

## ЭНДОМЕТРИОИДНАЯ БОЛЕЗНЬ — СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

**Усманова Мархабо Балхиевна**

*Ассистент Самаркандский государственный медицинский университет Техникум общественного здравоохранения Пайарыкского района по имени Абу Али Ибн Сина*

**Адилова Соджида Хуррамовна**

*ведущий педагог*

**Аннотация:** *В статье проведен обзор специализированной литературы для обобщения и систематизации современных представлениях об эндометриозной болезни у врачей различных специальностей. Обозначена социальная значимость данного заболевания. В статье отражены основные современные представления об этиологии и патогенезе эндометриоза, хотя целый ряд вопросов остается не изученным до конца. Выделена решающая роль нарушения работы иммунной системы в формировании эндометриозной болезни. Отражены генетические представления о развитии эндометриоза. Представлены современные подходы к лечению эндометриоза и о месте холекальцеферола в современной комплексной терапии этого заболевания.*

**Ключевые слова:** *эндометриозная болезнь; эндометриоз; диагностика эндометриоза; лечение эндометриоза; холекальцеферол; генетика; иммунитет*

В современной медицине эндометриозная болезнь (ЭБ) определяется как дисгормональное иммунозависимое и генетически обусловленное заболевание, характеризующееся доброкачественным разрастанием ткани, по строению и функции сходной с эндометрием, но находящейся за пределами полости матки. Заболевание сопровождается развитием как комплекса патологических и компенсаторных изменений (симптомов и синдромов) в пораженных органах, так и общих (терапевтических и неврологических) расстройств различных систем женского организма (вегетососудистая дистония, или вегетоневроз, астенизация, эмоциональная лабильность, болевой синдром, бесплодие, рубцово-спаечный процесс и др.) Местное повреждение тканей эктопированным функционирующим эндометрием обозначается термином эндометриоз или эндометриозная гетеротопия. Эндометриозная болезнь — заболевание, которым по статистике страдает каждая 10-я женщина на планете. Симптомы данного состояния часто начинают проявляться в возрасте от 22 до 28 лет. Именно в этом возрасте женщины наиболее часто вступают в брак и планируют беременность. Однако возникающие на фоне эндометриозной болезни патологические симптомы и синдромы ставят под угрозу возможность самореализации конкретной женщины, что делает данное заболевание социально значимым. Так как эндометриоз занимает 3-е место в мире

среди причин утраты фертильности, его ранняя диагностика особенно актуальна и социально значима. В процессе выявления причин бесплодия врач всегда должен подозревать возможность наличия эндометриоза и проводить с ним дифференциальную диагностику, особенно при наличии характерных симптомов. Нередко возникает еще один вопрос, который необходимо принимать во внимание: экономическая составляющая диагностики и лечения ЭБ и бесплодия в браке. Следует помнить о том, что, несмотря на широкие возможности вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), таких как экстракорпоральное оплодотворение и интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида, они достаточно дороги для многих семейных пар. Несмотря на то что существует множество версий возникновения данного заболевания, наиболее распространена имплантационная теория. Согласно ей, жизнеспособные клетки эндометрия «оседают» на других органах и тканях при ретроградном движении менструальной крови. Проводником (иногда и резервуаром), по которому происходит ее распространение, являются маточные трубы. Другим вариантом заноса клеток является гинекологическая операция. Принимаются во внимание, но не имеют четкого обоснования и подтверждения теории о лимфогенном и гематогенном метастазировании эндометриодных гетеротопий. Имеются случаи диагностики ЭБ в препубертатном периоде, а также в постменопаузе и даже при агенезии. Подобные случаи свидетельствуют о том, что механизм возникновения и развития эндометриоза гораздо более сложный, чем принято описывать в классической литературе. Возникновение эндометриоза при полном отсутствии матки могла бы объяснить эмбриональная теория. Согласно ей, эндометриодные очаги образуются в результате развития эмбрионального целомического эпителия, который располагается между зрелыми клетками мезотелия. Из них в эмбриональном периоде происходит формирование половых органов, в частности эндометрия. Гормональные изменения, развивающиеся при эндометриодной болезни, могут иметь генетическую предрасположенность. Так, согласно широкомасштабным исследованиям, генетическая обусловленность эндометриоза составляет около 50%. В практической гинекологии известен такой феномен, как «семейный эндометриоз». Имеются данные генетических исследований, проведенных среди представителей европеоидной расы американского и австралийского населения, где оказались выявлены единичные нуклеотидные замены в генах, ассоциированных с повышенным риском развития эндометриоза (WNT4, VEZT, ID4, NFE2L3, CDKN2BAS1, GREB1, IL1A, ETAA1, FN1, RND3). Также было выявлено, что подавление генов-супрессоров опухолевого роста (CDKN2B, CDKN2A и ARF) и активация генов раннего эмбрионального развития женского репродуктивного тракта вызывают метаплазию эндометрия. Клетки эндометрия становятся способными к пролиферации [14]. Патогенетические механизмы развития эндометриоза включают в себя звенья, которые переплетаются в тесный каскад:

ретроградная менструация, локальная гиперэстрогемия, прогестероновая толерантность, воспаление и неоангиогенез. Формирование и развитие новых сосудов является ключевым фактором в инвазии эндометриодных очагов. Способствует этому процессу наличие в перитонеальной жидкости таких биологически активных веществ, как фактор роста фибробластов, эндостатина и тромбоспондина. Имплантационную и метастатическую теорию эндометриоза дополняет теория целомической метаплазии. Образованию и развитию эндометриодноподобной ткани в очагах эктопии может предшествовать метаплазия мезотелия брюшины или плевральной оболочки, а также лимфатических сосудов, эпителия канальцев почек и ряда других тканей. Подобные случаи, согласно этой теории, возникают в результате гормональных и воспалительных изменений или их сочетании. Впрочем, убедительной доказательной базы в пользу этой теории тоже нет. А наличие данных о том, что воспалительные процессы и гормональные сбои развиваются при возникновении эндометриоза, а не до этого, заставляет задуматься о наличии противоречий в данной теории. Локальное воспаление брюшины чаще всего возникает при попадании инфекционных агентов из кишечника или же эндометриодной ткани при менструации, что приводит к повышению активности клеточных генов цитокинового ряда. Воспалительный процесс приводит к нарушению регуляторной роли рецепторов прогестерона. На этом фоне гены эстрогенов и их рецепторы гиперактивированы. Этим фактом обуславливается разница ядерных рецепторов к эстрогену и прогестерону между нормальным эндометрием и клетками эндометриодного очага. В первом случае количество изоформ прогестероновых рецепторов (ПРВ и ПРА) увеличивается с течением пролиферативной фазы менструального цикла и находится в точке максимума перед овуляцией. После этого их число начинает снижаться, что говорит об активности эстрадиола. При эндометриозе обнаруживаются обе изоформы прогестероновых рецепторов. Местная гиперэстрогемия в совокупности с иными гинекологическими заболеваниями является плохим прогностическим признаком в развитии эндометриоза. При ЭБ изменению подвергается качественный и количественный состав перитонеальной жидкости. Имеются убедительные данные о том, что ее функциональная активность и количество макрофагов, находящихся в ней, значительно увеличены, так как макрофаги могут активироваться заброшенной менструальной кровью, продуцировать провоспалительные цитокины. В перитонеальной жидкости и в крови женщин, страдающих эндометриозом, обнаруживается снижение таких липидов, как фосфатидилхолин, лизофосфатидилхолин, сфингомиелин и фосфоэтанолаламин. Данные липиды принимают непосредственное участие в регуляции апоптоза и окислительного стресса. Воспалительный процесс при эндометриозе, сопровождающийся цитокиновой дисфункцией, приводит к формированию гормонального дисбаланса, что как следствие вызывает изменение активности ароматазы в яичниках. В

процессе развития эндометриоза происходит снижение качества ооцитов, нарушается процесс пролиферации эндометрия, раннего эмбриогенеза и имплантации бластоцисты. Точные механизмы подобных нарушений остаются малоизвестными. Однако немаловажным в развитии и прогнозе ЭБ остается факт наличия комплекса эндокринных нарушений, изменений функции эндометрия: хронического воспалительного процесса и иммунного расстройства. Этот комплекс этиопатогенетических реакций может привести к развитию эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Все эти процессы неразрывно связаны между собой, поэтому необходимо относиться к проблеме целостно, рассматривая не в отдельности гинекологическую патологию, а комплекс патологических процессов единого организма.

Выделяют три клинические формы заболевания: • перитонеальный эндометриоз — эндометриодные очаги, расположенные на поверхности брюшины малого таза или яичников (в некоторых случаях очаги затрагивают обе локализации); • кисты яичников — эндометриомы; • солидные образования с включениями жировой и мышечно-фиброзной ткани (в данном случае целесообразно говорить об эндометриодных узлах). Во всех трех клинических формах имеется вероятность инфильтративного роста, что необходимо оценивать в каждом конкретном случае. Общей особенностью данных образований являются следующие гистологические характеристики: наличие эндометриальных стромальных и эпителиальных клеток, персистирующие кровоизлияния в очаге и признаки воспаления. Эндометриоз как нозологическая единица может рассматриваться в качестве хронического заболевания, склонного к рецидивированию. В таких случаях необходимо брать пациенток под динамическое наблюдение. Эндометриоз — это заболевание, для которого характерно разнообразие симптомов. Однако чаще всего основными жалобами, на которые обращают внимание женщины, выступают персистирующая боль и бесплодие. Наиболее частой локализацией эндометриоза, приводящей к бесплодию, является яичник. Тазовая боль у женщины репродуктивного возраста должна в обязательном порядке наводить на мысль о возможном развитии эндометриодной болезни. Характерным признаком недуга является цикличность болевых ощущений. Впрочем, боли могут возникать не только во время менструации, но и беспокоить женщину на протяжении всего цикла. В некоторых случаях больные предъявляют жалобы на тазовые боли, связанные с урчанием в животе. Это тот редкий случай, когда боль связана с перистальтическими движениями кишечника. При ретроцервикальном эндометриозе тазовая боль («синдром тазовых болей») обычно иррадирует в область поясницы, влагалища, прямой кишки, промежности, наружных половых органов и ног. Диагностика эндометриоза в ряде ситуаций может и в настоящее время представлять определенные трудности. Наиболее часто для диагностики внутреннего эндометриоза используется лапароскопия как наиболее

высокоинформативный метод. Однако в ряде случаев инвазивность данного исследования может ограничивать его применение за счет терапевтических или хирургических противопоказаний. В последнее время существует мнение, что диагностика эндометриоза без хирургического вмешательства не менее достоверна. Одним из современных подходов является метод диагностики по состоянию периферической крови, в том числе по оценке онкологических и иммунологических показателей. Так, онкомаркер СА-125, уровень которого который увеличивается при аденокарциноме яичников, также повышается в крови и перитонеальной жидкости при эндометриозе. В этом случае следует принимать во внимание эмоциональную лабильность большинства пациенток с ЭБ и помнить о том, что для постановки онкологического диагноза необходимо гистологическое подтверждение, поэтому следует воздержаться от преждевременного упоминания возможного развития онкологии и провести тщательную дифференциальную диагностику. Одним из перспективных методов диагностики ЭБ является оценка иммунной системы женщины. В последние годы в литературе все чаще встречается упоминание о том, что при обследовании системных компонентов иммунной системы у женщин, страдающих ЭБ, имеются изменения клеточного иммунитета. Происходит повышение абсолютного количества активированных Т-лимфоцитов, Т-хелперов, В-лимфоцитов и НК-клеток. А процентное отношение зрелых Т-лимфоцитов, неактивированных Т-хелперов и больших гранулярных лимфоцитов снижается.

Исследование клеточного иммунитета не входит в стандарты диагностики, однако выявление подобных изменений при обследовании по поводу других заболеваний в совокупности с клинической картиной могут направить врача к ранней диагностике эндометриоза. К современным и высоко достоверным инструментальным методам диагностики относятся ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная (МРТ) и компьютерная томография (КТ). Преимуществом лучевой диагностики является то, что по результатам этих исследований, которые предоставляются в заключении врача-специалиста, можно предположить наличие и развитие ЭБ. УЗИ-диагностика — относительно дешевый и доступный метод. Мнения о специфичности данного метода разнятся — показатели колеблются от 52% до 96%. Трансвагинальное УЗИ позволяет выявить глубокий инфильтративный эндометриоз с чувствительностью до 78,5%. При наличии ретроцервикального эндометриоза на УЗИ-картине будет обнаруживаться плотное гипоэхогенное образование в ретровагинальной клетчатке с бугристыми контурами. Отличительной особенностью эндометриоидной гетеротопии является то, что на этом образовании виднеются зоны повышенной эхогенности. Не стоит забывать о том, что при ретровагинальном эндометриозе пациентка может жаловаться на боли при надавливании датчиком в область расположения эндометриоидного очага (инфильтрация крестцово-маточных связок). Следует

отметить, что данный метод диагностики информативен исключительно при глубоком расположении очага эндометриоза и его локальном распространении.

МРТ является одним из лучших способов для выявления патологии мягких тканей, богатых молекулами воды. Изображения, получаемые в трех плоскостях (корональной, сагиттальной и аксиальной) в различных режимах, дают достаточно точную послойную картину, тем самым повышая диагностическую ценность. Данный метод является завершающим и уточняющим. Диагностических МРТ-критериев эндометриоза не так много. Однако данный метод позволяет достаточно подробно установить состояние органов малого таза, в том числе провести дифференциальную диагностику и динамический контроль, оценить эффективность лечения. Особенно четко метод МРТ позволяет визуализировать эндометриоидные кисты яичников. В изображениях (взвешенных в T1 и T2) они определяются как объемные образования в придатках матки с высокой интенсивностью сигнала. КТ как метод позволяет визуализировать органы малого таза в трехмерном изображении. Исследование, проведенное с внутривенным контрастированием, достаточно информативно при подозрении на эндометриомы яичников. Однако если эндометриоз яичников протекает без образования кисты (кист), то информативность КТ недостаточна. Колоноскопия и цистоскопия являются методами диагностики, позволяющими оценить локализацию патологического очага, характер роста и наличие поражения слизистой оболочки при эндометриозе толстой кишки и мочевого пузыря. Главная задача исследований — оценить распространенность процесса и возможную инвазию в стенку соответствующего органа. Лечение ЭБ требует системного подхода и понимания взаимосвязи работы всего организма. Основным методом лечения эндометриоза — консервативный. Препаратами выбора являются гормоны, действие которых приводит к снижению пролиферативной активности эндометрия. Они отличаются по экономической составляющей, эффективности и наличию побочных эффектов. Чаще всего в практической медицине назначаются комбинированные оральные контрацептивы (КОК), хотя они не входят ни в одни клинические рекомендации по лечению эндометриоза. В 2018 г. были опубликованы результаты исследования применения различных противозачаточных оральных препаратов для лечения боли, ассоциированной с эндометриозом. Авторы показали, что тазовые боли меньше при приеме КОК. Основой КОК выступает гестагеновый компонент. Следует помнить о том, что в эндометриоидном очаге содержание прогестероновых рецепторов низкое, следовательно, ответ на КОК может быть недостаточным. Прием эстрогенов при эндометриозе может увеличить степень прогрессирования заболевания. В качестве гормональной терапии первой линии при ЭБ во многих странах сегодня рекомендовано применение гестагенов. Назначение данных препаратов в РФ регламентируется «Порядком оказания медицинской помощи по профилю "Акушерство и гинекология"». Побочные эффекты от применения гестагенов

достаточно значительны. Так, один из наиболее эффективных препаратов, назначаемых гинекологами, — диеногест — при длительном использовании провоцирует вымывание кальция из костей и снижает плотность костной ткани в поясничном отделе позвоночника, что со временем неизбежно приводит к возникновению корешкового синдрома, образованию поясничных грыж. Также к побочным эффектам, требующим внимания и комплексного подхода к лечению, относятся нарушение липидного спектра, метроррагии, головные боли, выпадение волос, гнойничковые образования на коже лица и верхнем плечевом поясе, что особенно болезненно для женщины. Возникновение подобных побочных эффектов непременно ведет к повышению эмоциональной лабильности пациентки. В случае возникновения толерантности к гестагеновым препаратам назначаются агонисты или антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ). К побочным эффектам данных препаратов также относится снижение минерализации костной ткани, появление приливов жара, потливости, развитие атрофии слизистых мочевого тракта. Для снижения побочных эффектов от приема аГнРГ применяется так называемая add-back терапия (терапия прикрытия). Данный метод подразумевает включение в терапию различных лекарственных средств, которые снижают выраженность побочных эффектов при сохранении терапевтической эффективности аГнРГ. Суть терапии основывается на гипотезе о «пороговой концентрации». Для создания псевдоменопаузы при ЭБ может быть оправданно применение ингибиторов ароматазы. В некоторых случаях возможно успешное хирургическое лечение, заключающееся в удалении очага эндометриоза, после которого возможно полное исчезновение симптомов заболевания и наступление беременности без программы ВРТ. К современным аспектам лечения ЭБ относится применение витамина D без дефицита сывороточного 25(OH)D<sub>3</sub>. Данная перспективная схема лечения особенно актуальна в Российской Федерации в связи с тем, что большая часть населения проживает в районах, бедных солнечными лучами. Витамин D обладает противовоспалительным и иммуно-пролиферативными эффектами. Холекальциферол препятствует транскрипции ряда генов цитокинов. Его же недостаток является плохим прогностическим признаком в формировании системного воспалительного ответа. В частности, это одна из причин, почему при лечении SARS-CoV-2 применяют витамин D<sub>3</sub>. Таким образом, как показывают исследования, клиническая картина и тяжесть течения заболевания значительно варьируют. Тактика ведения пациенток, страдающих ЭБ, должна зависеть от множества факторов, таких как форма заболевания, ее стадийность, клиническая картина, наличие сопутствующих терапевтических заболеваний. Немаловажным в ведении пациентки с наличием эндометриозной болезни является учет ее репродуктивных планов.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Хасанова, Г. Р., Усманова, М. Б., & Нажмитдинов, Х. Б. (2022). ВИТАМИНГА БОЙ ЛОВИЯ (PHASCOLUS) ЎСИМЛИГИНИНГ УМУМИЙ ХУСУСИЯТЛАРИ. *Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences*, 2(9), 333-336.
2. Хасанова, Г. Р., & Усмонова, М. Б. (2022). Применение фасоли (phascolus) в медицине. *Science and Education*, 3(11), 117-125.
3. Усманова, М., Эрназарова, М., Куйлиева, М., & Хасанова, Г. (2021). Дорихона фаолиятини ташкил этиш, дорилар саклаш чора тадбирлари. *Экономика и социум*, (11), 90(6).
4. Имамова, Ю. А., & Усманова, М. Б. (2022). РОДИОЛЫ РОЗОВАЯ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ РАБОТОСПОСОБНОСТИ ОРГАНИЗМА. *Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences*, 2(Special Issue 4-2), 901-904.
5. Имамова, Ю. А., Усманова, М. Б., & РОДИОЛЫ, Р. О. (2022). Special Issue 4-2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rodioly-rozovaya-dlyarovysheniyyarabotosposobnosti-organizma>.
6. Усманова, М. Б., & Имамова, Ю. А. (2022). ЛУК РЕПЧАТЫЙ– ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ. *Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences*, 2(Special Issue 4-2), 914-917.
7. Yuldashev, S., Halimbetov, Y., Usmanova, M., Naimova, Z. S., & Khamraeva, M. (2021). National Processes In Uzbekistan And The Formation Of The Internationalist Maturity Of The Younger Generation. *The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research*, 3(06), 167-175.
8. Шкурова, Д., Усманова, М., & Имамова, Ю. (2021). Private technology of powders Preparation of powders with abrasives, dyes and hard powders, extracts and essential oils. *Экономика и социум*, (11), 90.
9. Sh, A., Kuylieva, M. U., & Usmanova, M. B. (2022). Application of phytotherapy in the treatment of chronic prostatitis.
10. Imomova, Y., Usmonova, M. B., Yo'Ldoshev, S., & Ahmadov, J. (2021). DORI VOSITALARINING ZAMONAVIY TAHLIL USULLARI. *Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences*, 1(8), 587-596.
11. Шкурова, Д., Усманова, М., & Имамова, Ю. (2021). Порошоларинг хусусий тухнологияси тузгувчи, буёвчи ва кийин майдаланувчи моддалар, экстрактлар ва эфир мойлари билан порошоклар таййорлаш. *Экономика и социум*, 11, 90.
12. Usmanova, M. B. (2022). Geksikon shamchasini tayorlashda uning asosni almashtirish. *Science and Education*, 3(11), 213-220.
13. Qo'Yliyeva, M. U., Ernazarova, M., Usmonova, M., & Yu, I. (2021). CHILONJIYDA HAQIDA UMUMIY MA'LUMOT, TARKIBI, XALQ TABOVATIDA



QO'LLANILISHI, XUSUSIYATLARI VA ULARNING HAR XIL TURLARI, O'STIRISH UCHUN SHAROIT. *Экономика и социум*, (11-1 (90)), 476-480.

14. Усманова, М., Эрназарова, М., & Қўйлиева М, Х. Г. (2021). Organization of pharmacy activities, measures for storage of medicines. *Экономика и социум*, 11, 90.

15. Хасанова, Г. Р., & Усманова, М. Б. Geksikon shamchasini tayorlashda uning asosni almashtirish. *SCIENCE AND EDUCATIONISSN*, 2181-0842.

16. Мархабо, М. У., & Зарпуллаева, Г. (2023). НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ БИОХИМИИ. *Бюллетень педагогов нового Узбекистана*, 1(9), 61-65.

17. Усманова, М. Б., Саманова, Ф., Исройилова, Г., & Махаммадиева, С. (2023). БЕМОРЛАРГА ҚЎШИМЧА МУОЛАЖА СИФАТИДА МАССАЖ ҚАЧОН ВА ҚАНЧА МУДДАТГАЧА ҚЎЛЛАНИЛАДИ. *Бюллетень студентов нового Узбекистана*, 1(9), 35-38.

18. Усманова, М., & Зарпуллаева, Г. (2023). НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ БИОХИМИИ. *Евразийский журнал технологий и инноваций*, 1(9), 53-57.

19. Usmanova, M. B., Jozilova, N. M., Saydazimova, H. B., & Mavlanova, N. O. (2023). TIBBIYOTDA YURAK XASTALIKLARINI DAVOLASHDA QO'LLANILADIGAN DORIVOR O'SIMLIK LAR. *Analysis of world scientific views International Scientific Journal*, 1(4), 105-109.

20. Ismoilova, M. Y. (2023). KORİANDRA O'SIMILIGINING TIBBIYOT VA GENIKOLOGIYADAGI AXAMIYATI: 1-SON 1-TO'PLAM IYUL 2023 yil. *Ta'lim innovatsiyasi va integratsiyasi*, 1(1), 218-222.

21. Usmanova, M. B., & Imamova, Y. A. (2023). AN UNDERSTANDING OF THE FORMULATION OF THE DRUG AND THE RELEASE OF THE ACTIVE SUBSTANCES OF THE DRUG. In *Горизонты биофармацевтики* (pp. 154-159).