

Д.Е. Никифорова*, Т.А. Макаренко, А.Б. Салмина

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого,
Красноярск, Российская Федерация

Молекулярные механизмы формирования синдрома хронической тазовой боли у пациенток с наружным генитальным эндометриозом: маркеры и мишени для диагностики и терапии (обзор литературы)

В статье систематизированы результаты исследований относительно патогенетических механизмов формирования синдрома хронической тазовой боли у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. Боль является одним из тяжелых клинических проявлений и осложнений эндометриоза, представляет собой актуальный и сложный вопрос, так как длительный диагностический поиск (занимающий в среднем 5–8 лет) приводит к формированию стойкого автономного болевого синдрома, что сопровождается рецидивами даже после выполненного комплексного лечения (хирургического и/или длительного гормонального). У больных эндометриозом имеет место смешанный характер боли, включающий в себя нейропатический и ноцицептивный компоненты, что доказано на примере экспрессии в эктопических очагах специфических биомаркеров. Поэтому так остро стоит вопрос раннего выявления эндометриоза с помощью неинвазивных методов, что возможно лишь при разработке диагностической панели, состоящей из биомаркеров, экспрессирующихся эктопическими очагами уже на начальной стадии развития заболевания.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, хроническая тазовая боль, нейропатическая боль, ноцицептивная боль, молекулы-мишени, экспрессия биомаркеров, биомаркеры боли.

(Для цитирования: Никифорова Д.Е., Макаренко Т.А., Салмина А.Б. Молекулярные механизмы формирования синдрома хронической тазовой боли у пациенток с наружным генитальным эндометриозом: маркеры и мишени для диагностики и терапии (обзор литературы). *Вестник РАМН*. 2018;73(4):221–228. doi: 10.15690/vramn937)

221

Механизмы развития и молекулы-маркеры эндометриоза

Эндометриоз является хроническим эстрогензависимым заболеванием, при котором происходит имплантация эндометриоидных гетеротопий, что вызывает значи-

тельные боли в области таза, снижение качества жизни и зачастую бесплодие. Изучение вопросов патогенеза, неинвазивной ранней диагностики и лечения этого заболевания занимает место в ряду актуальных проблем в гинекологической практике. Это связано с тем, что наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) поражает до 10–15%

D.E. Nikiforova*, T.A. Makarenko, A.B. Salmina

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenyetsky,
Krasnoyarsk, Russian Federation

Molecular Mechanisms of Formation of Chronic Pelvic Pain Syndrome in Patients with External Genital Endometriosis: Markers and Targets for Diagnosis and Therapy (Review)

This article systematizes the results of studies on the pathogenetic mechanisms of CPPS formation in patients with EGE. Pain is one of the severe clinical manifestations and complications of endometriosis. To ease the pain in patients with EGE is complex but urgent task. Long diagnostic search (mean period 5–8 years) leads to the formation of a persistent Autonomous pain syndrome associated with relapses of pain even after a comprehensive treatment of patients (surgical and/or long-term hormonal). Patients with endometriosis suffer from mixed pain including neuropathic and nociceptive components which is proved by the example of expression in ectopic foci of specific biomarkers. Therefore, the question of early non-invasive diagnosis of endometriosis is very vital and can be solved by the development of a diagnostic panel consisting of biomarkers expressed by ectopic foci at the initial stage of the disease.

Key words: external genital endometriosis; chronic pelvic pain; neuropathic pain; nociceptive pain; target molecules; expression of biomarkers; biomarkers of pain.

(For citation: Nikiforova DE, Makarenko TA, Salmina AB. Molecular Mechanisms of Formation of Chronic Pelvic Pain Syndrome in Patients with External Genital Endometriosis: Markers and Targets for Diagnosis and Therapy (Review). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2018;73(4):221–228. doi: 10.15690/vramn937)

женщин в общей популяции, при этом на долю женщин репродуктивного возраста приходится от 10 до 45%, для пациенток с бесплодием этот показатель составляет ~25%, с синдромом хронических тазовых болей — 70–80% [1].

В настоящее время диагностика эндометриоза достаточно сложна, поскольку основана только на симптомах, клиническом обследовании, методах визуализации (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография), анализах крови или мочи. Отчасти это связано с тем, что нет достоверных диагностических маркеров

или их групп, которые являлись бы специфическими для этого заболевания [2–4]. На сегодняшний день имеется более 100 предполагаемых периферических биомаркеров, связанных с механизмами дисрегуляции у больных эндометриозом (адгезия, апоптоз, ангиогенез; гормональные, иммунологические, факторы роста), которые были предложены и рассмотрены в отношении их диагностической значимости с высокой чувствительностью и специфичностью, но ни один из них не доказал свою высокую эффективность [3–5] (табл.).

Таблица. Чувствительность и специфичность маркеров и их комбинаций у больных эндометриозом

| Маркер / комбинация маркеров | Среда | Чувствительность / специфичность при эндометриозе I–IV ст., % | Исследование, источник |
|--|--------------------|---|--|
| CA-125 (углеводный антиген 125, муцин-16; белок, используемый в качестве онкомаркера рака яичников и его метастазов) | Кровь | 50–60 / 72–80 | Исследование плазмы крови; Центр рождаемости Левенского католического университета (LUFС), Бельгия [4] |
| Группа: CA-125, синтаксин-5 и ламинин-1 | Кровь | 90 / 70 | Изучение гамма 2 ламинина-332 в нормальном и эктопическом эндометрии пациенток с эндометриозом, Италия [6] |
| Группа: CA-125, хемокиновые рецепторы, моноцитарный хемоаттрактантный протеин (Monocyte chemoattractant protein, MCP) 1 | Кровь | 92,2 / 81,6 | Кокрановская библиотека [7]: исследование диагностической точности биомаркеров эндометрия в диагностике эндометриоза |
| Группа: CA-125, интерлейкин 8 (IL8) и фактор некроза опухоли α (TNFα) | Кровь | 89,7 / 71,1 | Кокрановская библиотека [7]: исследование диагностической точности биомаркеров эндометрия в диагностике эндометриоза |
| Группа: CA-125, сосудисто-эндотелиальный фактора роста (VEGF), аннексин V (Annexin V), гликоделина растворимые межклеточные молекулы адгезии-1 (Glycodelin-soluble intercellular adhesion molecule, sICAM) | Кровь | 74–94 / 55–75 | Исследование плазмы крови; Центр рождаемости Левенского католического университета (LUFС), Бельгия [4] |
| Копептин | Кровь | 65 / 58,3 | Кокрановская библиотека [7]: исследование диагностической точности биомаркеров эндометрия в диагностике эндометриоза |
| VEGF | | 80/0 | Исследование экспрессии VEGF-A у женщин с эндометриозом [8] |
| Группа из 3 пептидных пиков в протеомном спектре | Кровь | 91,4 / 95 | Кокрановская библиотека [7]: исследование диагностической точности биомаркеров эндометрия в диагностике эндометриоза |
| Комбинация гидроксисфингомиелина C16:1 и соотношение между фосфатидилхолином C36:2 и эфиром-фосфолипидом C34:2 | Кровь | 90,0 / 84,3 | Кокрановская библиотека [7]: исследование диагностической точности биомаркеров эндометрия в диагностике эндометриоза |
| 3280.9 Da перивульварный пептид | Моча | 82 / 88 | Кокрановская библиотека [7]: исследование диагностической точности биомаркеров эндометрия в диагностике эндометриоза |
| Енолаза-1 | Моча | 56 / 72 | Кокрановская библиотека [7]: исследование диагностической точности биомаркеров эндометрия в диагностике эндометриоза |
| Группа из 5 дифференциально экспрессирующихся пептидных пиков 5,385; 5,425; 5,891; 6,448 и 6,898 м/з (м/з — отношение массы к заряду) | Биоптат эндометрия | 91,7 / 90 | Кокрановская библиотека [7]: исследование диагностической точности биомаркеров эндометрия в диагностике эндометриоза |

Таблица. Чувствительность и специфичность маркеров и их комбинаций у больных эндометриозом (Окончание)

| Маркер / комбинация маркеров | Среда | Чувствительность / специфичность при эндометриозе I–IV ст., % | Исследование, источник |
|---|--------------------|---|--|
| Группа из 3 дифференциально экспрессирующихся пептидных пиков (16,069; 15,334 и 15,128 м/з) | Биоптат эндометрия | 87,5 / 86,2 | Кокрановская библиотека [7]: исследование диагностической точности биомаркеров эндометрия в диагностике эндометриоза |
| Группа из 5 дифференциально экспрессирующихся пептидных пиков в секреторную фазу эндометрия (1,949; 5,183; 8,650; 8,659 и 13,910 м/з) | Биоптат эндометрия | 89,5 / 90 | Кокрановская библиотека [7]: исследование диагностической точности биомаркеров эндометрия в диагностике эндометриоза |
| Группа: PGP9.5 (белковый продукт гена 9,5; убиквитин карбокситерминальная гидролаза-1), субстанция P и вазоинтестинальный пептид | Биоптат эндометрия | 95 / 100 | Кокрановская библиотека [9]: Исследование нейротрофического фактора в развитии эндометриоза |
| PGP9.5 | Биоптат эндометрия | 98 / 83 | Кокрановская библиотека [9]: Исследование нейротрофического фактора в развитии эндометриоза |

Исследования зарубежных коллег показали, что эпителиальные и стромальные клетки в эндометриозных очагах имеют повышенную способность к экспрессии молекул адгезии [10], включая интегрины, молекулы межклеточной адгезии (Intercellular adhesion molecules, ICAMs) [11], ламинин [6], фибронектин и Е-кадгерин, а также содействуют реконструкции ткани и инвазии эктопических очагов за счет увеличения экспрессии матриксных металлопротеиназ (Matrix metalloproteinases, MMP) — ключевых ферментов, ответственных за ремоделирование внеклеточного матрикса [11, 12] и уменьшение экспрессии тканевых ингибиторов металлопротеиназ (Tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs) [13]. Эти механизмы ответственны за развитие и прогрессирование эндометриоза, тяжелые формы которого приводят к изнуряющим болям и нарушениям функций органов, подверженных распространению патологических очагов [12, 13].

Наиболее частым осложнением НГЭ, снижающим качество жизни и работоспособность женщин репродуктивного возраста, является синдром хронических тазовых болей. В структуре этого синдрома выделяют следующие виды боли: ноцицептивную (соматическую и висцеральную), нейропатическую, психогенную и смешанную [3, 4]. Изнуряющее и длительное течение заболевания меняет психосоматический статус женщины. Однако в настоящее время, к сожалению, отсутствует терапия, купирующая полностью синдром хронических тазовых болей и избавляющая пациенток от рецидивов боли. Это связано со сложными патофизиологическими механизмами болевого синдрома, который в кратчайшие сроки на фоне изменений со стороны вегетативной нервной системы переходит в автономный режим существования [3, 4]. В связи с этим остается приоритетным вопрос разработки комплексной терапии, которая на сегодняшний день имеет лишь временный эффект, не предотвращая развитие рецидивов заболевания.

С позиции патофизиологии болевого синдрома, в основе синдрома хронических тазовых болей у пациенток с НГЭ лежат важные биомеханизмы, включающие воспаление, ноцицепцию и нейропатию (спектр молекул, экспрессируемых в тканях, поврежденных эндометриозными гетеротопиями, представлен на рис.).

Воспаление и формирование хронического болевого синдрома при эндометриозе

223

На основании современных данных, патогенетический механизм боли у пациенток с генитальным эндометриозом основан на имплантации в брюшину эндометриозных очагов, что приводит к развитию воспалительной реакции и экспрессии биологических медиаторов воспаления и боли (простагландинов, гистаминов, кининов), а глубокая пенетрация приводит к поражению не только тканей, но и нервов. Брюшина не является инертной тканью, и в ответ на инвазию гетеротопических имплантатов возникает локальная реакция, которая носит неспецифический воспалительный характер. Значимое влияние на данный процесс оказывают ростовые факторы, а также факторы воспаления в перитонеальной жидкости. Вокруг эндометриозных очагов выявлены достоверное увеличение числа тканевых базофилов, усиление активности нейтрофилов и макрофагов, в результате чего происходит стимуляция воспалительной реакции с последующим ангиогенезом на ранних стадиях развития НГЭ [12, 13].

Морфологическая основа для соматогенной боли в очагах эндометриоза при его тяжелых формах — это локальная воспалительная реакция с формированием окислительного стресса и увеличением пролиферации клеточных элементов, поддерживаемая автономным стероидогенезом. Последующее формирование болевых рецепторов и нервных структур усиливается экспрессией клетками гетеротопий — маркера пролиферативной активности клеток (Ki-67), фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат-3-фосфатазы (PTEN), кластера дифференцировки, молекулы межклеточной адгезии (CD34), сосудисто-эндотелиального фактора роста (Vascular endothelial growth factor, VEGF), циклооксигеназы-2 (Cyclooxygenase-2, COX2), MMP 1 и 2 [12, 13]. Указывается и значимая роль воспаления в эктопических очагах, равно как и в развитии синдрома хронической тазовой боли при НГЭ [13]. Воспалительный ответ в эндометриозных гетеротопиях, гиперпластические изменения и неоангиогенез на локальном уровне, а также облегчение периневрального, пери- и интраваскулярного

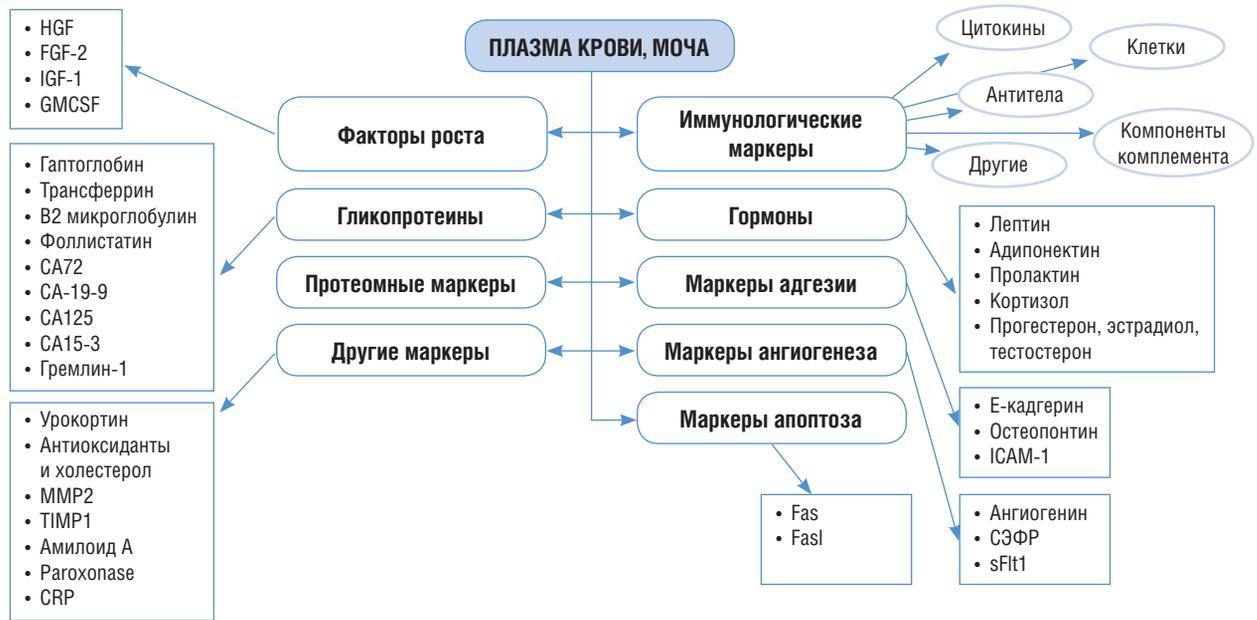


Рис. Биомаркеры эндометриоза

Примечание. HGF (Hepatocyte growth factor) — маркер активности адипоцитов, FGF (Fibroblast growth factor) — фактор роста фибробластов, IGF (Insulin-like growth factor) — инсулиноподобный фактор роста, GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, CRP (C-reactive protein) — С-реактивный белок, СЭФР — сосудисто-эндотелиальный фактор роста, sFlt — растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1, Fas (First apoptosis signal) — первый сигнал апоптоза. Остальные значения биомаркеров указаны в тексте.

224

роста эктопических очагов поддерживается высокой продукцией MMP 1 и 2 [12, 13]. Развитию ангиогенеза способствует усиленная и несбалансированная продукция проангиогенных факторов (VEGF, лактата, трансформирующего фактора роста бета-1, метаболитических факторов HIF1A, PDK1, LDHA, GLUT1, TSP) [8, 14], а формирование эндометриозных гетеротопий включает в себя элементы эпителиально-мезенхимального перехода [15].

Эпителиальный мезенхимальный переход — это процесс, при котором эпителиальные клетки теряют поляризованную организацию цитоскелетных и клеточно-клеточных контактов, приобретает высокую подвижность мезенхимальных клеток. Эти изменения являются предпосылками для первоначального формирования эндометриозных очагов. Кроме того, существуют два стимулирующих сигнала — гипоксия и эстрогены, которые способствуют активации процесса эпителиального мезенхимального перехода при эндометриозе. Эти пути связаны со многими клеточными факторами, такими как трансформирующий фактор роста бета-1 и Wnt (Wingless + Int), что, в конечном счете, приводит к распространению клеток и их миграции [15]. В совокупности эти изменения формируют основу для реализации механизма ноцицепции и развития нейропатии.

На протяжении последних лет активно изучаются функции полимодальных ваниллоидных рецепторов типа 1 (Transient receptor potential vanilloid, TRPV1), которые отвечают за ноцицептивную информацию. Благодаря проводимым исследованиям получены первые результаты, которые доказывают роль TRPV1 в формировании хронических тазовых болей при НГЭ и дисменорее у больных аденомиозом [16]. Таким образом, было показано, что активность TRPV1 приводит к секреции нейропептидов, которые отвечают за нейрогенное воспаление, результатом чего становится активация нейтрофилов, макрофагов,

процесс окислительного стресса, экскреция интерлейкинов 1, 6 и фактора некроза опухоли (Tumor necrosis factor, TNF) α , дегрануляция тучных клеток [17]. Суммация данных изменений приводит не только к развитию болевого синдрома, но и способствует прогрессированию эндометриоза. По данным О. Ростовцевой и соавт. [18], в группах больных НГЭ и тяжелым болевым синдромом (7–10 баллов по визуальной аналоговой шкале) отмечена усиленная экспрессия TRPV1, что доказывает их роль в развитии болевого синдрома у женщин с НГЭ. Исследователями сделан вывод о возможности блокады TRPV1 как о перспективном патогенетическом варианте терапии болевого синдрома при эндометриозе [18].

За последние годы сформированы данные, которые свидетельствуют о значимости воспалительных и иммунных клеток в развитии болевого синдрома, который генерируется при поражении периферических нервов [17]. В месте локального повреждения нерва дегранулируют тучные клетки, что приводит к высвобождению таких воспалительных медиаторов, как гистамин, TNF α , которые сенсибилизируют ноцицепторы и активируют Т-лимфоциты, нейтрофилы и макрофаги, в свою очередь экспрессирующие другие воспалительные медиаторы, такие как простагландин E2. При травме нервного волокна индуцируется экспрессия нейротропных факторов (фактора роста нервов), TNF α и простагландина E2 из шванновских клеток миелинизированных аксонов. Нейротравма сопровождается выделением нервными окончаниями нейропептидов — субстанции P (Substance P, SP) и кальцитонин-генеродетивного пептида (Calcitonin gene-related peptide, CGRP). Данные субстраты сенсибилизируют нервные волокна и нейроны в дорсальных рогах спинного мозга и вызывают у пациентов центральные болевые ощущения [19].

Эти факты говорят в пользу **ноцицептивного характера боли** у больных эндометриозом.

Механизмы развития нейропатической боли при эндометриозе

Для нейропатического механизма боли у пациенток с НГЭ характерны перинеуральный и пери- и интраганглионарный типы инвазивного роста эндометриодной ткани. Эктопические очаги за счет роста гладкомышечной и фиброзной ткани травмируют нервные волокна и ганглии, а также нарушают регенерацию поврежденных нервов и приводят к развитию ампутированных невров. Периваскулярный тип роста гетеротопий обуславливает дисциркуляторные расстройства и лимфостаз в поврежденных частях кишечной стенки и приводит к развитию гипоксии, усугубляющей микротравму нервных волокон в периваскулярных тканях, а также является кофактором в стимуляции болевого синдрома. Значимую роль в нейропатическом типе болевого синдрома играет компрессия нервных волокон в перифокальной фиброзной ткани и ectopических очагах за счет гипертрофированных и гиперплазированных гладкомышечных волокон [20].

По мнению P. Stratton и K. Berkley [21], эндометриодные очаги плотно пронизаны нервными волокнами при наличии инфильтративных форм эндометриоза. Наличие гетеротопий сопровождается денервацией или реиннервацией, что приводит к изменениям в центральной нервной системе и формированию хронического болевого синдрома [21].

По данным ряда немногочисленных исследований по изучению особенностей влияния ectopической эндометриодной ткани на строение и функцию периферических нервных структур, было показано, что в гетеротопиях на брюшине количество и плотность нервных волокон значимо выше в сравнении с нормальной брюшиной у пациенток без эндометриоза (16,3 и 2,5 в 1 мм² соответственно). Полученные данные доказывают, что в очагах эндометриоза при его тяжелых инфильтративных формах с инвазией в прямую, сигмовидную кишку и аппендикс плотность расположения нервных волокон значимо выше и составляет около 170 волокон в 1 мм² [22].

Е. Коган и соавт. [23] получили результаты, демонстрирующие различия в экспрессии продукта гена протеина 9.5 (Protein gene product, PGP9.5), нейрофиламентов NF (Nerve factor), NGF (Nerve growth factor) и его рецептора p75 (NGFRp75) в гетеротопиях и прилегающей ткани при болевой и безболевой формах эндометриоза. При этом уровни экспрессии не зависят от локализации очагов эндометриоза. Выявленные молекулярные особенности показывают возможность ремоделирования нервных волокон и нервных окончаний в гетеротопиях, а PGP9.5, NGF и NGFRp75 отвечают за формирование *de novo* нервных волокон и развитие болевого синдрома у пациенток с НГЭ. Что интересно, иммуногистохимический фенотип очагов эндометриоза не зависит от их расположения, а подтверждает наличие или отсутствие болевого синдрома [23]. Помимо этого, исследователи сделали предположение, что ectopический эндометрий у больных эндометриозом имеет свои особенности в сравнении с таковым у здоровых женщин [23]. Это выражается наличием изменений в его структуре, пролиферативной активности, концентрации молекул адгезии, цитокинов, факторов роста, экспрессии различных генов. Данные изменения приводят к формированию ангиогенного потенциала, создающего условия для инвазии ectopического эндометрия, заброшенного ретроградно в брюшную полость во время менструации. Поддержанию в перитонеальной жидкости ангиогенного потенциала также может

способствовать экспрессия VEGF. Данные механизмы поддерживают дальнейший рост гетеротопий на брюшине, а также стимулируют развитие новых ectopических очагов. Помимо доказанной роли в ангиогенезе, VEGF стимулирует нейрогенез и нейропротекцию, являющиеся патогенетической основой для проявления тазовых болей у пациенток с НГЭ [24].

P. Stratton и K. Berkley считают, что за счет сдавления или прорастания через близлежащие нервы эндометриодные гетеротопии приводят к развитию болевого синдрома [21]. Данный механизм доказывается наличием в очагах эндометриоза NGF [25, 26]. Эндометриодные гетеротопии иннервируются одновременно с васкуляризацией, и эти процессы взаимно потенцируют друг друга при тяжелом инфильтративном эндометриозе по сравнению с другими типами поражения [26].

В последнее время увеличивается количество исследований и публикаций, посвященных изучению нейротрофинов в качестве маркеров боли, ассоциированной с тяжелыми формами эндометриоза. Нейротрофины являются мощными активаторами роста нервов, способными индуцировать ангиогенез, пролиферацию, адгезию и устойчивость к апоптозу — все те механизмы, которые причастны к патофизиологии эндометриоза [9]. Одним из таких активаторов является мозговой нейротрофический фактор (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF). Он относится к членам семьи нейротрофинсекретируемых факторов роста, в классическом понимании участвует в росте, развитии и функционировании как центральных, так и периферических нейронов. В мозге BDNF способен стимулировать выживание нейрональных клеток, дифференцировку и их пластичность. Этот нейропептид также обнаружен в периферической плазме человека, где его уровень увеличивается в ответ на физические травмы и хронический стресс [25].

По данным ряда авторов, у пациенток с эндометриозом имеется значимое повышение в периферической крови BDNF в сравнении с женщинами без этого заболевания [9]. Кроме того, высокие уровни BDNF в плазме крови положительно коррелируют с тяжелой тазовой болью у пациенток с НГЭ [27].

Помимо этого, имеется доказательная база в отношении влияния иммунной системы на патогенез боли у пациенток с НГЭ. По результатам проведенных исследований удалось установить, что НГЭ связан с выраженным дисбалансом иммунного ответа, который проявляется пониженной цитотоксической активностью естественных киллеров и Т-лимфоцитов, а также увеличенной активностью перитонеальных макрофагов. Развитие иммунного асептического воспаления связано с нарушением цитокинового профиля перитонеальной жидкости у данной категории пациенток [28]. Представленные особенности иммунной системы поддерживают успешную имплантацию гетеротопий с формированием в дальнейшем пролиферации и болевого синдрома.

Фармакотерапия синдрома хронических тазовых болей при эндометриозе: молекулы-мишени и новые подходы

Выбор адекватной терапии болевого синдрома напрямую зависит от особенностей этиологии и патогенеза боли у пациенток с эндометриозом. Благодаря многочисленным исследованиям на сегодняшний день получены

некоторые представления о патогенетических механизмах развития эндометриоза и ассоциированной с ним тазовой боли; продолжается поиск антирецидивной и патогенетически обоснованной терапии, которая будет направлена на повышение эффективности лечения и улучшение качества жизни больных с НГЭ, осложненного синдромом хронических тазовых болей.

Несмотря на солидный арсенал применяемых гормональных препаратов для лечения НГЭ, только три группы лекарственных средств можно отнести к патогенетически обоснованной терапии данного заболевания: агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), антигонадотропины (даназол) и препараты группы прогестагенов [29]. Аналоги ГнРГ, антагонисты ГнРГ, ингибиторы ароматазы снижают системный и локальный синтез эстрогенов, в свою очередь резистентность к прогестерону снижается за счет гестагенов (медроксипрогестерон, диеногест, даназол, левоноргестрел), а использование селективных модуляторов рецепторов прогестерона в терапии эндометриоза находится на стадии изучения [30].

Длительность использования агонистов ГнРГ в лечении эндометриоза составляет около 30 лет. По своему строению аналоги ГнРГ очень близки к гонадолиберину, но отличаются более высоким сродством к рецепторам ГнРГ. При связывании с рецепторами ГнРГ в гипофизе агонисты активируют их и таким образом повышают секрецию лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, но при повторном курсе лечения или при применении депо-препаратов следует фаза истощения гонадотрофов гипофиза (десенситизация), которая связана со снижением числа рецепторов к ГнРГ. При назначении агонистов ГнРГ возникает дефицит эндогенного фолликулостимулирующего гормона, что в свою очередь подавляет овуляцию, которая, согласно современным представлениям, является основной патофизиологической причиной формирования эндометриозных гетеротопий. Кроме этого, применение агонистов ГнРГ приводит к снижению уровня белка мидкина в фолликулярной и перитонеальной жидкостях больных НГЭ [31]. Известно, что мидкаин является фактором роста и связан с ангиогенезом, хемотаксисом, митотической активностью, а также участвует в воспалении, что объясняет его важную роль в патогенезе эндометриоза. Агонисты ГнРГ имеют и периферический эффект, оказывая на эндометриозные имплантаты антипролиферативное, проапоптотическое, антиангиогенное действие. Эффективность применения агонистов ГнРГ также обусловлена снижением экспрессии провоспалительных интерлейкинов 2, 6 и 8, факторов роста (VEGF), ряда хемокинов (MCP1, MIG и RANTES), MMP в эктопических очагах [31].

Согласно рекомендациям Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE), гестагены «можно рассматривать терапией выбора для лечения эндометриоза, так как они эффективны для уменьшения тяжести заболевания по (лапароскопической) шкале оценки и борьбы с болевым синдромом, как даназол и агонисты ГнРГ; более дешевы, однако характеризуются более низкой частотой побочных эффектов» [31]. Диеногест — прогестаген 4-го поколения, объединяющий фармакологические свойства группы прогестерона и прогестероноподобных соединений, а также производных 19-нортестостерона. Известно, что кроме эстрогенов на прогрессирование заболевания в значительной мере оказывают влияние медиаторы воспаления, в большом количестве синтезирующиеся в эндометриозных гетеротопи-

ях [31]. Рецепторы прогестерона, являющиеся основной точкой приложения диеногеста, принимают участие в регуляции местной воспалительной реакции, подавляя ее через ядерный фактор транскрипции, отвечающий за синтез провоспалительных цитокинов (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B). Диеногест уменьшает уровни TNF α и IL1 β и тем самым подавляет экспрессию фактора роста нервов в эндометриозной ткани, способствуя уменьшению болевого синдрома [31].

Основа действия комбинированных оральных контрацептивов направлена на торможение гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, в результате чего в яичниках подавляются фолликулогенез и овуляция, понижается продукция эстрадиола [31]. Благодаря подавлению овариальной функции комбинированные оральные контрацептивы также способствуют снижению эстрогениндуцированного синтеза простагландинов, что сопровождается уменьшением асептического воспалительного процесса при эндометриозе. В последние годы в литературе появляются сообщения о возможном негативном влиянии комбинированных оральных контрацептивов на течение эндометриоза [31]. Учитывая, что данное заболевание характеризуется прогестеронорезистентностью, а основным действующим компонентом в комбинированных оральных контрацептивах является прогестаген, ряд исследователей предупреждает о возможном неполноценном взаимодействии комплекса гормон-рецептор и, как следствие, о недостаточном прогестероновом влиянии данного компонента и негативной эстрогенной стимуляции, связанной с применением эстрогенного компонента в составе комбинированных оральных контрацептивов. К тому же их длительное использование в циклическом режиме сопровождается так называемыми «масками ложного благополучия» эндометриоза — временным уменьшением симптомов, в первую очередь снижением болевого синдрома (дисменореи, диспареунии, тазовой боли) [31].

Доказано, что у пациенток с НГЭ в эндометриальной ткани наблюдается увеличение экспрессии цитохрома P450-ароматазы, при этом у женщин без эндометриоза его экспрессия отсутствует. Хотя нормальный эндометрий не содержит обнаруживаемых уровней активности ароматазы, этот фермент индуцируется на очень высоком уровне в эндометриозных имплантатах. Поэтому патогенетически обосновано использование ингибиторов ароматазы для лечения НГЭ и его осложнений [32].

Установленные данные свидетельствуют о том, что измененная иммунная функция играет решающую роль в генезе и развитии эндометриоза. Логично предположить, что локальное воспаление, активация макрофагов и вторжение внеклеточной матрицы являются потенциальными мишенями для лечения и/или профилактики этого заболевания. Некоторые иммуномодуляторы способны снижать данные патологические реакции при НГЭ [32].

MMP представляют собой семейство эндопептидаз, которые могут разрушать компоненты экстрацеллюлярного матрикса. Это имеет важное значение для многих физиологических и патологических процессов, включая имплантацию эмбрионов и эндометриоз, и регулируется ингибиторами. В эксперименте подавление выделенных MMP из эктопического эндометрия человека с помощью TIMP1 значительно тормозило прогрессирование эндометриоза при моделировании этого заболевания у лабораторных мышей. Помимо этого, было доказано, что

доксциклин (doxycycline, DOX) имеет ряд неантибиотических свойств. Одним из них является ингибирование деятельности матриксных ММР. Недавнее исследование показало влияние DOX на модель эндометриоза у крыс. Лечение DOX вызвало значительное снижение площади имплантата по сравнению с контролем, в некоторых случаях низкие дозы DOX привели к регрессу эндометриоза в экспериментальной модели на крысах [32].

А. Elnashar [32] провел исследование по оценке влияния антипролиферативных препаратов (анастрозол, метотрексат и 5-фторурацил) на пролиферацию эндометриоидных клеток *in vitro* и *in vivo*. Хотя анастрозол, метотрексат и прогестерон были неэффективны, при использовании 5-фторурацил значительно снизилась пролиферация эндометриоидных клеток в пробирке и сдерживался рост клеток при эндометриомах и глубококом инфильтративном эндометриозе. Учитывая общие черты между эндометриоидными и опухолевыми клетками, применение 5-фторурацил может быть вариантом лечения некоторых форм эндометриоза [32]. В моделях на крысах А. Elnashar [32] обнаружил также, что метформин и летрозол вызывали значимый регресс эндометриоидных имплантатов. При этом метформин способен подавлять воспалительную реакцию, активацию фермента ароматазы и распространение эндометриоидных стромальных клеток. У пациенток с эндометриозом применение метформина в дозе 500 мг трижды в день в течение 6 месяцев привело к значительному сокращению жалоб ($p < 0,01$) и снижению уровня интерлейкинов 6 и 8, VEGF в сыворотке крови. Авторы предполагают, что данные препараты могут иметь терапевтический потенциал в качестве антиэндометриоидных препаратов [32, 33].

Заключение

Таким образом, по результатам современных исследований установлено, что морфологической основой синдрома хронических тазовых болей при НГЭ являются факторы, действующие *in situ* в зоне локализации эктопических очагов, а также изменения, связанные с инфильтративным периваскулярным, интраваскулярным и периневральным ростом эктопического эндометрия. К формированию соматогенного болевого синдрома в ге-

теротопиях приводит накопление альгогенов, что является результатом воспаления и фиброза. В свою очередь за нейропатический компонент боли у данных пациентов отвечает хроническое повреждение нервных волокон как источник ноцицептивной стимуляции.

Учитывая особенности экспрессии ноцицептивных и нейропатических биомаркеров, можно предполагать именно смешанный патофизиологический вариант развития синдрома хронических тазовых болей у больных НГЭ.

На сегодняшний день продолжается поиск маркеров, направленный на выявление изменений в эктопическом эндометрии, идентификация которых позволит диагностировать НГЭ, а также прогнозировать развитие, рецидивирование и прогрессирование симптомов заболевания. Многокомпонентность боли при эндометриозе диктует необходимость разработки комплексного неинвазивного и максимально информативного подхода к диагностике данного заболевания и его осложнений, основанного на выявлении экспрессии нейропатических и ноцицептивных молекул-маркеров.

Источник финансирования

Поисково-аналитическая работа проведена на базе ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

227

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных / Под ред. Л.В. Адамян. — М.; 2013. — 86 с. [Endometriosis: diagnostika, lechenie i rehabilitatsiya. Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh. Ed by L.V. Adamyan. Moscow; 2013. 86 p. (In Russ).]
2. May KE, Conduit-Hulbert SA, Villar J, et al. Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2010;16(6):651–674. doi: 10.1093/humupd/dmq009.
3. May KE, Villar J, Kirtley S, et al. Endometrial alterations in endometriosis: a systematic review of putative biomarkers. *Hum Reprod Update*. 2011;17(5):637–653. doi: 10.1093/humupd/dmr013.
4. Vodolazkaia A, El-Aalamat Y, Popovic D, et al. Evaluation of a panel of 28 biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Hum Reprod*. 2012;27(9):2698–2711. doi: 10.1093/humrep/des234.
5. Fassbender A, Burney RO, O DF, et al. Update on biomarkers for the detection of endometriosis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:130854. doi: 10.1155/2015/130854.
6. Locci R, Nisolle M, Angioni S, et al. Expression of the gamma 2 chain of laminin-332 in eutopic and ectopic endometrium of patients with endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013;11:94. doi: 10.1186/1477-7827-11-94.
7. Gupta D, Hull ML, Fraser I, et al. Endometrial biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD012165. doi: 10.1002/14651858.CD012165.
8. Young VJ, Ahmad SF, Brown JK, et al. Peritoneal VEGF-A expression is regulated by TGF- β 1 through an ID1 pathway in women with endometriosis. *Sci Rep*. 2015;5:16859. doi: 10.1038/srep16859.
9. Wessels JM. *Uterine brain-derived neurotrophic factor and endometriosis*. [dissertation] Hamilton, Ontario: McMaster University; 2015.
10. Li X, Zhang Y, Zhao L, et al. Whole-exome sequencing of endometriosis identifies frequent alterations in genes involved in cell adhesion and chromatin-remodeling complexes. *Hum Mol Genet*. 2014;23(22):6008–6021. doi: 10.1093/hmg/ddu330.
11. Pino M, Galleguillos C, Torres M, et al. Association between MMP1 and MMP9 activities and ICAM1 cleavage induced by tumor

- necrosis factor in stromal cell cultures from eutopic endometria of women with endometriosis. *Reproduction*. 2009;138(5):837–847. doi: 10.1530/rep-09-0196.
12. Delbandi AA, Mahmoudi M, Shervin A, et al. Eutopic and ectopic stromal cells from patients with endometriosis exhibit differential invasive, adhesive, and proliferative behavior. *Fertil Steril*. 2013;100(3):761–769. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.04.041.
 13. Protopapas A, Markaki S, Mitsis T, et al. Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinases, their tissue inhibitors, and cathepsin-D in ovarian endometriosis: correlation with severity of disease. *Fertil Steril*. 2010;94(6):2470–2472. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.03.007.
 14. Young VJ, Brown JK, Maybin J, et al. Transforming growth factor- β induced Warburg-like metabolic reprogramming may underpin the development of peritoneal endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):3450–3459. doi: 10.1210/jc.2014-1026.
 15. Yang YM, Yang WX. Epithelial-to-mesenchymal transition in the development of endometriosis. *Oncotarget*. 2017;8(25):41679–41689. doi: 10.18632/oncotarget.16472.
 16. Nie J, Liu X, Guo SW. Immunoreactivity of oxytocin receptor and transient receptor potential vanilloid type 1 and its correlation with dysmenorrhea in adenomyosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(4):327–346. doi: 10.1016/j.ajog.2009.11.035.
 17. Чернуха Г.Е. Эндометриоз и хроническая тазовая боль: причины и последствия // *Проблемы репродукции*. — 2011. — №5 — С. 83–89. [Chernukha GE. The endometriosis and chronic pelvic pain: the causes and effects. *Modern reproductive technologies*. 2011;(5):83–89. (In Russ).]
 18. Ростовцева О.О., Волков В.Г., Паклина О.В., Сетдикова Г.Р. Морфологическая, иммуногистохимическая и ультраструктурная характеристика синдрома хронической тазовой боли при наружном генитальном эндометриозе // *Вестник новых медицинских технологий*. — 2010. — Т.17. — №4 — С. 142–144. [Rostovtseva OO, Volkov VG, Paklina OV, Setdikova GR. The morphological, immunohistochemical and ultrastructural characteristics of the syndrome chronic pelvis pain at external genital endometriosis. *Journal of new medical technologies*. 2010;17(4):142–144. (In Russ).]
 19. Данилов А.Б., Давыдов О.С. *Нейропатическая боль*. — М.: Боргес; 2007. — 190 с. [Danilov AB, Davydov OS. *Neuropathическая боль*. Moscow: Borges; 2007. 190 p. (In Russ).]
 20. Коган Е.А., Парамонова Н.Б., Демура Т.А., и др. Морфологический субстрат и патогенетические механизмы синдрома тазовой боли при эндометриозе // *Архив патологии*. — 2014. — Т.76. — №6 — С. 37–43. [Kogan EA, Paramonova NB, Demura TA, et al. The morphological substrate and pathogenetic mechanisms of pelvic pain syndrome in endometriosis. *Arkhiv patologii*. 2014;76(6):37–43. (In Russ).] doi: 10.17116/patol201476637-43.
 21. Stratton P, Berkley KJ. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update*. 2011;17(3):327–346. doi: 10.1093/humupd/dmq050.
 22. gynendo.ru [интернет]. *Глобальный консенсус по современному ведению эндометриоза*, 2013. [Consensus on current management of endometriosis, 2013. (In Russ).] <https://gynendo.ru/biblioteka/publikatsii/politicheskie-dokumenty/globalnyj-konsensus-posovremennom/>. Ссылка активна на 15.07.2018.
 23. Коган Е.А., Овакимян А.С., Парамонова Н.Б., и др. Морфологический субстрат и патогенетические механизмы синдрома тазовой боли при эндометриозе. Часть II. Ремоделирование периферической нервной ткани в очагах эндометриоза // *Архив патологии*. — 2016. — Т.78. — №3 — С. 20–25. [Kogan EA, Ovakimyan AS, Paramonova NB, et al. Morphological substrate and pathogenetic mechanisms of pelvic pain syndrome in endometriosis. Part II. Peripheral nerve tissue remodeling in the foci of endometriosis. *Arkhiv patologii*. 2016;78(3):20–25. (In Russ).] doi: 10.17116/patol201678320-25.
 24. Wang G, Tokushige N, Russell P, et al. Hyperinnervation in intestinal deep infiltrating endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2009;16(6):713–719. doi: 10.1016/j.jmig.2009.07.012.
 25. Novella-Maestre E, Herraiz S, Vila-Vives JM, et al. Effect of antiangiogenic treatment on peritoneal endometriosis-associated nerve fibers. *Fertil Steril*. 2012;98(5):1209–1217. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.07.1103.
 26. Wang G, Tokushige N, Markham R, Fraser IS. Rich innervation of deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod*. 2009;24(4):827–34. doi: 10.1093/humrep/den464.
 27. Rocha AL, Vieira EL, Ferreira MC, et al. Plasma brain-derived neurotrophic factor in women with pelvic pain: a potential biomarker for endometriosis? *Biomark Med*. 2017;11(4):313–317. doi: 10.2217/bmm-2016-0327.
 28. Семерикова М.В., Качалина Т.С., Стронгин Л.Г. Иммунный статус у больных с наружным генитальным эндометриозом, ассоциированным с гипотиреозом // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2011. — Т.11. — №3 — С. 14–16. [Semerikova MV, Kachalina TS, Strongin LG. The immune status in patients with external genital endometriosis associated with hypothyroidism. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2011;11(3):14–16. (In Russ).]
 29. Ярмолинская М.И., Беженарь В.Ф. Опыт применения диногеста в комбинированном лечении генитального эндометриоза // *Фарматека*. — 2013. — №3. — С. 48–51. [Yarmolinskaya MI, Bezhenar' VF. Opyt primeneniya dienogesta v kombinirovannom lechenii genital'nogo endometrioz. *Farmateka*. 2013; (3):48–51. (In Russ).]
 30. Tosti C, Biscione A, Morgante G, et al. Hormonal therapy for endometriosis: from molecular research to bedside. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;209:61–66. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.05.032.
 31. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. *Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы*. — СПб.: Эко-Вектор; 2017. — 615 с. [Yarmolinskaya MI, Ailamazyan EK. *Genital'nyi endometrioz. Razlichnye grani problem*. St.Petersburg: Eko-Vektor; 2017. 615 p. (In Russ).]
 32. Elnashar A. Emerging treatment of endometriosis. *Middle East Fertil Soc J*. 2015;20(2):61–69. doi: 10.1016/j.mefs.2014.12.002.
 33. Oner G, Ozcelik B, Ozgun MT, et al. The effects of metformin and letrozole on endometriosis and comparison of the two treatment agents in a rat model. *Hum Reprod*. 2010;25(4):932–937. doi: 10.1093/humrep/deq016.

228

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

***Никифорова Дарья Евгеньевна** [Daria E. Nikiforova, MD];
Адрес: Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1 [address: 1, Partizana Zheleznyaka street, 660022 Krasnoyarsk, Russia],
тел.: +7 (495) 627-24-00, **e-mail:** dashsemch@mail.ru, **SPIN-код:** 1219-6470, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7516-5203>
Макаренко Татьяна Александровна, д.м.н., доцент [Tatyana A. Makarenko, MD, PhD];
e-mail: makarenko7777@yandex.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7823-6222>, **SPIN-код:** 3133-7406
Салмина Алла Борисовна, д.м.н., профессор [Alla B. Salmina, MD, PhD, Professor];
e-mail: allasalmina@mail.ru, **SPIN-код:** 6504-7657, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4012-6348>