидном раке яичника - **19.0%**
- Риск злокачественной трансформации эндометриомы – **2,5%**, но эта цифра, скорее всего, занижена

ЕАОС (Endometriosis-associated ovarian cancer)

Развитие карциномы яичников из эндометриоза - **9,3%**

J.Aure, 1971

Частота малигнизации овариального эндометриоза
может достигать - **23.9%**

В.П.Баскаков, Ю.В.Цвелев, Е.Ф.Кира, 2000

Частота рака яичника, связанного с эндометриозом
составляет **от 0,3 до 1 %** от всего
эндометриоза.

Ivo Brosens, 2004



