

ПАТОГЕНЕЗ И СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА

PATHOGENESIS AND TREATMENT STRATEGIES FOR ENDOMETRIOSIS

S. Ahmedova
N. Omarov
T. Hashaeva
M. Dudueva

Summary. This paper is devoted to the study of the pathogenesis of endometriosis and the development of treatment strategies for this disease. The article presents an analysis of the main theories of endometriosis development. The pathogenesis of endometriosis is based on the increased reproductive activity of the endometrium and its ability to invade outside the uterus. Treatment strategies, including conservative and surgical methods, are reviewed. Also, the authors discuss perspectives in the treatment of endometriosis. The article emphasizes the need for research to determine optimal treatment strategies for endometriosis and to improve patients' quality of life.

Keywords: endometriosis, treatment, pathogenesis, reproductive health, hormonal imbalance.

Ахмедова Саида Рафиковна

Кандидат медицинских наук, доцент, «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ
saida.ahmedova2017@yandex.ru

Омаров Наби Султан-Муратович

Доктор медицинских наук, профессор, «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ
sitoru@gmail.com

Хашаева Тамара Хаджимуратовна

Доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, лауреат государственной премии РД, «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ
tamara40@mail.ru

Дудуева Мата Вахаевна

ФГБОУ «Северо-Кавказская государственная академия»
mata.dydyeva@mail.ru

Аннотация. Работа посвящена изучению патогенеза эндометриоза и разработке стратегий лечения данного заболевания. В статье представлен анализ основных теорий развития эндометриоза. В основе патогенеза эндометриоза лежит усиление репродуктивной активности эндометрия и его способность к инвазии вне матки. Рассматриваются стратегии лечения, включая консервативные и хирургические методы. Также, авторами обсуждаются перспективы в лечении эндометриоза. Статья подчеркивает необходимость исследований для определения оптимальных стратегий лечения эндометриоза и улучшения качества жизни пациенток.

Ключевые слова: эндометриоз, лечение, патогенез, репродуктивное здоровье, гормональный дисбаланс.

Эндометриоз — распространенное хроническое воспалительное гинекологическое заболевание, характеризующееся наличием эндометриоподобной ткани вне матки, которым страдают свыше 10 % пациенток в репродуктивном возрасте — 190 миллионов женщин во всем мире. Он может вызывать диспареунию, дисменорею и бесплодие [11; 12]. Патогенез эндометриоза до конца не изучен, однако предложено несколько теорий для определения возможных причин его возникновения. Рассмотрим некоторые из них и их роль в патогенезе заболевания.

Одна из первых теорий эндометриоза, предложенная Сэмпсоном в 1921 году [17], предполагает, что фрагменты ткани эндометрия, выделяющиеся во время менструации, могут имплантироваться в брюшную полость через маточные трубы. Эта гипотеза была подтверждена экспериментами по введению в полость матки материала, который выходил через лимфатические синусы, маточные и яичниковые вены. Наличие желез эндометрия в фаллопиевых трубах и крови у менструирующих жен-

щин, перенесших операцию, еще раз подтвердило эту теорию. Starzinski-Powitz и коллеги предположили [20], что недифференцированные клетки эндометрия, попадающие в таз или брюшную полость во время менструации, могут самообновляться и приводить к эндометриозу. Обструкция оттока и рубцы после кесарева сечения связаны с более высокой заболеваемостью эндометриозом, поскольку клетки эндометрия могут быть имплантированы в прилегающие ткани во время операции. Исследования на приматах показали, что индуцированный стеноз шейки матки, вызывающий усиление ретроградных менструаций, может способствовать эндометриозу [9]. Неонатальная ретроградная менструация, возникающая у новорожденных девочек из-за гормональных влияний матери, связана со случаями эндометриоза у девочек в пременоархическом возрасте [3].

Эндометриоз можно обнаружить в различных локализациях тела, таких как диафрагма, плевра, легкие и перикард. Эти данные привели к появлению концепции целомической метаплазии в развитии эндометриоза.

Marsh и Laufer [15] описали пять случаев эндометриоза у девочек в возрасте 8,5–13 лет без каких-либо сопутствующих отклонений. Это говорит о том, что в некоторых случаях эндометриоз может иметь иную причину, чем ретроградная менструация. Теория целомической метаплазии объясняет, что целомические стенки связаны с мюллеровыми протоками в процессе эмбрионального развития, что позволяет эндометриозу развиваться в различных локализациях. Также показано, что химические вещества, нарушающие работу эндокринной системы, могут способствовать трансформации или активации целоматических клеток. Увеличение случаев эндометриоза у женщин, подвергшихся воздействию диэтилstilбестрола внутриутробно, подтверждает идею о том, что гормональная стимуляция может способствовать метапластическим изменениям в целомических клетках, что приводит к эндометриозу [18; 19].

Стволовые клетки также играют определенную роль в патогенезе. Они обладают способностью обновляться и производить различные типы клеток. В контексте эндометриоза исследования показали наличие в эндометрии различных типов стволовых клеток, которые способствуют реструктуризации, регенерации и гомеостазу тканей. Стволовые клетки могут мигрировать посредством различных механизмов, включая ретроградную менструацию, аномальную миграцию клеток во время органогенеза и пассивное попадание в кровообращение во время менструации. Достигнув эктопических участков, стволовые клетки могут прикрепляться и образовывать поражения эндометрия. Эта теория дает представление о развитии подтипов эндометриоза и их возникновении за пределами брюшной полости [13; 24]. Некоторые исследования позволяют предположить, что эндометриоз развивается из стволовых клеток в костном мозге. В одном из случаев у пациентки, получившей трансплантат костного мозга, впоследствии развился эндометриоз из донорских тканей [21].

Патогенез может быть связан с эпителиально-мезенхимальным переходом (ЭМП) и резистентностью к прогестерону. В одном из исследований было обнаружено, что ЭМП способен снизить уровень прогестероновых рецепторов в очагах поражения, делая их менее чувствительными к прогестероновой терапии. Устойчивость к прогестерону может быть обусловлена низким уровнем экспрессии генов *SNAI1* и *SNAI2* в клеточных линиях эндометриоза. Эти результаты указывают на роль ЭМП и резистентности к прогестерону в патогенезе эндометриоза [14].

Исследована роль железа в патогенезе эндометриоза. Избыток железа наблюдается везде, где обнаруживаются эндометриотические ткани, и ассоциируется с окислительным стрессом, воспалительным микроокружением и повреждением клеток; железо-опосредо-

ванный окислительный стресс имеет независимую связь с субфертильностью, выраженностью симптоматики и злокачественной трансформацией [25].

Гипотеза бактериального заражения объясняет связь между эндометриозом и хроническим воспалением. Бактериальный эндотоксин, особенно липополисахарид (ЛПС), или загрязняющие субстанции, такие как *E. coli*, создают провоспалительную среду в малом тазу. Женщины с эндометриозом имеют более высокие уровни эндотоксина в менструальной крови и перитонеальной жидкости. *E. coli* может перемещаться из влагалища в матку через менструальную кровь или из кишечника в полость таза. Воспаление, вызванное *E. coli* посредством TLR4, стимулирует рост эндометриотических поражений. Простагландин E2 в менструальной жидкости способствует росту кишечной палочки. Женщины с эндометриозом имеют повышенный риск субклинической бактериальной инфекции. Однако, роль конкретных бактерий в патогенезе эндометриоза остается неопределенной. Нарушение микробиома в кишечнике или репродуктивном тракте женщин с эндометриозом явно не связано с ростом очагов поражения [8].

Гормональная терапия является наиболее распространенным методом лечения эндометриоза. Цель терапии — блокировать менструации, вызывая состояние ятрогенной менопаузы или псевдобеременности. Современная гормональная терапия не излечивает заболевание окончательно, но способна контролировать болевые симптомы [22]. Гормоны давно используются для лечения эндометриоза, но широкое распространение они приобрели с появлением нестероидных эстрогенов, в связи с чем стали применяться различные гормоны и гормональные комбинации. Эти комбинации вызывают состояние псевдобеременности с децидуализацией эндометрия и эндометриотических очагов. Применение этих препаратов позволяет облегчить боль и в определенной степени улучшить фертильность. Несмотря на широкое применение, рандомизированных контролируемых исследований для подтверждения их эффективности недостаточно [2]. Также, существует неопределенность относительно механизма действия лекарственной терапии и стратегий лечения эндометриоза. Подавляя овуляцию, медикаментозное лечение снижает уровень эстрогена и прогестерона, особенно в брюшной полости, где их концентрация обычно выше, чем в кровотоке. Учитывая повышенную концентрацию прогестерона в перитонеальной жидкости, специфическое влияние прогестерона на поверхностный эндометриоз сомнительно [5]. Поэтому также сомнительно, что некоторые прогестины более эффективны, чем другие [1].

В лечении эндометриоза обычно используются такие препараты, как нестероидные противовоспалительные

препараты (НПВП), прогестины (в том числе в составе оральных контрацептивов), даназол и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). В настоящее время основной подход к лечению симптоматического эндометриоза включает использование агонистов ГнРГ. Эти агенты эффективно ингибируют высвобождение эстрогена, тем самым останавливая кровотечение из отложенной эндометрия [23]. НПВП обычно назначают для облегчения боли за счет их противовоспалительных свойств, однако масштаб научных исследований и доступных обоснований их эффективности недостаточен [4].

Как и в случае с агонистами ГнРГ, дополнительная гормональная терапия минимизирует вазомоторные побочные эффекты и предотвращает значительную потерю костной массы, что позволяет использовать антагонисты ГнРГ в течение длительного времени. Некоторые антагонисты ГнРГ можно назначать в более низких дозах, поддерживая частичное подавление уровней простагландинов E₂ для лечения менее тяжелых случаев эндометриоза. Этот подход обеспечивает дозозависимое облегчение боли и устраняет необходимость приема нескольких препаратов одновременно. Ожидается, что более высокие дозы антагонистов ГнРГ в сочетании с дополнительной терапией, вероятно, станут стандартным лечением для пациенток с тяжелым эндометриозом.

Стойкая боль при адекватной терапии является показанием к хирургическому вмешательству, особенно при первичной диагностике. Хирургическое вмешательство рекомендовано пациенткам, испытывающим постоянную боль или страдающим бесплодием, несмотря на медикаментозное лечение. Хирургическое вмешательство для облегчения боли включают удаление эндометриоидных кист, абляцию нервов, неврезектомию и в редких случаях гистерэктомию с двусторонней сальпинго-оофорэктомией. Метаанализ [7] не выявил различий в степени снижении болей у пациенток, прошедших медикаментозное лечение, по сравнению с хирургическим. Однако полное удаление крупных эндометриом яичников и ректовагинальных узелков способно значительно облегчить симптомы и повысить фертильность [2]. Одной из основных стратегий лечения является сочетание хирургического вмешательства и медикаментозной терапии для снижения частоты рецидивов эндометриоза. В случае рецидива ситуация иная — в этом

случае показания к повторной операции должны быть тщательно рассмотрены. Поэтому рекомендуется также ознакомиться с отчетом о хирургическом вмешательстве и оценить качество операции; полезно, в частности, рассмотреть, были ли очаги эндометриоза стадированы и описаны соответствующим образом и все ли очаги были удалены, например, путем сравнения с результатами гистологического исследования (сравнение количества и размера образцов ткани с результатами хирургической процедуры) [16].

Если боль или интенсивный дискомфорт сохраняются, параллельно с гормональной терапией следует рассмотреть принципы обезболивания. Обезболивающие средства не могут напрямую воздействовать на очаги эндометриоза, но они подавляют высвобождение болевых мессенджеров и, следовательно, оказывают противовоспалительное действие, действуя при острой ноцицептивной боли. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), нестероидные анальгетики являются частью первой линии обезболивающей терапии. Предпочтительно принимать их на ранних стадиях в малых дозах, но регулярно по установленному графику в течение нескольких дней, когда боль не проходит. Ожидание, пока боль станет невыносимой, нецелесообразно и приводит к необходимости принимать очень высокие дозы, прежде чем удастся добиться снижения боли [6].

Актуальность проблемы лечения эндометриоза состоит в том, что существующие методы направлены на снижение боли и восстановление репродуктивной функции, но они не всегда достаточно эффективны. От 11 до 19 % женщин не ощущают облегчения боли, а от 5 до 15 % прекращают лечение из-за побочных эффектов. Тем же, кто проходит хирургическое лечение, не всегда удается достичь положительных результатов: у 20 % женщин нет улучшений, а рецидивы возникают у 30–50 % пациенток [10]. Поэтому важно проводить исследования и разрабатывать новые методы лечения, которые смогут снизить боль и бесплодие с минимальным количеством побочных эффектов. Современный подход к лечению эндометриоза должен уделять первостепенное внимание благополучию пациентки, учитывая такие факторы, как уровень стресса, качество жизни и сопутствующие системные заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Amro B. et al. New understanding of diagnosis, treatment and prevention of endometriosis //International Journal of Environmental Research and Public Health. — 2022. — Т. 19. — №. 11. — С. 6725.
2. Arafah M., Rashid S., Akhtar M. Endometriosis: a comprehensive review //Advances in Anatomic Pathology. — 2021. — Т. 28. — №. 1. — С. 30–43.
3. Brosens I., Benagiano G. The endometrium from the neonate to the adolescent //The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. — 2016. — Т. 29. — №. 8. — С. 1195–1199.
4. Brown J. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2017. — №. 1.
5. Bulun S.E., Yilmaz B.D. Sison Ch., Miyazaki K., Bernardi L., Liu Sh. et al. Endometriosis //Endocr. Rev. — 2019. — Т. 40. — №. 4. — С. 1048–79.

6. Carlyle D. et al. Endometriosis pain management: A review //Current Pain and Headache Reports. — 2020. — Т. 24. — С. 1–9.
7. Chaichian S. et al. Comparing the efficacy of surgery and medical therapy for pain management in endometriosis: a systematic review and meta-analysis //Pain Physician. — 2017. — Т. 20. — №. 3. — С. 185.
8. Cousins F.L. et al. New concepts on the etiology of endometriosis //Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. — 2023. — Т. 49. — №. 4. — С. 1090–1105.
9. D’Hooghe T.M. et al. Development of a model of retrograde menstruation in baboons (*Papio anubis*) //Fertil Steril. — 1994. — Т. 62. — №. 3. — С. 635–638.
10. Dunselman G.A.J. et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis //Human reproduction. — 2014. — Т. 29. — №. 3. — С. 400–412.
11. Horne A.W., Missmer S.A. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis //bmj. — 2022. — Т. 379.
12. Koninckx P.R. et al. Pathogenesis based diagnosis and treatment of endometriosis //Frontiers in endocrinology. — 2021. — Т. 12. — С. 745548.
13. Lamceva J., Uljanovs R., Strumfa I. The main theories on the pathogenesis of endometriosis //International journal of molecular sciences. — 2023. — Т. 24. — №. 5. — С. 4254.
14. Ma L. et al. Epithelial-to-mesenchymal transition contributes to the downregulation of progesterone receptor expression in endometriosis lesions //The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. — 2021. — Т. 212. — С. 105943.
15. Marsh E.E., Laufer M.R. Endometriosis in premenarcheal girls who do not have an associated obstructive anomaly //Fertility and sterility. — 2005. — Т. 83. — №. 3. — С. 758–760.
16. Mechsner S. Management of endometriosis pain: Stage-based treatment strategies and clinical experience // Der Schmerz. — 2021. — Т. 35. — С. 159–171.
17. Sampson J.A. Perforating hemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary: their importance and especially their relation to pelvic adenomas of endometrial type (adenomyoma of the uterus, rectovaginal septum, sigmoid, etc.) //Archives of Surgery. — 1921. — Т. 3. — №. 2. — С. 245–323.
18. Shafrir A.L. et al. Risk for and consequences of endometriosis: a critical epidemiologic review // Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. — 2018. — Т. 51. — С. 1–15.
19. Shigesu N. et al. The association between endometriosis and autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis //Human reproduction update. — 2019. — Т. 25. — №. 4. — С. 486–503.
20. Starzinski-Powitz A. et al. Endometriosis—a stem cell disease? //Zentralblatt fur Gynakologie. — 2003. — Т. 125. — №. 7-8. — С. 235–238.
21. Taylor H.S. Endometrial cells derived from donor stem cells in bone marrow transplant recipients // Jama. — 2004. — Т. 292. — №. 1. — С. 81–85.
22. Vannuccini S. et al. Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background //Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. — 2022. — Т. 23. — №. 3. — С. 333–355.
23. Veth V.B. et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues for endometriosis // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2023. — №. 6.
24. Wang Y., Nicholes K., Shih I. M. The origin and pathogenesis of endometriosis // Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. — 2020. — Т. 15. — С. 71–95.
25. Wyatt J. et al. The role of iron in the pathogenesis of endometriosis: a systematic review // Human Reproduction Open. — 2023. — Т. 2023. — №. 3. — С. hoad033.

© Ахмедова Саида Рафиковна (saida.ahmedova2017@yandex.ru); Омаров Наби Султан-Мурадович (sitoru@gmail.com);
Хашаева Тамара Хаджимурадовна (tamara40@mail.ru); Дудуева Мата Вахаевна (mata.dydyeva@mail.ru)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»