

УДК 618.145-007.415

ББК 57.1

Я75

Авторы:

Мария Игоревна Ярмолинская — профессор РАН, доктор медицинских наук, руководитель отдела эндокринологии репродукции ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта», руководитель центра «Инновационные методы диагностики и лечения эндометриоза», Санкт-Петербург

Эдуард Карнович Айламазян — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта», Санкт-Петербург

Рецензент:

Лейла Владимировна Адамян — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Министерства здравоохранения РФ, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НЦ АГиП имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва; президент Российского общества эндометриоза

Ярмолинская М. И., Айламазян Э. К.

Я75 Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы / М. И. Ярмолинская, Э. К. Айламазян. — СПб. : Эко-Вектор, 2017. — 615 с. : ил. ISBN 978-5-906648-47-1

В книге рассматриваются современные взгляды о роли генетических, эндокринных и иммунологических факторов в патогенезе генитального эндометриоза, обсуждаются вопросы классификации, морфологических и молекулярных характеристик эндометриозных гетеротопий. Авторы подробно останавливаются на таких темах, как создание экспериментальных моделей, диагностика заболевания, тактика выбора хирургического и медикаментозного лечения, преодоление бесплодия, ведение беременности, особенности подросткового эндометриоза, принципы назначения менопаузальной гормональной терапии. В монографии систематизированы и обобщены результаты многолетних исследований коллектива ФГБНУ «НИИ АГиП имени Д. О. Отта».

Издание предназначено для акушеров-гинекологов, ординаторов, общих хирургов, генетиков, иммунологов, морфологов, студентов медицинских вузов.

УДК 618.145-007.415

ББК 57.1

ISBN 978-5-906648-47-1

© Ярмолинская М. И.,
Айламазян Э. К., 2017
© ООО «Эко-Вектор», 2017

Генитальный эндометриоз представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной гинекологии. Связано это как с широчайшим распространением заболевания, так и с многообразием его морфологических форм и клинических проявлений, характеризующихся различными синдромами, важнейшими из которых являются болевой синдром (тазовая боль, альгодисменорея, диспареуния), бесплодие и невынашивание беременности и, как следствие, социальная и психологическая дезадаптация женщин репродуктивного возраста.

Несмотря на стремительно накапливающиеся знания об этиологии и патогенезе генитального эндометриоза, это заболевание, которое поражает пациенток во всех возрастных периодах, по-прежнему остается загадкой. Появляются новые энергии и совершенствуется техника оперативного лечения эндометриоза, внедряются в практику новые методы медикаментозной терапии, однако число распространенных агрессивных форм заболевания, в том числе и экстрагенитальной локализации, рецидивов заболевания, не имеет тенденции к снижению. Все вышесказанное, несомненно, обуславливает актуальность и необходимость дальнейшего изучения столь многоликой эндометриозной болезни.

В книге «Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы» не только представлены систематизированные результаты многолетних исследований коллектива ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта», посвященные изучению различных аспектов генитального эндометриоза, но и обобщены зарубежные и отечественные литературные данные, что делает прочтение книги еще более информативным. В монографии подробно описываются генетические, гормональные и иммунологические факторы в развитии заболевания, на основании данных о патогенезе излагаются новые возможности таргетной медикаментозной, в том числе и генной, терапии. Особенно хочется отметить главу об экспериментальных моделях эндометриоза, так как это направление является одним из приоритетных в мире для изучения заболевания и оценки эффективности новых тенденций в лекарственной терапии. Важными и интересными являются обсуждаемые в монографии вопросы классификации, морфологических и молекулярных характеристик эндометриозных гетеротопий, тактики выбора хирургического и медикаментозного лечения, преодоления

бесплодия, особенностей ведения беременности у больных эндометриозом. Справедливо подчеркивается, что лечение заболевания должно быть комплексным. Универсальных средств терапии в настоящее время не существует, и для каждой пациентки должна быть выработана персонализированная стратегия лечения как на ближайший период, например, с целью реализации репродуктивной функции и/или купирования болевого синдрома, так и в более отдаленной перспективе для профилактики рецидивов заболевания.

Актуальными также являются вопросы клиники, диагностики и лечебной тактики заболевания у пациенток в ювенильном и постменопаузальном периодах, которые также освещены в данном издании.

Представленная книга, несомненно, отражает фундаментальный подход к изучаемой проблеме, и хочется пожелать авторам дальнейших успехов.

*Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ, главный внештатный специалист
по акушерству и гинекологии Министерства здравоохранения РФ,
президент Российского общества эндометриоза,
заместитель директора по научной работе
ФГБУ «НЦ АГиП имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России,
заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии
факультета постдипломного образования Московского государственного
медико-стоматологического университета*
Лейла Владимировна АДАМЯН

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	12
Введение	16
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА.....	21
1.1. Генетические и эпигенетические факторы в этиологии и патогенезе наружного генитального эндометриоза (<i>в соавторстве с В. С. Барановым, Т. Э. Иващенко</i>).....	—
1.1.1. Общие представления о генетике эндометриоза.....	—
1.1.2. Экзогенные факторы, провоцирующие развитие эндометриоза	22
1.1.3. Эндогенные факторы развития эндометриоза.....	23
1.1.4. Поиск и идентификация генов-кандидатов НГЭ.....	24
1.1.5. Поиск генов-кандидатов НГЭ методом анализа функциональных ассоциаций.....	25
1.1.6. Поиск генов-кандидатов НГЭ методами полногеномного сканирования.....	43
1.1.7. Эпигенетика генитального эндометриоза.....	47
1.1.8. Первичные эндометриоидные клетки.....	51
1.1.9. Бактериальная инфекция как пусковой механизм НГЭ.....	54
1.1.10. Обобщенная генетическая-эпигенетическая гипотеза НГЭ.....	—
1.1.11. Некоторые генетические аспекты лечения эндометриоза	56
Резюме	58
Библиография и источники	59
1.2. Значение эндокринных факторов в патогенезе эндометриоза	69
1.2.1. Роль эстрогенов.....	—
1.2.2. Ароматаза P450	71
1.2.3. Роль прогестерона.....	75
1.2.4. Роль пролактина и дофамина в патогенезе эндометриоза.....	77
1.2.4.1. Пролактин и репродуктивная функция женщины.....	80
1.2.4.2. Пролактин и его связь с лютеиновой фазой.....	81
1.2.4.3. Уровень пролактина в сыворотке крови больных эндометриозом и его связь с бесплодием.....	82
1.2.4.4. Уровень пролактина в перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом.....	83
1.2.4.5. Циркадные колебания пролактина в сыворотке крови ...	84
1.2.4.6. Рецепторы пролактина и дофамина в эндометрии и эндометриоидных гетеротопиях.....	85
1.2.5. Мелатонин и генитальный эндометриоз.....	87

1.2.6. Андрогены.....	94
1.2.7. Кортизол	95
1.2.8. Киспептин.....	—
1.2.8.1. Роль киспептина и его рецептора в функционировании репродуктивной системы.....	97
1.2.8.2. Значение киспептина у больных генитальным эндометриозом.....	105
Резюме	106
Библиография и источники	107
1.3. Иммунологические аспекты генитального эндометриоза (в соавторстве с С. А. Сеяковым).....	126
1.3.1. Клеточный иммунитет области малого таза.....	—
1.3.2. Врожденный иммунитет.....	127
1.3.3. Роль цитокинов в патогенезе НГЭ.....	—
1.3.3.1. Интерлейкины	—
1.3.3.2. ТЫ1/ТЫ2-тип иммунного ответа.....	136
1.3.3.3. Хемокины.....	138
1.3.4. Ангиогенез.....	142
1.3.5. Адаптивный иммунитет.....	148
1.3.6. Иммунный надзор.....	149
1.3.6.1. НК-клетки.....	150
1.3.6.2. Апоптоз при эндометриозе.....	152
1.3.6.3. Система интерферонов.....	—
1.3.6.4. Матриксные металлопротеиназы.....	154
Резюме	160
Библиография и источники	—
Глава 2. КЛАССИФИКАЦИИ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА	174
Резюме	197
Библиография и источники	198
Глава 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА. ПОИСК МАРКЕРОВ ДЛЯ НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ 200	
3.1. Клинические проявления генитального эндометриоза.....	202
3.2. Потенциальные маркеры неинвазивной диагностики эндометриоза....	206
3.3. Дифференциальная диагностика.....	212
3.4. Лучевые методы диагностики эндометриоза.....	214
3.5. Кольпоскопия.....	220
Резюме	222
Библиография и источники	—
Глава 4. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОМЕТРИОЗА (в соавторстве с В. А. Печениковой, И. М. Кветным, В. О. Поляковой, А. О. Дробинцевой).....	228
4.1. Морфология эндометриоидных гетеротопий, понятие о морфофункциональной активности процесса.....	—

4.2. Морфофункциональные особенности и формы эндометриоза различной органной локализации.....	240
4.3. Иммуногистохимические особенности эндометриоза.....	250
4.4. Онкологические аспекты эндометриоза.....	271
4.5. Связь кисспептинов с наружным генитальным эндометриозом	283
4.5.1. Функции кисспептинов в репродуктивной системе.....	286
4.5.2. Кисспептины в эндометрии.....	287
4.5.3. Кисспептины и матриксные металлопротеиназы.....	289
4.5.4. Кисспептины и ангиогенез.....	291
4.5.5. Исследование кисспептинов в культуре клеток эндометрия . . .	297
Резюме	300
Библиография и источники	301

Глава 5. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ИЗУЧЕНИЯ ПАТОГЕНЕЗА И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

(в соавторстве с М. А. Петросян, А. С. Молотковым)309

5.1. Модель эндометриоза на хориоаллантоисной оболочке куриного эмбриона.....	—
5.2. Модели эндометриоза у животных, не относящихся к отряду приматов.....	310
5.2.1. Индуцирование заболевания.....	—
5.2.2. Использование моделей для изучения патогенеза эндометриоза и эффективности медикаментозной терапии.....	311
5.2.3. Оценка моделей эндометриоза на животных, не относящихся к отряду приматов.....	314
5.3. Модели приматов.....	315
5.3.1. Методы моделирования заболевания.....	—
5.3.2. Спонтанные заболевания: генетическая эпидемиология, факторы риска и сходство с болезнью у человека.....	—
5.3.3. Диагностические методы выявления заболевания у приматов ...	317
5.3.4. Использование моделей приматов для изучения патогенеза заболевания и эффектов медикаментозной терапии.....	—
5.3.5. Оценка модели эндометриоза на приматах.....	319
5.4. Гомологичные модели.....	—
5.4.1. Трансплантация аутогомолгичного рога матки на переднюю брюшную стенку у мыши/крысы.....	321
5.4.2. Аутотрансплантация гомологичного рога матки на брыжейку тонкой кишки у мыши.....	—
5.4.3. Хирургическая индукция эндометриоза у мышей.....	322
5.5. Гетерологичные модели.....	—
5.6. Методология хирургического моделирования эндометриоза [^] крыс (собственные данные).....	324
Резюме	328
Библиография и источники	329

Глава 6. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОМЕТРИОЗА (в соавторстве с А. А. Цыпурдеевой, А. С. Молотковым).....	333
6.1. Краткий обзор истории вопроса.....	—
6.2. Предоперационное обследование.....	334
6.3. Набор инструментов, положение пациентки на операционном столе.....	336
6.4. Лечение «малых» форм эндометриоза.....	337
6.5. Лечение эндометриоза яичников.....	340
6.6. Хирургия инфильтративных форм эндометриоза.....	344
6.7. Лечение аденомиоза.....	351
6.8. Ведение послеоперационного периода.....	355
6.9. Осложнения хирургического лечения.....	356
Резюме.....	364
Библиография и источники.....	365
Глава 7. ВОЗМОЖНОСТИ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА (с соавторстве с А. Р. Хачатурян).....	369
7.1. Исторические аспекты развития фотодинамической терапии.....	—
7.2. Механизм действия фотодинамической терапии.....	372
Резюме.....	380
Библиография и источники.....	381
Глава 8. МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА	383
8.1. Гормональная терапия.....	—
8.1.1. Современные возможности гормональной терапии гениального эндометриоза.....	385
8.1.2. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона.....	388
8.1.3. Применение add-back-терапии на фоне лечения аГнРГ.....	391
8.1.4. Антигонадотропины.....	396
8.1.5. Андроген с антипрогестагенным и антиэстрогенным действием.....	397
8.1.6. Прогестагены.....	—
8.1.7. Прогестагены для прегравидарной подготовки больных с эндометриозом.....	405
8.1.8. Комбинированные контрацептивы.....	406
Резюме.....	411
Библиография и источники.....	412
8.2. Иммуномодулирующая терапия гениального эндометриоза: реалии и перспективы применения (в соавторстве с С. А. Сельковым).....	419
8.2.1. Эффективность применения индуктора интерферонов и интерферонозаместительной терапии в комбинированном лечении наружного гениального эндометриоза.....	—

8.2.2. Применение рекомбинантного интерлейкина-2 у больных НГЭ.....	426	
8.2.3. Применение противовоспалительного иммуномодулятора из группы гидрофталатов в комплексной терапии НГЭ.....	430	
8.2.4. Эффективность применения ферментного протеолитического иммуномодулирующего препарата у больных НГЭ.....	432	
8.2.5. Перспективы иммуномодулирующей терапии НГЭ.....	433	
8.2.6. Терапия, направленная на изменение активности матричных металлопротеиназ.....	439	
Резюме	441	
Библиография источники	442	
Глава 9. НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ТЕРАПИИ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА447		
9.1. Перспективы гормональной терапии (в соавторстве с В. В. Потиным, А. С. Молотковым, В. М. Денисовой).....		—
9.1.1. Антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона.....	—	
9.1.2. Ингибиторы ароматазы.....	448	
9.1.3. Результаты определения активности овариальной ароматазы у больных НГЭ.....	451	
9.1.4. Селективные модуляторы рецепторов прогестерона.....	457	
9.1.5. Андрогены.....	458	
9.1.6. Мелатонин.....	—	
Резюме.....	464	
9.1.7. Возможности применения агонистов дофамина.....	—	
9.1.7.1. Агонисты дофамина.....	—	
9.1.7.2. Эффективность применения агонистов дофамина в экспериментальных условиях	465	
9.1.7.3. Эффективность применения агонистов дофамина у больных НГЭ.....	466	
9.1.8. Метформин.....	467	
Резюме.....	474	
Библиография источники	—	
9.2. Генная терапия эндометриоза (в соавторстве с В. С. Барановым, А. А. Егоровой, А. Н. Шубиной, А. В. Киселевым).....		481
9.2.1. Изменение гормонального баланса.....	—	
9.2.2. Подавление васкулогенеза.....	483	
9.2.3. Виротерапия.....	488	
9.2.4. Суицидная генная терапия.....	—	
9.2.5. Терапия с использованием гомеобоксных генов ... *	489	
9.2.6. Новые мишени для генотерапии эндометриоза.....	490	
Резюме	491	
Библиография источники	492	

Глава 10. ЗНАЧЕНИЕ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ БЕСПЛОДИЯ	495
10.1. Механизмы, приводящие к возникновению бесплодия при эндометриозе.....	496
10.2. Значение эндокринных факторов в патогенезе бесплодия, обусловленного эндометриозом.....	497
10.3. Особенности рецептивности эндометрия и имплантации при эндометриозе.....	500
10.4. Роль перитонеальных факторов в патогенезе эндометриоза, ассоциированного с бесплодием.....	504
10.5. Воспалительная реакция при эндометриозе.....	505
Резюме	507
Библиография и источники	508
Глава 11. ПРЕОДОЛЕНИЕ БЕСПЛОДИЯ У БОЛЬНЫХ НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ С ПОМОЩЬЮ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ (в соавторстве с И. Ю. Коганом)	514
11.1. Влияние НГЭ на эффективность протоколов ЭКО.....	515
11.2. Основные детерминанты неудач протоколов ЭКО у больных НГЭ ...	516
11.3. Особенности подготовки к протоколу ЭКО у больных НГЭ	519
11.4. Протоколы стимуляции яичников в циклах ЭКО.....	524
11.5. Выбор дозы гонадотропинов.....	531
Резюме	533
Библиография и источники	
Глава 12. ЭНДОМЕТРИОЗ И БЕРЕМЕННОСТЬ. ОСОБЕННОСТИ ПЛАНИРОВАНИЯ И ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У БОЛЬНЫХ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ	539
12.1. Изменение регуляторных молекул у больных эндометриозом при беременности.....	—
12.1.1. Особенности рецептивности эндометрия и имплантации при эндометриозе.....	540
12.1.2. Иммунологические нарушения при эндометриозе, приводящие к невынашиванию беременности.....	544
12.1.3. Факторы транскрипции.....	548
12.1.4. Биогенные амины.....	549
Резюме	550
12.2. Наружный генитальный эндометриоз и беременность: различные грани проблемы	551
12.2.1. Влияние беременности на течение эндометриоза.....	—
12.2.2. Влияние эндометриоза на течение беременности.....	553
Резюме	558
12.3. Особенности планирования и ведения беременности у женщин с генитальным эндометриозом.....	—
Резюме	565
Библиография и источники	566

Глава 13. ЭНДОМЕТРИОЗ У ПОДРОСТКОВ.....	573
13.1. Представление и характеристика заболевания у подростков	574
13.2. Анамнез и физикальное исследование	576
13.2.1. Визуальное исследование и маркеры неинвазивной диагностики.....	577
13.2.2. Интраоперационная диагностика и значение лапароскопии... —	
13.3. Эмпирическая терапия.....	580
Резюме	587
Библиография и источники	588
Глава 14. ОСОБЕННОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ НГЗ В ПЕРИ- И ПОСТМENOПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДАХ.....	594
Резюме	608
Библиография и источники	609
Заключение	613

ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз — патологический процесс, формирующийся на фоне нарушенного гормонального и иммунологического гомеостаза, характеризующийся доброкачественным разрастанием ткани, сходной по структуре и функции с эндометрием, за пределами нормальной слизистой оболочки матки. Уже более 150 лет генитальный эндометриоз остается загадочным и многоликим в своих клинических проявлениях заболеванием, которое встречается у 5-10 % женщин репродуктивного возраста, у 35-50 % пациенток с бесплодием и у 70-80 % женщин с хроническими тазовыми болями. В структуре гинекологических заболеваний генитальный эндометриоз прочно удерживает третье место, а его частота, несомненно, имеет тенденцию к увеличению.

Заслуживает быть отмеченным и тот факт, что задержка с постановкой диагноза (хирургического) и началом лечения составляет от 5 до 10 лет (в среднем около 6-7 лет). Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) встречается не только у взрослых, но и у подростков и даже у девочек младше 8 лет. Известно, что эндометриоз диагностируется у 50-60 % подростков с тазовыми болями.

Важно подчеркнуть, что генитальный эндометриоз имеет хроническое, прогрессирующее и рецидивирующее течение, служит одной из самых частых причин болевого синдрома, проявляется дисменореей, диспареунией, тазовой болью, нередко приводит к бесплодию. Частота бесплодия, независимо от локализации НГЭ, примерно в 3-4 раза превышает популяционный уровень, а частота самопроизвольного прерывания беременности колеблется от 10 до 50 %.

Естественно, что большая практическая и социальная значимость генитального эндометриоза индуцировала многочисленные исследования, посвященные изучению его этиологии и патогенеза, которые, однако, до настоящего времени окончательно не выяснены и зачастую являются предметом споров и научных дискуссий.

Генитальный эндометриоз — это мультифакторное заболевание, развитие которого определяется как наличием наследственной предрасположенности, так и разнообразными неблагоприятными эндогенными и экзогенными повреждающими факторами. Результаты многочисленных исследований в области генетики, эндокринологии, иммунологии и гистологии НГЭ существенно расширили наши представления в от-

ношении происхождения и генеза патологического процесса, однако до недавнего времени их результаты не позволяли обосновать принципиально новые подходы к ранней диагностике, профилактике, лечению и мониторингу данного заболевания. Неудивительно, что до настоящего времени существует множество противоречивых, взаимоисключающих гипотез и теорий, пытающихся объяснить этиологию и патогенез этой таинственной болезни.

В Институте акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта на протяжении многих лет проводятся комплексные исследования наружного генитального эндометриоза. Получено большое количество новых научных данных генетиками, сотрудниками отделов оперативной гинекологии и гинекологической эндокринологии, отделения УЗ-диагностики, иммунологами, патофизиологами. Анализ полученных данных позволил в ряде случаев изменить и усовершенствовать подходы к диагностике и лечению НГЭ. Накопленный материал подвигнул участников исследований к созданию монографии «Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы».

В первой, самой объемной главе монографии изложены основные результаты современных фундаментальных исследований этиологии и патогенеза НГЭ. Глава открывается анализом мировых литературных данных и обзором многочисленных собственных исследований по генетике НГЭ, роли генетических и эпигенетических факторов в его патогенезе. Рассмотрена сложная генная сеть этого заболевания, роль эпигенетических факторов и нарушений различных метаболических путей в развитии патологического процесса. Отмечается, что в последние годы наиболее убедительной теорией развития НГЭ является теория его происхождения из стволовых мезенхимных клеток, присутствующих в нормальной эндометрии или возникающих путем метаплазии. Предлагается к обсуждению двухэтапная модель формирования НГЭ, разработанная на основе принципов системной генетики, постулирующая важную роль «эпигенетического ландшафта» в развитии прогениторных мезенхимных клеток как основного патогенетического механизма, детерминирующего различные клинические формы заболевания.

Подробно рассмотрена важная роль эндокринных факторов в патогенезе НГЭ. Отмечено, что развитие различных форм эндометриоза происходит на фоне нарушений функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и часто сочетается с нормогонадотропной недостаточностью яичников. При этом чувствительность рецепторов стероидных гормонов в эктопических очагах снижена или изменена, что проявляется в их резистентности к действию гормональных препаратов. Несомненно, каждой пациентке необходим индивидуальный длительный курс лечения, который будет зависеть от симптомов эндометриоза и целей относительно фертильности и качества жизни. Данные, полученные при изучении особенностей метаболизма гормонов

у больных НГЭ, открывают путь к созданию новых эффективных препаратов для таргетной (целевой) терапии этого заболевания.

Нарушения функции генов и соответствующих им метаболических путей касаются не только дисбаланса половых гормонов и их рецепторов, но и патологии клеток иммунной системы. Подчеркивается, что исследования иммунной системы существенно обогатили наши представления о патогенезе НГЭ. Рассмотрены особенности патологических изменений разных звеньев иммунного ответа при НГЭ, возможности селективной стимуляции защитных функций мононуклеарных фагоцитов и цитотоксических лимфоцитов с использованием активирующих цитокинов и их ансамблей. Намечены новые направления для разработки эффективных методов терапии этого заболевания, являющегося в определенной мере результатом «поломки» надзорных функций иммунной системы.

Во второй главе книги рассматриваются основные классификации эндометриоза, существующие в отечественной и мировой литературе. Предложен новый алгоритм обследования больных, который постулирует необходимость комплексной оценки не только различных форм генитального и экстрагенитального эндометриоза, но и цвета эндометриоидных гетеротопий, овариального резерва, предшествующей гормональной терапии и индекса фертильности пациентки.

Особое внимание уделено клиническим проявлениям различных форм генитального эндометриоза, современным методам их диагностики, а также проведена оценка существующих и обозначены перспективы поиска новых информативных биомаркеров для неинвазивной диагностики заболевания.

Обзору литературы и результатам собственных гистологических и иммуногистохимических исследований эндометриоидных очагов и аденомиоза посвящена отдельная глава, в которой значительное место отведено онкологическим аспектам генитального эндометриоза.

В едином контексте рассматривается такая актуальная проблема, как разработка экспериментальной модели НГЭ. В пятой главе не только суммированы данные литературы, но и представлены собственные экспериментальные модели НГЭ и результаты собственных работ на лабораторных крысах. Экспериментальные модели эндометриоза используются для поиска оптимальной терапии генитального эндометриоза, а также проведения испытаний по таргетной терапии НГЭ методами генной терапии.

Описание техники оперативного лечения НГЭ, особенно глубокого инфильтративного эндометриоза, сочетание с экстрагенитальными формами заболевания, осложнения и отдаленные результаты таких операций подробно представлены в шестой главе монографии.

В седьмой главе описаны возможности и перспективы новых методов диагностики с использованием избирательных флуоресцентных красителей и фотодинамической терапии у больных НГЭ.

Последующие главы включают подробное описание как традиционных схем с использованием известных гормональных препаратов и иммуномодуляторов, так и новые, в том числе разрабатываемые сегодня в институте, гормоно- и иммуномодулирующие, а также генные и генно-терапевтические методы лечения. Современные тенденции в терапии НГЭ не только касаются оптимизации уже существующих схем лечения и поиска новых препаратов направленного действия (ингибиторы ароматазы, мелатонин, агонисты дофамина, метформин и др.), но и имеют целью разработку принципиально новых подходов.

Важно отметить, что рождение здорового доношенного ребенка в 2011 году у пациентки с глубоким инфильтративным эндометриозом после применения шестимесячного курса терапии ингибитором ароматазы было первым случаем не только в России, но и в мире. Впервые в комбинированном лечении эндометриоза были применены генно-инженерные интерфероны, цитокиновые препараты (рекомбинантный интерлейкин-2), индукторы интерферона, противовоспалительные средства из группы гидрофталатов и иммуномодулирующие протеолитические ферментные препараты, которые позволили значительно повысить эффективность лечения. Инновационными также являются методы генной терапии. В монографии приведены основные результаты испытаний по лечению НГЭ путем целевой доставки *in vitro* в клетки эндометриоидных очагов невирусных пептидных генно-инженерных конструкций с целью подавления экспрессии гена сосудистого роста (*EGFR-A*). Обсуждаются возможности направленного подавления генов, ответственных за процессы метастазии клеток эндометрия в мезенхимные стволовые клетки, а также наиболее уязвимые звенья метаболических путей, вовлеченных в патологический процесс.

Десятая, одиннадцатая и двенадцатая главы посвящены крайне актуальным вопросам о больных с эндометриозом — обсуждаются многочисленные факторы, связанные с возникновением бесплодия, возможности его преодоления как при планировании беременности в естественном цикле, так и с помощью экстракорпорального оплодотворения, а также особенности проведения прегравидарной подготовки и ведения беременности у женщин с эндометриозом.

Отдельная глава монографии содержит сведения о НГЭ у подростков, особенностях клинических проявлений, современных возможностях медикаментозной терапии. Отмечаются трудности объективной оценки частоты НГЭ в детском и подростковом возрасте, связанные с отсутствием неинвазивных методов диагностики НГЭ, которые приводят к значительной задержке с постановкой диагноза.[^]

Последняя глава книги посвящена особенностям назначения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) у больных с эндометриозом. Подчеркивается необходимость применения минимальных доз натуральных эстрогенов в составе МГТ, входящих в границы так

называемого «окна терапевтических возможностей», в рамках которого будут устранены проявления, связанные с гипоэстрогенемией, но при этом риск рецидива эндометриоза будет минимальным.

Таким образом, в монографии не только суммированы мировые научные данные, касающиеся различных аспектов этиологии, патогенеза, диагностики и лечения НГЭ, но и представлены результаты многолетних исследований НГЭ сотрудников Института акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта, работающих в русле этого направления, являющегося одним из главных среди научных интересов института. Мы уверены, что только благодаря совместному труду клиницистов и представителей фундаментальной науки института удалось провести всесторонний комплексный анализ НГЭ.

Мы надеемся, что представленный труд будет интересным и полезным как для ученых различных направлений медицинской науки, так и для практических врачей, особенно гинекологов, эндокринологов, иммунологов, генетиков, патоморфологов и других специалистов. Хочется верить, что книга найдет своего читателя.

Авторы книги будут искренне благодарны читателям за критические замечания и предложения по совершенствованию последующего издания.