

Мажорная и минорная составляющие в терапии эндометриоза

О.П. Танько, М.В.В. Самойлова, С.И. Гайворонская, Л.А. Выговская

Харьковский национальный медицинский университет

Центр нейроэндокринной патологии женщин репродуктивного возраста

Эндометриоз (ЭМ) – одна из наиболее загадочных и нерешенных проблем современной гинекологии. В структуре гинекологических заболеваний ЭМ прочно сохраняет третье место после воспалительных заболеваний женских половых органов и миомы матки [2, 6, 11, 23].

Актуальность проблемы обусловлена значительным распространением эндометриозной болезни, а также ведущей ролью генитального ЭМ в 30–40% случаев женского бесплодия [3, 7, 9, 16]. Пациенток с ЭМ относят к группе риска развития рака половых органов (тела матки, яичников), а также экстрагенитального рака: толстой кишки, желудка, грудных желез [8, 18, 23].

В настоящее время благодаря широкой распространенности эндометриоз (ЭМ) перестает быть только медицинской проблемой и приобретает все более выраженный социальный характер, так как приводит к нарушению репродуктивной функции, инвалидизации и неполноценности, нанося большой физический и моральный ущерб наиболее активной части женского населения [1, 22, 23].

К сожалению, этиология и патогенез этого заболевания, несмотря на многочисленные исследования, остаются не выясненными. Впервые ЭМ упоминается в египетских папирусах, датированных 1600 г. до нашей эры.

В 1860 г. Карл Рокитанский определил понятие «аденомиоз».

В 1896 г. F. Recklinghausen впервые выдвинул теорию эмбрионального и дисонтогенетического происхождения ЭМ, которая не потеряла своего значения до настоящего времени, так как объясняет возникновение ЭМ у детей, а также его частое сочетание с аномалиями развития половых органов. Согласно этой теории эндометриозные гетеротопии возникают из островков парамезонефральных (мюллеровых) протоков или из смещенных участков зародышевого материала, из которых в процессе эмбриогенеза формируются женские половые органы (в частности, эндометрий).

В 1921 г. F.A. Sampson предложил «теорию ретроградной менструации», которая актуальна и в настоящее время. Исходя из этой теории, формирование эндометриозных гетеротопий происходит во время менструации, сопровождающейся физиологическим ретроградным током крови и попаданием небольших ее количеств в брюшную полость, где фрагменты ткани имплантируются и пролиферируют. Безусловно, данная ситуация возможна только на фоне гормонально-иммунного дисбаланса. Следовательно, значение нарушений в гормональном гомеостазе при эндометриозной болезни трудно переоценить.

Патология пубертата тормозит становление оси гипоталамус–гипофиз–яичники, регулирующей развитие репродуктивной системы. Нарушение секреции гонадотропных гормонов и стероидогенеза в яичниках (хаотические пиковые выбросы ФСГ и ЛГ, уменьшение базального уровня прогестерона, гиперэстрогения) создают условия для развития эндометриозных имплантов и поддержки их активного состояния.

В последнее время вызывают интерес работы по исследованию системного и тканевого профиля ЭМ. Установлена корреляция между тканевой концентрацией эстрадиола и экспрессией генов метаболизма [23, 25]. При исследовании экспрессии генов стероидогенеза было установлено повышение их экспрессии при ЭМ яичников и снижение при глубоком инфильтрирующем ЭМ [21].

Нет сомнений в том, что ЭМ является типичным представителем полигенных мультифакториальных заболеваний [6]. Это значит, что в генезе ЭМ важная роль принадлежит не одному, а нескольким различным генам. Следо-

дует отметить, что ЭМ является типичным представителем полигенных мультифакториальных заболеваний [6]. Это значит, что в генезе ЭМ важная роль принадлежит не одному, а нескольким различным генам. Следо-

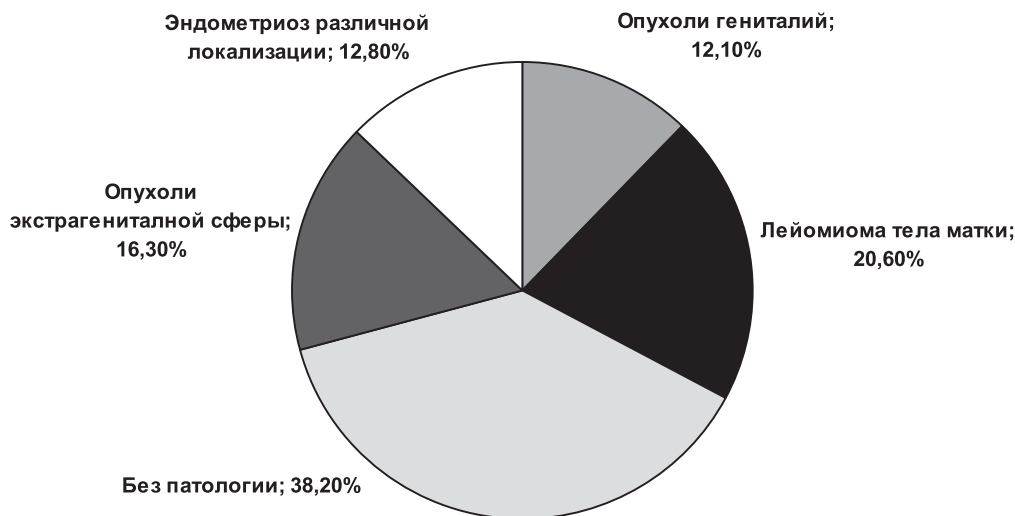


Рис. 1. Семейный анамнез

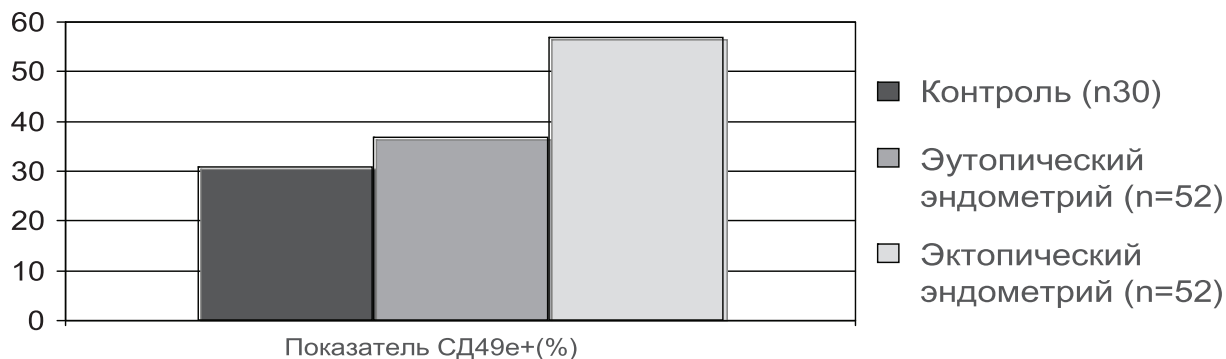


Рис. 2. Особенности экспрессии интегриновых молекул на поверхности стромальных клеток эутопического и эктопического эндометрия у пациенток с I–II стадией наружного генитального ЭМ

вательно, генная сеть этого заболевания сложна и разнообразна. Она включает:

- различные гены метаболизма (детоксикации);
- гены, ответственные за иммунный статус, эндокринные функции;
- гены межклеточных взаимодействий.

Патологические эффекты мутантных вариантов (аллелей) этих генов в значительной степени провоцируются действием неблагоприятных факторов внешней среды.

Влияние генетических факторов на развитие ЭМ еще более прояснилось при изучении семейных случаев заболевания. Оказалось, что среди близких родственников одной семьи ЭМ наблюдается в 7–10 раз чаще, чем в популяции.

Имеет место частое сочетание ЭМ с миомой матки, опухолями генитальной и экстрагенитальной сферы (рис. 1.)

Установлено, что при ЭМ наблюдается аутосомно-доминантный тип наследования. При этом, как и при других мультифакториальных заболеваниях, ЭМ не наследуется по классическим правилам Менделя.

Способствуют развитию ЭМ:

- аборт, отказ от грудного вскармливания;
- аномалии развития половых органов;
- экологические факторы (ксенобиотики);
- наследственная предрасположенность;
- гиперэстрогения;
- раннее менархе.

Препятствуют развитию ЭМ:

- дефицит эстрогенов;
- физические упражнения;
- отсутствие ожирения;
- психическое благополучие.

Считается доказанным факт о ведущей роли гормонального статуса в возникновении и прогрессировании эндометриоза. Однако наиболее интересные события развиваются в очаге эндометриозной гетеротопии. Эктопический эндометрий у женщин с ЭМ по многим иммунологическим параметрам отличается от эндометрия здоровых женщин. В то же время, являясь имплантированным, эктопический эндометрий приобретает свойства, отличающие его как от эутопического эндометрия женщин с ЭМ, так и от эндометрия здоровых женщин [5, 25, 27]. Так при ЭМ эутопический и эктопический эндометрий пролиферируют в ответ на стимулы, которые приводят к запуску апоптоза клеток нормального эндометрия. А клетки эндометриозных очагов имеют повышенную жизнеспособность благодаря синтезу эстрогенов и факторов роста, оказывающих паракринный и эндокринный эффекты.

Известно, что изменение свойств эктопического эндометрия на клеточном и молекулярном уровнях вторично и обусловлено генетическими aberrациями [6].

На уровне эндометриозного очага выявлены:

- измененные хромосомы;
- потеря гетерозиготности;
- аллельные нарушения;
- изменения клеточного цикла и нарушения в экспрессии генов, контролирующих энзимы метаболической детоксикации.

Таким образом, эктопический эндометрий приобретает свойства латентной генетической нестабильности и предрасположенности к воздействию токсинов окружающей среды.

В результате в эндометриозном очаге наблюдаются:

- высокий уровень продукции провоспалительных цитокинов;
- высокая активность факторов роста;
- рекрутирование капилляров и активированных клеток воспаления в эндометриозный очаг, что обуславливает неспособность клеток иммунной системы к распознаванию и адекватной реакции на гетеротопию.

Следовательно, эндометриозный аутоинвазивный эндометрий становится **иммунопривилегированной тканью**, практически не поддающейся элиминации собственными силами организма.

Важную роль в развитии эктопического эндометрия имеет повышенная способность эндометриальных клеток пациенток с ЭМ к пролиферации и инвазии. CD49e+ молекулы относятся к VLA – 5 интегринам и реализуют адгезию лимфоцитов к фибронектину. Заслуживает особого внимания выявленное нами повышение экспрессии CD49e+ молекул на поверхности стромальных клеток очага эндометриоза как при I–II, так и при III–IV стадиях распространения процесса (рис. 2).

Известно, что фибронектин является ключевым компонентом внеклеточного матрикса, способствуя адгезии и распространению эпителиальных и мезенхимальных клеток, стимулируя пролиферацию и миграцию эмбриональных и опухолевых клеток, контролируя дифференцировку и сохранение цитоскелета клетки. Выявленный высокий уровень экспрессии рецепторов к фибронектину на поверхности стромальных клеток эндометриозного очага является одним из механизмов усиленной инвазивности эндометриальной ткани при эндометриозе, который обеспечивает развитие эктопического ЭМ по типу опухолевого роста.

В Центре нейроэндокринной патологии женщин репродуктивного возраста были проведены исследования с

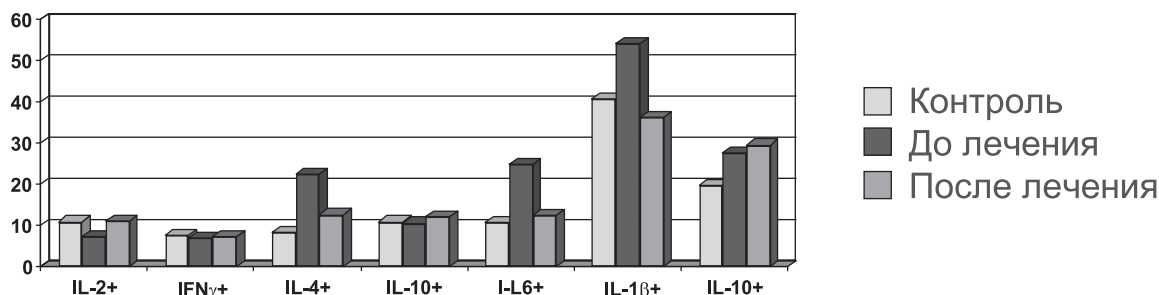


Рис. 3. Особенности цитокинового каскада и факторов роста в перитонеальной жидкости (в общей популяции лимфоцитов, в популяции Т-хелперов, макрофагального происхождения) у пациенток с I–II стадией наружного генитального ЭМ

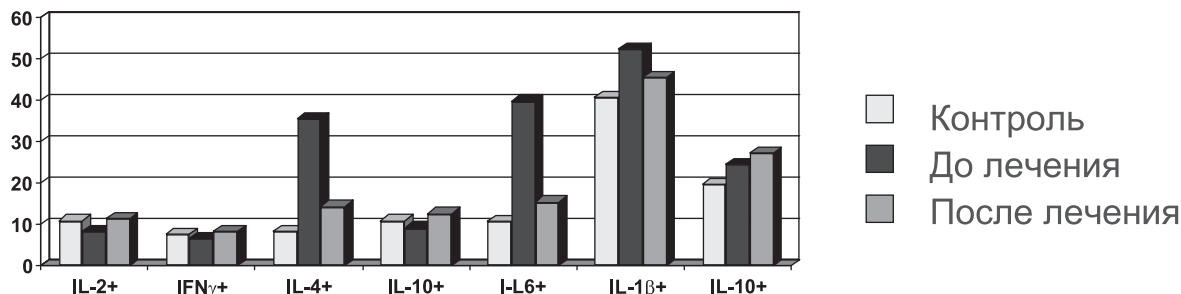


Рис. 4. Особенности цитокинового каскада и факторов роста в перитонеальной жидкости (в общей популяции лимфоцитов, в популяции Т-хелперов, макрофагального происхождения) у пациенток с III–IV стадией наружного генитального ЭМ

изучением синтеза и продукции цитокинов непосредственно в ткани эндометриодных очагов различной локализации и в перитонеальной жидкости (рис. 3, 4).

Обращает на себя внимание значительное повышение экспрессии лимфоцитами мРНК ИЛ-4 по сравнению с уровнем таковой в лимфоцитах эутопического эндометрия здоровых женщин.

Кроме того, в очагах наружного генитального ЭМ нами отмечено значительное, практически в 2 раза, повышение относительно контрольного уровня экспрессии мРНК TGF β_2 и VEGF. Доказано, что иммуносупрессивное действие TGF β_2 приводит к нарушению адекватных процессов распознавания и ответа на АГ собственного организма и АГ, ассоциированные с опухолью. TGF β_2 отводится ведущая роль в создании иммунопривилегированных мест и формировании «беспомощности» клеток иммунной системы к распознаванию и адекватной реакции на гетеротопию.

ИЛ-4 является одним из основных цитокинов, обеспечивающих созревание и дифференцировку В-лимфоцитов. Следует отметить, что способность В-лимфоцитов продуцировать антитела делает возможным их участие в развитии аутоиммунной патологии. Синтез аутоантител, в том числе и антиэндометриальных, можно рассматривать как один из механизмов маскировки антигенных детерминант эндометриальных клеток, делая их недоступными для атаки иммунокомпетентных клеток.

Исходя из вышеизложенного, задачи терапии эндометриодной болезни заключаются в редукции эндометриодных гетеротопий, адгезиолизисе, снижении пролиферации и инвазии, изменении ангиогенеза, восстановлении иммунного равновесия.

В настоящее время медикаментозная терапия ЭМ в основном направлена на создание медикаментозной менопаузы, что вызывает подавление пролиферативной активности эндометриодных гетеротопий, их способности к имплантации и секреции ароматазы. С этой целью применяются агонисты гонадотропин–рилизинг–гормона (ГнРГ),

даназол, комбинированные оральные контрацептивы (КОК), гестагены.

Многие авторы указывают на позитивные моменты при применении КОК для лечения ЭМ, однако рандомизированные клинические исследования, подтверждающие данные эффекты, отсутствуют. Следует учитывать, что КОК создаются с совершенно конкретной контрацептивной целью, при этом ЭМ не включен в показания к их применению.

«Минорным аккордом» пациентки часто воспринимают терапию даназолом вследствие развития гиперхолестеринемии, увеличения массы тела, акне, приливов, гирсутизма, отрицательного влияния на функцию печени, появления вагинальной сухости и дискомфорта.

Агонисты ГнРГ являются общепризнанным и эффективным методом лечения ЭМ. Однако «груз» побочных эффектов вносит «минорные полутона», делает затруднительным длительный прием данных препаратов, в то время как все большее число исследователей относит ЭМ к хроническим заболеваниям. При отсутствии терапии прикрытия с включением эстрогенного компонента применение агонистов ГнРГ не может продолжаться более 6 мес вследствие потери костной массы, развития остеопороза, депрессии, бессонницы, снижения либидо.

Гестагены, применяемые десятилетиями для лечения ЭМ, настраивают на «мажорный лад», безопасны и эффективны вследствие значительного влияния на эндометрий.

Диеногест, благодаря своей молекулярной структуре, обладает выраженным антипролиферативным эффектом, антиандрогенным действием, умеренным ингибированием секреции гонадотропинов и имеет высокий уровень пероральной биодоступности.

В эндокринной среде диеногест обладает высокой специфичностью по отношению к рецепторам прогестерона, низкой связывающей способностью с андрогенными рецепторами и практически нейтрален по отношению к эстрогенам, альдостерону и глюкокортикоидным рецепторам.

Применение диеногеста в дозе 2 мг/сутки (Визана) в качестве монопрепарата для лечения ЭМ – новый аспект терапии, его назначение является патогенетически обоснованным. При использовании Визана наблюдается снижение уровня провосполительных цитокинов, факторов роста, интегринов, что способствует редукции эндометриодных гетеротопий.

В Европе было проведено открытое плацебо-контролируемое исследование с лапароскопически и гистологически подтвержденным ЭМ I–IV стадии согласно классификации г AFS. Диеногест (Визан) продемонстрировал «мажорный» благоприятный профиль переносимости и безопасности, у 72% пациентов отмечено выраженное клиническое улучшение, объективно – уменьшение эндометриодных очагов, у 28% – их полная регрессия.

Диеногест в дозе 2 мг (Визан) одобрен для лечения ЭМ в Европе, Австралии и Японии. Следовательно, в Украине можно ожидать благоприятных лечебных эффектов от применения данного препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаева И.А. Актуальные вопросы лечения наружного генитального эндометриоза у женщин с хроническими тазовыми болями / Абдуллаева И.А., Ищенко Н.И., Озген Д. // Росс. вестн. акуш. гинеколог. – 2004. – № 1. – С. 41–45.
2. Адамьян Л.В., Андреева Е.Н. Генитальный эндометриоз: Этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение. – М., Медицина, 2001. – 392 с.
3. Адамьян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. – М.: Медицина, 2006. – 416 с.
4. Alfred O. Muel Диеногест – пероральный прогестаген для лечения эндометриоза // Репродуктивная эндокринология. – 2011. – № 1. – С. 82–90.
5. Анциферова Ю.С. Роль иммунных факторов в формировании эндометриодных гетеротопий раз-

- личной локализации у женщин с генитальным эндометриозом / Ю.С. Анциферова, Н.Ю. Сотникова // Медицинская иммунология. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 271–278.
6. Баранов В.С., Иващенко Т.Э., Швед Н.Ю. Генетические аспекты профилактики и лечения эндометриоза. Пособие для врачей / СПб.: – 2004. – 24 с.
7. Баскаков В.П. Эндометриодная болезнь / В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.Ф. Кира. – СПб.: ООО «Издательство Н – Л», 2002. – 452 с.
8. Грищенко В.И., Щербина Н.А., Потапова Л.В. Современный взгляд на этиологию и патогенез генитального эндометриоза // Экспериментальная и клиническая медицина. – 2003. – № 2. – С. 138–141.
9. Дубоссарская З.М. Теория и практика гинекологической эндо-

кринологии. – Днепропетровск, 2005. – 409 с.

10. Запорожан В.М., Беспоясна В.В., Тумасян К.П. Декапептил – депо у комплексному лікуванні внутрішнього ендометріозу // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1998. – № 1. – С. 113–115.
11. Каминский В.В., Борис Е.Н., Суханова А.А., Коноплянко В.В. Эндометриодная болезнь: как избежать гипердиагностики и ятрогении? // Doctor. – 2006. – № 5 (35). – С. 2–7.
12. Наказ МОЗ України «Генітальний ендометріоз» від 15.12.2003 р. № 582.
13. Потапов В.А., Медведев М.В., Ивах В.И. Комментарии к клинической оценке непрерывного режима использования микродозированного комбинированного орального контрацептива Линдинет 20 в целях профилактики послеоперационных рецидивов эндометриомы яичников у женщин репродуктивного возраста // Здоровье женщины. – 2008. – № 1 (33). – С. 144–147.
14. Савицкий Г.А. Перитонеальный эндометриоз и бесплодие / Г.А. Савицкий, С.М. Горбушин. – СПб.: «Элби – СПб», 2002. – 170 с.
15. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных сил организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 9–17.
16. Тататчук Т.Ф., Сольский Я.П. Эндокринная гинекология. – К., 2003. – 304 с.
17. American Fertility Society (1985) Revised American Fertility Society

classification if endometriosis. Fertil Steril. – № 43, 351.

18. Berkkanoglu M. Immunology and endometriosis / M. Berkkanoglu, A. Arici // Am. J. Reprod. Immunol. – 2003. – Vol. 50, № 1. – P. 48–59.
19. Beste M.T. Reverse Engineering the Immunological Network in Endometriosis / M.T. Beste, N. Doyle, D.A. Lauffenburger // 11th World Congress on Endometriosis (September, 2011, Montpellier, France). – P. 22–23.
20. Donnez I. Pre – and post – surgical management of endometriosis / I. Donnez, C. Picard, M. Smets // Semin. Reprod. Med. – 2003. – № 21. – P. 235–242.
21. Fludeore M. Perception of Pelvic Pain in Women With Endometriosis / M. Fludeore, S. Hass, K. Chwalisz, C. Brien // 11th World Congress on Endometriosis (September, 2011, Montpellier, France). – P. 22–23.
22. Garcia-Velasco I.A. Medical treatment of endometriosis / I.A. Garcia-Velasco, G. Guca // Minerva Gynecol. – 2005. – Vol. 57, № 3. – P. 249–255.
23. Gasavany R. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis / R. Gasavani, A. Templeton // Reprod. – 2002. – № 123. – P. 217–226.
24. Shwabe T. Role cytokines in endometriosis – associated infertility / T. Iwabe, T. Harada, N. Teracava // Gynecol. Obstet. Invest. – 2002. – Vol. 53, Suppl. 1. – P. 19–25.
25. Lebovis D. Immunology of endometriosis / D. Lebovis, M. Mueller, R. Taylor // Fertil. Steril. – 2001. – Vol. 75, № 1. – P. 1–8.