

Л.Д. Белоцерковцева, В.В. Панкратов, Медицинский институт Сургутского государственного университета;  
А.И. Давыдов, О.Н. Чебан, В.Э. Мехдиев, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова;  
И.О. Карпова, Городская клиническая больница № 7 Департамента здравоохранения г. Москвы

# Молекулярные и генетические звенья патогенеза эндометриоза

**В соответствии с общепризнанным определением эндометриоз – патологический процесс, который формируется на фоне нарушенного гормонального и иммунного гомеостазов и характеризуется ростом и развитием ткани, схожей по структуре и функции с эндометрием, за пределами границ нормальной локализации слизистой тела матки. Гистологическое строение эндометриоза во многом напоминает строение эндометрия (сочетание железистого эндометриоподобного эпителия и цитогенной стромы). Однако, в отличие от неизменной слизистой эндометриодная ткань менее подвержена циклическим превращениям, в частности под влиянием прогестерона в очагах эндометриоза не происходит полноценной секреторной трансформации, и в целом эндометриоз достаточно слабо реагирует на воздействие экзогенных гормонов.**

Эндометриоз встречается у 10-15% женщин репродуктивного возраста и у 40-60% женщин с дисменореей. Проблема эндометриоза посвящено огромное количество публикаций. Тем не менее даже сегодня нерешенным остается вопрос относительно того, что именно представляют собой проявления эндометриоза: различные виды одного заболевания, различные заболевания со схожими характерными признаками или различные формы патологических процессов, которые определяют особые фенотипы. Среди множества разнообразных факторов, сопутствующих развитию эндометриоза, наибольшее внимание исследователей уделяется двум аспектам:

- идентификации генетических изменений, которые могут служить причиной формирования условий для имплантации эндометриальной ткани за пределы границ ее нормальной локализации;
- установлению взаимосвязи между эндометриозом и некоторыми злокачественными заболеваниями.

## Этиология и патогенез эндометриоза

Несмотря на первое упоминание об эндометриозе более 150 лет назад (1860 г.), этиология и патогенез этого заболевания до настоящего времени вызывают множество дискуссий и споров. Некоторые исследования предполагают, что риск развития эндометриоза возрастает по мере старения женщин в рамках репродуктивного возраста, тем самым подкрепляя доводы о взаимосвязи заболевания с нарушением синтеза эстрогенов. Среди других факторов риска развития эндометриоза выделяют: нарушение менструальной функции преимущественно по типу меноррагий (короткие менструальные циклы, поли- и гиперменорея), потребление алкоголя и кофеина, высокий рост, ожирение (которое связано с увеличением выработки эстрогена) и семейная наследственность в отношении эндометриоза. Определенная взаимосвязь с развитием эндометриоза также наблюдается в отношении регулярных физических нагрузок, курения и использования контрацепции.

По мере изучения патогенеза эндометриоза в различные годы предлагались свыше 30 концепций механизмов его развития, среди которых уже более века доминируют две основополагающих гипотезы – теория целомической метаплазии и миграционная теория (или теория ретроградного менструирования) J.A. Sampson.

Теория целомической метаплазии, предложенная русским ученым Н.С. Ивановым и обоснованная R. Meyer (1919), предполагает, что эндометриодный очаг возникает вследствие трансформации мезотелия в эндометриальноподобную ткань. Этот механизм многие исследователи считают главным объяснением возникновения и разрастания эндометриоза яичников, а также позадишеечного эндометриоза. В частности, предлагаются 3 различные модели патогенеза эндометриоза яичников:

- инверсия и прогрессивная инвагинация коркового вещества яичника после накопления менструальных остатков, выводящих из кровотоковой поверхности эндометриальных имплантатов, которые локализируются на поверхности яичника и прикреплены к брюшине;
- вторичное поражение функциональных яичниковых кист эндометриальными имплантатами, расположенными на поверхности яичников;

- метаплазия целомического эпителия, покрывающая яичник.

Теория «вторичного поражения функциональных кист яичников» основана главным образом на результатах гистологического исследования. В ряде исследований показано, что эпителий, покрывающий внутренний слой эндометриодных кист яичников, имеет неоднородное строение. Фактически эту гипотезу высказал еще Sampson, который решающую роль в патогенезе эндометриодных кист отводил фолликулогенезу. Позже данную гипотезу поддержали M. Vignali et al., которые обнаружили, что некоторые большие эндометриодные кисты яичников имели гистологические признаки лютеиновых или фолликулярных кист. P. Vercellini et al. подтвердили, что кровоизлияние в желтое тело может служить причиной рецидива эндометриодной кисты.

Следует отметить, что еще на заре развития теории целомической метаплазии она основывалась на метапластической способности тазового мезотелия трансформироваться в опухолевые клетки. Данная теория в отличие от теории ретроградного менструирования не имеет экспериментального подтверждения. Тем не менее существует ряд факторов, анализ которых позволяет предположить, что зародышевый эпителий яичника может инвагинировать в его корковое вещество, формируя мезотелиальные включения. Последние способны отвечать за образование эндометриоза яичников. Такими факторами являются:

- присутствие эпителиальных инвагинаций в сплошной среде с эктопической эндометриальной тканью;
- обнаружение эндометриодных кист яичников у больных с синдромом Рокитанского-Кюстнера-Хаушера (т.е. у женщин, у которых никогда не было менструации);
- приблизительно 12% эндометриодных кист яичников не фиксированы сращениями к широкой связке матки, и теория Hughesdon не может объяснить их образование;
- наличие многокамерных эндометриодных кист яичников также не может быть объяснено теорией адгезии и кровотечения из активных поверхностных имплантатов, прикрепленных к брюшине;
- расположение примордиальных фолликулов непосредственно вблизи эндометриодных кист (можно предположить, что когда мезотелий инвагинируется глубоко в яичник, фолликулы располагаются в месте инвагинации).

Некоторые исследователи формирование глубокого инфильтративного эндометриоза объясняют метаплазией зачатков мюллерового протока. Согласно этой гипотезе, к развитию инфильтративных форм эндометриоза приводит образование эндометриодных узлов в стенке мочевого пузыря. Более того, последние могут быть причиной распространения аденомиотических повреждений с мышечной стенки матки. По мнению M. Nissolle, J. Donez, глубокий инфильтративный эндометриоз (поражение ректовагинальной перегородки, мочевого пузыря) имеет общие корни с аденомиозом. Однако сложно с позиций теории метаплазии объяснить особенности поражения ректовагинальной перегородки при расположении эндометриоза экстраперитонеально: в отличие от внутрибрюшинного инфильтративного эндометриоза, который почти на треть уменьшает объем дугласового пространства, внебрюшинный эндометриоз не оказывает влияния на объем углублений таза.

Ретроградная менструация наиболее часто представляет собой механизм, который чаще всего используется для объяснения присутствия эндометриальных клеток вне зоны нормальной локализации слизистой тела матки. Согласно данной теории, которую предложил и обосновал английский ученый J.A. Sampson, имплантация эндометриальных клеток происходит вследствие регургитации (рефлюкса) в брюшную полость клеток эндометрия, содержащихся в менструальной крови, через проходимые маточные трубы. При этом инвазия эпителия сопровождается локальной ревазуляризацией брюшины в соответствии с нарушенной иммунной реакцией и генетическими отклонениями, что, в свою очередь, обеспечивает продолжительное существование и рост имплантатов.

Несмотря на то что частота ретроградной менструации у женщин репродуктивного возраста достигает 90% и более, распространенность эндометриоза не превышает 10-12%. Это свидетельствует о релевантности других факторов: наличие патологического эутопического эндометрия, изменения в брюшной микросреде, ослабленная иммунная реакция, модифицированные Т-хелперы 1 (Th1) и Т-хелперы 2 (Th2), а также увеличение способности развития кровеносных сосудов. Все эти факторы способны повлиять на имплантацию и пролиферацию эндометриальной ткани в эктопических областях. В то же время, как и метапластическая теория, имплантационная теория не может объяснить все случаи эндометриоза. Высказывается точка зрения, что эндометриоз различной локализации (перитонеальный эндометриоз, эндометриоз яичников, глубокий инфильтративный эндометриоз ректовагинальной перегородки) может представлять отдельные нозологические формы с различными патогенетическими механизмами развития.

Гистологически эутопический эндометрий у женщин с эндометриозом схож с эндометрием у женщин без эндометриоза. Тем не менее у больных эндометриозом эутопический эндометрий характеризуется рядом особенностей, а именно: инвазивностью, ослаблением механизмов апоптоза, выраженными изменениями в определенных генах и протеинах, а также повышенной секрецией цитокинов.

Согласно эмбриональной теории эндометриоз вызывается мелкими дефектами эмбриогенеза. Действительно, в процессе эмбриогенеза примитивные клетки мигрируют и подвергаются дифференциации в тазовых органах. В частности, Мюллеровы протоки дают начало женскому репродуктивному тракту, который включает маточные трубы, тело и шейку матки, а также передней стенке влагалища. Этот органогенез находится под контролем сложной, но до сих пор мало изученной внутриутробной системы, включающей регулирование сигнального пути анти-Мюллеровского гормона. Высказано предположение, что нарушение дифференциации или миграция Мюллеровых протоков может привести к распространению клеток или участка клетки в миграционные пути эмбрионального органогенеза через заднюю диафрагму таза (тазовое дно) и этим может объяснить, почему наиболее частой локализацией эндометриоза брюшины являются крестцово-маточные связки и задние листки широких связок матки. Однако, несмотря на интересную концепцию эмбриональной гипотезы, в литературе отсутствуют сведения о наличии эктопического эндометрия у зародышей женского пола.

## Генетические аспекты эндометриоза

Эндометриоз считается доброкачественной, но сложной и агрессивной болезнью, вызываемой взаимодействием генетических и окружающих факторов. Помимо известных окружающих факторов риска, многочисленные научные исследования свидетельствуют о влиянии разнообразных генетических комплексов на предрасположенность к эндометриозу.

## Семейная предрасположенность

Исследования семейной предрасположенности к эндометриозу обнаружили, что риск развития эндометриоза на 6% выше при наличии этого заболевания в семейном анамнезе. Так, J.L. Simpson et al. установили, что 9 из 123 женщин (5,9%) с эндометриозом имели по крайней мере одну сестру с этим заболеванием, а в 10 из 123 наблюдений эндометриоз отмечался у матерей пациенток. Обнаружена и другая закономерность: у больных эндометриозом с указанием на его наличие в семейном анамнезе высока вероятность развития тяжелых форм патологического процесса.

Несмотря на всеобщее понимание того, что на риск возникновения эндометриоза влияют генетические факторы, количество исследований, в которых предпринимаются попытки изучить генетические варианты, связанные с предрасположенностью к этому заболеванию, остается довольно ограниченным. Исследования генетической связи между близнецами позволили идентифицировать разнообразные кандидатуры генов с биологическим потенциалом, который может относиться к подверженности эндометриозу. Речь идет о таких генах, как опухолевые супрессорные гены (PTEN и TP53) и эстроген, рецепторы прогестерона и андрогена. Анализ генетической связи также выявил общее между специфичными областями хромосомы 7 (7p13-p15; 7p22.1 и 7q36.3) и этиологией семейного эндометриоза.

## Генетические полиморфизмы

Полиморфизмы составляют одну из наиболее информативных биологических систем для оценки фенотипических эффектов, определяемых одиночным геном. Генетический полиморфизм может быть связан с нарушенной ферментативной активностью по сравнению с нормальной структурой в конкретной ткани, включая сниженную протеиновую активность, которая происходит в большинстве наблюдений.

Генетические вариации факторов роста эндометриоза являются предметом многих научных исследований. Функциональный полиморфизм в гене ТФР-β (трансформирующий фактор роста-β) описывается в образцах эндометриодных поражений, а также ассоциирован с повышенной склонностью к развитию эндометриоза. Этот ген кодирует мультифункциональный пептид и выполняет функцию важного паракринного и аутокринного посредника (медиатора) эпителиально-стромальных взаимодействий. В частности, ТФР-β выполняет функцию ингибитора пролиферации и дифференциации эпителиальных клеток, он широко представлен в эндометрии.

Макрофаги, которые преимущественно синтезируются в строме и железах, также выделяют ТФР-β в эндометриальный секрет, где предполагается его взаимодействие с бластоцистой. Поскольку мРНК и экспрессия белка всех трех видов ТФР-β увеличивается в течение менструации, предполагают, что данный фактор участвует в стимуляции менструации.

Наличие функционального генетического полиморфизма в различных генах, связанных с синтезом стероидов и процессом детоксификации канцерогенов, таких как CYP17 и CYP19, также ассоциируется с эндометриозом. Следует отметить то, что высокий уровень локальной выработки эстрогена связывается с увеличением экспрессии гена CYP19 и, вероятно, дефективной экспрессией гена 17β-гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа, который может ухудшать инактивация эстрадиола к эстрону в эндометрии. Высокие уровни экспрессии CYP19 способствуют накоплению активированного эстрадиола, тем самым стимулируя рост эндометриодной ткани.

«Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии», № 2, 2011 г.

Продолжение в следующем номере.

