

Загварно!
Прог.
12.07.17г.

реферат на тему:
«ЭНДОМЕТРИОЗ»

выполнила:
Амерханова
Хавади Сулеймановна

Эндометриоз

В структуре гинекологической заболеваемости эндометриоз занимает 3-е место после воспалительных процессов и миомы матки, поражая до 50 % женщин с сохраненной менструальной функцией. Эндометриоз приводит к функциональным и структурным изменениям в репродуктивной системе, нередко отрицательно влияя на психоэмоциональное состояние женщин, существенно снижая качество жизни.

В настоящее время многие клиницисты свидетельствуют, что эндометриозные поражения встречаются в любом возрасте независимо от этнической принадлежности и социально-экономических условий. Эпидемиологические исследования указывают, что у 90 - 99 % больных эндометриозные поражения выявляются в возрасте от 20 до 50 лет, причем наиболее часто в репродуктивном периоде.

Эндометриоз - это разрастания, сходные по строению со слизистой оболочкой матки, за пределами обычной локализации эндометрия. Согласно современным представлениям о природе эндометриоза, это заболевание следует рассматривать как патологический процесс с хроническим, рецидивирующим течением. Эндометриоз формируется и развивается на фоне нарушенных иммунных, молекулярно-генетических и гормональных взаимоотношений в женском организме. Эндометриозный субстрат имеет признаки автономного роста и нарушений пролиферативной активности клеток. Эндометриоз может локализоваться как в теле матки (аденомиоз, или внутренний эндометриоз), так и вне матки (наружный эндометриоз).

Независимо от локализации и размеров эндометриозных очагов гистологически эндометриоз характеризуется доброкачественной пролиферацией железистого эпителия, напоминающего функционирующие железы стромы эндометрия. Однако соотношение железистого эпителия и стромы в эндометриозных гетеротопиях различной локализации неодинаково.

В последние годы высказывается мнение, что "внутренний эндометриоз матки" следует считать совершенно самостоятельным заболеванием, обозначая его термином " аденомиоз " а не " эндометриоз " (Haney A. F., 1991). При этом подчеркивается, что клиническая картина, диагностика, профилактика, методы лечения при аденомиозе имеют существенные особенности. Помимо этого, аденомиоз не может возникнуть в результате "ретроградной менструации" через маточные трубы, как утверждает наиболее признанная имплантационная теория. Аденомиоз развивается из базального слоя эндометрия, что учитывает транслокационная гипотеза возникновения эндометриоза матки.

За последние полвека предложено более 10 различных классификаций эндометриоза.

В настоящее время наиболее распространена классификация Американского общества фертильности, пересмотренная в 1985 г., которая основана на оценке лапароскопических данных.

Классификация распространенных форм генитального эндометриоза по А. И. Ищенко (1993)

По стадиям

Стадия I: перитонеальная имплантация с мелкими дефектами брюшины и эндометриозными очагами.

Стадия II: эндометриоз придатков матки с эндометриозными очагами или кистами яичников, с развитием множественных спаек вокруг маточных труб и яичников, формированием эндометриозных инфильтратов на брюшине малого таза.

Стадия III: распространение эндометриозного процесса на клетчаточные

пространства, начинающиеся позади шеечной клетчатки, и соседние органы:

IIIa: поражение серозного покрова соседнего органа или вовлечение в эндометриоидный инфильтрат экстраперитонеально расположенного органа (дистальный отдел толстой кишки, тонкая кишка, нервеобразный отросток, мочевого пузыря, мочеточники);

IIIб: поражение мышечного слоя соседнего органа с деформацией его стенки, но без обтурации просвета;

IIIв: поражение всей толщ. стенки соседнего органа с обтурацией просвета, поражение паравагинальной и параректальной клетчатки, параметрия с формированием структуры мочеточника.

Стадия IV: диссеминация очагов эндометриоза по брюшине малого таза, серозному покрову малого таза и брюшинной полости, асцит либо множественное поражение соседних органов и клетчаточных пространств малого таза.

По степени поражения матки

1. Поражение достигает мышечного слоя матки.
2. Поражение более половины мышечного слоя.
3. Поражение всей толщ. стенки матки.

Отдаленные очаги эндометриоза:

- в послеоперационном рубце;
- в пупке;
- в кишечнике (не прилежащем к половым органам);
- в легких и др.

В отечественной литературе предлагается клиническая классификация аденомиоза, выделяющая 4 стадии распространения эндометриоидной инвазии. Она рассматривает диффузное поражение миометрия в зависимости от глубины проникновения эндометриоидной ткани.

Стадия I: патологический процесс ограничен подслизистой оболочкой тела матки.

Стадия II: патологический процесс распространяется до середины толщины тела матки.

Стадия III: в патологический процесс вовлечен весь мышечный слой матки до ее серозного покрова.

Стадия IV: вовлечение в патологический процесс, помимо матки, париетальной брюшины малого таза и соседних органов.

В то же время классификация не распространяется на узловую форму заболевания.

В отношении классификации ретроцервикального эндометриоза нет единой точки зрения. Позадидшеечный эндометриоз в отечественной литературе рассматривают как вариант наружного генитального эндометриоза и классифицируют по 4 стадиям распространения в окружающие ткани и органы.

Стадия I: локализация эндометриоидных очагов в пределах ректовагинальной клетчатки.

Стадия II: прорастание эндометриоза в шейку матки и стенку влагалища с образованием мелких кист.

Стадия III: распространение патологического процесса на крестцово-маточные связки и

серозный покров прямой кишки.

Стадия IV: вовлечение в патологический процесс слизистой оболочки прямой кишки с образованием спаечного процесса в области придатков матки, облитерирующего маточно-прямокишечное пространство.

Эндометриоз ретроцервикальной клетчатки (инфильтративная форма) крайне редко встречается как самостоятельная локализация, обычно сочетаясь с эндометриозом брюшины малого таза, яичников или аденомиозом, зачастую вовлекая в процесс кишечник и мочевые пути.

Очевидно, что накопление новых сведений об этиологии и патогенезе эндометриоза, клинических, структурных, функциональных, иммунологических, биологических, генетических вариантах этого заболевания позволит предложить новые классификации.

Основные теории развития эндометриоза

Многообразие локализаций эндометриоза обусловило большое число гипотез о его происхождении. Значительное количество концепций пытаются объяснить с различных позиций возникновение и развитие этого заболевания. Основные утверждения:

- происхождение патологического субстрата из эндометрия (имплантационная, лимфогенная, гематогенная, ятрогенная диссеминация);
- метapлазия эпителия (брюшина);
- нарушение эмбриогенеза с аномальными остатками;
- нарушение гормонального гомеостаза;
- изменение иммунного равновесия;
- особенности межклеточного взаимодействия.

Многочисленные экспериментальные и клинические работы доказывают и подтверждают то или иное положение в зависимости от точки зрения автора. Вместе с тем большинство исследователей склонны согласиться, что эндометриоз - болезнь с рецидивирующим течением.

Имплантационная (транслокационная) теория развития эндометриоза

Наибольшее распространение получила имплантационная теория возникновения эндометриоза, впервые предложенная J. F. Sampson в 1921 г. Автор предположил, что формирование очагов эндометриоза происходит в результате ретроградного заброса в брюшную полость жизнеспособных клеток эндометрия, отторгнувшихся во время менструации, и дальнейшей их имплантации на брюшину и окружающие органы (при условии проходимости маточных труб).

Соответственно занос частиц эндометрия различными путями в полость малого таза считается критическим моментом развития эндометриоза. Одним из очевидных вариантов такого заноса являются хирургические манипуляции, включая диагностические выскабливания, акушерские и гинекологические операции, связанные со вскрытием полости матки и хирургической травмой слизистой оболочки матки. Ятрогенный момент развития заболевания достаточно доказан ретроспективным анализом этиологии эндометриоза у женщин, которым проводились те или иные операции.

Значительный интерес представляет возможность метастазирования эндометриоза по кровеносным и лимфатическим сосудам. Такой тип диссеминации частиц эндометрия считают одной из важнейших причин возникновения известных вариантов экстрагенитального эндометриоза, таких как эндометриоз легких, кожи, мышц. Распространение жизнеспособных клеток эндометрия по лимфатическим путям - нередкое

явление, о чем свидетельствует достаточно частое обнаружение значительных очагов эндометриоза в просвете лимфатических сосудов и узлах.

Метапластическая теория происхождения эндометриоза

Эта теория отражает наиболее спорный вопрос в патогенезе заболевания и предложена Н.Н. Ивановым (1897), R. Meyer (1903).

Сторонники данной теории считают, что эмбриональные клеточные элементы, расположенные между зрелыми клетками серозного покрова малого таза, могут трансформироваться в эпителий маточно-трубного типа. Другими словами, очаги эндометриоза могут возникать из мультипотентных клеток мезотелия брюшины. В возникновении эндометриоза важное значение имеет так называемый мюллеров потенциал мезотелия, который связан с понятием о “вторичной мюллеровой системе”, предложенным Lauchlan. Автор применил данное понятие для обозначения эпителиальных изменений мюллерова типа (включая эндометриозные поражения) за пределами производных мюллеровой системы, метапластических процессов и доброкачественных пролифераций (эпителиа и мезенхимы), которые можно наблюдать на поверхности яичников или непосредственно под их поверхностью, в брюшине малого таза, сальнике, забрюшинных лимфатических узлах и других органах.

Мюллеров потенциал мезотелия малого таза и прилежащей стромы связывается с их близким отношением в эмбриональном периоде к мюллеровой системе, которая образуется путем инвагинации первичного целома. Внутризародышевая часть первичного целома, его производные (плевра, перикард, брюшина, поверхностный эпителий яичника) и мюллерова система (маточные трубы, тело и шейка матки) имеют близкое эмбриональное происхождение. Ткани, образующиеся из целомического эпителиа и прилежащей мезенхимы (“вторичная мюллерова система”), способны дифференцироваться в эпителий и строму мюллерова типа.

Данная точка зрения о происхождении эндометриоза не получила широкого признания, поскольку не имеет строгих научных доказательств.

Дизонтогенетическая (эмбриональная) теория возникновения эндометриоза

Эмбриональная теория происхождения эндометриоза предполагает его развитие из остатков мюллеровых протоков и первичной почки. Это предположение было разработано еще в конце XIX века, его продолжают признавать некоторые современники. В подтверждение дизонтогенетической гипотезы исследователи приводят случаи сочетания эндометриоза с врожденными аномалиями половой системы, желудочно-кишечного тракта.

Гормональные нарушения и эндометриоз

Данные литературы свидетельствуют о зависимости развития эндометриозных структур от гормонального статуса, нарушения содержания и соотношения стероидных гормонов. Для возникновения эндометриоза в первую очередь имеют значение особенности деятельности гипоталамо - гипофизарно - яичниковой системы.

У больных эндометриозом возникают хаотические пиковые выбросы фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, наблюдается снижение базального уровня прогестерона, у многих выявлены гиперпролактинемия и нарушение андрогенной функции коры надпочечников.

В ряде работ отмечено, что синдром неовулировавшего фолликула (ЛЮФ - синдром) способствует возникновению эндометриоза. Так, у женщин с этим синдромом концентрации 17-в-эстрадиола и прогестерона в перитонеальной жидкости после овуляции были значительно ниже, чем у здоровых. В то же время другие работы указывают на противоположные гормональные колебания при ЛЮФ - синдроме. Высокий уровень прогестерона в первые дни менструации рассматривают как фактор, способствующий

выживанию жизнеспособных клеток эндометрия, что подтверждают экспериментальные данные, полученные на кастрированных животных.

Так или иначе, у больных генитальным эндометриозом отмечают высокую частоту ЛЮФ - синдрома при сохранении внешних параметров овуляторного менструального цикла (двухфазная базальная температура, достаточный уровень прогестерона в середине лютеиновой фазы, секреторные изменения эндометрия).

Опосредованную роль в развитии эндометриоза отводят дисфункции щитовидной железы. Отклонения от физиологической секреции тиреоидных гормонов, являющихся модуляторами эстрогенов на клеточном уровне, могут способствовать прогрессированию нарушений гистогенеза и органогенеза гормоночувствительных структур и формированию эндометриоза.

При обследовании больных эндометриозом выявлены и локальные морфологические изменения яичников, особенно при поражении самих яичников. Показано, что вне зон эндометриозного поражения яичники имеют признаки дегенерации яйцеклеток, кистозной и фиброзной атрезии фолликулов, текаматоза стромы, фолликулярные кисты. Некоторые авторы полагают, что это связано с воздействием на яичники токсических агентов воспаления, например простагландинов, содержание которых при эндометриозе возрастает.

Однако следует отметить, что дисфункция системы гипоталамус - гипофиз - яичники, как и другие нарушения, не может считаться непременным спутником эндометриоза и нередко не определяется у многих больных.

Иммунологическая теория происхождения эндометриоза

Нарушение иммунного гомеостаза при эндометриозе предположили М. Jonesco и С. Popesco в 1975 г. Авторы считали, что клетки эндометрия, попадая в кровь и другие органы, представляют собой аутоантигены. Пролиферация эндометриозных клеток в других тканях возможна в результате повышения уровня эстрогенных гормонов, которые стимулируют секрецию кортикостероидов. Последние в свою очередь, являясь депрессантами, подавляют местный клеточный и гуморальный иммунитет, тем самым обеспечивая благоприятные условия для инвазии и развития жизнеспособных клеток эндометрия.

Дальнейшие исследования позволили обнаружить антиэндометриальные аутоантитела у больных эндометриозом. Так, были выявлены IgG- и IgA- антитела к яичниковой и эндометриальной тканям, которые определяли в сыворотке крови, в секретах влагалища и шейки матки.

При изучении иммунного статуса больных эндометриозом выявлена корреляция между частотой обнаружения антител и стадией распространения эндометриоза. Многочисленные исследования достоверно доказывают, что эндометриоз развивается на фоне нарушенного иммунного равновесия, а именно Т - клеточного иммунодефицита, угнетения функции Т - супрессоров, активации гиперчувствительности замедленного типа, снижения активности Т - лимфоцитов при одновременной активации В - лимфоцитарной системы и снижении функции естественных киллеров (NK).

При эндометриозе также обнаружено врожденное понижение функции иммунной системы - NK-клеток. Естественная цитотоксичность лимфоцитов обнаружена сравнительно недавно, в конце 70 -х годов, но уже очень скоро стала ясна огромная важность этой реакции для поддержания физиологического гомеостаза. NK - клетки - эффекторы естественной цитотоксичности - выполняют в организме функцию первой обороны в системе иммунного надзора. Они непосредственно участвуют в элиминации трансформированных и опухолевых, вирусинфицированных, измененных другими агентами клеток.

Подобная ведущая роль NK- клеток определенно указывает на то, что именно дефицит активности этих клеток может определить имплантацию и развитие заносимых в брюшную

полость частиц эндометрия. В свою очередь развитие очагов эндометриоза повышает выработку иммуносупрессивных агентов, которые определяют дальнейшее понижение активности NK - клеток, ухудшение иммунного контроля и прогрессирование эндометриоза.

Таким образом, у больных с эндометриозными поражениями наблюдаются общие признаки иммунодефицита и аутоиммунизации, приводящие к ослаблению иммунного контроля, которые создают условия для имплантации и развития функциональных очагов эндометрия вне их нормальной локализации.

Особенности межклеточных взаимодействий при эндометриозе

Исследователи продолжают поиск причин имплантации и дальнейшего развития элементов эндометрия в тканях малого таза.

Хотя ретроградное поступление менструальной крови, вероятно, представляет собой обычное явление, эндометриоз развивается не у всех женщин. В одних наблюдениях распространенность эндометриозных поражений минимальна и процесс может оставаться бессимптомным, в других эндометриоз распространяется по всей полости малого таза и становится причиной различных жалоб. Более того, в ряде случаев эндометриоза возможно самоизлечение, а в других случаях болезнь упорно рецидивирует, несмотря на интенсивную терапию. Ряд авторов полагают, что случаи "слабого" эндометриоза не следует считать болезнью, требующей специального лечения. По их мнению, это физиологическое явление, связанное с регулярным ретроградным забросом менструальной крови. Однако не понятно, что служит границей между этим состоянием и эндометриозом как болезнью.

Эти проблемы в настоящее время находятся в центре изучения. Очевидно, что, помимо общих признаков иммунодефицита и аутоиммунизации, существуют какие-то другие факторы (возможно, их совокупность), определяющие восприятие частиц эндометрия со стороны брюшины малого таза, которая создает условия для имплантации этих частиц, вместо того чтобы опознать их как чужеродные и способствовать их уничтожению.

В последние годы получены достаточные данные, подтверждающие ведущую роль генетических факторов в возникновении эндометриоза, а также уточняющие значение дисфункции иммунной и репродуктивной систем в развитии этой патологии.

На основании генеалогического анализа и определения генетико-биохимических маркеров выявлены следующие закономерности:

- в развитии эндометриоза существенную роль играют генетические факторы;
- имеется достоверная связь между определенными генетическими факторами и анатомической локализацией эндометриозных поражений;
- на основе экспрессии биохимических генетических маркеров можно установить наличие или отсутствие предрасположенности к эндометриозу или уже развившемуся заболеванию.

Соответственно при эндометриозе нарушение функции клеток связано с экспрессией дефектных генов в результате мутации. Наблюдаемые семейные случаи заболевания указывают на возможность участия в патогенезе эндометриоза сложных генетических дефектов, предположительно касающихся нескольких генов. Вероятно, один или несколько дефектов генов отвечают за предрасположенность к развитию эндометриоза. Может оказаться достаточно только одной этой предрасположенности, а может потребоваться и участие факторов внешней среды.

Значительного внимания заслуживают исследования, указывающие на генетическую детерминированность иммунных нарушений, инициирующих развитие эндометриоза.

Расстройства клеточного и гуморального иммунитета при эндометриозе определены с

антигенами HLA.

Можно полагать, что эндометриоз наследственно детерминирован генами, ассоциированными с определенными антигенами системы HLA, а именно HA, A10, B5, B27.

Разумеется, только первичным генетически детерминированным иммунным дефектом невозможно объяснить всего многообразия клинко-морфологических проявлений эндометриоза. Имеет значение и характер локальных нарушений тканевого гомеостаза непосредственно в области малого таза. Эти процессы привлекают внимание исследователей, а анализ результатов постоянно расширяет знание о механизмах контроля тканевой пролиферации, воспалительных и дистрофических реакций.

Значительное место отводят макрофагам, непосредственно реагирующим на присутствие чужеродных элементов. Макрофаги "перемещают" эритроциты, поврежденные тканевые фрагменты и, возможно, эндометриальные клетки, которые попадают в брюшную полость.

Установлено, что при эндометриозе общее количество и активность брюшинных макрофагов возрастают.

Отмечена зависимость между тяжестью течения эндометриоза и макрофагальной реакцией перитонеальной жидкости, а также доказано повышение содержания макрофагов в очагах эндометриоза.

На современном этапе представляет интерес концепция, выдвинутая W.P. Damowski и соавт. (1988), в последующем несколько видоизмененная R.W. Shaw (1993):

- ретроградное перемещение эндометриоидных фрагментов при менструации бывает у всех женщин;
- отторжение или имплантация этих фрагментов зависит от функции иммунной системы;
- эндометриоз отражает недостаточность иммунной системы, которая передается по наследству;
- иммунная недостаточность может быть как качественной, так и количественной, приводящей к эндометриозу;
- выработка аутоантител - это реакция на эктопический эндометрий и она в свою очередь может способствовать бесплодию при эндометриозе.

Данная гипотеза в сущности представляет комбинацию имплантационной и иммунологических теорий. Эта концепция утверждает, что эндометриоидные фрагменты перемещаются через маточные трубы у всех женщин. В брюшной полости они перераспределяются иммунной системой, представленной главным образом перитонеальными макрофагами. Эндометриоз может развиваться тогда, когда брюшинная распределительная система переполняется из-за возрастающего ретроградного перемещения эндометриоидных элементов. Эндометриоз возникает и тогда, когда брюшинная распределительная система имеет дефект или несовершенна. Эктопическая эндометриальная пролиферация заканчивается образованием аутоантител.

Показано, что, кроме фагоцитарной деятельности, брюшинные макрофаги регулируют местные процессы, относящиеся к репродукции, путем освобождения простагландинов, гидролитических ферментов, протеаз, цитокинов, акторов роста, иницирующих тканевые повреждения.

В последние годы значительное внимание уделялось изучению роли простагландинов при эндометриозе. Потенциальными источниками выработки простагландинов в брюшной полости являются брюшина и макрофаги. Кроме того, происходит пассивная диффузия

простагландинов из органов, расположенных в брюшной полости, и высвобождение яйцниками во время разрыва фолликула при овуляции. В результате исследований установлено немаловажное значение простагландинов в патогенезе эндометриоза.

Повышение концентрации простагландинов в плазме крови женщины предрасполагает к формированию заболевания, влияя на цитопролиферативную активность и дифференциацию клеток эндометриозной ткани. Простагландины, возможно, стимулируют рост эндометрия, манифестируют основные клинические симптомы - дисменорею и бесплодие.

Простагландины и иммунореакции представляют не единственные физиологические регуляторы межклеточного взаимодействия. Другими факторами, определяющими судьбу эктопической ткани эндометрия, являются цитокины и факторы роста.

Помимо клеток иммунной системы, другие клетки способны секретировать подобные сигнальные молекулы, которые стали называть цитокинами. Цитокины - это пептиды-медиаторы, способствующие взаимодействию клеток. Накоплен определенный материал о роли цитокинов, обеспечивающих благоприятные условия для внедрения и развития жизнеспособных элементов эндометрия. Биологический потенциал цитокинов состоит в регуляции взаимодействия макрофагов с элементами тканей, образовании очагов воспаления и иммуномодуляции. По сути цитокины - универсальные регуляторы процессов воспаления. Известно, что различные клеточные популяции способны секретировать одинаковые цитокины. Макрофаги, В-клетки и некоторые субпопуляции Т-лимфоцитов продуцируют похожий набор цитокинов. Очевидно, активация определенной группы клеток приводит к синтезу набора цитокинов и индукции связанных с ними функций.

При эндометриозе в перитонеальной жидкости увеличивается концентрация таких цитокинов, как интерлейкин-1, интерлейкин-6, основными продуцентами которых являются макрофаги. Отмечена корреляция уровня интерлейкина-1 и стадии распространения эндометриоза. Цитокины, накапливаемые в ходе локальной активации макрофагов, замыкают цепь обратной связи, которая обеспечивает вовлечение в процесс новых медиаторов. Кроме того, полагают, что интерлейкин-1 обладает рядом свойств, которые могут быть связаны с эндометриозом. Так, интерлейкин-1 индуцирует синтез простагландинов, стимулирует пролиферацию фибробластов, накопление коллагена и образование фибриногена, .е. процессы, которые могут способствовать образованию спаек и фиброзу, сопутствующих эндометриозу. Он также стимулирует пролиферацию В-клеток и индукцию образования аутоантител. Установлено, что наряду с половыми гормонами и цитокинами важными регуляторами клеточной пролиферации и дифференцировки являются факторы роста.

Эти факторы продуцируются неспециализированными клетками, присутствующими во всех тканях, и оказывают эндокринное, паракринное, аутокринное и интракринное действие. Особого интереса с точки зрения патогенеза эндометриоза заслуживает один из способов действия факторов роста, получивший название интракринного взаимодействия. Факторы роста при этом не секретизируются и не нуждаются в поверхностных рецепторах, опосредующих их активность. Они остаются внутри клетки и действуют непосредственно как внутриклеточные посредники, регулируя клеточные функции. Различают эпидермальный, тромбоцитарный, инсулиноподобные и другие факторы роста.

Высвобождение факторов роста дополняет эффект других действующих агентов, способствуя не только пролиферации, но и дистрофическим изменениям в тканях. Процессу накопления факторов роста и цитокинов способствует то, что они также вырабатываются в атакуемых макрофагами клетках тканей, прежде всего в эпителиальных клетках, фибробластах и др.

При эндометриозе в перитонеальной жидкости была обнаружена повышенная

экспрессия фактора некроза опухолей α (ФНО- α). Оценивается значение эпидермального фактора роста в процессе пролиферации клеток эндометрия как возможного активатора пролиферативных особенностей фибробластов и эпителиальных клеток.

Интересно отметить, что при моделировании эндометриоза в эксперименте его развитие тесно связано с накоплением в ткани гетеротопий эпидермального фактора роста, инсулиноподобного фактора роста и ФНО- α . Одновременно эти факторы роста влияют на развитие спаек. Это представляется весьма важным для понимания патомеханизмов эндометриоза, распространение которого тесно связано с пролиферацией элементов гетеротопий, а также с заживлением соединительной ткани.

Таким образом, можно предположить, что клетки эндометриоидных очагов непосредственно участвуют в процессах пролиферации и дальнейшего распространения патологического процесса.

Помимо факторов роста, клеточная пролиферация контролируется также протоонкогенами, поскольку превращение в клеточные онкогены и изменение их экспрессии или активации, вызванное мутациями, транслокациями и амплификацией, приводят к изменению клеточного роста. Эти молекулы межклеточного взаимодействия рассматривают в качестве одних из перспективных тканевых маркеров пролиферативной активности в широком спектре различных патологических процессов, в том числе и опухолевых.

Клеточные онкогены кодируют синтез белков, которые называются онкобелками, или онкопротеинами. Следует отметить, что все известные онкопротеины участвуют в передаче митогенетических сигналов от клеточной мембраны до ядра к определенным генам клеток. Это значит, что большинство факторов роста и других цитокинов в той или иной степени могут взаимодействовать с онкобелками.

Изучая содержание и функциональную активность одного из онкобелков, передающего ростовые сигналы на ДНК - с-мус, отметили определенную закономерность его экспрессии при эндометриоидных поражениях. Очаги аденомиоза, эндометриоидные кисты и эндометриоидный рак яичников характеризуется высокой экспрессией с-мус, которая резко возрастает в злокачественной опухоли, что можно использовать для их дифференциальной диагностики.

Следовательно, накопление в клетках очагов эндометриоза онкобелка с-мус может приводить к усиленному связыванию факторов роста, которые синтезируются самими же эндометриоидными клетками, что стимулирует рост патологического образования по аутокринному механизму.

В геноме клеток обнаружены гены, которые, напротив, тормозят пролиферацию клеток и оказывают антионкогенное действие. Потеря клеткой таких генов может приводить к развитию рака. Наиболее изученными антионкогенами являются p53 и Rb (retinoblastoma gene). Ген-супрессор p53 был назван молекулой 1995 г. Регуляция пролиферативной активности клетки посредством p53 осуществляется вызыванием или невызыванием апоптоза.

Апоптоз - это генетически запрограммированная смерть клеток в живом организме. Нарушение апоптоза имеет значение для канцерогенеза на всех стадиях. На стадии инициации мутировавшие клетки могут погибать в результате апоптоза, и опухоль не развивается. На стадиях промоции рост опухолевых клеток также ограничивается апоптозом.

Активация неизменной формы p53 на фоне активности клеточных онкогенов с-мус и C - fos приводит опухолевые клетки к смерти в результате апоптоза, что происходит в опухоли спонтанно и может усиливаться при действии радиации и химических препаратов.

Мутации или инактивации p53 другими способами на фоне усиления экспрессии онкобелков (онкогенов) - с-мус, c-fos, c-bcl, наоборот, заканчиваются усилением

пролиферации клеток с возможной злокачественной трансформацией.

Сложные взаимодействия между онкобелками c-myc, c-fos, c-bcl и антионкогенами p53 и Rb осуществляют равновесие между пролиферацией и апоптозом.

Сущность процесса апоптоза клеток заключается в следующем :

- клетки, которые должны включиться в программу самоликвидации, экспрессируют гены, индуцирующие процесс апоптоза и соответственно продуцируются специфические белки ("домены смерти");

- происходит активация эндонуклеаз, которая фрагментирует ДНК и ядро ;

- ядро клетки и сама клетка распадаются на апоптотические тельца, которые окружены мембраной. Содержимое клетки не попадает в окружающее пространство и отсутствует какая-либо реакция (в том числе воспалительная) ;

- клетка, подвергнутая апоптозу, отделяется от ряда соседних клеток и поглощается макрофагами или утилизируется соседними клетками. Весь процесс занимает от нескольких минут до 1 -3 ч.

Ингибиторами апоптоза является семейство онкогенов bcl-2. Онкогены этого семейства кодируют специфические белки (BCL-2). Блокируя апоптоз, они способствуют выживанию тех клеток, которые должны быть самоуничтожены, но сохранились.

Повышенная экспрессия генов-ингибиторов апоптоза и индукторов пролиферации усиливает пролиферативную активность биологически нецелесообразных клеток, придает им повышенную устойчивость, необычайную выживаемость, резистентность к самоуничтожению.

К генам, индуцирующим апоптоз, относятся Fas/Ap01, актор некроза опухоли (ФНО), природный (дикий) тип p-53, который восстанавливает ДНК. P-53 удлиняет пресинаптическую фазу (G1). Если клетка не успевает за это время пройти репарацию, апоптоз индуцируется и клетка ликвидируется. Ингибиторами апоптоза (кроме генов семейства bcl-2) являются повышенная продукция гонадотропных гормонов (ФСГ и ЛГ), их неупорядочная секреция, накопление факторов соматической мутации клеток, старение организма, нарушение метаболизма (оксидантный стресс) и др.

Процесс пролиферации диаметрально противоположен апоптозу. Активизируют пролиферацию гены Ki-67, кодирующие ядерный белок, участвующий в митотическом делении клеток, а также ген c-myc, регулирующий вступление клетки из фазы G1 (пресинтетической) в фазу S (синтетическую).

Усиленная экспрессия гена c-myc сохраняет (повышает) пролиферативную активность клетки, нарушая (замедляя) клеточную дифференцировку. Нерегулируемая экспрессия c-myc может привести к онкогенезу.

Механизм апоптоза выработан в процессе эволюционного развития с появлением многоклеточных организмов и межклеточной регуляции отдельных функций клеток и глубоко физиологичен, так как направлен на сохранение генетически заданной численности клеток, стабилизацию границ близко соприкасающихся тканей (эндометрий-миометрий), предотвращение накопления и переноса патологически измененной ДНК в другие клетки в процессе митотического деления.

Подавление апоптоза приводит к возникновению гиперпластических, пролиферативных и опухолевых заболеваний.

Регуляторами апоптоза, действующими на уровне целостного организма, являются гормоны. Действие гормонов на клеточном и молекулярном уровне опосредовано цитокинами, интерлейкинами, остовыми факторами, генами и специфическими

онкопротеинами.

Начало эндометриоза связано только с наличием менструального цикла, во время которого клетки эндометрия экспрессируют гены индукторы и ингибиторы апоптоза. На протяжении фазы пролиферации и ранней секреции апоптоз низкий, что имеет глубокий физиологический смысл. В позднюю стадию пролиферации экспрессия ингибитора апоптоза (ген-ингибитор bcl-2) максимально снижается, что усиливает апоптотическую самоликвидацию зараженных вирусом, поврежденных, биологически нецелесообразных клеток эндометрия, в том числе с высоким пролиферативным потенциалом. Апоптоз, как физиологический процесс, носит защитный характер.

Изучение роли апоптоза и пролиферации в генезе внутреннего эндометриоза позволили сделать следующие выводы:

- в очагах эндометриоза и гиперплазированном эндометрии имеют место низкий апоптоз и высокая пролиферативная активность клеток;
- источником участков эндометриоза могут являться клетки гиперплазированного эндометрия. Гистохимические исследования подтверждают данные о преобладании эпителия пролиферирующего типа в очагах эндометриоза и гиперплазированного эндометрия по сравнению с неизмененным эндометрием у пациенток с аденомиозом и у здоровых женщин;
- необычная выживаемость клеток эктопического эндометрия обусловлена их высоким пролиферативным потенциалом, а также тем, что они не были ликвидированы путем генетической программы самоуничтожения как нецелесообразные;
- в патогенезе аденомиоза и гиперплазии эндометрия играет роль высокая экспрессия генов - ингибиторов апоптоза, а именно bcl-2;
- высокий пролиферативный потенциал очагов внутреннего эндометриоза обусловлен интенсивной экспрессией индукторов пролиферации Ki-67 и c-myc;
- низкий апоптоз, высокий пролиферативный потенциал, а также нарушение соотношения процессов пролиферации и апоптоза, обуславливают способность эктопированных клеток гиперплазированного эндометрия к автономному росту, при котором снижается зависимость от гормональных воздействий, как клетки переходят на ауто- и паракринный механизмы регуляции;
- доказано нарушение баланса молекулярно-генетических показателей процессов пролиферации и апоптоза (абсолютно низкий апоптоз и высокая пролиферативная активность) в очагах эндометриоза и гиперплазированном эндометрии.

Низкий апоптоз и повышенная пролиферативная активность клеток гиперплазированного эндометрия, по-видимому, сопровождают процесс их перемещения в другие ткани и органы, поскольку у такого клона клеток изменена плазмолемма, что способствует более легкой миграции через базальные мембраны и внеклеточный матрикс. Не исключено, что как метастатический эмбол, гиперплазированные эндометриальные клетки имеют защитное фибриновое покрытие, предохраняющее их от элиминации клетками иммунной системы. Возможно, что защитное покрытие снижает количество гормональных рецепторов в эктопических очагах эндометриоза.

Таким образом, современные сведения о молекулярно-генетических особенностях различных вариантов эндометриозных поражений позволяют рассматривать эндометриоз как хроническое заболевание с признаками автономного роста гетеротопий, с нарушением биологической активности клеток эндометрия. Автономный рост очагов эндометриоза означает отсутствие контроля за пролиферацией и дифференцировкой клеток гетеротопий со стороны организма женщины. Это вовсе не означает, что эндометриозные клетки находятся в пролиферативном хаосе. Эндометриозные клетки переходят на итра-, ауто- и паракринный механизмы регулирования своего роста, что выражается в утрате контактного

торможения и приобретении "бессмертия". Таким образом, известно, что очаги эндометриоза становятся непосредственными продуцентами факторов роста, рецепторов факторов роста, цитокинов, онкогенов при отсутствии экспрессии гена-супрессора p53, инициируя нарушения равновесия органов и тканей брюшной полости, усугубляя имеющийся иммунодефицит. Следовательно, можно предполагать формирование стойкого порочного круга патологических процессов, способствующих приживлению новых частиц эндометриоидной ткани, распространению уже имеющихся эктопий, формированию глубокоинвазивных и распространенных форм эндометриоза.

Морфофункциональные характеристики эндометриоза

Эндометриоз - доброкачественный патологический процесс, характеризующийся разрастанием ткани, сходной по структуре и функции с эндометрием.

Эндометриоидные гетеротопии обладают отчетливой способностью проникать в ткани органов, достигая кровеносных и лимфатических сосудов, а также диссеминировать.

Инфильтрация тканей с последующей деструкцией происходит в результате разрастания стромального компонента эндометриоидных гетеротопий. Соотношение железистого эпителия и стромы в очагах эндометриоза различной локализации неодинаково. Достоверно установлено, что в гетеротопиях, развивающихся в миометрии (аденомиоз) и ректовагинальной перегородке, преобладает стромальный компонент. В то же время не отмечено определенной закономерности соотношения эпителиальной и стромальной составляющих при эндометриозе яичников, брюшины, связочного аппарата матки.

Гистологическая диагностика эндометриоза основывается на идентификации цилиндрического эпителия и подэпителиальной стромы, имеющих сходство с подобными составляющими слизистой оболочки матки.

Согласно классификации J.F. Brosens (1993), выделяют 3 типа гистологической структуры эндометриоидных поражений:

- слизистый (с жидкостным содержимым), представленный в виде эндометриоидных кист или поверхностных поражений яичника;
- перитонеальный, который диагностируется микроскопически по активным эндометриоидным очагам (красные, железистые или пузырьковидные, прорастающие в глубь тканей, черные, складчатые и регрессирующие - белые, фиброзные), которые чаще выявляются в репродуктивном возрасте;
- узловой - аденома, локализованная между гладкомышечными волокнами и фиброзной тканью, как правило, выявляемая в связочном аппарате матки и ректовагинальной перегородке.

Многие авторы связывают особенности клинических проявлений заболевания с глубиной прорастания эндометриоидных имплантатов в подлежащие ткани (миометрий, брюшину, яичники, параметрий, стенки кишки, мочевого пузыря и др.).

Глубоким эндометриозом считают очаги, инфильтрирующие пораженную ткань на глубину 5 мм и более. Глубокоинфильтрирующий эндометриоз диагностируют у 20-50% больных.

P.R. Konincks (1994) выделяет 3 типа глубокого эндометриоза, считая его и эндометриоидные кисты яичников конечной стадией развития заболевания:

- тип 1 - конусообразная форма очага эндометриоза, которая не нарушает анатомии малого таза;
- тип 2 - глубокая локализация очага с обширным окружающим спаечным процессом и нарушением анатомии малого таза;

- тип 3 - глубокий эндометриоз со значительным распространением по поверхности брюшины.

Автор отметил корреляцию возрастания частоты обнаружения глубокопрорастающего эндометриоза с возрастом пациенток (Konincks P.R., 1994), что подтверждает концепцию прогрессирования заболевания.

Многочисленные исследования указывают на особенности морфологической структуры различных локализаций эндометриоза:

- вариабельность соотношений эпителиального компонента и стромы очагов эндометриоза;

- несоответствие морфологической картины эндометрия и эндометриоидных поражений;

- митотическая активность (секреторная активность) эктопий эндометриоза, не коррелирующая с морфологической характеристикой эндометрия;

- полиморфизм железистого компонента очага эндометриоза (высокая частота обнаружения в эндометриоидных имплантатах у одной и той же больной эндометриоза, соответствующего разным формам менструального цикла);

- разнообразие васкуляризации стромы эндометриоидных гетеротопий.

Состав и количество стромы имеют определенное значение для циклических изменений эпителия в очагах эндометриоза. Пролиферация эпителия невозможна без стромальной составляющей. Именно в строме содержится программа эпителиальной цитодифференцировки и функциональной активности тканей. Достаточное количество стромы с преобладанием фибробластов и многочисленными сосудами способствует циклической перестройке железистого эпителия в эндометриоидных гетеротопиях. Очаги эндометриоза без признаков функциональной активности (уплощенный атрофичный эпителий) характеризуются незначительным содержанием стромального компонента и слабой васкуляризацией.

Установлено, что многие эндометриоидные гетеротопии лишены достаточного количества эстрогеновых и прогестероновых рецепторов. Свидетельством тому служат данные, полученные многими авторами, о достоверном снижении содержания эстроген-, прогестерон- и андрогенсвязывающих рецепторов в эндометриоидных поражениях различной локализации в сравнении с эндометрием.

Результаты исследований активности стероидной рецепции в очагах эндометриоза у леченых и не получавших гормональной терапии больных являются еще одним подтверждением того, что влияние гормонов на клеточные элементы вторично и обусловлено пролиферативным потенциалом и дифференцировкой самой клетки. Соответственно обнаружено, что средний уровень эстроген- и прогестеронсвязывающих рецепторов в гетеротопиях различной локализации практически не различается у леченых и нелеченых больных эндометриозом, а зависит главным образом от локализации патологического очага. Уровень рецепции исследованных тканей показал снижение рецепторной активности по мере удаления эндометриоидного очага от матки.

Результаты исследования позволили установить очевидную корреляцию гормоночувствительности эндометриоидных очагов и рецепторной активности того органа или ткани, где они возникли.

Таким образом, влияние гормонов на клеточные элементы очагов эндометриоза не прямое, а опосредованное активацией факторов роста и других веществ паракринной системы.

Данные литературы указывают, что самым частым сопутствующим патологическим

процессом при эндометриозе, особенно при аденомиозе, является миома матки. Сочетание аденомиоза с эндометриозом других половых органов, преимущественно яичников, также частое явление и диагностируется у 25, 2 - 40% больных.

Патологическая трансформация эндометрия диагностируется в 31, 8 -35% наблюдений в сочетании с внутренним эндометриозом. Патологическая трансформация эндометрия характеризуется полипами на фоне неизменной слизистой оболочки матки (56%), а также сочетанием полипов эндометрия с разновидностями гиперплазии (44%).

Важно подчеркнуть, что гиперплазия эндометрия - настолько частое явление, что может и не иметь причинно-следственной связи с эндометриозом, а только сочетаться с данной патологией.

Заслуживает определенного внимания высокая частота гиперпластических процессов в яичниках при аденомиозе, которые наблюдают в 2 раза чаще, чем в эндометрии. Отмечена прямая зависимость между частотой гиперпластических процессов в яичниках и распространением эндометриоза в стенке матки. В связи с этим рекомендуется до начала гормональной терапии сделать лапароскопию с биопсией яичников и при выявлении выраженной гиперплазии или опухолевого процесса провести соответствующую коррекцию лечения.

Вышеизложенное позволяет высказать достаточно обоснованные положения:

- длительная гормональная терапия может лишь временно повысить качество жизни пациентки, но не в состоянии обеспечить регрессию заболевания и вряд ли может рассматриваться как радикальный метод лечения эндометриоза;
- хирургическое лечение приобретает особую значимость, но при нем необходимо удалять все имплантаты эндометриоза в малом тазу.

Онкологические аспекты эндометриоза

Онкологический аспект эндометриоза остается одним из наиболее значимых и дискуссионных. Предмет обсуждений составляют достаточно противоречивые сведения о частоте злокачественной трансформации эндометриоза. Многие исследователи указывают на высокую частоту малигнизации эндометриоза - 11-12% . Согласно другой точки зрения, озлокачествление эндометриоза наблюдается крайне редко. Способность очагов эндометриоза подвергаться злокачественной трансформации никто не опровергает. Новообразования, исходящие из эндометриоидных очагов, можно разделить на яичниковые и внеяичниковые. Наиболее часто встречаются (более чем в 75% всех описанных случаев) яичниковые опухоли, как правило, ограниченные пределами яичника. Вторая по частоте - ректовагинальная локализация новообразований эндометриозного происхождения, затем следует матка, маточные трубы, прямая кишка и мочевого пузырь.

Онкологические аспекты эндометриоза вызывают закономерный вопрос: каков риск возникновения карциномы у больных эндометриозом? Ряд онкогинекологов придерживаются мнения, что больных эндометриозом необходимо относить к группе высокого риска по возникновению рака яичников, эндометрия, молочных желез. Сторонники концепции "потенциально низкой степени злокачественности эндометриоза" полагают, что не следует преувеличивать малигнизацию эндометриоза. Подобное высказывание, вероятно, подтверждает крайне редкое наблюдение злокачественного перерождения эндометриоза шейки матки, маточных труб, влагалища, ретроцервикальной области.

Среди онкологических аспектов эндометриоза необходимо выделить злокачественную трансформацию эндометриоза яичников. Важность позиции в этом вопросе обусловлена ответственностью в выборе метода лечения больных с начальными стадиями эндометриоза. Так как очаги эндометриоза обладают высоким пролиферативным потенциалом и автономном ростом, совокупность современных данных о патогенезе заболевания позволяет

считать оперативный метод лечения эндометриоза патогенетически обоснованным.

Наиболее частым злокачественным новообразованием эндометриоидного происхождения является эндометриоидная карцинома, которая встречается примерно в 70% случаев эндометриоидного рака яичников и в 66% наблюдений внеяичниковой локализации.

Таким образом, у пациенток с распространенными формами заболевания следует учитывать риск малигнизации эндометриоза.

Список литературы

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы. - М.: Медицина, 1998.
2. Баскаков В.П. Клиника и лечение эндометриоза. - Л.: Медицина, 1990.
3. Бурлеев В.А., Лец Н.И. Роль брюшины в патогенезе наружно-генитального эндометриоза // Проблемы репродукции - 2001. - №1 - С.24-30.
4. Дамиров М.М., Слюсарь Н.Н., Шабанов А.М., Сюч Н.И., Полетова Т.Н., Бабков К.В., Бойчук В.С. Применение низкоэнергетического лазерного излучения в комплексном лечении больных аденомиозом // Акушерство и гинекология - 2003. - №1 С.34-37.
5. Кондриков Н.И. Концепция метапластического происхождения эндометриоза: современные аспекты // Акушерство и гинекология - 1999. - №4 - С.10 - 13.
6. Кудрина Е.А., Ищенко А.И., Гадаева И.В., Шадыев А.Х., Коган Е.А. Молекулярно-биологические характеристики наружного генитального эндометриоза // Акушерство и гинекология - 2000. - №6 - С.24 - 27.
7. Кузмичев Л.Н., Леонов Б.В., Смольникова В.Ю., Киндарова Л.Б., Беляева А.А. Эндометриоз : этиология и патогенез, проблема бесплодия и современные пути ее решения в программе экстракорпорального оплодотворения // Акушерство и гинекология - 2001. - №2 - С.8-11.
8. Посисеева Л.В., Назарова А.О., Шарабанова И.Ю., Палкин А.Л., Назаров С.Б. Эндометриоз : клинко-экспериментальные сопоставления // Проблемы репродукции - 2001. - №4 - С.27 - 31.
9. Сидорова И.С., Коган Е.А., Зайратьянц О.В., Унанян А.Л., Леваков С.А. Новый взгляд на природу эндометриоза (аденомиоза) // Акушерство и гинекология - 2002. - №3 - С.32-38.
10. Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Посисеева Л.В., Соловьева Т.А., Букина Е.А. Фенотипический профиль лимфоидных клеток на системном и локальном уровне у женщин с внутренним эндометриозом. // Акушерство и гинекология - 2001. - №2 - С.28 - 32.
11. Филонова Л.В., Александрова Н.Н., Брусницина В.Ю., Чистякова Г.Н., Мазуров А.Д. Способ доклинической диагностики генитального эндометриоза // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2003. - №1 - С.69 - 72.