**Новая концепция возможного патогенеза эндометриоза. Обоснование профилактики**

Тихомиров А.Л., Манухин И.Б., Батаева А.Е.

**Введение**

Большое количество литературных источников 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. Согласно современным представлениям, эндометриоз – это мультифакторное дисгормональное иммунозависимое и генетически детерминированное заболевание, характеризующееся присутствием эктопического эндометрия с признаками клеточной активности и его разрастанием [1].

Большинство исследователей придерживаются мнения, что рефлюкс менструальной крови – имплантационная (транслокационная) теория развития эндометриоза [J. F. Sampson, 1921], в сочетании с нарушенной иммунореактивностью [M. Jonesco и C. Popesco, 1975] приводят к развитию эндометриоза. Помимо транслокационной теории существуют генетическая теория (дефект HLA: НА, А10, В5, В27) и гормональная теория (нарушения функционирования гипоталамо–гипофизарно–яичниковой системы, высокий уровень прогестерона в первые дни менструации – фактор, способствующий выживанию жизнеспособных клеток эндометрия). До последнего времени наиболее распространенной является комбинация имплантационной и иммунологической теорий [W.P. Damowski и соавт., 1988], дополненная R.W. Shaw (1993): «эндометриоидные фрагменты перемещаются через маточные трубы у всех женщин, но их судьба зависит от иммунного ответа организма: накопления в очагах эпидермального фактора роста, инсулиноподобного фактора роста и ФНО–α, мутации или инактивации гена p53 на фоне усиления экспрессии онкобелков (протоонкогенов) – с–myc, с–fos, с–bcl, способствующих усилению пролиферации». При этом рефлюкс менструальной крови доказан у 90% женщин в ходе лапароскопических операций, проведенных по различным причинам во время менструации [2, 3].

Однако неизвестно, в каждом ли менструальном цикле происходит подобный заброс менструальной крови. Если допустить, что подобная ситуация может в различные периоды жизни встречаться у всех женщин, то совершенно непонятно, что именно ведет к развитию эндометриоза. В данной ситуации мы говорим о наружном генитальном эндометриозе. Каким образом абсолютно идентичные процессы (а их нельзя расценивать как нефизиологичные вследствие распространенности) приводят в одних случаях к развитию эндометриоза, а в других остаются незамеченными?

Почему эндометриоз встречается не у вcех женщин? И при чем здесь аденомиоз?

Кажется совершенно логичным допустить, что для того, чтобы произошли адгезия, дальнейший рост и функционирование клеток эндометрия, эти клетки должны быть особенными. Они должны быть «жизнеспособными», активированными. Подобная «жизнеспособность» может наступать вследствие естественной активации эндометрия при беременности.

Гипотеза о том, что значительное количество беременностей остаются незамеченными и прекращаются до менструальноподобного кровотечения или вместе с ним в сроки ожидаемых менструаций, не является новой, однако связать это с возможным патогенезом эндометриоза никто не пытался.

Может ли быть эндометриоз следствием повторяющихся беременностей, которые нарушаются и прерываются еще до того, как их удается диагностировать («беременность мизерного срока»), однако которые запускают каскад активации эндометрия?

Мы предполагаем, что нарушение «беременности мизерного срока» может способствовать развитию эндометриоза. При этом данная гипотеза возможного патогенеза эндометриоза отражает развитие как наружного генитального, так и внутреннего эндометриоза (аденомиоза).

Известно, что 40% всех наступивших беременностей заканчиваются гибелью оплодотворенной яйцеклетки или бластоцисты в первые 1–3 нед., т.е. еще до того, как беременность диагностирована [4]. Предполагают, что 50% всех неудач связаны с генетическими нарушениями (генные и/или хромосомные аберрации) [5]. В 90% случаев причиной нарушения развития беременности и формирования эмбриона и плода могут быть эпигенетические нарушения, например изменения в системе иммунорегуляции беременности [4, 6, 7]. Начиная с четырех–, восьмиклеточной стадии деления и до предимплантационного периода все ткани будущего эмбриона несут аллоантигены, которые могут привести к иммунному отторжению [8]. Может быть, нарушение иммунорегуляции в гистогенезе беременности может 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 [8–10]. Нарушение продукции антител с доказанным влиянием на ход гестационного процесса в значительной степени может зависеть от наличия хронических латентных оппортунистических инфекций [6]. Наличие условно–патогенных микроорганизмов может стать причиной как патологической иммуноактивации, так и патологической иммуносупрессии [11].

Наступление и нормальное прогрессирование беременности – это большая удача. Это сочетание огромного количества благоприятных условий. Должна произойти овуляция. Яйцеклетка должна быть способна к оплодотворению 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 главного комплекса гистосовместимости [8]. Должны адекватно запуститься процессы слияния генетического материала и пройти первое деление зиготы. Во время деления клеток бластоцисты 4–8–16 начинается секреция β–хорионического гонадотропина человека (β–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 – сцинтитрофобласт, который станет своеобразным «якорем» для адгезии к эндометрию. Эндометрий должен быть подготовлен к имплантации, сцинтитрофобласт 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–х зародышевых листков. Любое нарушение в этот момент приведет к ее гибели, и последующая менструальноподобная реакция может восприниматься женщиной как обычная, ничем не отличающаяся от всех прочих менструация, которая даже по времени может соответствовать ожидаемой.

Если подобная концепция верна, и в основе возникновения эндометриоза может лежать и нарушение развития «беременности мизерного срока», то она объясняет, почему «пролиферат» вокруг закончившей существование, инвагинированной в стенку матки бластоцисты продолжает инвазивный рост и способствует развитию аденомиоза. Возможно потому, что имеют место нарушение соотношения процессов апоптоза и пролиферации инвагинированного в стенку матки «забеременевшего было» эндометрия, иммунологические нарушения, а также то, что 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 менструальноподобным кровотечением в сроки предполагаемой менструации могут происходить заброс менструальной крови с элементами «жизнеспособного» эндометрия в брюшную полость и/или инвазия активированного началом беременности эндометрия в стенку матки.

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 сродством 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 неразличимо с обычным менструальным кровотечением. По нашим наблюдениям, менструальноподобное кровотечение, следующее за прекращением «мизерной» = «несостоявшейся» = «биохимической» беременности, ничем не отличается от обычной менструации и расценивается женщиной как обычное. Далее этот «активированный» эндометрий может преобразовываться в эндометриоидные гетеротопии (рис. 1) или очаги аденомиоза, чему, например, помимо нарушения локального иммунного ответа, способствует фактор midkine, выявленный Y. Osuga [12] в фолликулярной и перитонеальной жидкости (фактор, способствующий повышению митотической активности, неоангиогенезу и хемотаксису клеток эндометрия за счет повышения гена IL–8, встраиваемого в строму 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 во время нее. Это фактор, который способствует клеточной пролиферации и миграции, а также ангиогенезу и фибринолизу. Повышение его концентрации в перитонеальной жидкости и эндометриоидных гетеротопиях отмечено у женщин с эндометриозом [13].

В последних исследованиях отмечено, что именно midkine может способствовать адгезии клеток эндометрия к брюшине [14]. Midkine, образуемый в фолликулярной жидкости, после овуляции может попадать в перитонеальную жидкость [15]. Концентрация его в фолликулярной жидкости в 200 раз выше, чем в перитонеальной. Это объясняет его повышенное содержание в перитонеальной жидкости в лютеиновую фазу. Не логично ли, что midkine, обнаруживаемый в фолликулярной жидкости, попадает с ней в брюшную полость и по яйцеводам – в полость матки, потому что он со стороны яйцеклетки может способствовать адгезии и инвагинации на ранней стадии эмбриогенеза, срабатывая подобно интегринам (молекулам адгезии) со стороны эндометрия. Если происходит прерывание «беременности мизерного срока», то midkinе, выделяемый ежемесячно при овуляции, по каким–то причинам действует на «активированные» клетки эндометрия (возможно, из–за повышенного сродства таких клеток к midkine), способствует развитию и автономному существованию очагов эндометриоза в брюшной полости или аденомиоза.

Для понимания нашей концепции важным также является вопрос: кто же все–таки женщина с эндометриозом?

Пациенток можно разделить на 3 типа, причем часто у одной пациентки происходит последовательная смена этих характеристик.

• Молодая активная женщина, возможно, «карьеристка», с отсроченными репродуктивными планами.

• Женщина, чьим доминирующим желанием является наступление беременности. Она не предохраняется, отслеживает овуляцию. Постоянно пытается забеременеть.

• Женщина репродуктивного возраста с постоянным плохим самочувствием, неврастенического типа, с болями в низу живота, избегающая регулярных сексуальных контактов, особенно перед менструацией, вследствие диспареунии, с длительными, болезненными и обильными менструациями, выраженным предменструальным синдромом.

Объединяющими характеристиками для всех этих женщин в большинстве случаев являются регулярный овуляторный менструальный цикл и отсутствие надежной контрацепции (в частности, с началом половой жизни не применялись комбинированные гормональные контрацептивы – КГК), а лишь барьерный, физиологический календарный, coitus intеrruptus и другие методы).

Кроме этого, эндометриоз преимущественно встречается у женщин репродуктивного возраста после начала половой жизни. У девочек до начала половой жизни и у женщин в постменопаузе он встречается крайне редко и требует дальнейшего изучения для верификации диагноза. Известно также, что эндометриоз в постменопаузе не возникает, а лишь сохраняется на фоне приема заместительной гормональной терапии.

Материалы и методы

С учетом вышеизложенных данных для обоснования этой концепции возможного патогенеза эндометриоза было решено оценить уровень β–ХГЧ на 25–27–й 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 ХГ регистрируется с момента имплантации сцинтитрофобласта и появляется в крови уже на 6–8–е сут. 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 неделям беременности [16].

Нами были оценены показатели уровня β–ХГЧ на 25–27–й день менструального цикла у 100 практически здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста (от 16 до 40 лет; средний возраст 25 ± 9, 36 лет), не предохраняющихся от беременности и планирующих ее. У всех обследованных был тщательно собран анамнез; проведены общий и гинекологический осмотр, общеклиническое обследование, ТВУЗИ, определен гормональный профиль крови. Все обследованные женщины не использовали контрацепцию в течение по крайней мере последнего полугода и были готовы к беременности. В анамнезе не отмечалось инвазивных вмешательств в полость матки. Менструальный цикл регулярный. В среднем с 13±1, 33 лет по 4–5 дней через 28–30 дней. Пациентки обратились к гинекологу по поводу отсутствия беременности. Статистическая обработка данных выполнена на персональном компьютере с помощью Microsoft Excel 2007 и Statistica for Windows 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ на β–ХГЧ у 54% женщин в возрасте от 16 до 40 лет на 25–27–й день менструального цикла оказался отрицательным.

У 39% женщин в возрасте от 19 до 35 лет (средний возраст 27, 5±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, что соответствует сроку беременности 1–2 недели (рис. 2). Среднее значение β–ХГЧ около 40 МЕ/л, при норме 0–5, 0 МЕ/л. В последующем наблюдении прогрессирования беременности у этих 39% пациенток не выявлено (менструация в срок, без особенностей).

У 7% женщин на 25–27–й день менструального цикла ХГ был 387, 6–3907, 0. При последующем наблюдении выявлена прогрессирующая беременность (табл. 1).

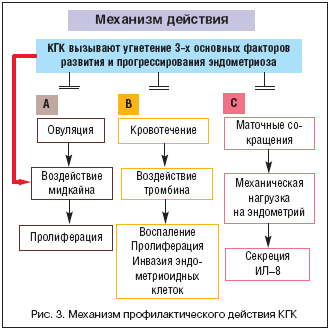
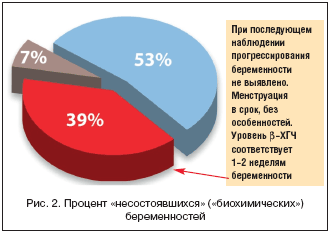
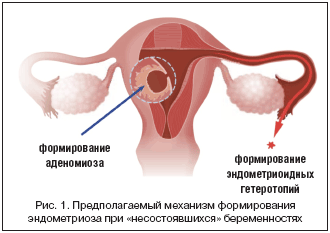
**Выводы**

В данном исследовании мы выдвинули гипотезу возможного патогенеза эндометриоза, согласно которой нарушение «беременности мизерного срока» (еще до того, как ее удается диагностировать) может способствовать как развитию наружного генитального эндометриоза, 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, с несостоявшимися и незамеченными «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. Но вопрос первенства бесплодия при эндометриозе 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.

Для подтверждения нашей концепции мы начали исследование гистологических образцов миометрэктомических эндометриоидных очагов, соскобов эндометрия при аденомиозе и эндометриом яичников для определения ламинина–1 (α1β1γ1), а также ряда других иммуногистохимических показателей ввиду того, что ламинин–1 наиболее рано синтезируется в ходе эмбриогенеза [17], а при эндометриозе у бесплодных женщин зафиксировано повышение образования антител к ламинину Ig G [18].

Даже если выдвигаемая нами концепция несовершенна, учитывая, что эндометриоз – болезнь овулирующих женщин, а самым надежным методом контрацепции является использование комбинированных гормональных контрацептивов, которые приводят к подавлению овуляции, современной и патогенетически обоснованной мерой его профилактики является использование микродозированных комбинированных гормональных контрацептивов с раннего репродуктивного возраста и в интергенеративных интервалах (рис. 3).

При этом беспрецедентно микродозированным комбинированным гормональным контрацептивом в России является НоваРинг с его минимумом побочных эффектов, в том числе из–за отсутствия первичного метаболизма в печени. Достоинства НоваРинга – это удобство использования (1 раз в месяц), отсутствие влияния на вес, возможность применения с раннего репродуктивного возраста (по сути – сразу после начала половой жизни), стабильная ежесуточная концентрация гормонов, возможность использования других лекарств вне зависимости от пути их введения и высокая комплаентность.



**Список литературы**

1. Гинекология: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2007. – 1072 с.

2. Halme J. et al. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis // Obstet. Gynecol. –1984.–Vol. 64.– P.151 –154.

3. Liu D. T. Y., Hitchcock A. Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dismenorrhoea and tubal pathology // Br. J. Obstet. Gynecol.– 1986.– Vol. 93.– P.859 – 862.

4. Radhupathy R. Th1–type immunity is incompatible with successful pregnancy// Immunol. Today. – 1997. –Vol.18, 10. – P. 487–451.

5. Балахонов А.В. Ошибки развития. – СПб: ЭЛБИ–СПб, 2001.

6. 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.

7. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности.– М.: Изд–во РАМН, 2003.

8. 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.

9. Green D.R., Wegmann T.G. The immunotrophic role of T cells in organ generation and regeneration // Ptogr. Immunol.– 1986. –Vol. 6. –P.1100–1112.

10. Агеенко А.И. Лицо рака.– М.: Медицина, 1994.

11. Маянский А.Н. Микробиология для врачей. – Н. Новгород: Изд–во НМГА, 1999.

12. Osuga Y. Novel therapeutic strategies for endometriosis: a pathophysiological perspective // Gynecol. Obstet. Invest.– 2008.–Vol. 66 (Suppl 1). –P.3–9.

13. Chung H.W., Wen Y., Choi E.A. et al. Pleiotrophin (PTN) and midkine (MK) mRNA expression in eutopic and ectopic endometrium in advanced stage endometriosis // Mol. Hum. Reprod.– 2002.– Vol. 8(4).– P.350–355.

14. Inoh K., Muramatsu H., Ochiai K. et al. Midkine, a heparin–binding cytokine, plays key roles in intraperitoneal adhesions // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2004.– Vol. 23, 317(1).– P.108–113.

15. Ohyama Y., Miyamoto K., Minamino N. et al. Isolation and identification of midkine and pleiotrophin in bovine follicular fluid // Mol. Cell. Endocrinol.– 1994. –Vol. 105(2).– P.203–208.

16. Popova V.S., Davidov A.L. Variations levels of chorionic gonadotropinum in serum of the blood at patient with ectopic pregnancy// Materials of V International Congress on Reproductive Medicine.– 2011.–Vol. 187.

17. Junko Inagaki et al. Anti–laminin–1 autoantibodies, pregnancy loss and endometriosis // Clin. Dev. Immunol.– 2004.– Vol. 11(3–4).– P. 261–266.

18. Inagaki J., Sugiura–Ogasawara M. et al. An association of IgG anti–laminin–1 autoantibodies with endometriosis in infertile patients // Hum. Reprod.– 2003. –Vol. 18(3).– P.544–549.