

УДК 618-019

Коган Е.А.*,
Акопова Е.О.**,
Унанян А.Л.***



Е.А. Коган



Е.О. Акопова



А.Л. Унанян

Бесплодие при эндометриозе: краткий очерк современных представлений

*Коган Евгения Александровна, доктор медицинских наук, профессор, действительный член Российского отделения Международной академии патологии, заведующий кафедрой патологической анатомии им. академика А.И. Струкова ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России»

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-1775-3060>

E-mail: evgenia-a-kogan@j-spacetime.com; koganevg@gmail.com

**Акопова Екатерина Олеговна, студентка ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России»

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-0779-3990>

E-mail: ekaterina-o-akopova@j-spacetime.com; kate.akopova@yandex.ru

***Унанян Ара Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России», руководитель клинической базы кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России» – ГКБ № 53

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-2283-2356>

E-mail: ara-l-unanyan@j-spacetime.com; 9603526@mail.ru

По данным медицинской статистики, 40% женщин с эндометриозом страдают бесплодием. В статье представлен обзор современных взглядов на причины его возникновения (которые сводятся к следующим факторам: нарушение функции маточных труб и эндометрия, сбой гормональных взаимодействий, развитие аутоиммунной реакции и патология стволовых клеток), а также на методы диагностики и лечения эндометриоза.

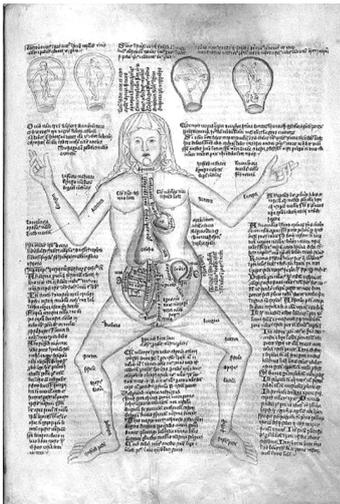
Ключевые слова: эндометриоз; бесплодие; функциональная неполноценность эндометрия; стволовые клетки; аутоиммунные реакции; нарушение рецептивности.

Генитальный эндометриоз относится сегодня к «тройке» лидеров среди заболеваний женских половых органов. По данным руководителя отделения оперативной гинекологии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, доктора медицинских наук, профессора Л.В. Адамян, эндометриозом страдают до 15% женщин детородного возраста¹. Это заболевание приобретает еще большую социальную значимость, если учесть, что 40% женщин с эндометриозом страдают бесплодием. У больных наружным эндометриозом первичное и вторичное бесплодие встречается одинаково часто. При внутреннем эндометриозе вторичное бесплодие наблюдается в 4 раза чаще первичного².

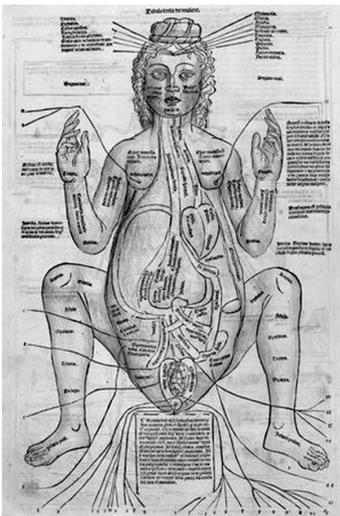
Эндометриоз – патологический процесс, характеризующийся ростом и развитием ткани, подобной по структуре и функциям с эндометрием, за пределами границ нормальной локализации (слизистой оболочки тела матки). Эндометриоз обладает способностью к инфильтративному росту в окружающие ткани и органы с их последующей деструкцией. Эндометриоз также способен распростра-

¹ Адамян Л.В., Сухих Г.Т. Состояние и перспективы репродуктивного здоровья населения России // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. М.: Медицина, 2007. С. 5–19.

² Стрижаков А.Н. Современные аспекты этиологии и патогенеза различных форм генитального эндометриоза // Акушерство и гинекология. 1980. № 10. С. 13–17.



Четыре положения плода в матке. Миниатюра из манускрипта «Полная иллюстрированная анатомия беременной женщины, с недугами» (Лондон, ок. 1420)



Беременная женщина. Раскрытая гравюра на дереве из Fasciculus Medicinæ, одной из первых печатных медицинских книг с анатомическими иллюстрациями (Венеция, 1491)

няться по кровеносным и лимфатическим сосудам, то есть обладает способностью к распространению¹.

Эндометриоз является эктопией и имеет множество сходств с другими патологическими процессами, а именно: опухолевый рост, воспаление, патологическая регенерация. Этиология этого заболевания до сих пор точно не выяснена.

Два основных симптома эндометриоза – боль и бесплодие. В данном обзоре научной литературы речь пойдет о бесплодии, ассоциированном с эндометриозом, его причинах, методах диагностики и лечения.

Огромное количество теорий возникновения бесплодия при эндометриозе можно разделить на шесть основных групп:

1. нарушением транспортной функции маточных труб;
2. функциональная неполноценность эндометрия и нарушение рецептивности эндометрия;
3. нарушением функциональных взаимосвязей в системе гипоталамус-гипофиз-яичники;
4. развитием аутоиммунной реакции;
5. патология стволовых клеток в развитии эндометриоза;
6. прочие факторы.

Нарушение транспортной функции маточных труб бывает вследствие нарушения анатомии (окклюзия их просвета) и функциональной активности труб.

Нарушение анатомии маточных труб (окклюзия просвета) обусловлено:

- прорастанием гетеротопий в просвет маточных труб, приводящим к их закупорке;
- облитерацией маточных труб в результате формирования спаечного процесса в малом тазу (перитубарные спайки)².

Нарушение функциональной активности маточных труб обусловлено:

- сниженной и дискоординированной сократительной деятельностью труб. А.Н. Стрижаковым при помощи метода кимографической пертубации было показано³, что у каждой второй больной с нормально проходимыми маточными трубами имела место их сниженная и дискоординированная сократительная деятельность; у 29,8% больных наблюдалась затрудненная проходимость маточных труб и у 20,2% – спазм в истмико-ампулярном отделе;

- соотношением ПГЕ и ПГФ2α (простогландинов E и F2α; чем меньше этот показатель, тем выше вероятность дискоординированной деятельности труб)⁴.

Определенную роль в возникновении бесплодия при эндометриозе играет **функциональная неполноценность эндометрия**. Ж.Н. Беляева⁵ установила, что у больных эндометриозом даже при двухфазном менструальном цикле имеют место задержка трансформации эндометрия из пролиферативного в секреторный, отсутствие содружественной секреторной реакции желез, нарушение содер-

¹ Унания А.Л. Эндометриоз и репродуктивное здоровье женщин // Акушерство, гинекология и репродукция. 2010. Т. 4. № 3. С. 6–11.

² Баскаков В.П., Клиника и лечение эндометриоза. Л.: Медицина. Ленингр. отделение, 1990. С. 230–236.

³ Стрижаков А.Н. Указ. соч.

⁴ Логинова О.Н., Сонова М.М. Эндометриоз и бесплодие: патофизиология и тактика ведения // Российский вестник акушера-гинеколога. 2011. Т. 11. № 6. С. 47–53.

⁵ Беляева Ж.Н. Особенности гормональной и репродуктивной функции у женщин, страдающих генитальным эндометриозом различной локализации: Автореф. ... к. мед. наук. Иваново, 1976.

жания и распределения гликогена и ШИК-положительных¹ веществ, неправильное распределение нуклеиновых кислот и щелочной фосфатазы.

Согласно данным Е.А. Коган и А.В. Колотовкиной, *изменение рецептивности эндометрия* может быть одной из ведущих причин бесплодия и более низкой эффективности реализации программ ВРТ (вспомогательных репродуктивных технологий) у пациенток с наружным генитальным эндометриозом². Рецептивность эндометрия – способность слизистой оболочки матки к повышению эффективности процесса имплантации эмбриона. Эндометрий обладает способностью к имплантации бластоцисты лишь в течение очень короткого и строго определенного периода лютеиновой фазы. Этот период называют нидационным, или имплантационным окном. В строении эндометриального эпителия происходят изменения, характеризующиеся появлением выпячиваний мембраны – пиноподии. Максимальная рецептивность эндометрия – с 20-го по 24-й дни цикла. Она проявляется экспрессией пептидов и белков, которые могут служить биомаркерами рецептивности матки.

У пациенток с бесплодием, сочетающимся с наружным генитальным эндометриозом, в эндометрии отмечается снижение количества пиноподий, ЛИФ (фактора, ингибирующего лейкомию), уровня белков NOXA10, гликоделина А, интегрин $\alpha\beta 3$ и повышение ароматазы. Наблюдается также дисбаланс гормональных рецепторов. Особенностью изменения эндометрия в «окно имплантации» при наружном генитальном эндометриозе (НГЭ) 1–2-й стадии является достоверно более высокий уровень ЭРа (эстрогеновых- α) рецепторов в эпителии и строме. При этом выраженность этих изменений коррелирует с тяжестью наружного генитального эндометриоза.

Ключевой момент у женщин с эндометриозом – активация фактора 1 стероидогенеза. Фактор транскрипции увеличивает активность простагландина E₂, стимулирующую выработку CYP19A1 (кодирующий ароматазу фактор, трансформирующий тестостерон в эстрадиол) посредством повышения активности промотора 2A типа CYP19A1³. Этот процесс способствует локальной продукции эстрадиола⁴, что, возможно, нарушает перистальтическую активность миометрия⁵. Локальная продукция эстрадиола может служить причиной локальной резистентности к прогестерону⁶. При эндометриозе в эндометрии резко повышено количество макрофагов и дендритных клеток. Эти клетки являются первичным источником цитокинов – интерлейкинов-6, -8, -10, трансформирующего фактора роста и ФНО- α ⁷, что инициирует активацию ЦОГ-2⁸ и продукцию нейротрофического фактора, такого, как фактор роста нервов и нейротрофического фактора головного мозга⁹. У женщин с эндометриозом нейротрофический фактор головного мозга является причиной развития чувствительности α -адренергических и холинергических волокон в функциональных очагах эндометрия. Подобный процесс наблюдается в брюшине и в глубоких инфильтративных очагах¹⁰. Подавление функции яичников ГнРГ¹¹ или ПК (пероральными контрацептивами) корректирует эти изменения в эндометрии¹². Этот эффект может быть использован для повышения эффективности применяемых методов ВРТ после яичниковой супрессии а-ГнРГ¹³.

Нарушение функциональных взаимосвязей в системе гипоталамус-гипофиз-яичники характеризуются:

– ановуляцией (3,5%). Однако Г.М. Меншикова и J. Chalmers с соавт.¹⁴ отвергают ановуля-

¹ ШИК-реакция (PAS-реакция, periodic acid – Schiff (PAS) reaction) – тест, позволяющий выявить наличие в тканях гликопротеинов, полисахаридов, некоторых мукополисахаридов, гликолипидов и ряда жирных кислот. (Прим. ред.).

² Колотовкина А.В., Калинина Е.А., Коган Е.А. Морфофункциональные особенности эндометрия у больных эндометриозом ассоциированным бесплодием (обзор литературы) // Консилиум медикум. 2012. № 4. С. 74–79.

³ Spangler D.B., Jones G.S., Jones H.W. "Infertility due to Endometriosis: Conservative Surgical Therapy." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 109.6 (1971): 850–857.

⁴ Dassen H., Punyadeera C., Kamps R., Delvoux B., Van Langendonck A., Donnez J., Husen B., Thole H., Dunselman G., Groothuis P. "Estrogen Metabolizing Enzymes in Endometrium and Endometriosis." *Human Reproduction* 22.12 (2007): 3148–3158.

⁵ Kats R., Collette T., Metz C.N., Akoum A. "Marked Elevation of Macrophage Migration Inhibitory Factor in the Peritoneal Fluid of Women with Endometriosis." *Fertility and Sterility* 78.1 (2002): 69–76.

⁶ Taylor R.N., Lebovic D.I. "Endometriosis." *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology and Clinical Management*. Eds. J.F. Strauss and R. Barbieri. New York: Elsevier, 2009, pp. 577–595.

⁷ Фактор некроза опухоли (фактор некроза опухоли-альфа, англ. tumor necrosis factor, TNF) – белок, многофункциональный провоспалительный цитокин, синтезирующийся в основном моноцитами и макрофагами. (Прим. ред.).

⁸ Циклооксигеназа, ЦОГ (англ. Cyclooxygenase, COX) – группа ферментов, участвующие в синтезе простаноидов. (Прим. ред.).

⁹ Schulke L., Berbic M., Manconi F., Tokushige N., Markham R., Fraser I. S. "Dendritic Cell Populations in the Eutopic and Ectopic Endometrium of Women with Endometriosis." *Human Reproduction* 24.7 (2009): 1695–1703.

¹⁰ de Ziegler D., Borghese B., Chapron C. "Endometriosis and Infertility: Pathophysiology and Management." *Lancet* 376.9742 (2010): 730–738.

¹¹ Гонадотропин-рилизинг-гормон (гонадорелин, гонадолиберин, гонадотропин-рилизинг-фактор) – один из представителей гормонов гипоталамуса. (Прим. ред.).

¹² Taylor R.N., Lebovic D.I. *Op. cit.*

¹³ Назаренко Т.А. Стимуляция функции яичников. М: МЕДпресс-информ, 2008. С. 272.

¹⁴ Menshikova N., Kublinskiy K., Agarkova T. "Immune-Genetics Markers of Genital Endometriosis." *International Journal of Advanced Studies* 2.1 (2012), Web. <<http://www.journal-s.org/index.php/ijas/article/view/2012113/15>>.

- цию как причину бесплодия при эндометриозе. Подобное мнение основано на результатах исследования клинической картины, морфологии эндометрия и удаленных яичников;
- синдромом лютеинизации неовулировавшегося фолликула (ЛНФ-синдром) (2–3%)¹. Исследования М. Waymbergh и J. Donnes² позволили выдвинуть гипотезу о том, что эндометриоз вызывает синдром ЛНФ и бесплодие. Ими было установлено, что частота синдрома ЛНФ одинакова у фертильных женщин и у больных с легкими формами эндометриоза. Однако частота синдрома ЛНФ пропорциональна тяжести эндометриозной патологии;
 - недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла, повреждением функциональных связей в системе гипоталамус-гипофиз-яичники, обуславливающие нарушения секреции гонадотропных гормонов и стероидогенеза в яичниках (хаотичные пиковые выбросы ФСГ³ и ЛГ⁴) – задержкой трансформации эндометрия из пролиферативной фазы в секреторную⁵;
 - гиперпролактинемией.

Развитие аутоиммунных реакций приводит к:

– *инактивации сперматозоидов* – как показали многочисленные исследования, в перитонеальной жидкости у больных с легкими формами эндометриоза повышено количество макрофагов. При этом их цитохимические характеристики отличаются от таковых нормальных макрофагов повышенной активностью кислой фосфатазы и лейцинам и пептидазы⁶.

Согласно данным М. Verbić с соавт.⁷, макрофаги, взятые у женщин с эндометриозом, фагоцитировали больше сперматозоидов *in vitro* (84±4%), чем макрофаги здоровых женщин (43±4%) или женщин с бесплодием без эндометриоза (46±4%). При электронной микроскопии авторы наблюдали поглощение сперматозоидов макрофагами с последующей их деградацией. R. Burke⁸ при изучении влияния перитонеальных смывов, полученных у больных эндометриозом, на скорость движения сперматозоидов установил уменьшение числа подвижных сперматозоидов до 15,4% (в контроле 87,7%) и скорости их движения до 8 мкм/с (в контроле 28,3 мкм/с). В.В. Митькин, В.И. Кулаков и Г.Т. Сухих⁹ на основании изучения литературы об особенностях иммунологических показателей перитонеальной жидкости при эндометриозе показали значительную роль макрофагов и лимфоцитов в процессах репродукции при эндометриозе. Установлено, что лимфокины и монокины могут обратимо ингибировать репродуктивные процессы, включая подвижность сперматозоидов, оплодотворение яйцеклетки, имплантацию и развитие эмбриона, пролиферацию трофобласта¹⁰;

– *прерыванию беременности в ранние сроки* – ПГФ2α обуславливает судорожные сокращения миометрия и, следовательно, приводит к самопроизвольному аборту на ранних этапах имплантации blastocysts¹¹. На повышение уровня простагландинов в перитонеальной жидкости при эндометриозе, сопровождавшемся бесплодием, указывали D. Meldrum с соавт.¹², T. Drake с соавт.¹³ и др. Авторы полагают, что простагландины, выделяемые эндометриальными имплантатами, попадают в перитонеальную жидкость и могут ухудшать перистальтику и транспортную функцию маточных труб. Их мнение основано на результатах определения проста-

¹ Митькин В.В., Кулаков В.И., Сухих Г.Т. Особенности иммунологических показателей перитонеальной жидкости при эндометриозе. *Акушерство и гинекология*. 1991. № 6. С. 6–10.

² Waymbergh M., Donnes J. "Physiopathologie du liquide peritoneal." *Contracept fertil secsual* 16.11 (1988): 963–969.

³ Фолликулостимулирующий гормон (фоллитропин) – гонадотропный гормон передней доли гипофиза. Ускоряет развитие фолликулов в яичниках и образование эстрогенов, запускает процесс сперматогенеза. (*Прим. ред.*).

⁴ Лютеинизирующий гормон (лютеотропин, лютропин; от лат. luteum – «желтый») – пептидный гормон, секретируемый гонадотропными клетками передней доли гипофиза. В женском организме стимулирует секрецию яичниками эстрогенов, инициирует овуляцию, в мужском – стимулирует интерстициальные клетки Лейдига, вырабатывающие тестостерон. (*Прим. ред.*).

⁵ Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2006. С. 411.

⁶ Meldrum D.R., Shamonki I.M., Clark K.E., Rubinstein L.M., Lebherz T.B. *Prostaglandin Content of Ascitic Fluid in Endometriosis: A Preliminary Report Presented at the 25th Annual Meeting of the Pacific Coast Fertility Society*. Palm Springs, CA, 1977 (по: Железнов Б.И., Стрижаков А.Н. Генитальный эндометриоз. М.: Медицина, 1985).

⁷ Verbić M., Schulke L., Markham R., Tokushige N., Russell P., Fraser I.S. "Macrophage Expression in Endometrium of Women with and without Endometriosis." *Human Reproduction* 24.2 (2009): 325–332.

⁸ Napangama D.K., Kamal A., Saretzki G. "Implications of Telomeres and Telomerase in Endometrial Pathology." *Human Reproduction Update* 23.2 (2017): 166–187.

⁹ Митькин В.В., Кулаков В.И., Сухих Г.Т. Указ. соч.

¹⁰ Адамян Л.В., Осипова А.А., Сонова М.М. Роль перитонеальных макрофагов в патогенезе генитального эндометриоза // *Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний*. М.: Медицина, 2007. С. 220–221.

¹¹ Стрижаков А.Н. Указ. соч.

¹² Meldrum D.R., Shamonki I.M., Clark K.E., Rubinstein L.M., Lebherz T.B. *Op. cit.*

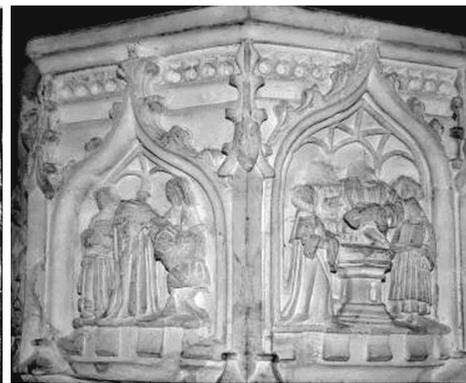
¹³ Drake T.S., O'Brien W.F., Ramwell P.W., Metz S.A. "Peritoneal Fluid Thromboxane B 2 and 6-Keto-Prostaglandin F 1α in Endometriosis." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 140.4 (1981): 401–404 (по: Железнов Б.И., Стрижаков А.Н. Указ. соч.).



Анна молит Бога в Силомском храме о даровании ей сына. Миниатюра из Библии XIII в.



Алиенора Аквитанская и Людовик VII молят Бога даровать им сына. Миниатюра XII в.



Барельеф из часовни Девы Марии Уолсингемской со сценами моления ей о даровании детей (Уолсингем, Англия, XII–XIII вв.)

гландинов E (PGE) и F2 α (PGF) в жидкости, аспирированной из прямокишечно-маточного углубления у больных с различными локализациями и формами эндометриоза. Радиоиммунологическим методом установлена зависимость концентрации простагландинов от степени распространенности эндометриоза. При минимальном эндометриозе концентрация простагландинов в перитонеальной жидкости и крови была одинаковой, а отношение PGF/PGE было меньше. У больных с распространенным эндометриозом имело место 10-кратное увеличение содержания простагландина F и увеличение отношения PGF/PGE¹.

По мнению сторонников иммунологической концепции патогенеза эндометриоза², белки и продукты метаболизма, образующиеся при циклической трансформации эндометриоза, не выводятся из организма, как это имеет место в фазе десквамации эндометрия из полости матки, а фагоцитируются и резорбируются тканями, окружающими очаги эндометриоза, что влечет за собой аутоиммунную реакцию. Последняя может проявляться и в аутоспермоиммунизации, что играет весьма важную роль в развитии бесплодия.

Повышенное количество тучных клеток в очагах эндометриоза позволило предположить, что они могут играть роль в патогенезе этого заболевания. В связи с этим, использование стабилизаторов и ингибиторов тучных клеток может оказаться эффективным для лечения эндометриоза и связанной с ним боли. Тем не менее, эти исследования еще находятся на доклинической стадии, клинические испытания помогут детальнее разобраться в этом вопросе и уточнить роль тучных клеток в возникновении эндометриоза³.

Патология стволовых клеток в развитии эндометриоза

Значительное внимание, в последнее время, уделено прогениторным и стволовым клеткам, а так же значению этих клеток в патогенезе многих заболеваний, в том числе и эндометриоза. Они способны оказывать влияние на потенциал деления и дифференцировки, а так же участвуют в поддержании тканевого гомеостаза. Нишами стволовых клеток в организме женщин являются – транзиторная зона шейки матки, базальный слой эндометрия, слизистая маточных труб, субкапсулярная зона яичников, висцеральная брюшина (целомический эпителий брюшины)⁴.

Являются ли клетки эутопического и эктопического эндометрия позитивными в отношении маркеров стволовых клеток? Одним из наиболее изученных маркеров стволовых клеток является Oct-4 – транскрипционный фактор, который участвует в самообновлении недифференцированных эмбриональных стволовых клеток. Oct-4 экспрессируется редкими популяциями взрослых стволовых клеток в различных тканях, включая эндометрий человека.

А. Raschiarotti и соавт. сравнили экспрессию Oct-4 в эутопическом и эктопическом эндометрии у

¹ Стрижаков А.Н. Указ. соч.

² Чупрынин В.Д., Мельников М.В., Буралкина Н.А., Чурсин В.В., Верещенко А.В., Бурькина П.Н., Хилькевич Е.Г., Гус А.И., Павлович С.В. Современные представления о тактике ведения больных с инфильтративным эндометриозом // Акушерство и гинекология. 2015. № 11. С. 16–22.

³ Binda M.M., Donnez J., Dolmans M.-M. "Targeting Mast Cells: A New Way to Treat Endometriosis." *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 21.1 (2017): 67–75.

⁴ Коган Е.А. Патология ниш тканевых стволовых клеток в развитии заболеваний репродуктивной системы женщин // Материалы VIII Международного конгресса по репродуктивной медицине (Москва, 20–23 января 2014 г.) / Под ред. Г.Т. Сухих, Л.В. Адамян. М.: МЕДИ Экспо, 2014. С. 328–329.

женщин, страдающих тяжелыми формами эндометриоза, и у здоровых женщин. Процент эндометриальных стволовых клеток, экспрессирующих Oct-4, был значительно выше в эктопическом эндометрии (32,3%), чем в эутопическом эндометрии у женщин, страдающих эндометриозом (3,5%), и у здоровых женщин (3,2%). Следовательно, популяция недифференцированных стволовых клеток может играть важную роль в поддержании и росте эктопических клеток эндометрия. Уровень мРНК гена Oct-4 в эндометриальной ткани положительно коррелировал с экспрессией мРНК генов, отвечающих за миграцию клеток. При суперэкспрессии гена Oct-4 несколько эндометриальных клеточных линий показали заметно повышенную способность к миграции *in vitro*, что предполагает новую для Oct-4 роль в патофизиологии эктопического роста эндометрия как фактора, промотирующего миграцию эндометриальных клеток.

Sox-2 – фактор транскрипции, который отвечает за поддержание плюрипотентности недифференцированных эмбриональных стволовых клеток и который экспрессируется на более повышенном уровне в стромальных клетках эктопического эндометрия, чем в эутопическом эндометрии в секреторной фазе (но не в пролиферативной фазе) у женщин, не страдающих эндометриозом.

Аналогично, увеличение экспрессии Musashi-1 (РНК-связывающий белок, связанный с поддержанием и асимметричным клеточным делением нейральных и эпителиальных клеток-предшественников) было отмечено в очагах эндометриоза в сравнении с секреторной фазой в эндометрии здоровых женщин.

Экспрессия c-kit, протоонкогена и маркера взрослых стволовых клеток значительно выше в эктопическом эндометрии, чем в эутопическом эндометрии женщин с эндометриозом и здоровых женщин.

Экспрессия NANOG и SALL4, транскрипционных факторов, которые участвуют в регенерации эмбриональных и стволовых гемопоэтических клеток, выше в эктопическом эндометрии, чем в эутопическом эндометрии здоровых женщин.

Идентификация стволовых клеток, экспрессирующих фенотипические поверхностные маркеры, не является специфичной, соответственно трудно доказать их роль в патофизиологии эндометриоза. Доказательством может быть обнаружение таких клеток в очагах эндометриоза, которые обладают функциональными свойствами стволовых клеток.

В эндометрии определенная популяция стволовых клеток, а именно, мультипотентные мезенхимные стромальные/стволовые клетки (ММСК), играют важную роль в физиологической регенерации эндометрия. Успешно были выделены человеческие мезенхимные стволовые клетки как из эутопического эндометрия, так и из очагов эндометриоза. В исследованиях, проведенных на мышах, ММСК, полученные из клеток эктопического эндометрия, показали более высокий ангиогенный потенциал и способность к инвазии после пересадки иммунодефицитным мышам в сравнении с эутопическим эндометрием. Отмечается также повышенная пролиферация, миграция и ангиогенная способность в ММСК, полученных из очагов эндометриоза на брюшине и очагов эндометриоза яичников, в сравнении с эутопическим эндометрием. Эти исследования не только показали наличие ММСК в клетках как эутопического, так и эктопического эндометрия, но также продемонстрировали характеристики ММСК (повышенная пролиферативная активность и ангиогенная способность), которые могут играть важную роль в патогенезе эндометриоза¹.

Ранее в развитии бесплодия при эндометриозе отводилась роль **ангиогенезу**. Образование новых кровеносных сосудов имеет решающее значение для выживания вновь имплантированных эндометриальных очагов. В исследовании А. El-Mazny с соавт. было показано, что среди двух групп пациенток (1 – с эндометриозассоциированным бесплодием, 2 – другие причины бесплодия) не установлено достоверных различий в толщине эндометрия, индексе пульсации и объемной скорости кровотока маточных и яичниковых артерий. На основании этого исследователями был сделан вывод, что сосудистый компонент не играет существенной роли в патогенезе эндометриоз-ассоциированного бесплодия².

В настоящее время ведутся активные исследования патогенеза эндометриоза на субклеточном и молекулярном уровне. D.K. Napangama с соавт. исследовали **возможную роль теломер и ферментов теломеразы и обратной транскриптазы** в развитии эндометриоза³. Известно, что клетки в очаге эндометриоза многими своими свойствами напоминают раковые. Но данные, полученные о роли фермента теломеразы в канцерогенезе, пока нельзя полностью экстраполировать на патогенез эндометриоза. Это направление требует более детальных исследований.

¹ Фархат К.Н., Савилова А.М., Макиян З.Н., Адамян Л.В. Эндометриоз: роль стволовых клеток в развитии заболевания (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2016. Т. 22. № 1. С. 20–27.

² El-Mazny A., Kamel A., Ramadan W., Gad-Allah S., Abdelaziz S., Hussein A.M. "Effect of Ovarian Endometrioma on Uterine and Ovarian Blood Flow in Infertile Women." *International Journal of Women's Health* 8 (2016): 677–682.

³ Napangama D.K., Kamal A., Saretzki G. *Op. cit.*

Возможные новые подходы к диагностике

В эктопическом эндометрии в отличие от эутопического уровень липидов 5 различных классов оказался достоверно различным: фосфатидилхолины (PC 32:1, PC O-36:3, PC 38:7, PC 38:6, PC 40:8, PC 40:7, PC 40:6, PC O-42:1), фосфэтаноламин (PE O-20:0), сфингомиелин (SM 34:1), диглицерид (DG 44:9) и триглицериды (TG 41:2, TG 49:4, TG 52:3). Фосфатидилхолины и сфингомиелин могут быть предложены в качестве возможных биомаркеров эндометриоза, поскольку эти липиды тесно связаны с подавлением апоптоза, окислительным стрессом и малигнизацией клеток.

Липидомный анализ эндометриальных тканей позволяет выявлять новые молекулярные процессы, вызывающие усиленный рост клеток, характерный для агрессивной формы эндометриоза. В результате валидации могут быть предложены не только новые диагностические подходы, но и возможные терапевтические мишени, и новые способы лечения, нацеленные на патофизиологические механизмы¹.

W.B. Nothnick с соавт. изучали взаимосвязь между распространенностью поражений эндометрия и содержанием в сыворотке крови микроРНК-451А (MIR-451a). Кровь, образцы из участков эндометриальных поражений и эутопического эндометрия были взяты у женщин, перенесших лапароскопию для хирургического удаления эндометриоза. Кровь также собирали у контрольной группы без каких-либо признаков и симптомов, связанных с этим заболеванием. МикроРНК-451а оценивали с помощью количественной ПЦР² в реальном времени во всех образцах. Было показано, что в организме человека сывороточные уровни микроРНК-451А положительно коррелирует с содержанием и количеством эндометриальных поражений. Уровни микроРНК-451А в сыворотке крови были значительно выше у пациенток, страдающих эндометриозом, по сравнению с контрольной группой³.

Комплексное лечение больных эндометриозом направлено и на восстановление их репродуктивной функции. Лечение проводится с использованием гормональных препаратов, иммуномодуляторов, антиоксидантов, внутрисосудистого лазерного облучения крови. Существенным компонентом комплексного лечения эндометриоза является хирургическое вмешательство. В группе больных эндометриозом, специально лечившихся по поводу бесплодия, процент наступления беременности достигал 60,5⁴.

При относительно нетяжелых формах перитонеального и яичникового эндометриоза высока эффективность лечения эндометриоз-ассоциированного бесплодия с последовательным использованием хирургических методов, индукторов овуляции в процедурах ИИСМ (искусственная инсеминация спермой мужа) и ЭКО (экстракорпоральное оплодотворение). При более тяжелых проявлениях заболевания (перитонеальный эндонуклеоз 3–4 стадии, наличие двухсторонних эндометриальных кист яичников) после хирургического лечения целесообразно как можно более раннее проведение ЭКО, поскольку вероятность спонтанной беременности или успешного применения индукторов овуляции в послеоперационном периоде в таких случаях крайне низка⁵.

Было показано, что фенотип эндометриоза не оказывает существенного влияния на проведение ЭКО или ИКСИ, в то время как изменения овариального резерва и предыдущие операции, связанные с удалением очагов эндометриоза спустя некоторое время, связаны со снижением положительных результатов вспомогательных репродуктивных технологий⁶. В связи с этим дальнейшие усилия должны быть направлены на повышение эффективности и безопасности как хирургических манипуляций, так и своевременного проведенного ЭКО, что в комплексе, как правило, приводит к неплохим результатам⁷.

¹ Борисова А.В., Стародубцева Н.Л., Козаченко А.В., Чаговец В.В., Салимова Д.Ф., Кононихин А.С., Коган Е.А., Адамян Л.В., Франкевич В.Е., Сухих Г.Т. Исследование очагов эндометриоза различной локализации методом прямой масс-спектрометрии // Акушерство и гинекология. 2016. № 9. С. 101–108.

² Полимеразная цепная реакция – метод молекулярной биологии, позволяющий добиться значительного увеличения малых концентраций определенных фрагментов нуклеиновой кислоты (ДНК) в биологическом материале (пробе). Позволяет производить различные манипуляции с нуклеиновыми кислотами (введение мутаций, сращивание фрагментов ДНК), широко используется в биологической и медицинской практике, напр., для установления отцовства, клонирования и выделения новых генов. ПЦР является также высокоточным методом молекулярно-генетической диагностики, позволяющим выявить различные инфекционные и наследственные заболевания как в острой и хронической стадии, так и задолго до появления его первых симптомов. (Прим. ред.).

³ Nothnick W.B., Falcone T., Joshi N., Fazleabas A.T., Graham A. "Serum miR-451a Levels Are Significantly Elevated in Women with Endometriosis and Recapitulated in Baboons (*Papio anubis*) with Experimentally-Induced Disease." *Reproductive Sciences* (5 Dec. 2016). DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1933719116681519>.

⁴ Унанян А.Л. Указ. соч.

⁵ Краснопольская К.В., Попов А.А., Киракосян К.Э., Михайлова Ю.М. Указ. соч.

⁶ Maignien C., Santulli P., Gayet V., Lafay-Pillet M.-C., Korb D., Bourdon M., Marcellin L., de Ziegler D., Chapron C. "Prognostic Factors for Assisted Reproductive Technology in Women with Endometriosis-related Infertility." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 216.3 (2017): 280.e1–280.e9.

⁷ Somigliana E., Vigano P., Benaglia L., Busnelli A., Berlanda N., Vercellini P. "Management of Endometriosis in the Infertile Patient." *Seminars in Reproductive Medicine* 35.1 (2017): 31–37.

В некоторых случаях IVF-ET (in vitro fertilization and embryo transfer) может быть подходящей альтернативой хирургии, особенно, когда нет боли, связанной с эндометриозом¹.

Следует обратить внимание на опасность самопроизвольного прерывания беременности. Чаще всего это происходит в I триместре беременности. По данным W. Dmowski², частота спонтанных аборт при эндометриозе колеблется от 10 до 50%, а после лечения – от 7 до 26%.

Безусловно, во время беременности могут наступать и другие осложнения: спонтанный разрыв матки, повышенная кровопотеря в последовом и раннем послеродовом периодах и т.д. Однако эти осложнения наблюдаются редко. В целом же беременность и роды благоприятно влияют на течение эндометриоза. После родов с восстановлением менструальной функции следует провести противорецидивное лечение. Особенно важно это сделать при врожденном эндометриозе³.

* * *

Из данного обзора видно, что в вопросе возникновения бесплодия при эндометриозе все еще нет единого мнения. Теорий огромное множество, и все они имеют право на существование. На наш взгляд, наиболее перспективные – нарушение рецептивности эндометрия и патология стволовых клеток.

В исследованиях, проведенных на мышах, ММСК, полученные из клеток эктопического эндометрия, показали более высокий ангиогенный потенциал и способность к инвазии после пересадки иммунодефицитным мышам в сравнении с эутопическим эндометрием. Отмечается также повышенная пролиферация, миграция и ангиогенная способность в ММСК, полученных из очагов эндометриоза на брюшине и очагов эндометриоза яичников, в сравнении с эутопическим эндометрием. Эти исследования не только показали наличие ММСК в клетках как эутопического, так и эктопического эндометрия, но также продемонстрировали характеристики ММСК (повышенная пролиферативная активность и ангиогенная способность), которые могут играть важную роль в патогенезе эндометриоза.

Изменение рецептивности эндометрия может быть одной из ведущих причин бесплодия и более низкой эффективности реализации программ ВРТ у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. Причина этому – упомянутое выше снижение количества пиноподий, ЛИФ, НОХА10, гликоделина А, интегрин $\alpha\text{v}\beta 3$, а также повышение ароматазы и дисбаланс гормональных рецепторов.

Наконец, необходимо подчеркнуть, что чем достовернее будет известен механизм развития бесплодия, тем больше шансов провести эффективную патогенетическую терапию, установить наиболее безопасную тактику ведения беременности и родов, а также схему противорецидивного лечения после родов и особенно после абортов⁴.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2006.
2. Адамян Л.В., Осипова А.А., Сонова М.М. Роль перитонеальных макрофагов в патогенезе генитального эндометриоза // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний / Под ред. В.И. Кулакова и Л.В. Адамян. М.: Медицина, 2007. С. 220–221.
3. Адамян Л.В., Сухих Г.Т. Состояние и перспективы репродуктивного здоровья населения России // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний / Под ред. В.И. Кулакова и Л.В. Адамян. М.: Медицина, 2007. С. 5–19.
4. Баскаков В.П., Клиника и лечение эндометриоза: Монография. Л.: Медицина. Ленингр. отделение, 1990.
5. Беляева Ж.Н. Особенности гормональной и репродуктивной функции у женщин, страдающих генитальным эндометриозом различной локализации: Автореф. ... к. мед. наук. Иваново, 1976.
6. Богуславская Д.В., Лебович Д.И. Эндометриоз и бесплодие (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2011. № 2. С. 69–73.
7. Борисова А.В., Стародубцева Н.Л., Козаченко А.В., Чаговец В.В., Салимова Д.Ф., Кононихин А.С., Коган Е.А., Адамян Л.В., Франкевич В.Е., Сухих Г.Т. Исследование очагов эндометриоза различной локализации методом прямой масс-спектрометрии // Акушерство и гинекология. 2016. № 9. С. 101–108.
8. Железнов Б.И., Стрижаков А.Н. Генитальный эндометриоз. М.: Медицина, 1985.
9. Коган Е.А. Патология ниш тканевых стволовых клеток в развитии заболеваний репродуктивной системы женщин // Материалы VIII Международного конгресса по репродуктивной медицине (Москва, 20–23 января 2014 г.) / Под ред. Г.Т. Сухих, Л.В. Адамян. М.: МЕДИ Экспо, 2014. С. 328–329.
10. Коган Е.А., Кологовкина А.В., Файзуллина Н.М., Калинина Е.А. Морфологические и молекулярно-биологические особенности эндометрия в период «окна имплантации» у пациенток с бесплодием, сочетающимся с наружно-генитальным эндометриозом 1–2 стадии // Акушерство и гинекология. 2013. № 9. С. 35–40.
11. Коган Е.А., Низяева Н.В., Демура Т.А., Ежова Л.С., Унанян А.Л. Морфологические и иммуногистохимические особенности очагов аденомиоза при сочетании с аденокарциномой эндометрия // Архив патологии. 2010. № 4. С. 7–12.

¹ Muzii L., Tucci C.D., Felicianantonio M.D., Galati G., Verrelli L., Donato V.D., Marchetti C., Panici P.B. "Management of Endometriomas." *Seminars in Reproductive Medicine* 35.1 (2017): 25–30.

² Dassen H., Punyadeera C., Kamps R., Delvoux B., Van Langendonck A., Donnez J., Husen B., Thole H., Dunselman G., Groothuis P. *Op. cit.*

³ Савицкий Г.А., Горбушин С.М. Перитонеальный эндометриоз и бесплодие (клинико-морфологическое исследование). СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002. С. 170.

⁴ Spangler D.B., Jones G.S., Jones H.W. *Op. cit.*

12. Колотовкина А.В., Калинина Е.А., Коган Е.А. Морфофункциональные особенности эндометрия у больных эндометриозом ассоциированным бесплодием (обзор литературы) // Консилиум медиком. 2012. № 4. С. 74–79.
13. Краснополянская К.В., Попов А.А., Киракосян К.Э., Михайлова Ю.М. Лечение бесплодия при эндометриозных кистах яичников // Проблемы репродукции. 2012. № 5. С. 37–40.
14. Логинова О.Н., Сонова М.М. Эндометриоз и бесплодие: патофизиология и тактика ведения // Российский вестник акушера-гинеколога. 2011. Т. 11. № 6. С. 47–53.
15. Митькин В.В., Кулаков В.И., Сухих Г.Т. Особенности иммунологических показателей перитонеальной жидкости при эндометриозе // Акушерство и гинекология. 1991. № 6. С. 6–10.
16. Назаренко Т.А. Стимуляция функции яичников. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
17. Савицкий Г.А., Горбушин С.М. Перитонеальный эндометриоз и бесплодие (клинико-морфологическое исследование). СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002.
18. Сидорова И.С., Унанян А.Л., Коган Е.А. Клинико-патогенетические варианты развития аденомиоза, перспективы целевой терапии // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007. Т. 6. № 4. С. 38–42.
19. Стрижаков А.Н. Современные аспекты этиологии и патогенеза различных форм генитального эндометриоза // Акушерство и гинекология. 1980. № 10. С. 13–17.
20. Унанян А.Л. Эндометриоз и репродуктивное здоровье женщин // Акушерство, гинекология и репродукция. 2010. Т. 4. № 3. С. 6–11.
21. Фархат К.Н., Савилова А.М., Макиян З.Н., Адамян Л.В. Эндометриоз: роль стволовых клеток в развитии заболевания (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2016. Т. 22. № 1. С. 20–27.
22. Чупрынин В.Д., Мельников М.В., Буралкина Н.А., Чурсин В.В., Вередченко А.В., Бурькина П.Н., Хилькевич Е.Г., Гус А.И., Павлович С.В. Современные представления о тактике ведения больных с инфильтративным эндометриозом // Акушерство и гинекология. 2015. № 11. С. 16–22.
23. Berbic M., Schulke L., Markham R., Tokushige N., Russell P., Fraser I.S. "Macrophage Expression in Endometrium of Women with and without Endometriosis." *Human Reproduction* 24.2 (2009): 325–332.
24. Binda M.M., Donnez J., Dolmans M.-M. "Targeting Mast Cells: A New Way to Treat Endometriosis." *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 21.1 (2017): 67–75.
25. Carli C., Leclerc P., Metz C.N., Akoum A. "Direct Effect of Macrophage Migration Inhibitory Factor on Sperm Function: Possible Involvement in Endometriosis-associated Infertility." *Fertility and Sterility* 88.4 (2007): 1240–1247.
26. Dassen H., Punyadeera C., Kamps R., Delvoux B., Van Langendonck A., Donnez J., Husen B., Thole H., Dunselman G., Groothuis P. "Estrogen Metabolizing Enzymes in Endometrium and Endometriosis." *Human Reproduction* 22.12 (2007): 3148–3158.
27. de Ziegler D., Borghese B., Chapron C. "Endometriosis and Infertility: Pathophysiology and Management." *Lancet* 376.9742 (2010): 730–738.
28. Drake T.S., O'Brien W.F., Ramwell P.W., Metz S.A. "Peritoneal Fluid Thromboxane B 2 and 6-Keto-Prostaglandin F 1 α in Endometriosis." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 140.4 (1981): 401–404.
29. El-Mazny A., Kamel A., Ramadan W., Gad-Allah S., Abdelaziz S., Hussein A.M. "Effect of Ovarian Endometrioma on Uterine and Ovarian Blood Flow in Infertile Women." *International Journal of Women's Health* 8 (2016): 677–682.
30. Napangama D.K., Kamal A., Saretzki G. "Implications of Telomeres and Telomerase in Endometrial Pathology." *Human Reproduction Update* 23.2 (2017): 166–187.
31. Kats R., Collette T., Metz C.N., Akoum A. "Marked Elevation of Macrophage Migration Inhibitory Factor in the Peritoneal Fluid of Women with Endometriosis." *Fertility and Sterility* 78.1 (2002): 69–76.
32. Maignien C., Santulli P., Gayet V., Lafay-Pillet M.-C., Korb D., Bourdon M., Marcellin L., de Ziegler D., Chapron C. "Prognostic Factors for Assisted Reproductive Technology in Women with Endometriosis-related Infertility." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 216.3 (2017): 280.e1–280.e9.
33. Meldrum D.R., Shamonki I.M., Clark K.E., Rubinstein L.M., Lebherz T.B. *Prostaglandin Content of Ascitic Fluid in Endometriosis: A Preliminary Report Presented at the 25th Annual Meeting of the Pacific Coast Fertility Society*. Palm Springs, CA, 1977.
34. Menshikova N., Kublinskiy K., Agarkova T. "Immune-Genetics Markers of Genital Endometriosis." *International Journal of Advanced Studies* 2.1 (2012), Web. <<http://www.journal-s.org/index.php/ijas/article/view/2012113/15>>.
35. Muzii L., Tucci C.D., Feliciano M.D., Galati G., Verrelli L., Donato V.D., Marchetti C., Panici P.B. "Management of Endometriomas." *Seminars in Reproductive Medicine* 35.1 (2017): 25–30.
36. Nothnick W.B., Falcone T., Joshi N., Fazleabas A.T., Graham A. "Serum miR-451a Levels Are Significantly Elevated in Women with Endometriosis and Recapitulated in Baboons (*Papio anubis*) with Experimentally-Induced Disease." *Reproductive Sciences* (5 Dec. 2016). DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1933719116681519>.
37. Schulke L., Berbic M., Manconi F., Tokushige N., Markham R., Fraser I. S. "Dendritic Cell Populations in the Eutopic and Ectopic Endometrium of Women with Endometriosis." *Human Reproduction* 24.7 (2009): 1695–1703.
38. Somigliana E., Vignani P., Benaglia L., Busnelli A., Berlanda N., Vercellini P. "Management of Endometriosis in the Infertile Patient." *Seminars in Reproductive Medicine* 35.1 (2017): 31–37.
39. Spangler D.B., Jones G.S., Jones H.W. "Infertility due to Endometriosis: Conservative Surgical Therapy." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 109.6 (1971): 850–857.
40. Taylor R.N., Lebovic D.I. "Endometriosis." *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology and Clinical Management*. Eds. J.F. Strauss and R. Barbieri. New York: Elsevier, 2009, pp. 577–595.
41. Wayembergh M., Donnes J. "Physiopathologie du liquide peritoneal." *Contracept fertil secul* 16.11 (1988): 963–969.
42. Weed J.C., Holland J.B. "Endometriosis and Infertility: An Enigma." *Fertility and Sterility* 28.2 (1977): 135–140.

Цитирование по ГОСТ Р 7.0.11—2011:

Коган, Е. А., Аколова, Е. О., Унанян, А. Л. Бесплодие при эндометриозе: краткий очерк современных представлений / Е.А. Коган, Е.О. Аколова, А.Л. Унанян // Пространство и Время. — 2017. — № 1(27). — С. 251—259. Стационарный сетевой адрес 2226-7271prov_st1-27.2017.103.