
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ БОЛЕЗНИ

Э.И. Бабаева, Д.Г. Арютин, Д.С. Новгинов

Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198

Эндометриозная болезнь (ЭБ) носит мультифакторный характер этиопатогенеза. Поскольку контроль тканевого гемостаза у человека обеспечивается иммунной системой, представляется очевидным, что в основе нарушений своевременной элиминации измененных клеток из организма лежат иммунологические нарушения. Следовательно, в основе эндометриоза должны лежать иммунные нарушения. Статья посвящена существующим в настоящее время проблемам и спорным вопросам в отношении патогенеза наружного генитального эндометриоза. В обзоре представлены данные отечественных и зарубежных исследований, а также собственный взгляд на проблему, перспективы и возможные пути ее решения.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, эндометриозная болезнь, репродуктивное здоровье

Эндометриоз — генетически обусловленное, хроническое, дисгормональное, иммунозависимое заболевание с доброкачественным разрастанием ткани, аналогичной по морфологическому строению и функции эндометрию, за пределами слизистой оболочки матки, сложный патогенез которого остается до конца не раскрытым. Несмотря на вековой период, прошедший с момента описания эндометриоза, проблема его изучения не только не утратила своей актуальности, но, напротив, остается эпицентром дискуссий, что связано с неуклонным ростом заболеваемости [1]. По данным официальной статистики (Росстат, 2010), за последние 10 лет заболеваемость выросла на 72,9%. Вместе с тем происходит «омоложение» контингента пациентов [12]. Столь повышенное внимание к ЭБ объясняется медико-социальными [2] и экономическими составляющими [13], а также большим числом рецидивов и увеличением количества распространенных форм [6; 21].

ЭБ входит в число наиболее распространенных гинекологических заболеваний женщин репродуктивного возраста [18], стабильно занимая 3—4-е место после воспалительных заболеваний и миомы матки. Согласно последним данным, эндометриозом во всем мире страдает каждая 10-я женщина репродуктивного возраста [1; 14]. Эндометриоз в большинстве случаев — рецидивирующее прогрессирующее заболевание, ухудшающее качество жизни из-за болевого синдрома [1; 3], эмоциональной нестабильности в связи с бесплодием, боязнью рецидива и повторного оперативного вмешательства [19]. Однако механизмы, определяющие нарушение репродуктивной функции у пациенток с эндометриозом, до конца не установлены [1; 2; 8; 15].

Особый интерес представляют иммунологические аспекты патогенеза эндометриоза, поскольку, несмотря на значительные успехи в изучении патогенеза наружного генитального эндометриоза [2; 11], использовании при лечении новых видов волновой энергии [5; 24] роботизированных технологий, вопросы ЭБ остаются нерешенными и крайне актуальными.

Без сомнения, этиопатогенез эндометриоза носит мультифакторный характер, включая генетические, эндокринные, иммунные факторы, с большей вероятностью проявляющиеся в неблагоприятных экологических условиях [12; 17].

Гипотеза об иммунном происхождении эндометриоза допускала возможность развития эндометриоза лишь в условиях изменения местного иммунитета [7]. Иммунологическая теория возникновения наружного генитального эндометриоза рассматривает образование очагов гетеротопий как результат воспалительного процесса, раздражения брюшины продуктами ретроградных менструаций, воздействия инфекций (особенно вирусных), применения кортикостероидов, иммунодепрессантов, ионизирующей радиации, влияния других факторов внешней среды, а также генетической обусловленности [8; 12].

Понимание важной роли иммунной системы в развитии эндометриоза наметило новые пути изучения патогенеза заболевания и новые подходы к лечению больных. Вопрос о тесном взаимодействии иммунной и гормональной систем довольно широко отражен в литературе. Контроль за иммунными процессами в организме в значительной степени осуществляется через систему гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников. Еще в 1982 г. исследования Н.В. Старцевой [27] доказали наличие связи иммунной системы с фазами менструального цикла у здоровых женщин. Во время менструаций происходит значительное снижение количества и пролиферативной активности Т-лимфоцитов, повышение активности Т-супрессоров и увеличение уровня IgG.

В эндометриодных очагах возникает системная воспалительная реакция, которая характеризуется достоверным повышением содержания провоспалительных хемокинов в перитонеальной жидкости (MCP-, MIG, RANTES, IL-8), которое отражает возможность привлечения иммунокомпетентных и других клеток, определяющих воспалительную реакцию, в очаг формирования и развития гетеротопий [16].

Многочисленными исследованиями было показано, что провоспалительные цитокины непосредственно усиливают процессы пролиферации и роста клеток [4].

В 2010 г. в исследованиях Л.В. Адамян и В.И. Кулакова [1; 2] сделаны выводы о повышении абсолютного количества активированных Т-лимфоцитов, Т-хелперов (CD4+DR+), НК-клеток (CD-16), В-лимфоцитов, иммуноглобулинов классов G и M. При этом количество зрелых Т-лимфоцитов, неактивированных Т-хелперов и больших гранулярных клеток (CD56+) снижено [1].

В последние годы увеличилось число сообщений о важной роли иммунных нарушений в патогенезе эндометриоза [8; 20; 21]. Во многих работах подчеркивается важная роль клеток фагоцитарного ряда в процессах, определяющих механизмы формирования эндометриодных очагов [17].

Исследования, проведенные в США, показывают важную роль иммунитета в патогенезе эндометриоза, отмечалось достоверное повышение ИЛ-10 в крови у пациенток, страдающих наружным генитальным эндометриозом [23].

В мире создано и активно работает Всемирное общество по эндометриозу (Endometriosis.org), выпускается Journal of Endometriosis, расширяется деятель-

ность специального фонда, финансирующего научно-исследовательские работы в области эндометриоза (World Endometriosis Research Foundation). Отраженные в Глобальном консенсусе 2013 г. в виде положений и рекомендаций [9; 22] результаты новых научных и клинических исследований носят противоречивый характер, что заставляет искать новые пути изучения ЭБ.

За последние годы значительно повысилось финансирование исследований в области эндометриоза, и эксперты полагают, что пришло время для кардинальных научных успехов, основанных на новых методах клеточной и молекулярной биологии [24; 25], генетики, типировании ткани, иммунологии, которые позволят определить реальные причины возникновения и развития этого загадочного заболевания. Только когда мы поймем до конца, что такое эндометриоз, мы сможем его эффективно лечить [26]. Разработка новых многообещающих клеточно-молекулярных, генетических и иммуно-гистохимических технологий [10] позволяет надеяться на «прорыв» в понимании биологической сути ЭБ, без которой невозможна разработка лекарств с учетом конкретных особенностей пациента, персонализированной фармакогенетики и, возможно, специальных систем доставки лекарственных средств непосредственно к очагам эндометриоза.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- [1] Adamyan L.V., Zaratianc O.V., Maksimova Yu.V. et al. Proliferative activity of ectopic and eutopic of the endometrium at various locations of endometriosis: what's new? *New technologies in diagnosis and treatment of gynecological diseases*. 2010. P. 150—151.
- [2] Adamyan L.V., Andreyeva E.N. Role of modern hormone modulating therapy in complex treatment of genital endometriosis. *Reproduction Problems*. 2011. No. 6. P. 66—77.
- [3] Barri P.N., Coroleu B., Tur R. et al. Endometriosis-associated infertility: surgery and IVF, a comprehensive therapeutic approach. *Reprod. Biomed. Online*. 2010. Vol. 21. Iss. 2. P. 179—85.
- [4] Brown J., Kives S., Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2012. Vol. 3.
- [5] Dorfman M.F. Argon plasma coagulation in the treatment of external genital endometriosis: dissertation of the PhD. 2012. P. 25.
- [6] Dubossarskaya Z.M. et al. Differential treatment tactics in combined benign genital pathology, accompanied chronic pelvic pain syndrome. *Women's Health*. 2012. Vol. 6. Iss. 72. P. 132—136.
- [7] Fedotova L.V. Features of vegetative homeostasis, endothelial function and quality of life in women with endometriosis: dissertation of the PhD. 2012. P. 25.
- [8] Herington J. et al. Immune interactions in endometriosis. *Expert Rev. Clin. Immunol*. 2012. Vol. 7. Iss. 5. P. 611—626.
- [9] Johnson N. et al. Consensus on current management of endometriosis. *Hum. Reprod*. 2013. Vol. 28. Iss. 6. P. 1552—1568.
- [10] Kardanova V. Genetic determinants of the prognosis of the disease with a combination of uterine fibroids and adenomyosis: dissertation of the PhD. 2013. P. 24.
- [11] Koninckx P.R., Corona R., Timmerman D. et al. Peritoneal full-conditioning reduces postoperative adhesions and pain: a randomised controlled trial in deep endometriosis surgery. *J. Ovarian Res*. 2013. Vol. 11. Iss. 6. P. 90.
- [12] Nnoaham K.E. et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil. Steril*. 2011. No. 96. P. 366—373.
- [13] Nnoaham K.E., Hummelshoj L., Kennedy S.H. et al. World Endometriosis Research Foundation Women's Health Symptom Survey Consortium. Developing symptom-based predictive models of endometriosis as a clinical screening tool: results from a multicenter study. *Fertil. Steril*. 2012. No. 98. P. 692—701.

- [14] Macer M.L., Taylor H.S. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 2012. Vol. 39. Iss. 4. P. 535—549.
- [15] Oparin I.S. Reproductive health of women after surgical treatment of common forms of outdoor genitalnogo endometrioza. *Mymensingh Med. J.* 2013. Vol. 22. Iss. 1. P. 218—221.
- [16] Osmanov F.T. The role of immunological factors in the pathogenesis of external genital endometriosis in women. *Fundamental research.* 2013. Vol. 9. Iss. 1. P. 108—111.
- [17] Pabona J.M., Simmen F.A., Nikiforov M.A. et al. Krüppel-like factor 9 and progesterone receptor coregulation of decidualizing endometrial stromal cells: implications for the pathogenesis of endometriosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. Iss. 3. P. 376—392.
- [18] Pearce C.L., Templeman C., Rossing M.A., et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol.* 2012. Vol. 13. P. 385—394.
- [19] Pydra A.R. Prevention of adhesions after surgical treatment of external genital endometriosis using selective immunotherapy: dissertation of the Ph.D. 2013. P. 22.
- [20] Radzinsky V.E. Gynaecology. Manual to the practical training: a training manual 3 ed. GEOTAR-media, 2013. P. 552.
- [21] Radzinsky V.E., Fuks A.M. Gynecology. GEOTAR-Media, 2015. P. 1000.
- [22] Senapati S., Barnhart K. Managing endometriosis associated infertility. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 54. Iss. 4. P. 720—726.
- [23] Simmen F.A., Nikiforov M.A., Zhuang D. Kruppel-like factor 9 and progesterone receptor coregulation of decidualizing endometrial stromal cells: implications for the pathogenesis of endometriosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. P. 376—392.
- [24] Shepherd O.V. Influence of plasma and electrosurgical energy to the ovarian reserve in patients with ovarian cysts endometriodnyh: dissertation of the PhD. 2014. P. 24.
- [25] Schragar S., Falleroni J., Edgoose J. Evaluation and treatment of endometriosis. *Am. Fam. Physician.* 2013. Vol. 87. Iss. 2. P. 107—113.
- [26] Streuli I., De Ziegler D., Santulli P. et al. An update on the pharmacological management of endometriosis. *Expert Opin. Pharmacother.* 2013. Vol. 14. Iss. 3. P. 291—305.
- [27] Startseva N.V. Clinical and immunological aspects of endometriosis. *Obstetrics and Gynecology.* 1997. No. 3. P. 23—28.

IMMUNOLOGIC ASPECTS OF PATHOGENESIS OF ENDOMETRIAL DISEASE

E.I. Babayeva, D.G. Aryutin, D.S. Novginov

Peoples' Friendship University of Russia
Miklukho-Maklay str., 6, Moscow, Russia, 117198

Endometrioid disease (ED) is multifactorial nature of etiopathogenesis. Since the control of hemostasis in human tissue provided by the immune system, it is clear that the basis of violations of the timely elimination of the altered cells are the body's immunological disorders. Consequently, the basis of endometriosis should lie immune disorders. The article is devoted to the currently existing problems and controversial issues in relation to the pathogenesis of external genital endometriosis. The review presents the national and international research, as well as its own approach to the problem, the prospects and possible solutions.

Key words: external genital endometriosis, endometrial disease, reproductive health