

Экстратазовый эндометриоз: тайна «черного квадрата» или «классика во плоти»?

М.Р. Оразов^{✉1}, В.Е. Радзинский¹, Е.Д. Долгов¹, Ю.Г. Абрамашвили²

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²Клиника «Estelife», Краснодар, Россия

Аннотация

Эндометриоз по-прежнему остается одним из самых загадочных и актуальных гинекологических заболеваний. Распространенность эндометриоза неуклонно растет, несмотря на разработанные инновационные методы диагностики и лечения. Эндометриоз определяется как появление гетеротопического эндометрия за пределами полости матки и чаще всего затрагивает органы полости малого таза. Однако все чаще мировое медицинское сообщество актуализирует изучение экстраатазового эндометриоза как уникальной нозологической единицы, имеющей свои индивидуальные патогенетические паттерны, подходы к верификации и терапевтические концепции. В статье обобщены и систематизированы накопленные к настоящему времени научные данные о патогенезе, клинических фенотипах и терапии экстраатазового эндометриоза.

Ключевые слова: эндометриоз, экстраатазовый эндометриоз, эндометриоз передней брюшной стенки, паховый эндометриоз, эндометриоз пупка, патогенез

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д., Абрамашвили Ю.Г. Экстратазовый эндометриоз: тайна «черного квадрата» или «классика во плоти»? Гинекология. 2023;25(1):85–90. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.202109

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

BEST PRACTICE

Extrapelvic endometriosis: the mystery of the "black square" or "quintessential classics"?

Mekan R. Orazov^{✉1}, Viktor E. Radzinsky¹, Evgeny D. Dolgov¹, Yuliya G. Abramashvili²

¹People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

²Clinic "Estelife", Krasnodar, Russia

Abstract

Endometriosis is still one of the most mysterious and urgent gynecological diseases. The prevalence of endometriosis is steadily increasing, despite the development of innovative methods of diagnosis and treatment. Endometriosis is the presence of a heterotopic endometrium outside the uterine cavity and most often affects the pelvic organs. However, more and more often, the world medical community actualizes the study of extrapelvic endometriosis as a unique clinical entity with specific pathogenetic patterns, approaches to verification, and therapeutic concepts. The article summarizes and systematizes the current scientific data on pathogenesis, clinical phenotypes, and therapy of extrapelvic endometriosis.

Keywords: endometriosis, extrapelvic endometriosis, anterior abdominal wall endometriosis, inguinal endometriosis, umbilical endometriosis, pathogenesis

For citation: Orazov MR, Radzinsky VE, Dolgov ED, Abramashvili YuG. Extrapelvic endometriosis: the mystery of the "black square" or "quintessential classics"? Gynecology. 2023;25(1):85–90. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.202109

Экстратазовый эндометриоз как гинекологический феномен

Современный нозологический континуум акушерства и гинекологии пестрит заболеваниями с весьма скрытными и таинственными этиопатогенетическими механизмами. Безусловно, данный факт создает клиницистам простор для открытий и размышлений. Неясность основ – вот главный двигатель современной медицины, основанной на доказанном. Открытие тайн патогенеза, различных молекулярных маркеров, усовершенствование существующих терапевтических алгоритмов – это те направления, которые с каждым

днем набирают все большие обороты актуальности. Однако революционные научные открытия – это приоритет будущего, а наши пациентки хотят получить качественную медицинскую помощь, соответствующую современным мировым стандартам, прямо сейчас. В этой связи современному клиницисту приходится маневрировать между обстоятельствами, успешно совмещая научно-исследовательскую работу и повседневную практическую деятельность. Создать правильный/индивидуальный баланс во всем – вот главная задача при осуществлении клинического менеджмента.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Радзинский Виктор Евсеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, засл. деят. науки РФ. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4956-0466

Долгов Евгений Денисович – клин. ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Абрамашвили Юлия Георгиевна – врач – акушер-гинеколог Клиники «Estelife». E-mail: gogiia@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6322-1538

[✉]Mekan R. Orazov – D. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Viktor E. Radzinsky – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4956-0466

Evgeny D. Dolgov – Clinical Resident, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Yuliya G. Abramashvili – Obstetrician-Gynecologist, Clinic "Estelife". E-mail: gogiia@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6322-1538

Одной из насущных тем современности является заболевание, актуальность которого трудно описать словами, ведь на сегодняшний день мировому научному сообществу удалось раскрыть лишь толику его патогенетического массива. Конечно же, речь идет об эндометриозе как о болезни загадок и предположений. До сих пор продолжаем борьбу с данным заболеванием, не зная ключевые точки приложения, что нередко приводит к выбору неверной терапевтической тактики и последующему рецидивированию эндометриоза. Однако сейчас завеса тайны приоткрыта. В этой связи необходимо отметить, что гинекологическое сообщество сделало существенный шаг навстречу эволюции, раскрыты реперные паттерны патогенеза эндометриоза, что наделяет нас неограниченным потенциалом в отношении разработки новых методов лечения. Традиционно «классический» эндометриоз принято делить на генитальный и экстрагенитальный. Но вместе с тем есть и другие герои эндометриозного контингента, которые остаются за кулисами нашего внимания, ведь практически во всех руководствах данные формы упоминаются лишь вскользь. Следует подчеркнуть, что экстрагеноитальный эндометриоз является действительно уникальной нозологической единицей.

Важно отметить, что эндометриоз – это воспалительное и гормонозависимое заболевание, которое проявляется появлением гетеротопического эндометрия за пределами полости матки [1]. Вместе с тем экстрагеноитальная форма эндометриоза сопровождается появлением гетеротопического эндометрия за пределами полости малого таза. Безусловно, данная форма подразумевает появление фрагментов эндометрия любой локализации, однако наиболее актуальными анатомическими мишенями расположения ввиду своей «доли» в общей структуре эндометриоза являются передняя брюшная стенка – ПБС (в том числе эндометриоз послеоперационных рубцов и пупка), паховый канал и промежность. Вместе с тем статистика выявления экстрагеноитального эндометриоза крайне размыта, однако отмечается, что эндометриоз ПБС выявляется у 0,04–5,5% пациенток, страдающих наружным генитальным эндометриозом [2]. Остальные же формы, включая эндометриоз молочной железы, торакальный эндометриоз, церебральный и другие, встречаются казуистически редко [3–5]. В настоящей статье обобщены и систематизированы накопленные научные данные по эндометриозу экстрагеноитальной локализации.

Патогенез экстрагеноитального эндометриоза: «нестандартная классика»

Число предложенных теорий возникновения эндометриоза способно потрясти и самого избалованного взыскателя. Вместе с тем одной из самых логичных и одновременно простых является теория ретроградной менструации (Sampson, 1940), которая наблюдается у большинства женщин репродуктивного возраста [6, 7]. Безусловно, механизм рефлюкса эндометриальных фрагментов через маточные трубы с высокой долей вероятности объясняет появление эндометриозных очагов перитонеальной локализации, но, к сожалению, это не может касаться патогенеза экстрагеноитального эндометриоза? Теория Сэмпсона в данном конкретном вопросе является несостоятельной, однако в отношении появления эндометриозных очагов паховой локализации она способна объяснить механизм попадания фрагментов эндометрия ретроградно во внутреннее паховое кольцо. Однако и в отношении ингвинального эндометриоза данная теория не полностью самостоятельна, ведь такая форма подразумевает и возникновение очагов эндометриоза в подкожной жировой клетчатке паховой области, анатомическое расположение ко-

торой полностью ограничивает попадание туда фрагментов эндометрия. Таким образом, теория ретроградной менструации, принятая в качестве основополагающей в отношении перитонеального эндометриоза, не способна объяснить механизм его появления за пределами полости малого таза, за исключением ингвинальной локализации, а именно в области пахового канала, вследствие наличия анатомического сообщения по ходу круглой связки матки с перитонеальной средой. Важно отметить, что миграция перитонеальной жидкости с фрагментами эндометрия в брюшной полости происходит по часовой стрелке, и в левом фланке ее движению препятствует сигмовидная кишка и не позволяет попасть эктопическому эндометрию в левое внутреннее паховое кольцо, что объясняет возникновение ингвинального эндометриоза в основном с правой стороны [2].

Вместе с тем нельзя не отметить теорию того же ученого, предложенную еще за 13 лет до описанной и не нашедшую отклика в высших научных кругах того времени. Так, еще в 1927 г. Джон Сэмпсон высказал предположения о том, что эндометриальные фрагменты могут попадать в венозные сосуды матки и распространяться по организму, а также одновременно показал, что лимфогенный путь распространения оказался «тупиком» для эндометриоза [8]. Между тем, следует отметить, что если для 1-й половины XX в. сам факт упоминания «метастатической» теории возникновения гиперпролиферативных заболеваний казался невообразимой казуистикой, то сейчас это лишь составная часть современной патогенетической концепции эндометриоза. И если тогда данная теория разбилась о камни непонимания, то сейчас она активно изучается. И в этой связи необходимо отметить результаты крайне актуального систематического обзора D. Dridi и соавт. (2022 г.), в котором авторы констатируют факт того, что эндометриоз umbilical локализации вполне может возникнуть вследствие метастатического переноса эндометриальных фрагментов. Кроме того, авторы отмечают, что в отношении данной локализации эндометриоза может быть актуальной «последняя» теория Сэмпсона, и фрагменты эндометрия могут адгезироваться в umbilical области, минуя кровоток. Так, вследствие трансгубарного менструального рефлюкса фрагменты эндометрия могут мигрировать в пупочный компартмент, переходить на кожную поверхность umbilicus и там же имплантироваться. Авторы поднимают весьма интересный вопрос возможности миграции опухолевых клеток, которым функционально идентичны клетки эндометриозных очагов (имеют высокий имплантационный и пролиферативный потенциал), из полости малого таза, что также может объяснить механизм возникновения гетеротопического эндометрия на поверхности кожи, что подтверждалось наличием эндометриальной инфильтрации по всей толще пупочного рубца с затрагиванием париетального листка брюшины [9]. Полученные данные демонстрируют состоятельность теории ретроградной менструации и метастатической теории в отношении эндометриоза пупочной локализации. Кроме того, ретроградная менструация как первопричина возникновения эндометриозных гетеротопий отмечается и при ингвинальном эндометриозе. Вместе с тем теория метастатического переноса эндометриальных фрагментов способна прояснить возникновение и крайне отдаленных очагов эндометриоза (молочная железа, головной мозг, легкие).

Также важно отметить, что наиболее частыми случаями экстрагеноитального эндометриоза являются поражения в области послеоперационных рубцов. И предполагается, что в данном случае возникает имплантация фрагментов эндометрия, находящихся в брюшной полости, в месте оперативного вмешательства, что обуславливает существенное

преобладание эндометриоза рубцовой локализации в общей структуре экстрагастрического эндометриоза [10]. К тому же, мы уверены, что в патогенезе рубцового эндометриоза важнейшую роль играет воспалительная среда в месте оперативного вмешательства, что облегчает процессы адгезии и инвазии эндометриальных фрагментов за счет наличия уже исходного локального иммунного дисбаланса. Однако весьма интересным остается вопрос, касающийся механизмов появления очагов эндометриоза, в том числе экстрагастрического, у пациенток с отсутствием менструаций (у детей грудного возраста и девочек до менархе) или матки вовсе (при аплазии матки). И в этой связи одолео патогенеза перетягивают на себя и другие теории, выстраивающиеся в стройную патогенетическую концепцию: эпигенетическая, генетическая, дисгормональная и иммуногенная. Однако важно отметить, что данные теории соответствуют лишь уровням патогенетической регуляции прогрессирования эндометриоидных гетеротопий.

Долгое время считали, что высшими центрами регуляции всех жизненных процессов и пусковыми центрами множества заболеваний являлись генетические детерминанты. Однако для доказательной медицины преград не существует. Выявлены и еще долгое время будут выявляться молекулярные механизмы регуляции экспрессии генов, отвечающих за важнейшие клеточные процессы. И данная тенденция не обошла стороной и эндометриоз. Выявлено множество эпигенетических механизмов, основными из которых оказались аномальная экспрессия некодирующих микро-РНК, нарушение конформации белков-гистонов и нарушение процессов метилирования ДНК у пациенток с эндометриозом. Однако так или иначе все перечисленные механизмы приводят к нарушениям стероидно-рецепторного профиля, процессов клеточного цикла и имплантационной несостоятельности эндометрия у данной когорты пациенток [11].

Вместе с тем выявлен ряд генов, способствующих реализации ключевых патогенетических звеньев эндометриоза. Так, одними из наиболее важных генов, подверженных дисрегуляции экспрессии и ассоциированных с эндометриозом, являются семейства генов-клаудинов (3, 5, 7 и 11-й подтипы), генов *HOXC* (6, 8) и *HOXB* (6, 7), ген *CHCHD2*, а также гены сигнальных путей *NF-1* и *RASA-1*. Нарушение экспрессии данных генов приводит к нарушению апоптотического потенциала клеток эндометриоидных очагов, нарушению иммунного гомеостаза и дисбалансу ростовых факторов, играющих одну из ведущих ролей в патогенезе эндометриоза [12–14].

Не менее важными являются нарушения рецепторных взаимодействий в эндометриоидном очаге, а именно аномальная экспрессия эстрогеновых рецепторов β и снижение экспрессии α -подтипа эстрогеновых рецепторов, а также рецепторов к прогестерону [15, 16]. Все эти аспекты обуславливают отсутствие чувствительности к прогестерону клеток эндометриоидного очага как основной противодействующей их гиперпролиферативному потенциалу силы.

Вместе с тем одним из главных механизмов эндометриоза является локальная иммунная дисрегуляция. У пациенток с эндометриозом отмечается снижение цитотоксических свойств Т-лимфоцитов и NK-клеток, что способствует инвазии и прогрессированию эндометриоидных очагов [17, 18]. Кроме того, при эндометриозе наблюдается аномальная выработка воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-1 β , ИЛ-8 и фактор некроза опухоли α , способствующих поддержанию аномальной воспалительной среды [19].

Заключительным патогенетическим паттерном эндометриоза является выраженное локальное усиление ангиогенеза в эндометриоидных очагах. Так, у женщин с эндомет-

риозом отмечается повышение экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), который способствует активации васкуляризации очагов и опосредованному повышению их пролиферативного потенциала [19–21].

Исходя из всего сказанного, необходимо отметить, что начальные, или триггерные, паттерны патогенеза экстрагастрического эндометриоза отличаются от таковых у «классических» перитонеальных фенотипов заболевания. Теория ретроградной менструации не способна в полной мере объяснить механизм появления экстрагастрических эндометриоидных очагов, за исключением их ингвинальной и умбиликальной локализации. В остальных же случаях предпочтительным механизмом является метастатический перенос эндометриальных фрагментов, способный объяснить и появление крайне отдаленных форм эндометриоза экстрагастрической локализации. Однако важно отметить, что есть и другие теории появления эндометриоидных очагов, которые подразумевают развитие эндометриоза из оставшихся эмбриональных зачатков или метаплазию эпителия. Данные теории также активно изучаются. Но вместе с тем в случае отсутствия у женщины менструальной функции необходимо обратить внимание на главенствующую роль комплекса эпигенетических и генетических механизмов появления эндометриоза *de novo*. При этом все дальнейшие адгезивно-имплантационные, иммунологические и стероидно-рецепторные параметры у экстрагастрического эндометриоза не отличаются от «классических» форм, что подразумевает наличие сходных терапевтических мишеней как у перитонеального, так и у экстрагастрического эндометриоза.

Верификация и лечение экстрагастрического эндометриоза: как не заблудиться в лабиринте предрассудков?

Вопрос верификации экстрагастрического эндометриоза также претерпевает ряд контраверсий и имеет множество диагностических преград. Однако в любом конкретном клиническом кейсе основой верификации экстрагастрического эндометриоза является тщательный анализ клинико-анамнестических данных и различных объективизирующих методов обследования. Так, при эндометриозе ПБС отмечается характерная триада: наличие в анамнезе родоразрешения путем кесарева сечения и/или оперированной матки (операция по поводу миомы, аденомиоза), локальных циклических болей в брюшной стенке, связанных с менструацией, и пальпируемые узелки/инфильтраты около постоперационного рубца. Следует отметить, что любое указание на наличие операции в анамнезе или постоперационного рубца (после открытой аппендэктомии или после любых лапароскопических операций с проведением троакаров через брюшную стенку) имеет наибольшее значение для верификации экстрагастрического эндометриоза [22]. Аналогичная ситуация наблюдается и при эндометриозе промежности. В данном случае необходимо уточнить данные о предшествующей эпизиотомии или разрыве промежности в родах [10]. В ходе осмотра у таких пациенток можно выявить болезненность и инфильтрацию в области эпизиотомного рубца. Однако в случае расположения эндометриоидного инфильтрата в мышечном слое брюшной стенки классическая пальпация будет малоинформативна [23]. Кроме того, важно отметить, что нередко возникают ситуации, когда не удается четко визуализировать эндометриоидный очаг, поскольку часто гетеротопии расположены в толще (глубоко!) тканей, а не на поверхности. И в этой связи следующим этапом диагностической тактики является проведение трансабдоминальной (мягких тканей ПБС) или трансперинеальной сонографии.

Однако и здесь экстрагастрический эндометриоз создает преграды на пути клинического менеджмента. Так, ультра-

звуковое исследование (УЗИ) поможет клиницисту четко дифференцировать кистозные и солидные образования, однако в случае обнаружения солидного образования сонографическое исследование может быть малоинформативным для уточнения его характера в связи с не очень высокой диагностической информативностью данного метода в отношении экстратазового эндометриоза (65%), при этом специфичность УЗИ является достаточно высокой (95%) [22]. Общей сонографической характеристикой эндометриоидных очагов является четко очерченное и неоднородное образование различной экзогенности [10]. Но вместе с тем, как и при других формах эндометриоза, УЗИ является 1-й линией инструментальной диагностики ввиду своей простоты, экономической выгоды и одновременно высокой информативности.

В случае недостаточности полученных диагностических данных в ходе УЗИ рекомендуется магнитно-резонансная томография с целью подтверждения экстратазового эндометриоза ввиду высокой информативности данного метода исследования (чувствительность – 90–92%; специфичность – 91–98%). Данный метод позволяет получить Т2-взвешенные изображения, позволяющие уточнить структуру эндометриоидного очага [24]. Исходя из этого, магнитно-резонансная томография является одним из главных и уточняющих диагностических методов в отношении экстратазового эндометриоза.

Также необходимо отметить, что для уточнения гистологического диагноза и дифференцировки пальпируемого образования возможно использование метода тонкоигольной аспирационной биопсии под УЗ-контролем. При исследовании биопсийного материала обнаруживаются скопления эндометриоподобных эпителиальных и стромальных клеток, а также макрофагов, содержащих гемосидерин [22].

Таким образом, необходимо отметить всю важность мультидисциплинарного подхода в клиническом менеджменте пациенток с экстратазовым эндометриозом. Эндометриоидные очаги могут обнаруживаться в совершенно разных и неодинаково удаленных от полости малого таза локализациях. В этой связи манифестация клинической симптоматики будет носить характер поражения того или иного органа. Циклические головные боли, кровохарканье, масталгия, болезненность в области инфильтрата и локальный отек ПБС, интенсивная боль в промежности – все это возможные проявления экстратазового эндометриоза. Исходя из этого, необходимо отметить, что клиницисты даже самых отдаленных от гинекологической практики специальностей должны быть осведомлены о такой важной нозологической единице. А уточнение цикличности клинической симптоматики позволит правильно выстроить диагностическую тактику и совместно с гинекологом принять решение о проведении того или иного метода лечения.

Вопрос выбора терапевтической тактики ведения пациенток с экстратазовым эндометриозом также остается контраверсионным. Так, существует два основных метода лечения эндометриоза: хирургический и медикаментозный. И важно отметить, что согласно действующим клиническим рекомендациям два данных метода лечения не должны противопоставляться друг другу, а все их плюсы и минусы должны быть тщательно взвешены у каждой конкретной пациентки [25]. Во многих случаях эндометриоз может лечиться медикаментозно, либо же в случае необходимости хирургического вмешательства должна проводиться постоперационная противорецидивная гормональная терапия для профилактики появления очагов *de novo*. Вместе с тем в рамках экстратазового эндометриоза предпочтительной будет хирургическая тактика, особенно при рубцовой форме болезни. Широкое иссечение эндометриоидных очагов с захватом на 1 см окружающих здоровых тканей позволит в дальнейшем существенно

снизить частоту рецидивов. Кроме того, для профилактики перинеального эндометриоза необходимо тщательно проводить ревизию раневой поверхности во время эпизиотомии [10]. В отношении эндометриоза ПБС хирургическая тактика также будет более предпочтительна, поскольку она также позволит повысить результативность лечения и снизить шанс возврата эндометриоза *de novo*. Следует отметить, что в ходе широкого иссечения эндометриоидного инфильтрата на ПБС (с захватом не менее 1 см здоровых тканей) необходимо удалять и подлежащую фасцию с целью снижения вероятности рецидивирования. При адекватном объеме хирургического вмешательства по поводу эндометриоза брюшной стенки удастся добиться снижения частоты рецидивов (всего 5%) [22]. В отношении же других локализаций эндометриоза, требующих консультации узких специалистов (торакальный хирург, нейрохирург, онколог), тактика также определяется индивидуально, в частности для определения адекватного объема хирургического вмешательства.

Медикаментозные методы лечения эндометриоза представлены гормональными препаратами, напрямую влияющими на патогенетический каскад заболевания: гестагены (диеногест), диеногест-содержащие комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ).

Диеногест (Зафрилл) обладает рядом прямых патогенетически оправданных терапевтических эффектов: антиангиогенным, антипролиферативным и протигеовоспалительным [26]. Кроме того, данный гестаген обладает высоким профилем безопасности в отличие от аГнРГ, длительное использование которых (более 6 мес) приводит к появлению негативных гипоестрогенных и других побочных эффектов [25]. И в этой связи важно отметить, что диеногест является крайне эффективным препаратом как для непосредственного лечения «классических» форм эндометриоза, так и для предотвращения их постоперационного рецидивирования, что доказано результатами клинических исследований отечественных коллег [27, 28]. Кроме того, пациенткам, страдающим эндометриозом экстратазовой локализации, нуждающимся в контрацепции, возможно назначение диеногест-содержащего КОК (Силует). Однако на данный момент отсутствует доказательная база использования данных групп препаратов у пациенток с экстратазовым эндометриозом с целью профилактики рецидивирования. Но вместе с тем нельзя не отметить, что имеется описанный случай медикаментозного лечения церебральной формы эндометриоза с помощью диеногеста, в результате которого у пациентки наступила полная ремиссия заболевания [29]. Таким образом, мы полагаем, что использование диеногеста (Зафрилл) в качестве постоперационной противорецидивной терапии у пациенток с верифицированным экстратазовым эндометриозом ПБС, эндометриозом пахового канала, промежности и других локализаций (за исключением торакального) может быть абсолютно оправданно ввиду его прямых патогенетических эффектов в отношении данного заболевания и благоприятного профиля безопасности.

Вместе с тем необходимо отметить особенности терапевтического менеджмента пациенток с верифицированным торакальным эндометриозом. Так, у данной когорты пациенток терапией 1-й линии является назначение аГнРГ. Однако длительное использование (более 6 мес) аГнРГ приводит к выраженной гипоестрогении и появлению ряда негативных побочных эффектов (приливы жара, потливость, снижение минеральной плотности костной ткани и др.), что требует назначения *add-back*-терапии после 3 мес использования данной группы препаратов [30]. Безусловно, все это ограничивает

возможность широкого использования аГнРГ, даже у пациенток с эндометриозом торакальной локализации. Несмотря на высокую эффективность использования аГнРГ в менеджменте торакального эндометриоза в качестве монотерапии, у более чем 1/2 пациенток отмечаются рецидивы [2]. Разумеется, данный факт демонстрирует несостоятельность данной группы препаратов в целях монотерапии торакального эндометриоза и требует их сочетания с диеногестом для долгосрочного менеджмента. При этом их использование в качестве постоперационной противорецидивной терапии позволит существенно снизить частоту рецидивов.

Важно отметить, что сейчас все чаще освещается тематика использования антагонистов ГнРГ в качестве актуальной замены классических агонистов. Данная группа препаратов вызывает быстрое и вместе с тем обратимое подавление уровня гонадотропных гормонов, без периода стимуляции гипофиза в течение 1–2 нед, характерного для аГнРГ. Кроме того, даже при длительном использовании (более 12 мес) антагонистов ГнРГ демонстрируют более высокий профиль безопасности и не вызывают выраженную гипострогению [2]. В этой связи данная группа препаратов в будущем может рассматриваться как предпочтительный алгоритм постоперационной противорецидивной терапии у пациенток с торакальным эндометриозом.

Смотрим в будущее, но помним о настоящем...

Исходя из всего сказанного, важно отметить, что экстратазовый эндометриоз является очень широким понятием, поскольку подразумевает появление эндометриозидных гетеротопий любой локализации за пределами малого таза. Кроме того, нельзя не упомянуть высокую актуальность мультидис-

циплинарного подхода к клиническому менеджменту пациенток с экстратазовым эндометриозом, ведь манифестация болезни будет подразумевать симптоматику, основанную на поражении органов различных систем. Также важно добавить, что одной из главных форм экстратазового эндометриоза является рубцовая, которая возникает либо в умбиликальной области, либо вследствие предшествующих хирургических вмешательств на ПБС или промежности. Все эти аспекты подразумевают чрезвычайную важность сбора клинико-анамнестических данных у пациенток данной когорты.

Таким образом, экстратазовый эндометриоз является истинно уникальной нозологией, имеющей свои отличительные особенности от «классических» фенотипов болезни, начиная с этиопатогенетических особенностей и заканчивая подходами к верификации и лечению. Важно упомянуть, что основой лечения экстратазового эндометриоза является хирургическое вмешательство, которое имеет высокую результативность. Вместе с тем использование постоперационной гормональной противорецидивной и патогенетически оправданной терапии на основе диеногеста (Зафрилл) или диеногест-содержащего КОК (Силует) у женщин, нуждающихся в контрацепции, оправданно ввиду высокой эффективности и безопасности в долгосрочной перспективе.

Исходя из сказанного, важно отметить, что на данный момент отсутствует полноценная доказательная база консервативного лечения экстратазового эндометриоза, что создает неограниченный простор для проведения дальнейших клинических исследований. А вместе с тем мы не закрываем тему экстратазового эндометриоза, а ждем новых научных открытий, чтобы вновь встретиться с ним на поле контраверсий.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Yilmaz BD, Bulun SE. Endometriosis and nuclear receptors. *Hum Reprod Update.* 2019;25(4):473-85.
2. Hirata T, Koga K, Osuga Y. Extra-pelvic endometriosis: a review. *Reprod Med Biol.* 2020;19(4):323-33.
3. Meggyesy M, Friese M, Gottschalk J, Kehler U. Case Report of Cerebellar Endometriosis. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2020;81(4):372-6.
4. Tong SS, Yin XY, Hu SS, et al. Case report of pulmonary endometriosis and review of the literature. *J Int Med Res.* 2019;47(4):1766-70.
5. McArthur GJ, Lowndes S, Meagher PJ. Endometriosis following free DIEP breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009;62(3):420-1.
6. Anastasiu CV, Moga MA, Neculau EA, et al. Biomarkers for the Noninvasive Diagnosis of Endometriosis: State of the Art and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5):1750. DOI:10.3390/ijms21051750
7. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, et al. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1984;64(2):151-4.
8. Yovich JL, Rowlands PK, Lingham S, et al. Pathogenesis of endometriosis: Look no further than John Sampson. *Reprod Biomed Online.* 2020;40(1):7-11.
9. Dridi D, Chiaffarino F, Parazzini F, et al. Umbilical endometriosis: a systematic literature review and pathogenic theory proposal. *J Clin Med.* 2022;11(4):995.
10. Bindra V, Reddy N, Reddy CA, et al. Recurrent perineal scar endometriosis: A case report. *Case Rep Womens Health.* 2022:e00457.
11. Adamczyk M, Wender-Ozegowska E, Kedzia M. Epigenetic Factors in Eutopic Endometrium in Women with Endometriosis and Infertility. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3804.
12. Li Q, Xi M, Shen F, et al. Identification of Candidate Gene Signatures and Regulatory Networks in Endometriosis and its Related Infertility by Integrated Analysis. *Reprod Sci.* 2022;29(2):411-26.
13. Yarahmadi G, Dehghanian M, Sandoghsaz RS, et al. Evaluation of NF1 and RASA1 gene expression in endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 2022;15:100152.
14. Ren Y, Wang X, Guo J, et al. CHCHD2 Regulates Mitochondrial Function and Apoptosis of Ectopic Endometrial Stromal Cells in the Pathogenesis of Endometriosis. *Reprod Sci.* 2022;29(8):2152-64.
15. Han SJ, Lee JE, Cho YJ, et al. Genomic Function of Estrogen Receptor β in Endometriosis. *Endocrinology.* 2019;160(11):2495-516.
16. McKinnon B, Mueller M, Montgomery G. Progesterone Resistance in Endometriosis: An Acquired Property? *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29(8):535-48.
17. Fukui A, Mai C, Saeki S, et al. Pelvic endometriosis and natural killer cell immunity. *Am J Reprod Immunol.* 2021;85(4):e13342.
18. Melioli G, Semino C, Semino A, et al. Recombinant interleukin-2 corrects in vitro the immunological defect of endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 1993;30(4):218-27. DOI:10.1111/j.1600-0897.1993.tb00623
19. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature). *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10554.
20. Laganà AS, Garzon S, Götte M, et al. The pathogenesis of endometriosis: molecular and cell biology insights. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22):5615.
21. Aydin GA, Ayvaci H, Koc N, et al. The Relationship between Decorin and VEGF in Endometriosis. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2021;31(11):1285-90. DOI:10.29271/jcpsp.2021.11.1285
22. Grigore M, Socolov D, Pavaleanu I, et al. Abdominal wall endometriosis: an update in clinical, imagistic features, and management options. *Med Ultrason.* 2017;19(4):430-7.
23. Cocco G, Delli Pizzi A, Scioscia M, et al. Ultrasound imaging of abdominal wall endometriosis: a pictorial review. *Diagnostics.* 2021;11(4):609.
24. Sachdeva G, Divyashree PS, Shailaja N. A non-classical presentation of scar endometriosis during pregnancy: Case report and review of literature. *JBRA Assist Reprod.* 2022;26(3):563.
25. Федеральные клинические рекомендации «Эндометриоз». М., 2020 [Federal'nyie klinicheskie rekomendatsii "Endometrioz". Moscow, 2020 (in Russian)].
26. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Михалева Л.М., и др. Патогенез и патогенетическая терапия тазовой боли, обусловленной инфильтративным эндометриозом. *Трудный пациент.* 2021;19(2):35-41 [Orazov MB, Radzinsky VE, Mihaleva LM, et al. Pathogenesis and pathogenetic therapy of pelvic pain caused by infiltrating endometriosis. *Difficult Patient.* 2021;19(2):35-41 (in Russian)].
27. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Орехов Р.Е., Таирова М.Б. Эффективность профилактики рецидивов после хирургического лечения эндометриоза яичников. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2022;21(3):53 [Orazov MR, Radzinsky VE, Orekhov RE, Tairova MB. Effectiveness of medical therapy for preventing ovarian endometriosis recurrence after surgical treatment. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2022;21(3):53 (in Russian)].
28. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Орехов Р.Е. Эффективность терапии эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, резистентной к хирургическому лечению. *Гинекология.* 2021;23(4):314-23 [Orazov MR, Radzinsky VE, Orekhov RE. The effectiveness of therapy for endometriosis-associated pelvic pain resistant to surgical treatment. *Gynecology.* 2021;23(4):314-23 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2021.4.201097
29. Maniglio P, Ricciardi E, Meli F, et al. Complete remission of cerebral endometriosis with dienogest: a case report. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(10):837-9.
30. Ярмолинская М.И., Денисова В.М. Современные подходы к назначению add-back-терапии больным генитальным эндометриозом. *Эффективная фармакотерапия.* 2015;36:24-31 [Yarmolinskaya MI, Denisova VM. Modern Approaches to Add-Back Therapy in Patients with Genital Endometriosis. *Effektivnaia farmakoterapiia.* 2015;36:24-31 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию /

The article received:

10.02.2023

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

22.02.2023



OMNIDOCTOR.RU