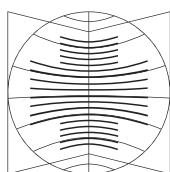
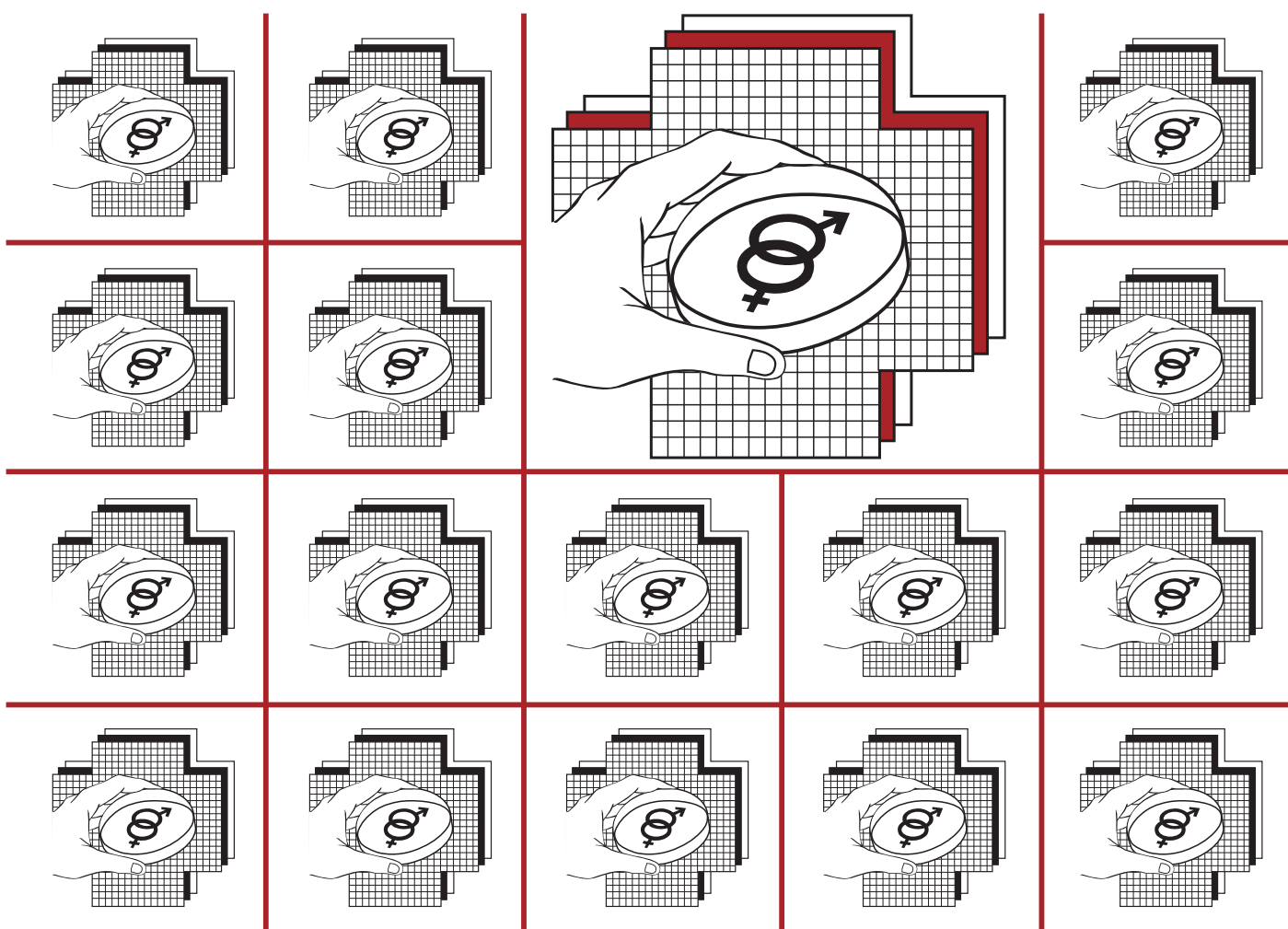


Бесплодие
Контрацепция
ЗГТ

ПРОБЛЕМЫ РЕПРОДУКЦИИ

Том 17

1/2011



Эндометриоз

Во всем мире эндометриозом страдают примерно 86 млн женщин, число которых постоянно растет, поэтому это заболевание относят к разряду современных эпидемий. Эндометриоз поражает женщин независимо от расовой принадлежности, социально-экономического статуса и возраста — от подростков 10—11 лет до женщин в возрасте 60—70 лет. Важно подчеркнуть, что заболевание выявляется у каждой из 10 женщин репродуктивного возраста, когда они заканчивают образование, делают карьеру, строят партнерские отношения или создают семью. Годы изнуряющей боли, бесплодия, sporadической и иногда полной потери трудоспособности препятствуют раскрытию потенциала и полной реализации возможностей этих женщин в социальной сфере, обществе и в семье.

Эндометриоз — гормонально-зависимое, хроническое заболевание, сложный патогенез которого остается до конца не раскрытым. На сегодняшний день ясно — то, что мы называем «эндометриозом», является только верхушкой айсберга для широкого диапазона проблем со здоровьем, в основе которых лежит гормональная и иммунная дисрегуляция. Общеизвестны традиционные симптомы эндометриоза — дисменорея, хроническая тазовая боль, диспареуния, бесплодие, однако в последние годы обнаружены достаточно высокие показатели аллергических и аутоиммунных заболеваний у этих пациенток, определенную обеспокоенность вызывает возможность злокачественной трансформации при определенных формах эндометриоза. Эндометриоз — трудно поддающееся диагностике заболевание, особенно на ранних этапах, чаще диагноз устанавливается, когда пациентка обращается к врачу по поводу бесплодия. Эндометриоз называют «упущенным» заболеванием, поскольку проходит 7—8 лет в среднем от момента появления первых симптомов заболевания до правильной постановки диагноза.

Поскольку на данный момент пока не проведено крупномасштабного рандомизированного контролируемого исследования для выработки четких общемировых руководящих принципов ведения пациенток с эндометриозом, клиницистам чаще приходится полагаться на свой практический опыт и клинические рекомендации ведущих мировых обществ по репродукции человека, обществ акушеров и гинекологов и обществ по эндометриозу. Трудности с лечением этого заболевания связаны со многими факторами: не изученная до конца этиология, широкое разнообразие клинических проявлений, отсутствие неинвазивных диагностических маркеров, резко негативное влияние на качество жизни и жизненную продуктивность пациенток, а также ограниченный круг, предложенный на данный момент, методов лечения. Выбор того или иного метода лечения зависит от многих составляющих: возраст и статус фертильности, характер симптомов и их тяжесть, переносимость предыдущего лечения, приоритеты самой пациентки, риск побочных эффектов, стоимость и предполагаемая длительность терапии. В каждом конкретном случае возможной целью терапии могут быть улучшение естественной фертильности, повышение шансов для успешного применения ВРТ или купирование болевого синдрома. Помимо хирургического предложено множество методов медикаментозного лечения, направленных на подавление трофических процессов в эндометриоидных очагах, купирование симптомов заболевания, особенно, болевого синдрома и улучшение качества жизни пациенток. Хотя хирургическое лечение нередко относят к первой линии терапии, в последнее время вследствие высокого процента частоты рецидивов заболевания (до 40—60) медикаментозная терапия рассматривается в качестве альтернативы хирургическому лечению при определенных формах и стадиях заболевания и является особенно значимой для профилактики рецидивов тазовой боли, поскольку может использоваться в течение длительного времени.

В 1921 г. в мировой литературе было опубликовано только 20 статей, посвященных проблемам эндометриоза. К настоящему времени ежегодно публикуются сотни работ по различным аспектам этого заболевания. Создано и активно работает Всемирное общество по эндометриозу (Endometriosis.org) выпускается *Journal of Endometriosis*, расширяется деятельность специального фонда, финансирующего научно-исследовательские работы в области эндометриоза (World Endometriosis Research Foundation). Важно подчеркнуть, что наряду с обширной научно-исследовательской работой за прошедшие годы систематически и глубоко изучались все аспекты здоровья и бесценный опыт пациенток с эндометриозом, были выслушаны истории сотен тысяч женщин и опубликовано множество клинических случаев в ведущих медицинских журналах и на специальных сайтах для пациенток. Именно благодаря совместным усилиям был достигнут определенный прорыв в области понимания сути этого заболевания и выстроены цели и задачи на ближайшую перспективу. Наконец-то появилась реальная возможность изменить жизнь миллионов женщин, их семей, снизить экономическое и социальное бремя этого заболевания на современное общество.

Эндометриоз относится к числу тех заболеваний, которые невозможно вылечить, но можно успешно лечить. Заканчивается период дезинформации, мифов, табу, недостаточного диагностирования и проблематичного лечения с переменным успехом, обусловленного хроническим рецидивирующим течением этого загадочного заболевания.

На этом пути донесение необходимой информации до женщин через СМИ, расширение знаний врачей, ранняя диагностика являются жизненно важными. В связи с этим редакция журнала «Проблемы репродукции» решила посвятить серию статей различным аспектам эндометриоза.



Современный взгляд на отдельные аспекты патогенеза эндометриоза (обзор литературы)

Д.м.н., проф. Л.А. МАРЧЕНКО¹, к.м.н. Л.М. ИЛЬИНА²

¹Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздравсоцразвития (дир. — акад. РАМН Г.Т. Сухих);
²Ассоциация гинекологов-эндокринологов, Москва

В обзоре представлены современные взгляды на основные звенья патогенеза эндометриоза. Наибольшее внимание уделяется взглядам на эндометриоз как на хроническое воспаление и аутоиммунное заболевание.

Ключевые слова: эндометриоз, половые стероиды, иммунологические нарушения, эпигенетические нарушения.

Эндометриоз относится к числу достаточно распространенных заболеваний, частота его составляет среди женщин репродуктивного возраста 7—15%, в случае бесплодия — 25—40%, а при хронических тазовых болях — 40—70% [1—3]. В структуре гинекологической заболеваемости эндометриоз прочно удерживает 3-е место после воспалительных заболеваний и миомы матки, приводя к значительным нарушениям репродуктивной функции, стойкому болевому синдрому и бесплодию [4]. Поскольку в 10—15% случаев при тяжелых формах заболевания могут поражаться смежные органы малого таза (кишечник, мочевой пузырь и др.), эта проблема представляет интерес не только для гинекологов, но и достаточно актуальна для хирургов, урологов и других специалистов. В последние годы число диагностированных случаев заболевания демонстрирует экспоненциальный рост, и эндометриоз приобретает все большее социальное значение, переставая быть только медицинской проблемой.

Эндометриоз — доброкачественное разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобное эндометрию. Располагающийся вне полости матки эндометриозный очаг характеризуется гистологически нормальными эпителием, железами и стромой, содержит те же рецепторы к стероидным гормонам и может «отвечать» на гормональные изменения, обусловленные циклическими колебаниями активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Однако эндометриозные ге-

теротопии только подобны ткани эндометрия здоровых женщин, так как характерные для них молекулярно-генетические дефекты способствуют инфильтративному росту с проникновением в окружающие ткани и их последующей деструкцией, а отсутствие вокруг очага соединительнотканной капсулы и тенденции к метастазированию сближают это заболевание с опухолевым процессом.

Существуют три морфоклинические формы заболевания: эндометриозные импланты на поверхности брюшины малого таза и яичников (перитонеальный эндометриоз), кисты яичников, выстланные слизистой эндометрия (эндометриомы), и солидные образования сложной структуры, включающие наряду с эндометриозной тканью жировую и мышечно-фиброзную ткани (ректовагинальные эндометриозные узлы) [5, 6]. Общими гистопатологическими характеристиками этих образований является присутствие эндометриальных стромальных и эпителиальных клеток, персистирующие геморрагии внутри очага и признаки воспаления; они могут возникать по отдельности или в комбинации, что коррелирует с повышением риска бесплодия или хронической тазовой боли.

Впервые клинический случай эндометриоза был описан Рокитанским почти 150 лет назад, однако несмотря на интенсивное изучение, этиология этого загадочного заболевания все еще окончательно не-

²e-mail: bseiljina@mail.ru

ясна. В настоящее время все большее число исследователей относят его к разряду хронических системных воспалительных заболеваний. Без сомнения, этиопатогенез эндометриоза носит мультифакторный характер, включая генетические, эндокринные, иммунные факторы, с большей вероятностью проявляющиеся в неблагоприятных экологических условиях. Наиболее распространенной теорией патогенеза эндометриоза является представление J. Sampson [7] об имплантации жизнеспособных клеток эндометрия в области малого таза при ретроградной менструации. Однако менструации характерны для всех женщин, а заболевание развивается только в 7—15% случаев. Существуют два возможных механизма, способствующих успешной имплантации и выживанию эндометриоидных имплантов в особых условиях: *молекулярно-генетические дефекты* самой ткани эндометрия и/или *иммунологические нарушения*, выражающиеся в неспособности содержащихся в перитонеальной жидкости и обладающих цитотоксическими свойствами иммунокомпетентных клеток элиминировать клетки эндометрия, попавшие на брюшину [4, 8, 9].

У здоровых женщин клетки эндометрия не должны вызывать в эктопически расположенных очагах вследствие их запрограммированной гибели (апоптоза) и ингибирующего потенциала микроокружения брюшины. Однако по сравнению со здоровыми женщинами у пациенток с эндометриозом отмечается снижение процессов спонтанного апоптоза в клетках эутопического эндометрия, более выраженное в эктопических очагах [10]. Доказано также, что между эндометриоидной тканью и нормальным эндометрием имеются существенные молекулярно-генетические различия (наличие каскадов чрезмерного биологического синтеза эстрогенов, цитокинов, хемокинов, простагландинов, металлопротеиназ и др.) [11—14]. После попадания дефектного эутопического эндометрия на мезотелиальные клетки брюшины эти нарушения усиливаются, что способствует повышению пролиферативной активности, обеспечивает инвазию, выживание и рост эндометриоидных клеток в эктопических очагах. Все эти неблагоприятные процессы тесно переплетены между собой и создают замкнутый круг, поэтому вычленение отдельных патогенетических звеньев представляется достаточно условным.

Молекулярно-генетические аспекты эндометриоза. В полном соответствии с клиническими наблюдениями в экспериментальных исследованиях выявлено участие половых гормонов в патогенетических механизмах развития эндометриоза. Эстрогены и прогестерон способны регулировать экспрессию от сотни до тысячи генов в динамике менструального цикла и контролировать все функции эндометрия, однако в эндометриоидной ткани количество ядерных эстрогеновых/прогестероновых рецепторов и

активность половых гормонов резко меняются по сравнению с нормальным эндометрием [15—17].

Роль половых гормонов. Несомненно, эстрогены играют ведущую роль в патогенезе заболевания, поскольку подавление их образования под влиянием аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ), комбинированных оральных контрацептивов (КОК), прогестинов и ингибиторов ароматаз уменьшает клинические симптомы заболевания, активность и выраженность пролиферативных процессов в очагах эндометриоза [18]. Существует три уровня образования эстрогенов в организме женщин, страдающих эндометриозом. Во-первых, главным источником секреции эстрадиола, как и у здоровых женщин, являются гранулезные клетки яичников, образующийся при этом гормон может достигать эндометриоидных очагов с током крови. Помимо этого вскрытие апекса фолликула во время очередной овуляции сопровождается излитием значительного количества фолликулярной жидкости с высокой концентрацией эстрогенов в область дугласова пространства, откуда она распространяется по брюшине к месту персистенции эндометриоидных имплантов. Во-вторых, ароматаза в жировой ткани и в коже катализирует конверсию циркулирующего в кровотоке андростендиона в «слабый» эстрон, преобразующийся затем в «мощный» эстрадиол. В-третьих, что наиболее важно, эндометриоидная ткань экспрессирует полный набор необходимых генов, благодаря которым биологически значимые количества эстрогенов образуются локально из холестерина. Патологическая активация стероидогенного каскада в эндометриоидных очагах происходит с участием пяти белков, катализирующих 6 ферментных этапов (цитохром 450sc (side-chain cleavage), 3 β -гидроксистероид дегидрогеназа-2, 17-гидроксилаза-17-20-лиаза и 17 β -гидроксистероид дегидрогеназа типа 1 (17 β ГСД-1) [19]. Несомненно, ключевым этапом является конверсия С19 стероидов в эстрогены под влиянием ароматазы, ингибирование которой эффективно снижает образование эстрогенов. В норме определенное количество эстрадиола затем превращается в более слабый эстрон под влиянием фермента 17 β -гидроксистероид дегидрогеназы 2-го типа (17 β ГСД-2) и этот процесс усиливается под влиянием прогестерона в лютеиновую фазу цикла. Однако в эктопически расположенной эндометриоидной ткани повышение локальной продукции эстрадиола сочетается с недостаточной активностью 17 β ГСД-2, обусловленной, как полагают, ее резистентностью к прогестерону [20]. Показано, что главным триггером повышения экспрессии ароматазной мРНК у пациенток с эндометриозом является провоспалительный медиатор — простагландин E₂ (ПГЕ₂), способствующий резкому увеличению образования этого фермента при попадании клеток эндометрия в брюшную полость [21]. В свою очередь постоянная локальная продукция эстроге-

нов способствует повышению образования ПГЕ₂ вследствие их стимулирующего влияния на фермент циклооксигеназу 2-го типа (ЦОГ-2), в более высокой концентрации представленной в клетках стромы эндометрически расположенного эндометрия.

Эффекты половых стероидов на эндометрий во многом зависят от числа и распределения как эстрогеновых рецепторов (ЭР), так и прогестероновых рецепторов (ПР). Как известно, существует два типа ЭР: ЭР α и ЭР β , при этом повышение активности ЭР α связано с пролиферацией эндометрия, а ЭР β действуют в качестве ингибиторов ЭР α . Данные об экспрессии обоих типов ЭР в эндометриодных очагах противоречивы, однако в большинстве исследований последних лет выявлено более значимое повышение экспрессии ЭР β по сравнению с ЭР α , в связи с чем резко увеличивается соотношение ЭР β /ЭР α мРНК по сравнению с эутопическим эндометрием [22]. В стромальных клетках эндометриодных очагов ЭР β оккупируют промотерную зону ЭР α и снижают их активность, уменьшая концентрацию этих рецепторов. В экспериментальных исследованиях было показано, что агонисты ЭР β способствуют регрессу эндометриодных очагов, возможно, вследствие ингибирующего влияния на экспрессию ЭР α . Помимо этого наблюдается повышение связывания ЭР β с промотерной зоной ПР, что снижает экспрессию этих рецепторов и способствует развитию резистентности к прогестерону [17], а значит, снижению паракринного пути инактивации эстрадиола посредством 17 β ГСД-2, о чем упоминалось выше.

В отличие от эстрогенов, неблагоприятное влияние которых при эндометриозе доказано, роль прогестерона по ряду причин остается до конца не ясной. В норме прогестерон вызывает дифференциацию стромальных клеток (децидуализация) и секреторную трансформацию эпителиальных клеток эндометрия, при этом молекулярными маркерами его влияния являются повышение продукции гликопротеина гликоделина в эпителиальных клетках и пролактина в стромальных клетках секреторного эндометрия в лютеиновую фазу цикла [23, 24]. Однако в эндометриодных очагах под влиянием прогестерона образуется гораздо меньше пролактина по сравнению со стромальными клетками нормального эндометрия. Показано, что эндометриодная ткань продуцирует достаточно большое количество прогестерона, но при этом экспрессирует крайне низкие уровни рецепторов к прогестерону по сравнению с нормальным эндометрием, что частично объясняет характерную для эндометриоза резистентность к этому гормону [16, 25].

Прогестероновые рецепторы существуют в двух изоформах (ПРА и ПРВ), хотя и кодируются одним геном. В течение пролиферативной фазы менструального цикла в норме происходит прогрессивное

повышение экспрессии обеих изоформ ПР, достигающее пика непосредственно перед овуляцией, а затем после овуляции она снижается, что свидетельствует о стимулирующей роли эстрадиола по отношению к ПР. При этом ПРВ действует как транскрипционный активатор генов-мишеней для прогестерона, в то время как ПРА может играть двойную роль: транскрипционного фактора или ингибитора функции ПРВ. В настоящее время получены данные об усилении конверсии прогестерона в эндометриодных очагах в биологически менее активную, т.е. обладающую меньшим сродством к ПР, форму — 20 α -ОНР, что способствует усилению эффектов эстрогенов. Однако данные об экспрессии отдельных изоформ ПР в эндометриодной ткани противоречивы. R. Misao и соавт. [26] выявили статистически значимое повышение уровня ПРВмРНК в эндометриодах по сравнению с нормальным эндометрием. Наоборот, G. Attia и соавт. [16] обнаружили наличие обеих изоформ ПР в эутопическом эндометрии, в то время как в эндометриодных гетеротопиях ПРВмРНК практически не выявлялась. Авторы пришли к выводу, что нарушение баланса между «ингибиторной» изоформой (ПРА) и «активирующей» изоформой (ПРВ) прогестероновых рецепторов может служить одной из причин развития резистентности к этому гормону.

Таким образом, в эндометриодной ткани происходит значительное накопление эстрадиола вследствие повышения его образования и снижения процессов инактивации. Уменьшение экспрессии ER α и повышение экспрессии ER β свидетельствуют о том, что образование эстрадиола на местном уровне может осуществляться через не связанные с ядерными эстрогеновыми рецепторами пути. Поскольку ПРА, в основном, действуют как ингибиторы ПРВ, возможно, ключевое значение имеет изменение соотношения экспрессии отдельных изоформ этих рецепторов (ПРВ/ПРА).

Эпигенетические изменения в эндометриодной ткани. Полагают, что дефекты стромальных клеток, способствующие выживанию эндометриодных клеток, воспалению и нарушению клеточной дифференциации, связаны с двумя эпигенетическими изменениями. В случае эпигенетического наследования не происходит нарушения последовательностей ДНК, а изменения экспрессии генов регулируются другими генетическими факторами, затрагивающими такие транскрипционные факторы, как стероидогенный фактор 1 (СФ1) и ЭР β [27]. Показано, что островки CpG — короткие отрезки ДНК, в которых частота последовательностей нуклеотидов цитозина (С) и гуанина (G) выше, чем в других областях, оккупирующие промотерные зоны генов, кодирующих СФ1 и ЭР β , в нормальном эндометрии находятся в метилированном («спящем») состоянии, однако в эндометриодной ткани происходит их деметилиро-

вание, что приводит к резкому повышению экспрессии генов СФ1 и ЭРβ. Под стимулирующим воздействием ПГЕ₂ в эндометриоидных клетках СФ1 связывается с промотерной зоной многих стероидогенных генов, включая ген ароматазы, что способствует образованию большого количества эстрадиола. посредством ЭРβ эстрадиол стимулирует активность ЦОГ-2, что ведет к гиперпродукции ПГЕ₂, о чем упоминалось выше. В клинической практике эндометриоз достаточно часто встречается у женщин, близкие родственницы которых страдали этой патологией. Частота семейных форм достигает 61% против 21% у женщин с неотягощенной по эндометриозу наследственностью [28]. Наследственные формы заболевания имеют ряд важных клинических особенностей, которые должны быть учтены при составлении плана ведения пациенток, среди которых наиболее значимыми являются раннее начало, тяжелое течение с тенденцией к формированию глубоких сочетанных форм заболевания и, что особенно важно, резистентных к терапии [29]. По-видимому, существует генетическая предрасположенность к чрезмерной экспрессии транскрипционных факторов СФ1 и ЭРβ, что может играть важную роль в патогенезе эндометриоза.

Таким образом, процессы воспаления и образования эстрогенов связаны по механизму обратной связи и включают чрезмерную продукцию генов, кодирующих ароматазу и фермент ЦОГ-2, а значит способствуют дальнейшему образованию в значительном количестве эстрадиола и ПГЕ₂ в эндометриоидных очагах.

Иммунологические аспекты эндометриоза. Полагают, что в патогенезе наружных форм эндометриоза важную роль играет не нарушение надзорных функций иммунной системы в целом, а скорее локальное взаимодействие отдельных ее компонентов с патологически измененными клетками эндометрия, поскольку доказана ее важная роль в контроле пролиферации/дифференцировки клеток и процессов инфильтративного роста любой ткани. Потенциальные локальные иммунные «поломки» в качестве отдельных звеньев патогенеза эндометриоза включают нарушение: 1) контроля пролиферации и локализации клеток; 2) регуляции процессов апоптоза; 3) механизмов неангиогенеза. Именно в эндометриоидном очаге происходят те драматические события, которые определяют пути развития заболевания — либо в сторону его прогрессирования, либо — ремиссии за счет лизиса имплантов.

Прогрессирование очагов эндометриоза происходит в результате дефекта иммунологической защиты брюшины малого таза и определяется взаимодействием рекрутируемых в очаг эндометриоза в большом количестве макрофагов со стромальными эндометриальными клетками с последующей паракринной секрецией цитокинов (интерлейкинов, факторов

роста, интерферонов), митогенов, простагландинов и высокореактивных молекул кислорода, способствующих усилению пролиферации этих клеток и фиброзу окружающей ткани.

Характерной чертой формирующихся эндометриоидных очагов является привлечение с помощью хемоаттрактантов, таких как MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) и RANTES (regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted), гранулоцитов, натуральных киллеров и макрофагов [30-32]. В исследованиях *in vivo* и *in vitro* RANTES синтезируются непосредственно в стромальном компоненте нормального эндометрия, при этом интерлейкин-1β (ИЛ-1β) индуцирует экспрессию этих молекул через активацию транскрипционного ядерного фактора каппа-В (NF-κB). Полагают, что после активации Т-лимфоцитов в перитонеальной жидкости происходит резкое усиление секреции RANTES, направленное на рекрутирование перитонеальных моноцитов/макрофагов (до 70% от всех мигрирующих моноцитов) и еще большего числа лимфоцитов. Эти клетки инфильтрируют эндометриоидные повреждения и присутствуют в повышенном количестве в перитонеальном окружении, способствуют росту эндометриоидной ткани и развитию связанной с этим заболеванием тазовой боли и бесплодия через секрецию протеаз, ростовых факторов, высокореактивных молекул кислорода, простагландинов и провоспалительных и эмбриотоксических цитокинов. Согласно гипотезе J. Halme и соавт. [33], у пациенток с эндометриозом в перитонеальной жидкости преобладают гиперактивные, долгоживущие популяции макрофагов, секретирующие множество провоспалительных цитокинов и ростовых факторов, в то время как у здоровых женщин преобладают короткоживущие популяции этих клеток.

Повышение уровней цитокинов, характеризующих острую фазу воспалительной реакции, таких как ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), способствует адгезии фрагментов эндометриоидной ткани к поверхности брюшины, а протеолитические мембранные металлопротеиназы обеспечивают дальнейшую имплантацию этих клеток [13, 34, 35]. Такие факторы роста, как трансформирующий фактор роста-α (ТФР-α) и инсулиноподобный фактор роста-1 (ИПФР-1), также вовлечены в патогенез развития эндометриоза. Повышенные уровни ИПФР-1 обнаруживаются в плазме женщин с тяжелыми формами эндометриоза [36]. Интересно, что вышеуказанные провоспалительные цитокины, различные ростовые факторы и простагландины составляют микроокружение брюшины, чрезвычайно сходное с таковым при новообразованиях яичника.

Таким образом, по многим признакам эндометриоз можно отнести к разряду воспалительных заболеваний, принимая во внимание увеличение в перитонеальной жидкости уровня цитокинов, хемоки-

нов, факторов роста, простагландинов, металлопротеиназа, изменение активности В-клеток и повышение частоты выявления аутоиммунных антител. Получено много аргументов в пользу того, что эндометриоз относится к разряду аутоиммунной патологии, что определяется многофакторной генетической предрасположенностью отдельных женщин к его развитию, а также высокой частотой его коморбидности с другими аутоиммунными нарушениями. В ходе опроса, проведенного Ассоциацией Эндометриоза в США, среди 3860 пациенток с хирургически подтвержденным диагнозом эндометриоза была выявлена более высокая распространенность неэндокринных аутоиммунных заболеваний по сравнению с женской популяцией в целом — аллергия и астма встречались у 61 и 12% больных соответственно, ревматоидный артрит — у 1,8%, системная красная волчанка — у 0,8%, синдром Шегрена — у 0,6% и рассеянный склероз — у 0,5% больных [37].

Нельзя не отметить значимость процессов неоангиогенеза как одного из ключевых звеньев формирования и развития различных форм эндометриоза. Использование современных молекулярно-биологических технологий позволило доказать, что васкуляризация эндометриоидных имплантов является одним из наиболее важных факторов их инвазии в окружающую ткань [38]. Перитонеальная жидкость у женщин с эндометриозом содержит значительное количество разнообразных высокоактивных ангиогенных факторов, контролирующих процессы ангиогенеза, в том числе фактор роста фибробластов, фактор роста гепатоцитов, ТФР- α и - β , а также такие ингибиторы ангиогенеза, как ангиостатин, эндостатин и тромбоспондин [39]. Полагают, что особую значимость представляют белки семейства гликопротеинов — сосудистые эндотелиальные факторы

роста (СЭФР), особенно СЭФР-А, принимающие участие как в процессах физиологического, так и патологического ангиогенеза [40, 41]. Повышение локальной продукции эстрогенов коррелирует с увеличением уровня СЭФР-А как в эпителии железистых клеток, так и в строме эндометрия и с усилением процессов неоваскуляризации вокруг эндометриоидных очагов. Наряду с этим отмечается положительная корреляция между содержанием СЭФР-А в перитонеальной жидкости и тяжестью эндометриоза. До сих пор не решен вопрос об источнике чрезмерной продукции СЭФР-А, по-видимому, не только эндометриоидные очаги, но и перитонеальные макрофаги обладают способностью синтезировать и секретировать этот ростовой фактор [42].

Таким образом, у пациенток с эндометриозом воспалительные и иммунные ответы, процессы ангиогенеза и апоптоза изменены в сторону выживания и воспроизводства эндометриоидной ткани. Создается патологический «замкнутый круг», объясняющий взаимосвязь между локальной продукцией эстрогенов/усилением пролиферации клеток и процессами воспаления в эндометриоидных очагах. Эстрогены повышают выживаемость и персистенцию эндометриоидной ткани, в то время как простагландины и цитокины являются медиаторами боли, воспаления и способствуют развитию бесплодия. Аргументом в пользу важной роли этих отдельных патогенетических звеньев в сложных молекулярно-биологических механизмах развития эндометриоза является тот факт, что применение ингибиторов ароматазы и ЦОГ-2, агонистов ЭР β или веществ, влияющих на прогестероновые рецепторы, эффективно снижают тазовую боль и уменьшают число видимых очагов перитонеального эндометриоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wheeler J.M. Epidemiology and prevalence of endometriosis. *Inf Reprod Med Clin North Am* 1992;3:545—549.
2. Rawson J.M. Prevalence of endometriosis in asymptomatic women. *J Reprod Med* 1991;36:513—515.
3. Fauconnier A., Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update* 2005;11:595—606.
4. Giudice L.C., Kao L.C. Endometriosis. *Lancet* 2004;364:1789—1799.
5. Nap A.W., Groothuis P.G., Demir A.Y. et al. Pathogenesis of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:233—244.
6. Garry R. The endometriosis syndromes: a clinical classification in the presence of aetiological confusion and therapeutic anarchy. *Hum Reprod* 2004;19:760—768.
7. Sampson J.A. Metastatic or embolic endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. *Am J Pathol* 1927;3:93—109.
8. Osteen K.G., Sierra-Rivera E. Does disruption of immune and endocrine systems by environmental toxins contribute to development of endometriosis? *Semin Reprod Endocrinol* 1997;15:301—308.
9. Lucidi R.S., Witz C.A., Chrisco M. et al. A novel in vitro model of the early endometriotic lesion demonstrates that attachment of endometrial cells to mesothelial cells is dependent on the source of endometrial cells. *Fertil Steril* 2005;84:16—21.
10. Beliard A., Noel A., Foidart J.M. Reduction of apoptosis and proliferation in endometriosis. *Fertil Steril* 2004;82:80—85.
11. Tseng J.F., Ryan I.P., Milam T.D. et al. Interleukin-6 secretion in vitro is up-regulated in ectopic and eutopic endometrial stromal cells from women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1118—1122.
12. Noble L.S., Takayama K., Zeitoun K.M. et al. Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:600—606.

13. Wu Y., Kajdacsy-Balla A., Strawn E. et al. Transcriptional characterizations of differences between eutopic and ectopic endometrium. *Endocrinology* 2006;147:232–246.
14. Kao L.C., Germeyer A., Tulac S. et al. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology* 2003;144:2870–2881.
15. Brandenberger A.W., Lebovic D.I., Tee M.K. et al. Oestrogen receptor (ER)-alpha and ER-beta isoforms in normal endometrial and endometriosis-derived stromal cells. *Mol Hum Reprod* 1999;5:651–655.
16. Attia G.R., Zeitoun K., Edwards D. et al. Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2897–2902.
17. Xue Q., Lin Z., Cheng Y.H. et al. Promoter methylation regulates estrogen receptor 2 in human endometrium and endometriosis. *Biol Reprod* 2007;77:681–687.
18. Olive D.L., Pritts E.A. Treatment of endometriosis. *N Engl J Med* 2001;345:266–275.
19. Bulun S.E., Lin Z., Imir G. et al. Regulation of aromatase expression in estrogenresponsive breast and uterine disease: from bench to treatment. *Pharmacol Rev* 2005;57:359–383.
20. Bulun S.E., Zeitoun K.M., Takayama K. et al. Molecular basis for treating endometriosis with aromatase inhibitors. *Hum Reprod Update* 2000;6:413–418.
21. Bulun S.E., Gurates B., Fang Z. et al. Mechanisms of excessive estrogen formation in endometriosis. *J Reprod Immunol* 2002;55:21–33.
22. Bukulmez O., Hardy D.B., Carr B.R. et al. Inflammatory status influences aromatase and steroid expression in endometriosis. *Endocrinology* 2008;149:190–1204.
23. Kao L.C., Tulac S., Lobo S. et al. Global geneprofiling in human endometrium during the window of implantation. *Endocrinology* 2002;143:2119–2138.
24. Brosens J.J., Hayashi N., White J.O. Progesterone receptor regulates decidual prolactin expression in differentiating human endometrial stromal cells. *Endocrinology* 1999;140:4809–4820.
25. Bulun S.E., Cheng Y.H., Yin P. et al. Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol. *Mol Cell Endocrinol* 2006;248:94–103.
26. Misao R., Iwagaki S., Fujimoto J. et al. Dominant expression of progesterone receptor form B mRNA in ovarian endometriosis. *Horm Res* 1999;52:30–34.
27. Bulun S.E. Endometriosis. *N Engl J Med* 2009;360:268–279.
28. Давыдов А.И., Пашков В.М. Генитальный эндометриоз: нерешенные вопросы. *Вопр гинекол акуш и перинатол* 2003;2:4:53–60.
29. Адамьян Л.В., Яроцкая Е.Л., Чупрынин В.Д. Современный взгляд на проблему эндометриоза. М: Медицина 2004;3:6:21–27.
30. Hornung D., Ryan I.P., Chao V.A. et al. Immunolocalization and regulation of the chemokine RANTES in human endometrial and endometriosis tissues and cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1621–1628.
31. Lebovic D.I., Mueller M.D., Taylor R.N. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001;75:1–10.
32. Akoum A., Jolicoeur C., Boucher A. Estradiol amplifies interleukin-1-induced monocyte chemotactic protein-1 expression by ectopic endometrial cells of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:896–904.
33. Halme J., Becker S., Haskill S. Altered maturation and function of peritoneal macrophages: possible role in pathogenesis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:783.
34. Arici A. Expression of interleukin-8 receptors in endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:794–801.
35. Nair A., Nair H., Lucidi R. et al. Paracrine regulation of matrix metalloproteinase expression in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002;955:147–156.
36. Lebovic D.I., Mueller M.D., Taylor R.N. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001;75:1–10.
37. Sinai N., Cleary S.D., Ballweg M.L. et al. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Human Reprod* 2002;17:10:2715–2724.
38. Healy D.L., Rogers P.A., Hii L. et al. Angiogenesis: a new theory for endometriosis. *Hum Reprod Update* 1998;4:736–740.
39. McLaren J. Vascular endothelial growth factor and endometriotic angiogenesis. *Hum Reprod Update* 2000;6:45–55.
40. Donnez J., Smoes P., Gillerot S. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum Reprod* 1998;13:1686–1690.
41. McLaren J., Prentice A., Charnock-Jones D.S. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Hum Reprod* 1996;11:220–223.
42. Tan X.J., Lang J.H., Liu D.Y. et al. Expression of vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 mRNA in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:148–153.

Для заметок

Жанин®

30 мкг этинилэстрадиола + 2 мг диеногеста

Диеногест - гибридный гестаген с выраженным антипролиферативным действием на эндометрий



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma



НИЗКОДОЗИРОВАННЫЙ ОРАЛЬНЫЙ КОНТРАЦЕПТИВ

ЖАНИН® (JEANINE®)

Лекарственная форма: драже, 0,03 мг этинилэстрадиола и 2,0 мг диеногеста.

Показания к применению: Контрацепция.

Противопоказания: Тромбозы (венозные и артериальные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), цереброваскулярные нарушения; состояния, предшествующие тромбозу (в том числе, транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе. Мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в анамнезе. Сахарный диабет с сосудистыми осложнениями. Множественные или выраженные факторы риска венозного или артериального тромбоза, в том числе осложненные поражения клапанного аппарата сердца, фибрилляция предсердий, заболевания сосудов головного мозга или коронарных артерий сердца; неконтролируемая артериальная гипертензия, курение в возрасте старше 35 лет. Панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе; печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до тех пор, пока печеночные тесты не придут в

норму); опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные гормонозависимые злокачественные заболевания (в том числе половых органов или молочных желез) или подозрение на них; вагинальное кровотечение неясного генеза; беременность или подозрение на нее; период кормления грудью; повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; длительная иммобилизация, серьезное хирургическое вмешательство, хирургические операции на ногах, повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

Применение с осторожностью: факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий; заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения; наследственный ангионевротический отек; гипертриглицеридемия, заболевания печени; заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, желтуха, холестаз, холелитиаз, атеросклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес беременных, хореза Сиденгама); послеродовой период. Жанин не назначается во время беременности и в период кормления грудью. Если беременность выявляется во время приема препарата Жанин, препарат сразу же

отменяется. Использование комбинированных пероральных контрацептивов противопоказано при лактации.

Побочное действие: Могут отмечаться нарушения менструального цикла, такие как нерегулярные кровотечения (мажущие кровянистые выделения или кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения. На фоне приема комбинированных пероральных контрацептивов у женщин наблюдались и другие нежелательные эффекты, связь которых с приемом препаратов не подтверждена, но и не опровергнута. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

Способ применения и дозы: Драже следует принимать внутрь по порядку, указанному на упаковке, каждый день примерно в одно и то же время, с небольшим количеством воды. Принимают по одному драже в сутки непрерывно в течение 21 дня. Прием следующей упаковки начинается после 7-дневного перерыва в приеме драже, во время которого обычно имеет место кровотечение отмены. В случае пропуска приема препарата необходимо руководствоваться правилами приема пропущенных драже. Регистрационный номер: ПИНО13757/01 от 02.04.2009. **Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.**

ЗАО «БАЙЕР». 107113 Россия, Москва, ул. 3-я Рыбинская д.18, стр. 2.

Санкт-Петербург (812) 331 36 00

Ростов-на-Дону (863) 206 20 47

Казань (843) 267 61 27

Екатеринбург (343) 355 31 76

Москва (495) 231 12 00

Новосибирск (383) 222 18 27

Хабаровск (4212) 41 42 29

Отдел оптовых продаж (495) 231 12 10

www.bayerscheringpharma.ru

09.09-0564-RU