

Эндометриоз – сугубо хирургическая патология?

А.Л.Тихомиров

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова
Минздрава РФ

Резюме

Применение комбинированных гормональных контрацептивов в профилактике заболевания и успешной борьбе с наиболее распространенными клиническими проявлениями эндометриоза, а именно с синдромом EAPP (endometriosis associated pelvic pain): хроническая тазовая боль, диспареуния и дисменорея, – перспективно для системы здравоохранения в отношении торможения прогрессирования заболевания, сокращения рецидивов после хирургического лечения, повышения качества жизни пациенток.

Ключевые слова: эндометриоз, гормоны, факторы роста, апоптоз, неоангиогенез, агонисты гонадотропных рилизинг-гормонов, комбинированные гормональные контрацептивы.

Endometriosis – especially surgical pathology?

А.Л.Тихомиров

Summary

The application of the combined hormonal contraceptives in the preventive maintenance of disease and the successful fight with the most common clinical manifestations of endometriosis, namely, with the syndrome EAPP (endometriosis associated pelvic pain): chronic pelvic pain, dyspareunia and dysmenorrhea, it is promising for the system of public health with respect to braking the progression of disease, reduction of relapses after surgical treatment, an improvement in the quality of the life of patients.

Key words: endometriosis, hormones, the factors of growth, apoptosis, neoangiogenesis, the agonists of gonadotropic releasing-hormones, the combined hormonal contraceptives.

Сведения об авторе

Тихомиров Александр Леонидович – проф., д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. Тел. 8-495-178-28-31.

Согласно современным представлениям эндометриоз – это мультифакторное дисгормональное иммунозависимое и генетически детерминированное заболевание, характеризующееся присутствием эктопического эндометрия с признаками клеточной активности и его разрастанием [1]. Однако не зря эндометриоз называют одним из самых загадочных гинекологических заболеваний. Тот факт, что без лапароскопа практически невозможно достоверно диагностировать это заболевание, обуславливает ситуацию, при которой в настоящий момент невозможно назвать даже приблизительную распространенность эндометриоза, не говоря уже об истинной природе этого заболевания. По данным одних авторов, эндометриоз выявляется у 30% женщин репродуктивного возраста, обратившихся к гинекологу, а его обнаружение в аутопсийном материале достигает 53,7%. По данным других – считается, что эндометриоз поражает 10–15% женщин репродуктивного возраста, 30–50% из которых являются бесплодными.

Многочисленные контролируемые исследования эндометриоза по большей части не имеют достоверных результатов, поскольку отсутствие эндометриоза у женщин из контрольной группы лишь предполагается, но не доказывается, что не исключает возможности наличия у них бессимптомных форм заболевания. Хотя существует множество теорий патогенеза эндометриоза, ни одна из них не имеет полноценных научных доказательств. Наличие у всех женщин ретроградной менструации и способность брюшины поддерживать рост трансплантированной ткани эндометрия уже предполагают возможность развития эндометриоза у каждой женщины. Сравнительные исследования разных вариантов менструальных циклов (МЦ) и их влияния на риск развития эндометриоза показали, что у женщин с коротким МЦ и длительным периодом менструальных кровотоков риск развития эндометриоза вдвое выше по сравнению с женщинами, имеющими длинный цикл и короткие менструации. Также повышенный риск развития эндометриоза наблюдается при раннем менархе, позднем рождении первого ребенка, после абортов. Наличие врожденных пороков развития половых органов, нарушающих отток менструальной крови, также ассоциировано с частым развитием эндометриоза. Данное заболевание может развиваться у девочек и женщин в возрасте от 10

до 60 лет. В большинстве наблюдений эндометриоз впервые диагностируется в возрасте около 27 лет. Большая часть женщин, у которых впервые диагностируется эндометриоз, отмечают симптомы заболевания на протяжении 2–5 лет, до момента постановки диагноза. Несмотря на абсолютизацию морфологической диагностики эндометриоза в результате инвазии в брюшную полость, косвенными признаками эндометриоза при бимануальном исследовании считают пальпируемые образования в заднем своде влагалища, уплотнения маточно-крестцовых связок, болезненное уплотнение ректовагинальной перегородки, увеличение одного или обоих яичников (эндометрионидные кисты). При выраженных формах эндометриоза матка и придатки могут быть фиксированы с нарушением нормальной анатомии этих органов, а подвижность их ограничена. Клиническое подтверждение диагноза проводится на основании дополнительных методов исследования: ультразвукового, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, гистероскопии, кольпоскопии, гистеросальпингографии.

Проявления

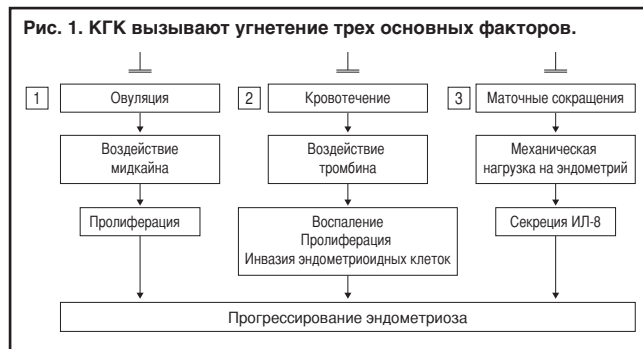
Основные жалобы при эндометриозе: появление прогрессивно нарастающих болей, возникающих непосредственно перед или во время менструации, диспареуния, болезненные дефекации, предменструальные мажущие кровянистые выделения и полименорея, боль над лоном, дизурия и гематурия, бесплодие. Ряд пациенток могут не обозначать болевой синдром как приобретенное явление, а просто отмечать, что у них болезненные менструации, хотя большинство указывают на усиление болезненности менструаций. Боль чаще всего бывает билатеральной и по интенсивности колеблется от незначительной до крайне выраженной, нередко ассоциирована с ощущением давления в области прямой кишки и может иррадиировать в спину и ногу. Постоянные неприятные ощущения на протяжении всего МЦ, усиливающиеся перед менструацией или во время коитуса, могут быть единственной жалобой, предъявляемой больной эндометриозом. Причина появления болей до конца не установлена, предполагается, что она может быть связана с феноменом «миниатюрных менструаций» эндометрионидных эксплантов, что приводит к

раздражению нервных окончаний. Исчезновение болевых ощущений при индукции аменореи у больных эндометриозом, т.е. исключение циклических гормональных воздействий на эндометриоидные экспланты, во многом объясняет такой механизм болевого синдрома.

Возможности терапии

Для медикаментозного лечения эндометриоза часто применяются агонисты гонадотропных рилизинг-гормонов (аГнРГ). Как известно, механизм действия аГнРГ заключается в десенситизации гипофиза и как следствие – в прогрессивном падении концентрации эстрогенов до уровня, наблюдаемого в постменопаузе. Кроме этого, все больше данных подтверждают прямое действие аГнРГ на рост эндометрия, так как из эутопического и эктопического эндометрия были выделены рецепторы как к ГнРГ, так и к аГнРГ [2]. Проведенные с аГнРГ исследования показали, что их использование *in vitro* положительно воздействуют на эндометрий, уменьшая пролиферацию клеток и увеличивая интенсивность апоптоза в эутопическом и эктопическом эндометрии, значительно уменьшая уровни интерлейкина (ИЛ)-1b и сосудистого эндотелиального фактора роста [2], играющих решающие роли в патогенезе рассматриваемого заболевания [3]. В другом проведенном исследовании было установлено, что аГнРГ запускают механизм апоптоза в изолированной суспензии стромальных и железистых эпителиальных клеток эндометрия [4], полученных от пациенток с эндометриозом. Важно также, что терапия аГнРГ приводит к значительному снижению количества клеток в клеточном цикле, отмечается значительное уменьшение экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона [5]. Применение аГнРГ в предоперационном периоде у больных рассматриваемой группы значительно улучшает конечные результаты лечения. Это обусловлено его способностью уменьшать выраженность спаечного процесса за счет снижения активности образования тромбина, фибрина, ингибитора активатора плазминогена на 25%, уровня продуктов деградации фибрина на 35%, а также снижением иммунной активности НК-клеток и тем самым уменьшением воспалительного ответа организма [6]. С другой стороны, рецидив эндометриоза после лапароскопии наблюдается даже в практике опытных врачей, и кумулятивный уровень рецидивов через 5 лет составляет почти 20% [7], а рецидив дисменореи в течение 1 года после лапароскопического вмешательства отмечен почти у каждой третьей пациентки, не получавшей медикаментозного лечения [8]. Бусерелин-депо является аГнРГ, обычно назначаемым для лечения эндометриоза в Российской Федерации в предоперационном и послеоперационном противорецидивном лечении, при лечении малых форм, при сочетании с миомой матки и гиперпластическими процессами эндометрия.

Однако, несмотря на все преимущества аГнРГ, надо помнить, что чрезмерно длительная терапия аГнРГ может индуцировать транзиторные гипертиреоидные состояния, горячие приливы, резорбцию костной ткани, депрессию. Продолжительность лечения зависит от вида лекарственного средства, ответа на лечение и наличия побочных эффектов (RCOG, 2006). Медикаментозное лечение эндометриоза должно быть эффективным и безопасным, может использоваться до



возраста менопаузы или до наступления беременности, если она желательна; после реализации генеративной функции необходим длительный прием гормональных контрацептивов (ГК), иначе закономерен рецидив (SOGC, 2010). И естественно, что чем длительнее гормонопрофилактика, тем безопаснее должен быть препарат. В принципе, когда говорят о фармакотерапии эндометриоза, речь не идет об объемных, спаечных и инфильтративных его формах, нарушающих анатомию в брюшной полости и требующих хирургического лечения. Однако успешная

Силует® низкодозированный комбинированный оральный контрацептив
2 мг диеногеста + 0,03 мг этинилэстрадиола, 21/7

ВСЕГДА В ДВИЖЕНИИ
Постоянный контроль цикла

- Доказанная биоэквивалентность
- Традиционный режим приёма - 21/7*
- Отсутствие: * • андрогенного,
 - минералокортикоидного,
 - глюкокортикоидного эффектов

* Инструкция по медицинскому применению препарата Силует®

ГЕДЕОН РИХТЕР

реклама

Показатели уровня β -ХГЧ на 25–27-й день МЦ			
Number of women in the study group	Age (years)	Beta-hCG level on day 25–27 of the menstrual cycle (IU/l), against reference values of 0–5,0 IU/l	Follow-up period
53%	16–40	0	Standard
39%	19–35 (27,5 \pm 8,36)	10,21–278,4 (Average value 40 IU/l)	No progression of pregnancy was found in these 39% of patients (timely menstrual cycle, with remarkable features)
7%	24–40	387,6–3907,0	Pregnancy in progress was diagnosed upon the follow-up

борьба с наиболее распространенными ранними клиническими проявлениями эндометриоза, а именно с синдромом EAPP (endometriosis associated pelvic pain): хроническая тазовая боль, диспареуния и дисменорея, – перспективна для системы здравоохранения в отношении торможения прогрессирования заболевания, редукции абсентизма, фрустраций и потенциальных депрессий таких пациенток.

Применение комбинированных оральных контрацептивов

Применение комбинированных ГК (КГК) положительно влияет на течение эндометриоза [9] за счет супрессии гипоталамо-гипофизарной активности, подавления овуляции и фолликулогенеза. КГК, как и аГнРГ, подавляют формирование фактора мидкайна, выявленного Y.Osuga [10] в фолликулярной и перитонеальной жидкости (фактор, способствующий повышению митотической активности, неоангиогенезу и хемотаксису клеток эндометрия за счет повышения гена ИЛ-8, встраиваемого в строму эндометрия во время отторжения эндометрия с возрастанием сократительной активности последнего, повышением чувствительности к тромбину и соответствующей инвазии клеток эндометрия); рис. 1. Мидкайн, образуемый в фолликулярной жидкости, может попадать в перитонеальную жидкость [11]. Повышение его концентрации в перитонеальной жидкости и эндометриоидных гетеротопиях отмечено у женщин с эндометриозом [4]. В последних исследованиях отмечено, что именно мидкайн может способствовать адгезии клеток эндометрия к брюшине [12].

Очевидна роль этинилэстрадиола в составе КГК в воздействии на эндометриоидные эктопии – это подавление фолликулогенеза и блокирование рецепторов эстрадиола (E2). Однако решающее значение имеет гестагенный компонент. Так, диеногест, входящий в состав КГК Силует – селективный прогестин, объединяющий свойства 19-норпрогестагенов и производных прогестерона, с выраженным прогестагенным эффектом, без андрогенной, глюко- и минералокортикоидной активности [13–16]. Под действием диеногеста, входящего в состав препарата Силует, снижается уровень E2 в крови, подавляется пролиферация в эндометрии, ингибируется секреция в клетках стромы эндометрия. На лабораторных животных продемонстрирована эффективность диеногеста в ингибировании медиаторов воспаления и неоангиогенеза. При этом болевые синдромы нивелируются так же, как при применении аГнРГ [17]. Недавно лапароскопически было доказано регрессирующее воздействие диеногеста на очаги эндометриоза [14, 17–19]. Важна и безопасность препарата Силует по сравнению с аГнРГ и «чистыми» прогестинами – возможность длительного применения вплоть до планируемой беременности или менопаузы при отсутствии приливов, депрессии, споттинга и аменореи.

Цели и проблемы

Современное лечение эндометриоза – это не только снижение EAPP с целью повышения качества жизни женщин, но и предотвращение прогрессирования заболевания с целью сохранения и восстановления фертильности.

Существующие возможности хирургического и медикаментозного лечения эндометриоза помогают получить долгожданную беременность лишь у 25% женщин даже с использованием экстракорпорального оплодотворения и

Рис. 2. Патогенез прогрессирования эндометриоза?

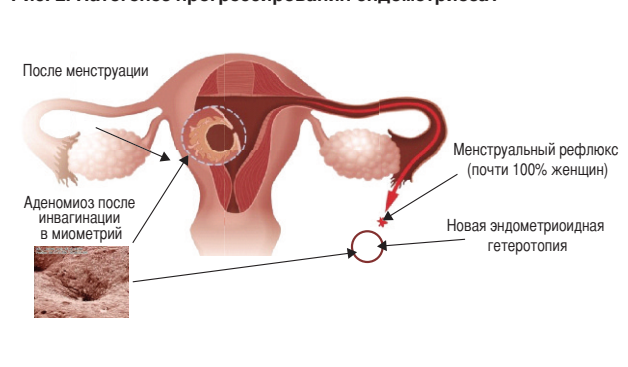
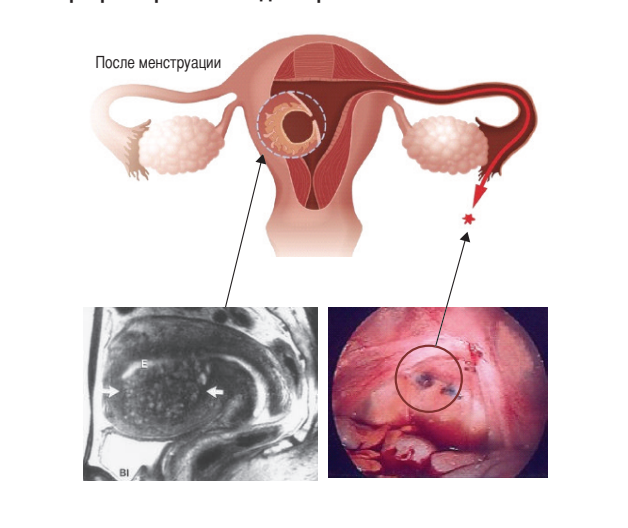


Рис. 3. Несостоявшаяся беременность – составная часть патогенеза прогрессирования эндометриоза?



переноса эмбрионов. Известно, что для успешной имплантации и прогрессирования беременности, помимо жизнеспособного ооцита, необходимо соответствующее развитие эндометрия. Имплантация – внедрение бластоцисты в стенку матки на 6–8-й день после овуляции, что соответствует 20–24-му дню 28-дневного МЦ, называют окном имплантации. В этот период эндометрий претерпевает каскад изменений на клеточном и молекулярном уровне. Возникающие в период окна имплантации клеточные (уменьшение децидуализации и пиноподий) и молекулярные (снижение интегрина avb3, остеопонтина, цитокинов, муцинов, гена NOXA-10, повышение L-селектина и E-кадгерина) дефекты рецептивности эндометрия нарушают имплантацию бластоцисты в стенку матки и могут являться одной из причин бесплодия, ассоциированного с эндометриозом. Важно, что такие же нарушения сигнальных каскадов подготовки эндометрия, необходимых для правильной имплантации, зарегистрированы и у пациенток с бесплодием неясного генеза, т.е. при исключенном лапароскопически эндометриозе.

Таким образом, по-видимому, действительно существует популяция женщин с генетически и эпигенетически детерминированными нарушениями циклических из-

менений эндометрия, особенно в период окна имплантации. Понятно, как эндометриоз усугубляет бесплодие – это анатомические повреждения. Однако интересно рассмотреть, как бесплодие может способствовать прогрессированию эндометриоза. Действительно, пациентки с эндометриозом часто бесплодны. Эндометриоз и бесплодие усугубляют течение друг друга, замыкая порочный круг. Возможно и бесплодие по типу неразвивающихся беременностей мизерного срока, биохимических, не замеченных ни пациенткой, ни врачом, – одно из существенных звеньев в патогенезе эндометриоза и, особенно, аденомиоза, где только трубный рефлюкс не отвечает на все вопросы. Из всех наступивших беременностей 40% заканчиваются гибелью оплодотворенной яйцеклетки или эмбриона в первые 1–3 нед – еще до того, как беременность диагностирована, 50% всех неудач может быть связано с генетическими нарушениями (генные и/или хромосомные aberrации), в 90% случаев причиной нарушения развития беременности и формирования эмбриона могут быть эпигенетические нарушения, например изменения в системе иммунорегуляции беременности. Начиная с 4–8-клеточной стадии деления и до предимплантационного периода все ткани бластоцисты несут аллоантигены, которые могут привести к иммунному отторжению [20–24].

Самым точным методом ранней диагностики беременности является определение б-ХГЧ (хорионического гонадотропина человека). Продукция хорионического гонадотропина регистрируется с момента имплантации сцинтирофобласта и появляется в крови на 6–8-е сутки после оплодотворения. Есть сведения о том, что б-ХГЧ начинает вырабатываться еще до имплантации. Минимальная концентрация для обнаружения беременности 10–15 МЕ/л. В срок ожидаемой менструации его концентрация может достигать 50–250 МЕ/л, что соответствует 2 нед беременности [25].

Исследование

Нами были оценены показатели уровня б-ХГЧ на 25–27-й день МЦ у 99 практически здоровых женщин репродуктивного возраста (средний возраст 27±8,36 года), не предохраняющихся от беременности (см. таблицу).

Эти материалы были представлены нами на последнем Всемирном конгрессе по эндометриозу в Монпелье с вопросом: может ли быть прогрессирование эндометриоза следствием повторяющихся несостоявшихся беременностей мизерного срока – беременностей, которые нарушаются и прерываются еще до того, как их удается диагностировать (рис. 2, 3)?

Профилактика лучше, чем лечение, хотя бы потому, что ранние проявления эндометриоза диагностировать трудно, а его осложнения уже могут требовать первоочередного хирургического лечения и только потом – противоречивого гормонального.

Возможна ли профилактика эндометриоза?

До сих пор не существует общего мнения в отношении этиологии и патогенеза эндометриоза и мер его профилактики. Во множестве теорий развития можно выделить следующие главные моменты: эндометриоз – болезнь женщин репродуктивного возраста с сохраненным двухфазным МЦ, овуляцией, отягощенным гинекологическим анамнезом. Современной мерой патогенетической профилактики эндометриоза и с этой точки зрения является использование ГК с раннего репродуктивного возраста и в интергенеративных интервалах. Эпидемиологически неоднократно доказано снижение потенциального риска развития эндометриоза при использовании ГК [26, 27].

Линдинет, Новинет, Регулон, Силует, Мидиана, Димиа, Лактинет, Белара – это не только надежные средства профилактики аборт, они дают возможность женщине «погасить» репродуктивный потенциал организма между плановыми беременностями, не дать этому нереализованному потенциалу проявить себя в виде целого ряда гинекологических заболеваний.

Литература

1. Гинекология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
2. Meresman GF, Bilotas MA, Lombardi E et al. Effect of GnRH analogues on apoptosis and release of interleukin-1beta and vascular endothelial growth factor in endometrial cell cultures from patients with endometriosis. *Hum Reprod* 2003; 18 (9): 1767–71.
3. McLaren J. Vascular endothelial growth factor and endometriotic angiogenesis. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 45–55.
4. Bilotas M, Baracac RI, Buquet R et al. Effect of GnRH analogues on apoptosis and expression of Bcl-2, Bax, Fas and FasL proteins in endometrial epithelial cell cultures from patients with endometriosis and controls. *Hum Reprod* 2007; 22: 644–53.
5. Vu K, Greenspan DL, Wu TC et al. Cellular proliferation, estrogen receptor, progesterone receptor, and bcl-2 expression in GnRH agonist-treated uterine leiomyomas. *Hum Pathol* 1998; 4: 359–63.
6. Schindler AE. Gonadotropin-releasing agonist for prevention of postoperative adhesions: an overview. *Gynecol Endocrinol* 2004; 19: 51–5.
7. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G et al. Long-term follow-up after conservative surgery for rectovaginal endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1020–4.
8. Redwine DB, Wright JT. Laparoscopic treatment of complete obliteration of the cul-de-sac associated with endometriosis: long-term follow-up of en bloc resection. *Fertil Steril* 2001; 76: 358–65.
9. Прилепская В.Н. Руководство по контрацепции. М.: МЕДпресс-информ, 2010.
10. Osuga Y. Novel therapeutic strategies for endometriosis: a pathophysiological perspective. *Gynecol Obstet Invest* 2008; 66 (Suppl. 1): 3–9.
11. Ohyama Y, Miyamoto K, Minamino N et al. Isolation and identification of midkine and pleiotrophin in bovine follicular fluid. *Mol Cell Endocrinol* 1994; 105 (2): 203–8.
12. Inoh K, Muramatsu H, Ochiai K et al. Midkine, a heparin-binding cytokine, plays key roles in intraperitoneal adhesions. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 317 (1): 108–13.
13. Harada T, Taniguchi F. Dienogest: a new therapeutic agent for the treatment of endometriosis. *Womens Health* 2010; 6: 27–35.
14. Harada T, Momoeda M, Taketani Y et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis – a randomized, doubleblind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril* 2009; 91: 675–81.
15. Sasagawa S, Shimizu Y, Kami H et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids* 2008; 73: 222–31.
16. Sürük-Ware R. New progestagens for contraceptive use. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 169–78.
17. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod Update* 2010; 25: 633–41.
18. Kobler G, Faustmann T, Gerlinger C et al. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4 mg of dienogest daily for endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 108: 21–5.
19. Schindler A, Christensen B, Henkel A et al. High-dose pilot study with the novel progestogen dienogest in patients with endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 9–17.
20. Базанов ГА, Коненков ВИ, Михайленко АА, Покровский ВИ. Руководство по клинической иммунологии и аллергологии, иммуногенетике, иммунофармакологии. Триада, 2005.
21. Балахонов АВ. Ошибки развития. СПб: ЭЛБИ-СПб, 2001.
22. Полетаев АБ, Алиева Ф, Мальцева ЛИ. Иммунопатология беременности и здоровье ребенка. РМЖ. Мать и дитя. Акуш. и гинекол. 2010; 18 (4): 162–7.
23. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. М.: Изд-во РАМН, 2003.
24. Radbupathy R. Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunol Today* 1997; 18 (10): 487–51.
25. Popova VS, Davidov AL. Variations levels of chorionic gonadotropinum in serum of the blood at patient with ectopic pregnancy. *Materials of V International Congress on Reproductive Medicine* 2011; p 187.
26. Ramezanzadeh F. *BMC Women's Health* 2004; 4: 9.
27. Ziegler D. *Minerva Ginecol* 2011; 63: 365–73.
28. Chung HW, Wen Y, Choi EA et al. Pleiotrophin (PTN) and midkine (MK) mRNA expression in eutopic and ectopic endometrium in advanced stage endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2002; 8 (4): 350–5.