

Современный взгляд на патогенез и лечение эндометриоза

А.А. Лукач, В.И. Коновалов, С.В. Ольховикова, Ю.А. Соколова, Е.А. Усс

Государственное образовательное учреждение профессионального высшего образования "Уральская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ" МУ ГКБ № 40

Введение

Согласно общепринятому определению, эндометриоз - патологический процесс, формирующийся на фоне нарушенного гормонального и иммунного гомеостаза и характеризующийся ростом и развитием ткани, идентичной по структуре и функции с эндометрием, за пределами границ нормальной локализации слизистой оболочки тела матки [1]. Большинство исследователей придерживается подобной точки зрения [1, 2].

Подчеркивая возможность инфильтративного роста и метастазирования, некоторые авторы дают определение эндометриоза как дисгормонального опухолевидного процесса, склонного к инфильтративному росту и, в редких случаях, к метастазированию.

Среди пациенток гинекологических клиник, подвергаемых лапаротомии, частота этого заболевания может достигать 50%.

Современный подход к лечению больных с генитальным эндометриозом предполагает удаление эндометриoidных гетеротопий с последующей гормональной терапией. Для удаления эндометриoidных очагов используют лазерную вапоризацию, криодеструкцию и ряд других методов.

Эндометриоз часто протекает на фоне гиперпластических процессов эндометрия, миомы матки и поликистоза яичников. С точки зрения патогенеза данной патологии эти процессы могут быть объединены в общее "понятие" гиперпластические процессы матки.

Основные теории возникновения эндометриоза: метапластическая, дизонтогенетическая, десиминационная, транслокационная (имплантационная), гормональная и др. В настоящее время большинство исследователей отдадут предпочтение имплантационной, гормональной и иммунной теориям. Исходя из основных патогенетических особенностей эндометриоза, и строится лечебная тактика.

Признавая транслокационную теорию нельзя не задавать вопроса о причинах им-

плантации регургитированного эндометрия. Отвечая же на этот вопрос, нельзя не признать существования механизмов адгезии, позволяющих эпителиальным клеткам эндометрия укрепиться на брюшине и их способности к пролиферации.

Наиболее обоснованным, на наш взгляд, является мнение о нарушении механизмов иммунного распознавания, что подтверждается иммунологическими исследованиями.

Показано, например, что у больных эндометриозом 1 степени распространенности имеется тенденция к повышению количества натуральных киллеров (NK - клеток), а у больных с 3-4 степенью заболевания их активность снижается. В исследованиях [1] выявлено повышение содержания натуральных киллеров - CD16 и В-лимфоцитов - CD19, а также повышение соотношения CD4/CD8. Ряд авторов [1] получили сходные результаты. Так в этих исследованиях показано прямо пропорциональное снижение концентрации лейкоцитов, перитонеальных макрофагов, лимфоцитов-хелперов в зависимости от стадии эндометриоза. Также показано снижение цитотоксичности натуральных киллеров под влиянием лечения GnRH типа Lupron или Zoladex. Не вызывает сомнения значение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкинов -1, 6, фактор некроза опухоли альфа.

Косвенным свидетельством важной роли иммунной системы в патогенезе эндометриоза является эффективность эстраген-гестагеновых препаратов в терапии эндометриоза, которые, как известно, обладают иммуносупрессивным действием [4].

Цель исследования - изучить наличие и характер генитальной инфекции у больных эндометриозом, состояние иммунной системы и разработать принципы комплексной терапии эндометриоза с учетом инфекционного фактора.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач под на-

шим наблюдением находились 142 пациентки больные генитальным эндометриозом. Все обследованные женщины были разделены на три группы: первая ($n = 71$) - внутренний эндометриоз тела матки (диффузный и очаговый), вторая - наружный эндометриоз маточных труб, яичников, крестцово-маточных связок, клетчатки малого таза ($n = 40$) и третья - сочетание нескольких локализаций ($n = 31$), согласно классификации В.П. Баскакова и соавт. (1998). Оперативное лечение проведено 91 (64,1%) пациентке, из них видеолaparоскопическим методом - 36 и лапаротомным доступом - 55.

Лапароскопические операции осуществлялись на оборудовании фирм "Karl Storz" (Германия) и "Эндомедиум" (Россия). Анестезиологическим пособием был интубационный наркоз. При операции использовались инструменты, стандартно прилагаемые к видеостойке.

Комплексные микробиологические и вирусологические исследования проводились в бакалатории УрНИИДВиИ.

Иммунологические исследования проведены в лаборатории иммунологии Уральского НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии (УрНИИДВиИ).

Результаты и их обсуждение

При обследовании больных эндометриозом сопутствующий инфекционный диагноз был установлен у 89 (62,6%) больных, из них хламидиоз - у 61 (68,5%), уреаплазмоз - у 21 (23,6%), кандидоз - у 7 (7,9%).

При исследовании операционного материала, полученного от 33 больных эндометриозом, были выделены следующие возбудители: *Chlamidia trachomatis* - у 17-ти, в том числе, одновременно в операционном материале и нижних отделах генитального тракта - у пяти больных, уреаплазма - у 7-ми, грибы - у 4-х, вирус простого герпеса - у 4-х, цитомегаловирус - у одной пациентки. Выделение двух и более возбудителей одновременно отмечено у четырех пациенток.

На данном этапе исследования нам удалось показать, что больные эндометриозом инфицированы хламидиями в 62,6%, что является высоким показателем, значительно превышающим данные литературы. Так, по данным Батыршиной С.В. (2000) хламидийная инфекция у женщин г. Екатеринбурга с воспалительными заболеваниями малого таза, страдающих невынашиванием беременности и бесплодием отмечалась в 49,16%.

Особое значение мы придаем факту обнаружения хламидий из операционного материала и нахождение при электронно-микроскопическом исследовании ретикулярных телец, что

подтверждает их достаточно широкое распространение в органах женской половой сферы и персистенцию.

Проведенные нами исследования позволяют рекомендовать противохламидийные антибиотики в лечении сопутствующего эндометриозу хламидиоза. Мы в качестве антибактериальной терапии использовали антибиотик джозамицин, который применялся на первом или третьем этапах лечебно-реабилитационных мероприятий при эндометриозе у больных репродуктивного возраста. За счет липофильности концентрация вильпрафена внутри клеток, особенно в нуклеарных макрофагах, в 20 раз превосходит таковую во внеклеточном пространстве.

Для лечения нами использовалась схема применения джозамицина, рекомендуемая НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта РАМН (Санкт-Петербург) - по 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней. Препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в плазме отмечается через 1 ч после приема таблетки внутрь.

Основанием для назначения джозамицина являлось выделение хламидий или положительные серологические реакции.

В результате комплексной терапии частота альгоменореи снизилась с 69,0% до 42,8% ($P < 0,05$), частота рецидива эндометриоза была 6%.

Проведенные через шесть месяцев исследования показали, что наилучший клинический эффект и улучшение психоэмоционального состояния наблюдались среди больных, пролеченных джозамицином, по сравнению с больными, получавшими только традиционную консервативную гормональную терапию.

Эффект от проведенной терапии джозамицином составила 90,5% и 97% соответственно, а эффективность проведенной терапии через 6 мес. составил 81% и 91% соответственно.

В настоящее время не вызывает сомнения участие иммунной системы в реализации патологического процесса при эндометриозе. Изучение состояния иммунной системы у больных эндометриозом показало их различие с показателями от здоровых женщин (таблица 1).

Как можно заметить, основное отличие заключалось в снижении показателей клеточного звена иммунитета, за исключением CD19 лимфоцитов и повышения фагоцитарной активности лимфоцитов у больных с эндометриозом. Полученные данные используются нами как основание к назначению иммуностимулирующих препаратов с преимущественной направленностью на клеточное звено.

Таблица 1. Иммунологические показатели у пациентов с наружным эндометриозом (абс., в мкл)

Показатели	Наружный эндометриоз (n = 40)		Здоровые женщины (n = 70)		P
	M	± m	M	± m	
CD 3	0,89	0,08	1,14	0,015	< 0,01
CD 19	0,26	0,02	0,23	0,005	> 0,05
CD 4	0,43	0,05	0,60	0,01	< 0,01
CD 8	0,46	0,05	0,57	0,01	< 0,05
CD4/CD8	0,98	0,15	1,49	0,02	< 0,01
CD 16	0,34	0,04	0,43	0,02	< 0,05
Ф.А.Н	3,86	0,21	3,14	0,05	< 0,001
Ig M	2,15	0,28	1,74	0,016	> 0,05
Ig G	12,1	0,72	11,85	0,056	> 0,05
Ig A	2,19	0,12	2,09	0,019	> 0,05

Анализ литературы и собственные данные позволяют нам считать, что патогенез эндометриоза является мультифакториальным с возможным участием инфекционных факторов. Транслокация проявляется эндометриозом при имплантации уже инфицированных эндометриодных клеток, при условии иммунных нарушений у данного больного. При нормальной функции иммунных клеток, макрофагов не происходит дальнейшего развития эндометриодных очагов, и они подвергаются элиминации.

В настоящее время взгляд на патогенез эндометриоза и гиперпластических процессов эндометрия предполагает, что развитие данной патологии зависит не только от показателей уровня гормонов, но и от нарушения рецепторной чувствительности. Сведения о гормоночувствительности таких заболеваний, как миома матки, эндометриоз, синдром поликистоза яичников привели к разработке и внедрению в клиническую практику аналогов ГнРГ. Агонисты ГнРГ обладают блокирующим влиянием на гипоталамико-яичниковую систему и антипролиферативным эффектом.

Новым направлением в терапии эндометриоза и миомы матки является использование золадекса в сочетании с агонистом. Создание и внедрение в клиническую практику аналогов ГнРГ открыло новую страницу в лечении гормоночувствительных заболеваний репродуктивной системы, в частности эндометриоза и миомы матки. Нами для лечения эндометриоза используется препарат золадекс ("AstraZeneca", Великобритания) содержащий 3,6 мг гозерелина, который вводили 1 раз в месяц или 10,8 мг - 1 раз в 3 месяца. Срок наблюдения составил 4 - 6 мес.

Терапия золадексом была проведена 45 пациенткам с внутренним и наружным эндометриозом. Экстирпация матки с придатками была проведена у 3, ампутирование матки без придатков - у 7, консервативная миомэктомия - у

12 пациенток. У 20 женщин с аденомиозом было проведено консервативное лечение золадексом, позволившее обойтись без операции. Три женщины в связи с наступлением аменореи и значительным уменьшением размеров миомы и матки отказались от операции.

Золадекс нами назначался до операции в виде одной инъекции всем прооперированным пациенткам. Целью назначения золадекса до операции явилось снижение объема матки и размеров миомы, что облегчало операцию, уменьшало кровопотерю.

Лечение золадексом у 39 (86,6%) сопровождалось потливостью и приливами "жара", что указывало на медикаментозное выключение функции яичников. Снижение либидо отмечено у 7 (15,5%) пациенток, головные боли, раздражительность - у 12 (26,6%). Аменорея наступила после второй инъекции у всех женщин. Указанные симптомы обычно исчезали через 1-2 мес. после окончания терапии. Контрольную гистероскопию и диагностическое выскабливание слизистой полости матки проводили после восстановления самостоятельных менструаций на 6-10 день цикла. При сочетании наружного эндометриоза и аденомиоза одновременно с золадексом нами использовался агонист [8].

Агонист ("AstraZeneca", Великобритания) - нестероидное соединение, является ингибитором ароматазы, хорошо переносится больными. Основным фармакологическим эффектом агониста является блокирование активности ароматазы в организме больных, в результате чего снижается продукция эстрогенов. Как известно, основным источником образования эстрогенов в менопаузе, в том числе и вызванной золадексом, являются андрогены - андростендион и тестостерон. Продукция эстрогенов происходит при участии ароматазы. Высокий уровень активности ароматазы обнаружен в жировой и мышечной ткани, печени,

мозге, а также опухолевой ткани при раке молочной железы. Аримидекс в дозе 1 мг/день при 28-дневном курсе лечения блокирует активность ароматазы на 96,7%.

Данный препарат нашел широкое применение при раке молочных желез. Мы использовали аримидекс в сочетании с золадексом у 8 больных. Препарат хорошо переносился больными, каких либо побочных эффектов нами не зафиксировано. Пока наш небольшой опыт по применению аримидекса свидетельствует о его перспективности применения при эндометриозе и миоме матки.

В качестве препарата нивелирующего в определенной степени неприятные побочные эффекты золадекса нами используется также тиболон. Тиболон способствует стабилизации

функций гипоталамо-гипофизарной системы в климактерическом периоде. В суточной дозе 2,5 мг подавляет секрецию гонадотропинов и ингибирует овуляцию у фертильных женщин. В этой дозе тиболон не стимулирует активность эндометрия у женщин в постменопаузе и может использоваться во время терапии золадексом.

Таким образом, наш опыт лечения эндометриоза и профилактики его рецидивов доказывает необходимость комплексного подхода к данному заболеванию с учетом наличия гормональных нарушений, состояния иммунной системы и инфекции. Использование золадекса в сочетании с ингибитором ароматазы аримидексом является перспективным и полезным на этапе предоперационной подготовки и в периоде реабилитации.

Литература

1. Адамьян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы: руководство для врачей.- М., Медицина, 1998.- 320с.
2. Айламазян Э.К., Сельков С.А., Ярмолинская М.И. Современные патогенетические подходы к терапии наружного генитального эндометриоза/ /Новости фармакологии.- 1997.- № 3-4.- С.93-97.
3. Батыршина С.В. Урогенитальный хламидиоз и репродуктивное здоровье женщин. Лечение и реабилитация. Дисс...докт. мед. наук, Москва, 2000. - 449 с.
4. Скорнякова М.Н. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. Екатеринбург, 2000. - 379 с.
5. Сметник В.П. Эндометриоз: симптомы, диагностика, неоперативное лечение//Медицина для всех. - 1999.- № 1.- С. 3-6.
6. Damaro M.A. Goserelin (Zoladex) versus danazol for endometriosis: the North Amer. Experience// Brit. J. Obstet. Gyn. - 1994. - № 19. - P. 13 - 18.
7. Garzetti G.G., Ciavattini A., Provinciali M. et al. Natural killer cell activity in endometriosis: correlation between serum estradiol levels and cytotoxicity// Obstet. Gynecol. - 1993. - № 81. - P. 665 - 668.
8. Rock J.A. The revised American Fertility Society classification of endometriosis: reproducibility of scoring. ZOLADEX Endometriosis Study Group/ /Fertil.Steril. - 1995. - № 63 (5). - P. 1108 - 1110.
9. Scarpellini F., Sbracia M., Lecchini S., Giammario F., Scarpellini L. Aromatase inhibitors in the treatment of severe endometriosis//J. Soc. Gynecol. Investig. - 2003. - Vol. 10. - No. 2. - P. 223A.

ЗОЛАДЕКС, АРИМИДЕКС

всегда в аптеках «Атолл-Фарм»

Тел. (343) 350-71-04