

Триггеры и профилактика эндометриоза

А.Л.Тихомиров
Московский государственный
медико-стоматологический университет
им. А.И.Евдокимова МЗ РФ

Рассмотрены возможные триггеры эндометриоза и пути профилактики. Оценен уровень β -ХГЧ на 25–27 день менструального цикла у практически здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста, не предохраняющихся от беременности и пытающихся забеременеть последние полгода. У 39% женщин в возрасте от 19 до 35 лет (средний возраст $27,5 \pm 8,36$ лет), уровень β -ХГЧ на 25–27-й день менструального цикла был выше нормы и находился в пределах 10,21–278,4 МЕ/л (среднее значение β -ХГЧ – около 40 МЕ/л, при норме 0–5,0 МЕ/л, что соответствует сроку беременности 1–2 нед.). В последующем наблюдении прогрессирования беременности у этих 39% пациенток не выявлено (менструация – практически в срок, без особенностей). Мерой патогенетической профилактики эндометриоза и бесплодия, ассоциированного с ним, может являться использование гормональных контрацептивов с раннего репродуктивного возраста и в интергенеративных интервалах. Патогенетически обоснованным является использование КОК Силует, содержащего 2 мг диеногеста и 30 мкг этинилэстрадиола (ЕЕ).

Ключевые слова: эндометриоз, триггеры, профилактика, диеногест, этинилэстрадиол, Силует.

Triggers and Prevention of Endometriosis

A.L.Tikhomirov
A.I.Yevdokimov Moscow State University
of Medicine and Dentistry

Possible triggers of endometriosis and ways of prevention are considered. The level of β -HCG on the 25–27 day of the menstrual cycle in almost healthy non-pregnant women of reproductive age who are not protected from pregnancy and trying to get pregnant the last six months was estimated. In 39% of women aged 19 to 35 years (average age 27.5 ± 8.36 years), the level of β -HCG on the 25–27 day of the menstrual cycle was higher than normal and was in the range of 10.21–278.4 IU/l (the average value of β -HCG – about 40 IU/l, at a rate of 0–5.0 IU/l, which corresponds to the period of pregnancy 1–2 weeks). In the subsequent observation of the progression of pregnancy in these 39% of patients was not revealed (menstruation almost on time, without features). A measure of pathogenetic prevention of endometriosis and infertility associated with it may be the use of hormonal contraceptives from early reproductive age and in intergenerative intervals. Pathogenetically justified is the use of COC Siluet containing 2 mg of dienogest and 30 mcg of ethinyl estradiol.

Keywords: endometriosis, triggers, prevention, dienogest, ethinyl estradiol, Siluet.

Большое количество данных литературы посвящено проблеме развития эндометриоза, но, несмотря на результаты многочисленных исследований, до сих пор не существует общепринятого мнения в отношении этиологии и патогенеза этого распространенного заболевания и мер его профилактики. Ни одна из существующих гипотез возникновения эндометриоза и его специфической маточной формы – аденомиоза – пока не в состоянии объяснить все многообразие морфологических и клинических проявлений этого заболевания. С момента выделения его в отдельную нозологическую форму миновал почти век, но общепринятые патогенетические механизмы так и не были установлены.

Согласно современным представлениям, эндометриоз – это мультифакторное дисгормональное иммуннозависимое и генетически детерминированное хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся присутствием эктопического эндометрия с признаками клеточной активности и его разрастанием.

Эндометриоз, как правило, не удается выявить в течение длительного времени: от первых симптомов до постановки диагноза в среднем проходит 6–12 лет [1, 2]. Это заболевание многолико в своих проявлениях: тазовая боль, обильные болезненные менструальные кровотечения, дискомфорт при половом акте, мочеиспускании и дефекации, снижение фертильности – список клинических проявлений многогранен. Эта болезнь нередко скрывается под другими диагнозами, например, воспалительных заболеваний органов малого таза, поликистоза яичников, синдрома раздраженного кишечника. Она часто ведет к абсентизму, фрустрациям, ухудшению психоэмоционального состояния, ощущению постоянной усталости и снижению качества жизни в целом.

Каковы причины, традиционно рассматриваемые как «запускающие» развитие эндометриоза? В настоящее время к ним относят:

- генетическую предрасположенность;
- влияние факторов окружающей среды;
- фенотипические особенности пациенток;
- травматические воздействия.

Одним из первых масштабных исследований генетических факторов эндометриоза стало международное исследование ENDOGENE (2002 г.), показавшее определенную связь семейного анамнеза и предрасположенности к этому заболеванию [3]. С тех пор обнаружено множество генов, варианты которых коррелируют с развитием эндометриоза, и подобные находки происходят регулярно [4–12]. Однако четких механизмов перехода от измененного генотипа к характерным фенотипическим проявлениям пока установить не удалось, равно как и обеспечить разработку подходов к диагностике и прогнозированию.

Факторы окружающей среды могут влиять на экспрессию функции генов, участвуя в эпигенетической регуляции предрасположенности к эндометриозу. Подобные эффекты на организм присущи хлороорганическим соединениям, включая диоксины, пестициды метоксихлор- и дихлордифенилтрихлорэтан (последний более известен под аббревиатурой ДДТ), а также полихлорированные дифенилы с диоксиноподобными эффектами [13, 14].

Новые сведения о патогенезе эндометриоза получены в ходе анализа фенотипических особенностей

больных. Результаты обзора 11 исследований с участием взрослых и 5 детей показали наличие умеренной обратной корреляции между развитием заболевания и индексом массы тела (ИМТ) у первых и более сильной связи – у вторых [15]. Выявленная закономерность сохранялась при введении поправки на возраст, массу тела при рождении, возраст менархе, паритет и использование КОК. Еще одна работа продемонстрировала, что у пациенток с низким ИМТ ($<18,5 \text{ кг/м}^2$) наиболее высок риск глубокого инфильтративного эндометриоза [16].

Пока не ясно, как именно вышеперечисленные факторы риска ответственны за образование эндометриодных гетеротопий. Ученые не в состоянии однозначно оценить вклад генетической предрасположенности, влияния окружающей среды и нарушения регуляции локальных факторов в развитие болезни. Необходимость дальнейшего изучения этиологии и патогенеза заболевания подчеркивают итоги каждого Международного конгресса по эндометриозу, заседаний рабочих групп по приоритетным направлениям научных исследований [17, 18]. Если в поисках «единой теории эндометриоза» одна группа исследователей полностью отступила от высказанной в 1927 г. американским гинекологом Джоном Сэмпсоном (John A. Sampson) гипотезы ретроградной менструации [19], объяснив все гетеротопии дисрегуляцией в распределении по организму стволовых клеток [20], то представленная ниже концепция более «традиционна» – оригинально в ней объяснение патологических механизмов.

Единая теория

В 2009–2011 годах немецкий профессор Герхард Лейендекер (Gerhard Leyendecker) с коллегами опубликовали две научные работы, в которых была предложена единая концепция патогенеза как наружного эндометриоза, так и аденомиоза [21, 22]. Согласно новой теории сократительная активность матки, наряду с возможными фазами гиперперистальтики, может индуцировать микротравмы, которые в свою очередь способствуют локальной выработке эстрогенов и запускают механизм, называемый «повреждение и восстановление тканей» (англ. tissue injury and repair, TIAR). Авторы предполагают, что даже при нормальной сократительной активности микротравм избежать нельзя, что заставляет вспомнить известную дискуссию об эндометриозе на прошедшей еще в 1991 г. в нидерландском Маастрихте конференции Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE). Итог конференции подвел один из организаторов, профессор Йоханнес Эверс (Johannes L.H. Evers): «Эндометриоза не существует; у всех женщин есть эндометриоз» [23]. Действительно, давно известно, что фрагменты эндометрия в перитонеальной жидкости или экспланты на брюшине – частая находка при оперативных вмешательствах у пациенток без симптомов этого заболевания [24, 25].

Известно, что физиологический процесс повреждения тканей и воспаления с последующим заживлением включает локальную продукцию эстрогенов, но почему он создает угрозу эндометриоза именно в зоне соединения эндо- и миометрия?

Даже минимальные изменения механического напряжения, аналогичные таковым при сокращениях матки, ведут к индуцированной медиатором воспаления интерлейкином-1 активации фермента циклооксигеназы-2 и выработке простагландина E_2 (ПГЕ2) [26], то есть к обычным для повреждения тканей био-

химическим процессам. ПГЕ2 в свою очередь способствует синтезу стероидогенного острого регуляторного белка (steroidogenic acute regulatory protein, STAR); управляет транспортом холестерина в митохондрии в процессе синтеза стероидных гормонов и ферментов ароматазы и сульфатазы. Вышеперечисленные соединения способствуют синтезу эстрадиола, который оказывает свои пролиферативные и заживляющие эффекты, по-видимому, в первую очередь опосредованные их бета-рецепторами.

Успешное восстановление тканей сопряжено с прекращением локальной продукции эстрогенов и активации эстрогензависимых генов. Однако повторные растягивания и ультраструктурные повреждения миоцитов и фибробластов зоны соединения могут привести к отклонениям от нормальных циклических колебаний эстрадиола в субваскулярном слое миометрия, так называемом архиметрии. Эти местные аномалии уровней «женских» половых гормонов стимулируют сократительную активность и ведут к супрафизиологическому напряжению клеток.

Со временем активная выработка эстрогенов выводит перистальтическую активность матки из-под контроля яйчников. Все больше и больше поврежденных участков базального слоя эндометрия функционируют как «новоиспеченная» вырабатывающая эстрадиол-паракринная система, которая, вероятно, через продукцию окситоцина и рецептора к последнему обеспечивает постоянную гиперперистальтику и поддержку патологического процесса по механизму порочного круга [27–29]. Итог – циклическая аутоотравматизация матки, которая ведет к выходу участков базального слоя эндометрия в полость таза (наружный эндометриоз) или же к инфильтрации аналогичных клеток в миометрий (аденомиоз).

Профессору Лейендекеру и его коллегам представилась возможность проверить свою теорию на практике в рамках клинического исследования, включившего 143 пациентки с эндометриозом и дисменореей, у которых, по данным УЗИ, предполагалось наличие аденомиоза [30]. За УЗИ у них следовало магнитно-резонансное исследование, основной целью которого помимо визуализации очагов в толще мышц матки было измерение зоны соединения эндо- и миометрия. Итоги исследования подтвердили высокую частоту ассоциации аденомиоза с другими формами эндометриоза (80,6%) и наоборот (91,1%). На основании результатов измерения и установленной ранее ассоциации тяжелой первичной дисменореи с высоким внутриматочным давлением авторы предположили, что «сдавление архиметры неометрой» – дополнительный механизм аутоотравматизации матки наряду с перистальтикой.

Архиметра и неометра – не самые привычные для акушера-гинеколога термины. Они обозначают внутренний и наружный слои матки, которым присущи как различное эмбриональное происхождение, так и свои функциональные особенности. Впервые это разделение было введено в далеком 1898 г. двумя акушерами – Рихардом Вертом (Richard Werth) из германского Кили и нашим соотечественником Викторином Сергеевичем Груздевым, тогда работавшим в Санкт-Петербурге, а впоследствии – многолетним профессором кафедры акушерства и гинекологии Казанского университета [31]. Архиметра, источником которой служат мюллеровы протоки, включает эндометриальный эпителий, строму и субваскулярный слой миометрия. И если на ее долю выпадает поддержание пролиферации и дифференцировки эндометрия, а также обеспечение перистальтики

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

матки на протяжении всего менструального цикла, то неометра – наружная часть миометрия, имеющая немюллеровское происхождение – «силовая структура», которая в первую очередь обеспечивает изгнание плода во время родов. В данной ситуации немецкие исследователи предположили, что последняя участвует в создании условий для механического перенапряжения и хронической аутоотравматизации зоны соединения в небеременной матке.

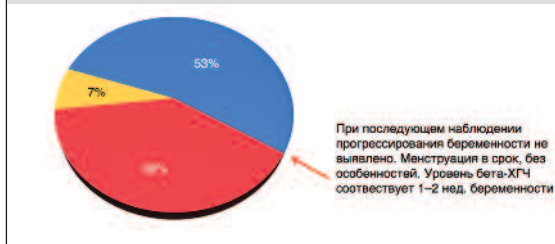
Повторные роды, кесарево сечение, хирургические вмешательства на матке в анамнезе – все эти состояния, как известно, могут быть ассоциированы с развитием аденомиоза [32], и, в том числе, теория TIAR может объяснить, почему. Конечно, очевидные медико-социальные причины не позволяют сводить вышеперечисленные факторы риска «к нулю», но у медиков есть резерв, использовать который можно лишь в сочетании с усилиями всего общества. Это – борьба с прерыванием беременности, как самопроизвольным, так и индуцированным. Предупреждение привычного невынашивания – сама по себе огромная тема, поэтому здесь внимание будет уделено в первую очередь второму фактору. Конечно, в обеих ситуациях пациентка могла столкнуться с одинаковыми ятрогенными травмами матки, включая обусловленные кюретажем. Согласно «травматической модели» эндометриоза, все эти женщины – их число в России каждый год увеличивается на сотни тысяч – входят в группу повышенного риска эндометриоза. При этом известен подход к сокращению этой когорты – снижение частоты наступления нежеланной беременности за счет применения комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Тем не менее, с позиции TIAR назначение КОК можно рассматривать как профилактическое средство, способное приостановить развитие эндометриоза. Конечно, предотвращение нежеланных беременностей исключает проведение аборт и связанную с ними ятрогенную травматизацию слоев стенки матки. Действительно, если механизм действия КОК основан на подавлении овуляции и стабилизации уровня эстрогенов в крови, это может оказать положительное влияние и на локальную гормональную регуляцию в клетках зоны соединения. Кроме этого, японские исследователи установили, что применение КОК ассоциировано со снижением перистальтической активности матки – от 2,3 в минуту в овуляторном цикле до 1,0 в минуту в середине цикла с гормональной контрацепцией [35]. Этот эффект, вероятно, имеет дополнительное контрацептивное значение, но он также может затруднить порочный круг аутоотравматизации при TIAR и уменьшить заброс базальных клеток эндометрия в полость малого таза. В качестве возможного профилактического средства разумно использовать средства, содержащие 0,03 мг этинилэстрадиола и 2 мг диеногеста (например, «Силует»). Диеногест – производное 19-нортестостерона, которое противодействует стимулирующему действию эстрадиола в отношении пролиферации эутопического и эктопического эндометрия. Так, японские исследователи показали на материале сфероидных культур клеток стромы пациенток с эндометриозом, что это соединение снижает экспрессию ароматазы и еще одного фермента эстрогенного обмена, 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы 1, подавляя аномальную продукцию эстрогенов [36]. Этому препарату также присуща противовоспалительная активность в очагах эндометриоза [37]. Возможно также, что назначение КОК, в том числе после самопроизвольных потерь, снизит вероятность заболевания за счет снижения активности механизма TIAR.

Данные о том, что значительное количество беременностей остаются незамеченными и прекращаются до или вместе с менструально-подобным кровотечением в сроки ожидаемых менструаций, не являются новыми, однако связать это с возможным патогенезом эндометриоза никто не пытался.

Может ли быть эндометриоз также и следствием повторяющихся беременностей, которые нарушаются и прерываются еще до того, как их удастся диагностировать (беременность «мизерного срока»), однако которые запускают каскад активации эндометрия? К настоящему времени известно, что 40% всех наступивших беременностей заканчиваются гибелью оплодотворенной яйцеклетки или бластоцисты в первые 1–3 нед. – еще до того, как беременность диагностирована [38–40]. Предполагают, что 50% всех неудач связано с генетическими нарушениями (генные и/или хромосомные aberrации). В 90% причиной нарушения развития беременности и формирования эмбриона и плода могут быть эпигенетические нарушения, например, изменения в системе иммунорегуляции беременности [40–42]. Начиная с 4-8-клеточной стадии деления и до предимплантационного периода все ткани будущего эмбриона несут аллоантигены, которые могут привести к иммунному отторжению. Может ли нарушение иммунорегуляции в гистогенезе беременности оказаться ключевым звеном в формировании эндометриоза? Так, например, цитокины в большинстве своем являются факторами роста, – антитела могут оказывать влияние на рост и дифференцировку клеток при формировании беременности. Нарушение продукции антител с доказанным влиянием на ход гестационного процесса в значительной степени может зависеть от наличия хронических латентных оппортунистических инфекций. Наличие условно-патогенных микроорганизмов может стать причиной как патологической иммунорегуляции, так и патологической иммуносупрессии.

Наступление и нормальное прогрессирование беременности – большая удача. Это сочетание огромного количества благоприятных условий. Должна произойти овуляция. Яйцеклетка должна быть способна к оплодотворению в течение 24–48 ч, после чего она погибает. В этот период в ампуле маточной трубы происходит оплодотворение, при этом рассматривается возможность «селективного оплодотворения», при котором отбирается сперматозоид с выраженными различиями аллелей генов ГКГС. Должны адекватно запуститься процессы слияния генетического материала и пройти первое деление зиготы. Во время деления клеток бластоцисты 4–8–16 начинается секреция бета-ХГЧ, и в любой момент могут произойти нарушения, приводящие к гибели бластоцисты. Нарушение процессов дифференцировки унипотентных клеток может приводить к остановке развития на стадии 8 бластомеров. От бластоцисты начинает отделяться группа клеток – синцитиотрофобласт, который станет своеобразным «якорем» для адгезии к эндометрию. Эндометрий должен быть подготовлен к имплантации, синцитиотрофобласт и эндометрий вырабатывают коннектины для успешной интеграции. Наполовину чужеродный генетический материал может вызвать иммунологическую атаку материнского организма. Далее бластоциста погружается в стенку матки. В этот момент, согласно общепринятому представлению, происходят тончайшие процессы дифференцировки 3 зародышевых листков. Любое нарушение в этот момент приведет к ее гибели, и последующая менструально-подобная реакция может восприниматься женщиной как обычная, ничем не отлича-

Рис. 1. Процент «несостоявшихся беременностей».



шаяся от всех прочих, менструация, которая даже по времени может соответствовать ожидаемой.

Концепция о том, что, в основе эндометриоза может лежать и нарушение развития беременности «мизерного» срока во многом может объяснять, почему «пролиферат» вокруг закончившей существования, инвагинированной в стенку матки blastocysts с эндометрием продолжает инвазивный рост и способствует развитию аденомиоза. Возможно, потому что имеет место нарушение соотношения процессов апоптоза и пролиферации инвагинированного в стенку матки «забеременевшего было» эндометрия, иммунологические нарушения, а также клетки эндометрия уже активированы и обладают свойствами прогрессивного роста, инвазивностью, пролиферативной активностью за счет присутствующих факторов роста. Такой эндометрий обладает иными свойствами, нежели обычный «небеременный» эндометрий. Таким образом, после нарушения беременности «мизерного» срока вместе с менструально-подобным кровотечением в сроки предполагаемой менструации может происходить заброс менструальной крови с элементами «жизнеспособного» эндометрия в брюшную полость и/или инвазия активированного началом беременности эндометрия в стенку матки (согласно гормональной концепции эндометриоза – высокий уровень прогестерона в первые дни менструации – фактор, способствующий выживанию жизнеспособных клеток эксплантного эндометрия). С этой же точки зрения интересны последние исследования с блокаторм рецепторов прогестерона – мифепристоном в лечении эндометриоза [43].

Данные предположения позволили нам сформулировать концепцию, согласно которой одним из патогенетических путей развития эндометриоза может являться нарушенная беременность «мизерного» срока (до ожидаемой очередной менструации), при которой активированный и «жизнеспособный» эндометрий, обладающий повышенным средством к материнским тканям, в ходе нарушенной беременности вызывает развитие аденомиоза (инвагинацию эндометрия вследствие имплантации) и попадает в брюшную полость с последующим менструальноподобным кровотечением нарушенной беременности «мизерного срока». Оно клинически неразлично с обычным менструальным кровотечением. По нашим наблюдениям, менструально-подобное кровотечение, следующее за прекращением «мизерной» = «несостоявшейся» = «биохимической» беременности почти никак не отличается от обычной менструации. Далее этот «активированный» эндометрий может преобразовываться в эндометриозидные гетеротопии или очаги аденомиоза, чему, например, помимо нарушения локального иммунного ответа, способствует фактор midkine, выявленный Y.Osuga (2008) в фолликулярной и перитонеальной жидкости (фактор, способствующий повышению митотической активности, неоангиогенезу и хемотаксису клеток эндометрия за счет повышения гена IL-8, встраиваемого в строуму эндометрия во время отторжения

эндометрия с повышением сократительной активности последнего, повышением чувствительности к тромбину и соответствующей инвазии клеток эндометрия). Midkine играет роль в развитии беременности, и в норме образуется при ее подготовке. Этот фактор способствует клеточной пролиферации и миграции, ангиогенезу, фибринолизу. Повышение его концентрации в перитонеальной жидкости и эндометриозидных гетеротопиях отмечено у женщин с эндометриозом. В последних исследованиях отмечено, что именно midkine может способствовать адгезии клеток эндометрия к брюшине. Midkine, образуемый в фолликулярной жидкости после овуляции, может попадать в перитонеальную жидкость. Концентрация его в фолликулярной жидкости в 200 раз выше, чем в перитонеальной жидкости. Это объясняет его повышенное содержание в перитонеальной жидкости в лютеиновую фазу [44]. Не логично ли, что midkine, обнаруживаемый в фолликулярной жидкости, попадает с ней в брюшную полость, и далее по маточным трубам, за счет их антиперистальтической активности, в полость матки во время миграции blastocysts для nidации во время «окна имплантации», потому что именно он со стороны яйцеклетки может способствовать адгезии и инвагинации на ранней стадии формирования беременности, срабатывая подобно интегринам (молекулам адгезии) со стороны эндометрия. Если происходит прерывание беременности «мизерного срока», то midkine, выделяемый ежемесячно при овуляции, способствует развитию и автономному существованию очагов эндометриоза в брюшной полости или аденомиоза.

С учетом вышеперечисленных данных, для обоснования данной концепции одного из вариантов возможного патогенеза эндометриоза было решено оценить уровень β -ХГЧ на 25–27 день менструального цикла у практически здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста, не предохраняющихся от беременности и пытающихся забеременеть последние полгода.

Известно, что самым точным методом диагностики беременности является определение β -ХГЧ. Продукция ХГЧ регистрируется с момента имплантации сцинтиотрофобласта и появляется в крови уже на 6–8-е сутки после оплодотворения. Есть сведения о том, что β -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 [61].

Нами были оценены показатели уровня β -ХГЧ в крови на 25–27 день менструального цикла у 100 практически здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста (от 16 до 40 лет; средний возраст $25 \pm 9,36$ лет), не предохраняющихся от беременности и планирующих ее. У всех обследованных был тщательно собран анамнез; проведен общий и гинекологический осмотр, общеклиническое обследование, ТВУЗИ, гормональный профиль крови. Все обследованные женщины не использовали контрацепцию в течение, по крайней мере, последнего полугодия и были готовы к беременности. В анамнезе не отмечалось инвазивных вмешательств в полость матки. Менструальный цикл регулярный, в среднем $13 \pm 1,33$ лет по 4–5 дней через 28–30 дней.

В результате исследования у 54% женщин в возрасте от 16 до 40 лет определение β -ХГЧ на 25–27 день менструального цикла оказалось отрицательным. У 39% женщин в возрасте от 19 до 35 лет (средний возраст

Показатели уровня хорионического гонадотропина на 25–27 день менструального цикла			
Число женщин в группе исследования (100 пациенток)	Возраст, лет	Уровень β -ХГЧ на 25–27-й день менструального цикла, МЕ/л (норма 0–5,0 МЕ/л)	Последующее наблюдение
54%	16–40	0	Отрицательно Беременности нет
39%	19–35 (27,5 $\pm$ 8,36)	10,21–278,4 (среднее значение 40 МЕ/л) Уровень β -ХГЧ соответствует 1–2 нед. беременности	При последующем наблюдении прогрессирования беременности не выявлено. Менструация в срок, без особенностей
7%	24–40	387,6–907,0 Уровень β -ХГЧ соответствует 2–3 нед. беременности	При последующем наблюдении диагностирована прогрессирующая беременность

27,5 $\pm$ 8,36 лет), уровень β -ХГЧ на 25–27 день менструального цикла был выше нормы и находился в пределах 10,21–278,4 МЕ/л (среднее значение β -ХГЧ – около 40 МЕ/л, при норме 0–5,0 МЕ/л, что соответствует сроку беременности 1–2 нед. (см. рисунок).

В последующем наблюдении прогрессирования беременности у этих 39% пациенток не выявлено (менструация в срок, без особенностей). У 7% женщин на 25–27 день менструального цикла ХГ был 387,6–3907,0. При последующем наблюдении выявлена прогрессирующая беременность (см. таблицу).

В данном исследовании мы выдвинули гипотезу возможного патогенеза эндометриоза, согласно которой нарушение беременности «мизерного» срока (еще до того, как ее удастся диагностировать) может способствовать развитию эндометриоза (как наружного генитального так и аденомиоза). Это позволяет расценивать эндометриоз и как возможную болезнь женщин репродуктивного возраста с сохраненной менструальной функцией и овуляторным менструальным циклом, не использующих гормональные противозачаточные препараты (как самой надежной контрацепции), с несостоявшимися и не замеченными беременностями «мизерного» срока в анамнезе, которые проходят без какой-либо манифестации, и об этом не знают ни женщина, ни врач. Действительно, пациентки с эндометриозом часто бывают бесплодны. Однако не зря в последнее время в данных литературы и на международных конгрессах по эндометриозу используется термин: «бесплодие, ассоциированное с эндометриозом». То есть подчеркивается, что вопрос первенства эндометриоза или бесплодия остается открытым. Возможно и бесплодие по типу неразвивающихся – «не состоявшихся» беременностей «мизерного срока» – одно из существенных звеньев в патогенезе эндометриоза и особенно аденомиоза, где только трубный рефлюкс не отвечает на все вопросы. При этом причины прерывания беременности и механизмы агрессивного внедрения активированных (жизнеспособных) клеток эндометрия требуют дальнейшего изучения.

И с этой точки зрения мерой патогенетической профилактики эндометриоза и бесплодия, ассоциированного с ним, может являться использование гормональных контрацептивов с раннего репродуктивного возраста и в интергенеративных интервалах. Патогенетически обоснованным является использование КОК Силует, содержащего 2 мг диеногеста и 30 мкг этинилэстрадиола (ЕЕ). Если в отношении диеногеста известны его свойства по отношению к эндометриальным эксплантам (снижается уровень Е2 в крови, подавляется пролиферация в эндометрии, ингибируется секреция в клетках стромы эндометрия, на лабораторных животных продемонстрирована эффективность диеногеста в ингибировании медиаторов воспаления и неоангиогенеза), то относительно 30 мкг ЕЕ у ряда врачей может возникнуть настороженность, ведь эндометриоз – эстрадиол-зависимое заболевание. В этом отношении необходимо

подчеркнуть, что этинильная группа предотвращает метаболизм ЕЕ в организме женщины в эстрадиол (Е2) и в эстрон (Е1) [46]. Кроме этого ЕЕ подавляет фолликулогенез, внегонадный синтез Е2 в эндометриальных эксплантах, супрессирует Е2 α -рецепторы, активирует ПРВ-рецепторы. По данным Университета Каназавы и Научно-исследовательского института национального онкологического центра, Токио (Япония) для максимального эффекта прогестина на эндометриальные экспланты необходимо одновременное конкурентное действие ЕЕ, содержащегося в оральных контрацептивах. Иммуногистохимические исследования японских специалистов продемонстрировали, что прогестин-чувствительные клетки эндометриальных эксплантов, экспрессирующие ПРВ (прогестероновые рецепторы В), активируются к реагированию после стимуляции ЕЕ [47]. Важна также возможность длительного применения КОК Силует в профилактике эндометриоза – вплоть до планируемой беременности или менопаузы при отсутствии депрессии, споттинга и аменореи.

Заключение

Эндометриоз называют «вечным вызовом» для гинекологов и не только вследствие трудностей его ведения [38]. Диагностика и изучение хода заболевания сопряжены с не меньшими проблемами. Окончательного ответа в отношении природы образования эндометриальных гетеротопий также нет. На современном этапе борьба с развитием эндометриоза носит эмпирический характер и направлена на исключение его наиболее вероятных причин и факторов риска. Безусловно, применение КОК – один из основных подходов к профилактике нежеланных беременностей и индуцированных аборт, ежемесячных циклических изменений в яичниках и матке, а стало быть – и к предупреждению этого многоликого заболевания.

Литература

1. Nnoaham K.E., Hummelshoj L., Webster P. et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil. Steril.* 2011; 96 (2): 366–373.e8. [PMID: 21718982]
2. Шестакова И.Г., Ипастова И.Д. Эндометриоз: новый консенсус – новые решения. *SP 2014.* / Shestakova I.G., Ipastova I.D. Endometrioz: novyj konsensus – novye resheniya. *SP 2014.* [in Russian]
3. Treloar S., Hadfield R., Montgomery G. et al. The International Endogene Study: a collection of families for genetic research in endometriosis. *Fertil. Steril.* 2002; 78 (4): 679–85. [PMID: 12372440]
4. Dun E.C., Taylor R.N., Wieser F. Advances in the genetics of endometriosis. *Genome Med.* 2010; 2 (10): 75. [PMID: 20959029]
5. Trabert B., Schwartz S.M., Peters U. et al. Genetic variation in the sex hormone metabolic pathway and endometriosis risk: an evaluation of candidate genes. *Fertil. Steril.* 2011; 96 (6): 1401–1406.e3. [PMID: 21958689]
6. Baranov V.S., Ivaschenko T.E., Liehr T., Yarmolinskaya M.I. Systems genetics view of endometriosis: a common complex disorder. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2015; 185: 59–65. [PMID: 25528731]

7. Borghese B., Zondervan K.T., Abrao M.S. et al. Recent insights on the genetics and epigenetics of endometriosis. *Clin. Genet.* 2017; 91 (2): 254–264. [PMID: 27753067] [PMID: 30798642]
8. Liu F., Lv X., Yu H. et al. In search of key genes associated with endometriosis using bioinformatics approach. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015; 194: 119–24. [PMID: 26366788]
9. Baranov V., Malysheva O., Yarmolinskaya M. Pathogenomics of Endometriosis Development. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (7). pii: E1852. [PMID: 29937493]
10. Bouaziz J., Mashiach R., Cohen S. et al. How Artificial Intelligence Can Improve Our Understanding of the Genes Associated with Endometriosis: Natural Language Processing of the PubMed Database. *Biomed Res Int.* 2018; 2018: 6217812. [PMID: 29750165]
11. Zhang Z., Ruan L., Lu M., Yao X. Analysis of key candidate genes and pathways of endometriosis pathophysiology by a genomics-bioinformatics approach. *Gynecol Endocrinol.* 2019; 1–6. [Epub ahead of print]
12. Artymuk N., Zotova O., Gulyaeva L. Adenomyosis: genetics of estrogen metabolism. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2019. pii: /j/hmbci.ahead-of-print/hmbci-2018-0069/hmbci-2018-0069.xml. [Epub ahead of print] [PMID: 30878995]
13. Crain D.A., Janssen S.J., Edwards T.M. et al. Female reproductive disorders: the roles of endocrine-disrupting compounds and developmental timing. *Fertil. Steril.* 2008; 90 (4): 911–40. [PMID: 18929049]
14. Scsukova S., Rollerova E., Bujnakova Mlynarcikova A. Impact of endocrine disrupting chemicals on onset and development of female reproductive disorders and hormone-related cancer. *Reprod. Biol.* 2016; 16 (4): 243–254. [PMID: 27692877]
15. ViganШ P., Somigliana E., Panina P. et al. Principles of phenomics in endometriosis. *Hum Reprod Update.* 2012; 18 (3): 248–59. [PMID: 22371314]
16. Lafay Pillet M.C., Schneider A., Borghese B. et al. Deep infiltrating endometriosis is associated with markedly lower body mass index: a 476 case-control study. *Hum. Reprod.* 2012; 27 (1): 265–72. [PMID: 22025227]
17. Rogers P.A., D'Hooghe T.M., Fazleabas A. et al. Defining future directions for endometriosis research: workshop report from the 2011 World Congress of Endometriosis In Montpellier, France. *Reprod. Sci.* 2013; 20 (5): 483–99. [PMID: 23427182]
18. Rogers P.A., Adamson G.D., Al-Jefout M. et al. Research Priorities for Endometriosis. *Reprod Sci.* 2017; 24 (2): 202–226. [PMID: 27368878]
19. Sampson J.A. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *Am J Pathol.* 1927; 3 (2): 93–110. [PMID: 19969738]
20. Laganà A.S., Vitale S.G., Salmeri F.M. et al. Unus pro omnibus, omnes pro uno: A novel, evidence-based, unifying theory for the pathogenesis of endometriosis. *Med Hypotheses.* 2017; 103: 10–20. [PMID: 28571791]
21. Leyendecker G., Wildt L., Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Arch. Gynecol Obstet.* 2009; 280 (4): 529–38. [PMID: 19644696]
22. Leyendecker G., Wildt L. A new concept of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair (TIAR). *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2011; 5 (2): 125–42. [PMID: 25961248]
23. Evers J.L. Endometriosis does not exist; all women have endometriosis. *Hum. Reprod.* 1994; 9 (12): 2206–9. [PMID: 7714129]
24. Koninckx P.R., Ide P., Vandenbroucke W., Brosens I.A. New aspects of the pathophysiology of endometriosis and associated infertility. *J. Reprod. Med.* 1980; 24 (6): 257–60. [PMID: 7420327]
25. van der Linden P.J., de Goeij A.F., Dunselman G.A. et al. Expression of integrins and E-cadherin in cells from menstrual effluent, endometrium, peritoneal fluid, peritoneum, and endometriosis. *Fertil Steril.* 1994; 61 (1): 85–90. [PMID: 8293849]
26. Yang G., Im H.J., Wang J.H. Repetitive mechanical stretching modulates IL-1beta induced COX-2, MMP-1 expression, and PGE2 production in human patellar tendon fibroblasts. *Gene.* 2005; 363: 166–72. [PMID: 16226404]
27. Shaked S., Jaffa A.J., Grisaru D., Elad D. Uterine peristalsis-induced stresses within the uterine wall may sprout adenomyosis. *Biomech Model Mechanobiol.* 2015; 14 (3): 437–44. [PMID: 25217062]
28. Vannuccini S., Tosti C., Carmona F. et al. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. *Reprod Biomed Online.* 2017; 35 (5): 592–601. [PMID: 28693952]
29. Konings G., Brentjens L., Delvoux B. et al. Intracrine Regulation of Estrogen and Other Sex Steroid Levels in Endometrium and Non-gynecological Tissues; Pathology, Physiology, and Drug Discovery. *Front. Pharmacol.* 2018; 9: 940. [PMID: 30283331]
30. Leyendecker G., Bilgicyildirim A., Inacker M. et al. Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. An MRI study. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015; 291 (4): 917–32. [PMID: 25241270]
31. Werth R., Grusdew W. Untersuchungen über die Entwicklung und Morphologie der menschlichen Uterusmuskulatur. *Archiv für Gynäkologie.* 1898; 55 (2): 325–409.
32. Garcia-Solares J., Donnez J., Donnez O., Dolmans M.M. Pathogenesis of uterine adenomyosis: invagination or metaplasia? *Fertil Steril.* 2018; 109 (3): 371–379. [PMID: 29566849]
33. Johnson N.P., Hummelshoj L.; World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod.* 2013; 28 (6): 1552–68. [PMID: 23528916]
34. Brown J., Crawford T. J., Datta S. et al. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. Iss. 5. P. CD001019. [PMID: 29786828]
35. Kido A., Togashi K. Uterine anatomy and function on cine magnetic resonance imaging. *Reprod. Med. Biol.* 2016; 15 (4): 191–199. [PMID: 29259437]
36. Mori T., Ito F., Matsushima H. et al. Dienogest reduces HSD17β, expression and activity in endometriosis. *J Endocrinol.* 2015 May; 225 (2): 69–76. [PMID: 25767055]
37. Grandi G., Mueller M., Bersinger N.A. et al. Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review. *Inflamm Res.* 2016; 65 (3): 183–92. [PMID: 26650031]
38. Radhupathy R. Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunol. Today,* 1997; 18: 10: 487–451.
39. Полетаев А.Б., Алиева Ф., Мальцева Л.И. Иммунопатология беременности и здоровье ребенка. РМЖ Мать и дитя. Акушерство и гинекология. – 2010. – Т. 18. – № 4. – С. 162–167. / Poletaev A.B., Alieva F., Mal'tseva L.I. Immunopatologiya beremennosti i zdorov'e rebenka. RMZH Mat' i ditya. Akusherstvo i ginekologiya. 2010; 18: 4: 162–167. [in Russian]
40. Балахонов А.В. Ошибки развития. СПб.-б.: ЭЛБИ-СПб, 2001. / Balakhonov A.V. Oshibki razvitiya. SP.-b.: ELBI-SPb, 2001. [in Russian]
41. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. М.: Изд-во РАМН, 2003. / Sukhikh G.T., Van'ko L.V. Immunologiya beremennosti. M.: Izd-vo RAMN, 2003. [in Russian]
42. Базанов Г.А., Коненков В.И., Михайленко А.А., Покровский В.И. Руководство по клинической иммунологии и аллергологии, иммуногенетике, иммунофармакологии. Изд-во Триада, 2005. – 1072 с. / Bazanov G.A., Konenkov V.I., Mikhajlenko A.A., Pokrovskij V.I. Rukovodstvo po klinicheskoy immunologii i allergologii, immunogenetike, immunofarmakologii. Izd-vo Triada, 2005; 1072. [in Russian]
43. Carbonell J.L., Perera O., Riverón A.M., González J., Tomasi G. Treatment of endometriosis using 5 mg or 25 mg daily dosage of mifepristone over 6 months. Double-blind random clinical trial. *Prog Obstet Gynecol.* 2012; 55: 51–59.
44. Osuga Y. Novel therapeutic strategies for endometriosis: a pathophysiological perspective. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2008; 66 (Suppl 1): 3–9.
45. Popova V.S., Davidov A.L. Variations levels of chorionic gonadotropin in serum of the blood at patient with ectopic pregnancy. *Materials of V International Congress on Reproductive Medicine.* 2011; 187.
46. Mueck AO, Sitruk-Ware R. Steroids. 2011; 76 (6): 531–539.
47. Bono Y., Kyo S., Kiyono T., Mizumoto Y., Nakamura M., Maida Y., Takakura M., Fujiwara H. Concurrent estrogen action was essential for maximal progestin effect in oral contraceptives. *Fertility and Sterility.* 2014; 101: 5.
48. Moen M.H. Endometriosis, an everlasting challenge. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2017; 96 (6): 783–786. [PMID: 28386985]

Сведения об авторе:

Тихомиров Александр Леонидович – д.м.н., профессор, кафедра акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, Москва