

## ЭНДОМЕТРИОЗ – ВОПРОСЫ ПРЕЖНИЕ...

Игенбаева Е.В., Узлова Т.В., Куренков Е.Л.

*ФГБОУ ВО «Южноуральский государственный медицинский университет Минздрава России», Челябинск, e-mail: [kanc@chelsma.ru](mailto:kanc@chelsma.ru)*

---

Генитальный эндометриоз представляет собой одно из наиболее тяжелых заболеваний и в структуре гинекологической патологии в последние годы прочно удерживает третье место. Возрастание роли данного заболевания, социальное значение проблемы диктуют необходимость его всестороннего изучения. В настоящее время замечено, что генитальный эндометриоз чаще встречается у женщин, работающих в сфере умственного труда и проживающих в крупных городах. В статье отображены основные факторы, играющие роль в патогенезе генитального эндометриоза: генетическая предрасположенность, нарушение общего и местного иммунитета, гормональный дисбаланс, нарушение метаболизма клеток эутопического эндометрия, нарушения процессов ангиогенеза. Представлены материалы исследований условий труда работниц умственной сферы, особенности их психоэмоционального статуса, а также показателей метаболизма репродуктивной системы. Показано влияние социального статуса на патогенетические механизмы генитального эндометриоза.

---

Ключевые слова: эндометриоз, гормональный фон, иммунологический фактор, социальный статус.

## ENDOMETRIOSIS – OLD QUESTIONS...

Igenbaeva E.V., Uzlova T.V., Kurenkov E.L.

*FSBEI HE "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk, e-mail: [kanc@chelsma.ru](mailto:kanc@chelsma.ru)*

---

Genital Endometriosis is one of the most important diseases in gynecologic pathology structure strongly holds the third place in recent years. The increasing role of this disease, the social significance of the problem necessitate its comprehensive study. Currently it observed that genital endometriosis is more common in women working in the field of mental work and living in large cities. The article displays the main factors that play a role in the pathogenesis of genital endometriosa: genetic predisposition, violation of general and local immunity, hormonal imbalance, metabolic disorder eutopic endometrial cells, angiogenesis disorders. Materials of research workers working conditions mental sphere, particularly their psycho-emotional status and metabolic indicators of the reproductive system. The influence of social status on the pathogenetic mechanisms of endometriosis.

---

Keywords: endometriosis, hormonal, immunological factors, social status.

Генитальный эндометриоз представляет собой одно из наиболее тяжелых заболеваний, в структуре гинекологической патологии прочно удерживает третье место [1, 6, 13]. Однако еще более 100 лет назад данная патология встречалась относительно редко. Так, по обобщенным данным К. Polster, до 1926 г. в мировой литературе было опубликовано всего 1300 случаев этого заболевания. До 60-х годов прошлого века даже в справочной литературе по акушерству и гинекологии эндометриозу не уделялось должного клинического внимания из-за реально низкой частоты данной патологии. Повсеместное возрастание генитального эндометриоза привело к тому, что на III Мировом конгрессе по эндометриозу (Брюссель, 1992) эту патологию начали рассматривать в качестве «Новой болезни цивилизации» [6].

Цель: установить наличие причинно-следственных связей между этиопатогенезом генитального эндометриоза и социальным статусом женщины.

Несмотря на десятилетия интенсивного исследования на сегодняшний день мало известно о патогенезе эндометриоза.

Наиболее широко распространена теория «ретроградной менструации» – имплантационная теория, которая была предложена еще в начале XX века J. A. Sampson (1925, 1927). Согласно ей развитию эндометриоза способствует заброс жизнеспособных клеток эндометрия в брюшную полость во время менструации, с их последующей имплантацией и пролиферацией. Многочисленными исследованиями доказано, что ретроградный заброс менструальной крови – физиологический феномен и встречается у 90 % женщин, однако эндометриоз развивается не у всех женщин [1, 2, 8, 10].

В настоящее время считается, что этому способствует совокупности факторов, комбинация которых может варьировать: генетическая предрасположенность, нарушение общего иммунитета, местного иммунитета (изменения перитонеальной среды), гормональный дисбаланс, нарушение метаболизма клеток эутопического эндометрия, нарушения в системах ангиогенеза [10].

При изучении особенностей секреции стероидных гормонов у женщин с эндометриозом наблюдаются нарушения регуляторной функции гипоталламо-гипофизарной системы. Установлено, что у больных с данной патологией происходят хаотические пиковые выбросы ФСГ и ЛГ, на этом фоне развивается гиперэстрогения и дефицит прогестерона, что инициирует повышенный пролиферативный потенциал клеток эутопического эндометрия [2, 10].

Многие исследователи называют эндометриоз гинекологической патологией, связанной с иммунологическим расстройством, т.к. ведущую роль в патогенезе данного заболевания отводят иммунологическим нарушениям. При эндометриозе наблюдается дизрегуляция ответа Т-клеточного звена иммунитета, которая заключается в нарушении взаимодействий Т-клеток, макрофагов, НК (натуральных киллеров), В-клеток, позволяющая клеткам эндометрия имплантироваться в эктопических местах [3, 6].

В настоящее время подтверждено, что у женщин с генитальным эндометриозом в перитонеальной жидкости наблюдается снижение количества Т-хелперов 1 (Th 1), активирующих цитотоксический ответ, и повышение количества Т-хелперов 2 (Th-2), активирующих В-клетки, а также повышение Т-хелперов (Treg- клеток), супрессирующих иммунный ответ. В результате снижения Т-клеточной цитотаксичности создается возможность для возможного выживания, адгезии, пролиферации, инвазии и васкуляризации эндометриозной ткани в брюшной полости [12, 15].

Вместе с этим у больных с эндометриозом выявляется возрастание общего количества и активности макрофагов и снижение их способности к цитолизу [6, 10].

Большое значение в патогенезе эндометриоза имеют цитокины и факторы роста, которые осуществляют межклеточные и межтканевые взаимодействия. Наиболее изученные из них представлены ниже.

Фактор некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ) – цитокин с провоспалительными и проангиогенными функциями [3]. Во многих исследованиях он фигурирует как ключевой элемент воспаления при эндометриозе и рассматривается как его возможный биомаркер [18]. Также во многих исследованиях выявлена корреляция уровня TNF $\alpha$  и тяжести заболевания. Было показано, что во время менструации экспрессия TNF $\alpha$  в эндометриоидных очагах сильно возрастает. Этот факт свидетельствует о том, что повышенный уровень цитокиновой секреции может вносить вклад в поддержание локального воспаления, способствующего развитию заболевания [17]. Установлено, что в эндометриоидных клетках TNF $\alpha$  индуцирует синтез ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, способствует как пролиферации эндометрия, так росту и эндометриоидных очагов у больных женщин. Более того, TNF $\alpha$  может влиять на аномальную ангиогенную активность при эндометриозе. Этот цитокин способен повышать секрецию фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) нейтрофилами [3, 17].

ИЛ-6 – провоспалительный цитокин, принимающий участие в активации Т-клеток и дифференцировке В-клеток. Результаты исследований показали достоверное повышение уровня ИЛ-6 при эндометриозе [3,14,16], а также взаимосвязь концентрации ИЛ-6 с выраженностью болевого синдрома и частотой рецидивов. Концентрация ИЛ-6 достоверно возрастает с повышением тяжести заболевания [3, 18]. ИЛ-4. Эндометриоидные ткани содержат много ИЛ-4-продуцирующих клеток. В очагах заболевания повышены урони как мРНК, так и белка ИЛ-4, который супрессирует синтез макрофагами провоспалительных IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12, TNF $\alpha$ , образование высокоактивных метаболитов кислорода и азота. Кроме того, ИЛ-4 служит кофактором пролиферации покоящихся В-лимфоцитов, а также индуцирует в этих клетках синтез IgE и IgG. ИЛ-4 стимулирует пролиферацию эндометриоидных клеток, тем самым способствует прогрессированию заболевания. ИЛ-4 является классическим звеном Th-2 пути иммунного ответа. Есть доказательства того, что развитие эндометриоза сопровождается активацией Th-2 пути и, возможно, этот процесс запускается именно через гиперсекрецию ИЛ-4 [3, 16].

ИЛ-17 – цитокин, секретируемый Th17-клетками. Последние исследования показывают, что рост концентрации ИЛ-17 в перитонеальной жидкости коррелируется с тяжестью эндометриоза и ассоциированным с ним бесплодием [13]. Обнаружено, что ИЛ-17 индуцирует секрецию ИЛ-8 эндометриоидными клетками и стимулирует пролиферацию последних.

ИЛ-8-хемокин, секретируемый моноцитами и макрофагами и способный привлекать и активировать нейтрофилы. В числе других функций ИЛ-8 входит активация ангиогенеза через стимуляцию проангиогенных цитокинов ИЛ-1 и TNF $\alpha$ , стимуляция выживания и пролиферации эндометриоидных клеток [3, 14]. Более того, уровень ИЛ-8 достоверно повышается уже при начальных стадиях заболевания.

Трансформирующий ростовой фактор TGF $\beta$  стимулирует пролиферацию стромальных клеток эндометрия, а также ангиогенез, значительно способствующий развитию эндометриоза [14, 15, 20].

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF – vascular endothelial growth factor) – один из наиболее изученных факторов ангиогенеза, является мощным митогеном и хемоаттрактантом для эндометриоидных клеток, стимулирует синтез и высвобождение протеаз и фактора роста Виллебранда эндометриальными клетками [3, 17]. Кроме того, VEGF индуцирует экспрессию на эндометриоидных клетках важнейших адгезионных молекул: ICAM-1 и VCAM-1, увеличивает жизнеспособность эндометриоидных клеток, защищая их от апоптоза под действием TNF $\alpha$ , повышая экспрессию антиапоптотического белка Bcl-2, в эндометриоидных клетках и увеличивая адгезию клеток к матриксу, за счет экспрессии интегринов на поверхности эндометриоидных клеток. При эндометриозе отмечается повышение данного фактора в перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом [19]. TGF- $\beta$ 1 является установленным регулятором-A VEGF экспрессии в нескольких типах клеток. Ненормальная сигнализации TGF- $\beta$ 1 играет важную роль в развитии очагов эндометриоза.

Трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) – полифункциональный цитокин, участвующий в регуляции процессов пролиферации, дифференцировки, миграции, а также ряда метаболических реакций в различных клетках-мишенях. Он угнетает пролиферацию эндометриоидных клеток и стимулирует синтез белков экстрацеллюлярного матрикса, что обеспечивает стабилизацию вновь сформированных сосудов [3, 20]. TGF- $\beta$  может индуцировать апоптоз эндометриоидных клеток через активацию проапоптотических Вах-белков, протеинкиназы С или каспаз. Установлено, что TGF- $\beta$  стимулирует синтез фибронектина эндотелиальными клетками. TGF- $\beta$  является ингибитором матриксных металлопротеиназ – угнетает активность MMP-3, 7, 11 – в большей мере, в лютеиновую фазу, и тем самым угнетает ангиогенез. С другой стороны, при определенных условиях TGF- $\beta$  может оказывать опосредованное действие на эндометриоидные клетки, стимулируя высвобождение макрофагами ангиогенных факторов, которые непосредственно регулируют процессы неоваскуляризации. Другой мишенью ангиогенного действия являются интегрин – рецепторы белков клеточного матрикса, участвующие в прикреплении и миграции клеток,

а также передаче регуляторных внутриклеточных сигналов. TGF- $\beta$  стимулирует экспрессию мРНК интегринов и их уровень на поверхности клеток эндотелия. При исследовании перитонеальной жидкости у больных генитальным эндометриозом во всех случаях обнаруживалось повышенное содержание TGF- $\beta$  [20]. Уровень TGF- $\beta$  тесно связан с уровнем прогестерона, при нормализации гормонального баланса при эндометриозе отмечалось снижение данного фактора. TGF- $\beta$  способствует перитонеальной адгезии эндометриоидных клеток и их пролиферации.

Нарушения метаболизма клеток эндометрия, а именно циклической выработки MMP (MMP-matrix metallo proteinase) также играет большую роль в патогенезе эндометриоза, т.к. обеспечивает инвазию гетеротопического эндометрия и развитие заболевания [10, 16]. Содержание MMP-2 в перитонеальной жидкости и плазме значительно выше у женщин с эндометриозом, чем в контрольной группе. MMP являются мишенью для воздействия стероидных гормонов, в частности прогестерона. Во многих исследованиях прослеживается зависимость от уровня TGF- $\beta$ .

В патогенезе также изучена роль тромбосподин-1 (TSP-1), который является внеклеточным гликопротеином. Секреция TSP-1 в эндометрии имеет циклический характер и зависит от уровня прогестерона. Тромбосподин-1 ингибирует ангиогенез, связывая TGF- $\beta$ , подавляя экспрессию PECAM-1 и CD36 на поверхности эндометриоидных клеток. Кроме того, TSP-1 способен вызывать апоптоз эндометриоидных клеток путем стимуляции экспрессии проапоптотического белка Bax и ингибирования экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2. При эндометриозе наблюдается снижение уровня экспрессии TSP-1 в эндотелии и гетеротопическом эндометрии [3].

Подводя итог вышесказанному, можно говорить о формировании стойкого порочного круга патологических процессов, способствующих имплантации новых клеток эндометриоидной ткани, распространению уже имеющихся гетеротопий.

Известно, что эндометриоз является «привилегией человека». В настоящее время замечено, что данная патология чаще встречается у женщин, работающих в сфере умственного труда и проживающих в крупных городах [2, 5].

В собственном исследовании медико-социального портрета пациенток с эндометриозом мы получили аналогичные результаты [7].

Проведенные исследования выявили, что приоритетный профессиональный фактор работниц умственного труда – высокая напряженность. Это обусловлено работой в условиях дефицита времени, необходимостью анализа больших объемов поступающей информации, а также режимом труда с превышением продолжительности рабочего времени, не регулярным питанием в течение рабочего времени, частыми эмоциональными нагрузками. При оценке

напряженности труда более чем у половины женщин были выявлены индикаторы рабочего стресса, повышение значений реактивной и личностной тревожности. При оценке гормонального статуса отмечались повышением секреции ФСГ и снижением концентрации ЛГ, прогестерона, повышением уровня пролактина, что определяет подавление лютеиновой фазы цикла. Данные изменения гормонального статуса на фоне стресса подтверждены и другими исследованиями. При изучении клеточного иммунитета у работниц с высокой напряженностью труда были выявлены признаки иммуносупрессии [4]. Полученные данные дают основание прийти к заключению о том, что комплекс нейро-эндокринных и вегетативных механизмов, имеющих стойкие патогенетические связи с ведущими компонентами профессионального стресса, обуславливают формирование пролиферативных заболеваний репродуктивной сферы, том числе и эндометриоза.

Не вызывает сомнений, что неблагоприятная экологическая обстановка во многих крупных городах России способствует развитию различных заболеваний [9]. На сегодняшний день для эндометриоза изучена роль загрязнения окружающей среды диоксинами [1].

Таким образом, можно прийти к заключению, что женщины, работающие в умственной сфере труда и проживающие в крупных городах, имеют повышенный риск развития генитального эндометриоза.

Перенапряжение регуляторных механизмов на фоне стресса, неблагоприятной среды обитания приводит к нарушению реализации генетических программ, направленных на поддержание деятельности систем репродуктивного и адаптационного гомеостаза.

Возрастание роли генитального эндометриоза в патологии женского организма, социальное значение проблемы диктуют необходимость его всестороннего изучения. Сегодня генитальный эндометриоз часто называют одной из «болезней цивилизации», для которых характерны следующие особенности: увеличение частоты встречаемости по мере усиления цивилизационного пресса; наличие в качестве факторов риска возникновения патологии социальных и/или экологических феноменов; наличие личностных (психологических и/или физиологических) особенностей, предрасполагающих к данной патологии; наличие наследственной предрасположенности; отсутствие единого (единственного) алгоритма патогенеза данной патологии. В связи с этим необходим комплексный подход к разработке мер профилактики и лечения генитального эндометриоза с учетом вышеперечисленных факторов.

#### **Список литературы**

1. Адамян Л.В. Эндометриозы [Текст] / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, Е.Н. Андреева. – Москва: Медицина, 2006. – 416 с.
2. Баскаков В.П. Эндометриодная болезнь [Текст] / В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.Ф. Кира. – Санкт-Петербург: Изд-во Н-Л, 2002. – 452 с.
3. Виленская Е.Г. Цитокины и эндометриоз: новые диагностические возможности // Цитокины и воспаление. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 9-14.
4. Гришанов С.А. Клинико-гигиеническое обоснование сохранения репродуктивного здоровья работниц умственного труда: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – С. 26-27.
5. Дамиров М.М. Генитальный эндометриоз: взгляд практикующего врача [Текст] / М.М. Дамирова, О.Н. Олейникова, О.В. Майорова. – Москва: БИНОМ, 2013. – 152 с.
6. Иванов И.А. Цитокины макрофагального звена при эндометриозе [Текст] / И.А. Иванов // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т. 12, № 1-2. – С. 88–93.
7. Игенбаева Е.В. Медико-социальный портрет пациенток с эндометриозом [Текст] / Т.В. Узлова, С.Л. Куренков // Человек. Медицина. Спорт. – 2016. – Т. 16, № 3. – С. 13–18.
8. Линде В.А. Эндометриозы. Патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение: научное издание [Текст] / В.А. Линде, Н.А. Татарова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 192 с.
9. Общественное здоровье и здравоохранение. Национальное руководство [Текст] / В.И. Стародубов, О.П. Щепин и др. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 624 с.
10. Стрижаков А.Н. Доброкачественные заболевания матки [Текст] / А.Н. Стрижаков. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 312 с.
11. Bungum H.F., Nygaard U., Vestergaard C et al. Increased IL-25 levels in the peritoneal fluid of patients with endometriosis // *Reprod Immunol.* 2016. Vol. 114. P. 6-9.
12. Fazleabas A.T., Braundmeier A., Parkin K. Endometriosis-induced changes in regulatory T cells-insights towards developing permanent contraception // *Contraception.* 2015. Vol. 92, № 2. P. 116-119.
13. Hirata T., Osuga Y., Hamasaki K. et al. Interleukin (IL) 17A Stimulates IL-8 Secretion, Cyclooxygenase-2 Expression, and Cell Proliferation of Endometriotic Stromal Cells // *Endocrinology.* 2008. Vol. 149, № 3. P. 1260-1267.
14. May K.E., Villar J., Kirtley S et al. Endometrial alterations in endometriosis: a systematic review of putative biomarkers // *Hum. Reprod.* 2011. Vol. 17, № 5. P. 637-653.
15. Mier-Cabrera J., Jimenez-Zamudio L., Garcia-Latorre E. et al. Quantitative and qualitative peritoneal immunoprofiles, T-cell apoptosis and oxidative stress-associated characteristics in women with minimal and mild endometriosis // *BJOG.* 2011. Vol. 118, № 1. P. 6-16.
16. Takamura M., Koga K., Izumi G. et al. Simultaneous Detection and Evaluation of Four

Subsets of CD4+ T Lymphocyte in Lesions and Peripheral Blood in Endometriosis // *Reprod Immunol*. 2015. Vol. 74, № 6. P. 480-486.

17. Vodolazkaia A., Yesilyurt B.T., Kyama C. et al. Vascular endothelial growth factor pathway in endometriosis: genetic variants and plasma biomarkers // *Fertil Steril*. 2016. Vol. 105, № 4. P. 988-996.

18. Yie H.L., Cui L., Fang J. Limited value of pro-inflammatory oxylipins and cytokines as circulating biomarkers in endometriosis – a targeted ‘omics study // *Scientific Reports*. 2016. Vol. 6. P. 26117.

19. Yerlikaya G., Balendran S., Prüstling K. et al. Comprehensive study of angiogenic factors in women with endometriosis compared to women without endometriosis // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016. Vol. 204. P. 88-98.

20. Young V.J., Brown J.K., Maybin J. et al. Transforming growth factor-beta induced Warburg-like metabolic reprogramming may underpin the development of peritoneal endometriosis // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014. Vol. 99, № 9. P. 3450-3459.