

ДИСМЕННОРЕЯ, АДЕНОМИОЗ, ЭНДОМЕТРИОЗ, ОПУХОЛЕВЫЙ ПРОЦЕСС: ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННЫЕ СВЯЗИ

Статья посвящена выявлению причинно-следственных связей между дисменореей, эндометриозом и опухолевыми процессами. Как показали исследования, дисменорея, кроме снижения качества жизни, может обуславливать развитие целого ряда серьезных нарушений, включая эндометриоз, аденомиоз и даже опухолевые заболевания. Нестероидные противовоспалительные препараты являются не только эффективным средством терапии больных с дисменореей, но и патогенетически обоснованным подходом к профилактике отдаленных осложнений заболевания.

Ключевые слова: дисменорея, аденомиоз, эндометриоз, опухоль, рак, НПВС, мелоксикам, амелотекс.

A.L. UNANYAN, MD, Prof., I.S. SIDOROVA, academician of RAS, MD, Prof., N.A. NIKITINA, PhD in medicine, Y.V. CHUSHKOV, PhD in medicine, T.D. GURIEV, PhD in medicine, Prof., A.D. NIKONETS, D.V. BABURIN

Sechenov First Moscow State Medical University

DYSMENORRHEA, ADENOMYOSIS, ENDOMETRIOSIS, TUMOR PROCESS: CAUSATION

The article focuses on the identification of causal relationships between dysmenorrhea, endometrioid and tumor processes. Studies have shown that dysmenorrhea, apart from a decline in the quality of life, can be the cause of development of a number of serious health disturbances, including endometriosis, adenomyosis and even tumoral diseases. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are not only the effective means of therapy for dysmenorrhea patients, but also a pathogenetically reasonable approach to prevent the outbreak of the disease.

Keywords: dysmenorrhea, adenomyosis, endometriosis, tumor, cancer, NSAIDs, Meloxicam, Amelotex.

Дисменорея, эндометриоз и опухолевый процессы являются наиболее частыми причинами нарушения женского репродуктивного здоровья.

Первичная дисменорея – не только боль во время менструации и снижение качества жизни, но и значимый фактор риска возникновения целого ряда заболеваний, включая аденомиоз, эндометриоз и опухолевый процесс. Вторичная дисменорея – проявление уже существующих гинекологических, а порой и экстрагенитальных заболеваний. Наиболее распространенной причиной вторичной дисменореи являются эндометриоз и аденомиоз.

Ранние, некорректно проведенные эпидемиологические исследования на популяционном уровне привели к ошибочному мнению, что аденомиоз – заболевание позднего репродуктивного возраста, которое, как правило, верифицировалось гистологически в удаленных матках [1, 2]. Однако более детальные исследования, особенно среди женщин с бесплодием, позволили установить, что патологические события, определяющие аденомиоз, проявляются уже в раннем репродуктивном возрасте [3, 4]. В настоящее время выявляются случаи аденомиоза у подростков, жалующихся на первичную дисменорейную боль, которая не поддается традиционному медицинскому лечению [5].

Медикаментозная терапия, обычно используемая при лечении больных с аденомиозом, идентична той, которая назначается при эндометриозе, и включает применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), комбинированных оральных контрацептивов (КОК), про-

гестинов, агонистов гонадолиберина, внутриматочной спирали (ВМС) с левоноргестрелом и др. [6].

Общие подходы к медикаментозной терапии эндометриоза и аденомиоза обусловлены общностью патогенеза эндометриозного процесса. Биоинформационный анализ метаболических и молекулярных нарушений, в частности аномальной экспрессии мРНК, показал множество общих черт, присущих аденомиозу и эндометриозу [7].

Полиморфизм генов Catechol-O-methyltransferase (COMT) 158G/A и cytochrome P450-1B1 (CYP1B1) 432C/G может способствовать развитию как эндометриоза, так и аденомиоза, особенно в азиатских популяциях [8]. Заслуживают внимания результаты генетического исследования эндометриоза и аденомиоза, свидетельствующие об общем генетическом аспекте их патогенеза, в частности проявляемом в виде идентичного полиморфизма в гене COX-2 [9]. Следует также отметить, что зютопический эндометрий у больных с аденомиозом характеризуется фундаментальными генетическими отклонениями, в частности дисрегуляцией генов апоптоза, ремоделированием внеклеточного матрикса, микроРНК, окислительного фосфорилирования, митохондриальной функции, которые могут обуславливать их способность к выживанию и инвазии за пределами матки [10]. Эйкозаноиды играют значимую роль в патогенезе не только первичной дисменореи, но и аденомиоза, эндометриоза [11].

Активация COX-2 и повышенная продукция PGE2 как при первичной, так и при вторичной дисменорее способствуют повышенной маточной перистальтике, обуславливающей и усугубляющей механизм хронической травма-

тизации и репарации тканей, пролиферации и воспаления, в частности в зоне эндометрия (junctional zone).

Первой и наиболее распространенной теорией патогенеза аденомиоза является концепция инвагинации базального эндометрия в миометрий, обусловленной травмой миометрия и эндометриальной зоны с соответствующей реактивной гиперплазией базального эндометрия и его проникновением в поврежденный миометрий вследствие дисфункции эндометрий-миометриального интерфейса [12]. Процессу инвагинации эндометриальной ткани способствуют нарушения регуляции молекулярных механизмов апоптоза, пролиферации, неоангиогенеза и экспрессии матричных металлопротеиназ [13]. Данные трансмиссионной электронной микроскопии, иммуногистохимического окрашивания для Cadherin, иммунофлуоресценции для CD45 и CD68 подтверждают, что ультрамикротравма в зоне эндометриального перехода (junctional zone) является одним из ключевых звеньев патогенеза аденомиоза [14].

Необходимо отметить, что у женщин с дисменореей внутриматочное давление может достигать 300 мм рт.ст. и не падает ниже 100 мм рт.ст. между одиночными сокращениями, что обуславливает не только травматизацию эндометриальной зоны с соответствующей реактивной гиперплазией базального эндометрия, но и попадание этих агрессивных клеток в брюшную полость и формирование наружного эндометриоза благодаря так называемому «перистальтическому насосу» [15].

Итак, концепция развития аденомиоза и эндометриоза, в основе которой лежит наличие общего патогенетического механизма «повреждения и репарации ткани», реализуемого в том числе путем патологической маточной перистальтики, как правило обусловленной дисменореей и хроническим воспалительным процессом, не только обеспечивает новое понимание патофизиологии аденомиоза и эндометриоза, но и открывает дополнительные возможности для профилактики и лечения [15].

В связи с этим логично предположить, что своевременная терапия первичной дисменореи может явиться эффективным подходом к профилактике как аденомиоза, так и эндометриоза.

Важно отметить, что эйкозаноиды (простагландины, лейкотриены, тромбоксаны и др.), играющие ключевую роль в патогенезе дисменореи и относящиеся к окисленным производным полиненасыщенных жирных кислот, являются провоспалительными факторами [16]. Вместе с тем простагландины и лейкотриены, являясь мощными медиаторами воспаления, участвуют в этиопатогенезе многих опухолевых заболеваний. Установлено, что COX-индуцируемая продукция PGE2 задействована в ключевых аспектах злокачественного роста, включая пролиферацию, инвазию и ангиогенез. COX-дефицитная опухоль изменяет воспалительный профиль опухоли и путем воздействия противоопухолевых медиаторов способствует иммунозависимому подавлению опухоли. В связи с этим сочетанное применение COX-ингибиторов с иммунотерапией представляет собой перспективный подход к подавлению опухолевого роста [17].

Эйкозаноиды могут участвовать в канцерогенезе толстого кишечника. Экспрессия генов COX-2 и COX-1 значительно повышена в большинстве видов рака ободочной и прямой кишки по сравнению с уровнями экспрессии в нормальной слизистой оболочке кишечника [18].

В эпидемиологическом исследовании было показано, что долгосрочное применение ингибиторов циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты способствует снижению риска развития рака толстой кишки [19].

Повышение уровней COX-2-индуцированного PGE2 было зарегистрировано также в ткани опухоли молочной железы. Это позволило авторам сделать вывод о том, что высокие уровни COX-2-индуцированного PGE2 могут способствовать иммуносупрессии и непосредственному блокированию противоопухолевого иммунитета, обуславливая возникновение и прогрессирование опухоли. Исходя из полученных данных, авторы считают обоснованным сочетанное применение COX-2 ингибиторов и иммунотерапии в лечении опухолевых заболеваний [20].

Wallace A.E., Sales K.J., Catalano R.D. выявили, что в аденокарциноме эндометрия возрастают уровни рецептора простагландина F (PGF-2 α) [21]. Высокая экспрессия воспалительных COX-2 и простагландинов играет значимую роль в возникновении аденокарциномы эндометрия и коррелирует с ростом опухоли и уровнем ангиогенеза [22–24].

Исследование *случай–контроль* (2 028 случаев эпителиального рака яичников и 2 091 женщина контрольной группы) позволило выявить, что риск рака яичника повышается у женщин с умеренной (OR 1,22, 95% CI 1,05–1,42) и сильной (OR 1,34, 95% CI 1,09–1,65) менструальной болью по сравнению с женщинами с отсутствием боли или слабой болью при менструации. Выявлена ассоциация степени выраженности боли при менструации с гистотипом опухоли яичника, в частности сильной боли с эндометриоидным (OR 1,64, 95% CI 1,15–2,34) и светлоклеточным вариантом опухолей (OR 1,91, 95% CI 1,11–3,28) [25].

По-видимому, простагландины вносят определенный вклад и в онкологические риски при эндометриоидном процессе. Выявлена ассоциация между эндометриозом и раком яичников, раком молочной железы, раком эндометрия и меланомой кожи [26].

Преимуществом в лечении и онкопрофилактике больных с дисменореей и эндометриоидным процессом обладают не только НПВС, но и КОК. Данные 36 эпидемиологических исследований (27 276 случаев рака эндометрия и 115 743 женщины контрольной группы) свидетельствуют, что риск рака эндометрия снижается на 25% в течение каждых 5 лет приема КОК. Использование КОК в течение 10 лет снижает этот риск с 2,3 до 1,3 случая на 100 женщин. Мощный онкопротективный эффект КОК в отношении рака эндометрия сохраняется в течение 30 лет после окончания приема, и это означает, что у тех женщин, которые принимали КОК в возрасте \leq 20 лет, сохраняется польза от этого лечения по достижении ими возраста \geq 50 лет, когда распространенность рака эндометрия наиболее высока [27].

Анализ 45 эпидемиологических исследований, включающих более 23 тыс. случаев рака яичников и более 87 тыс. случаев контроля, показал, что использование КОК снижает риск развития рака яичников на 27% [28]. Причем прием КОК снижает риск развития рака яичников также и у носителей мутаций BRCA1 (OR 0,56; 95%CI 0,45–0,71) и BRCA2 (OR 0,39; 95% CI 0,23–0,66) [29]. С приемом КОК связывают снижение риска развития рака толстой кишки/прямой кишки (81%; 95% CI 0,69–0,94) [30]. Известно, что КОК, кроме широкого спектра онкопротективных свойств, обладают целым рядом положительных неконтрацептивных преимуществ в отношении многочисленных гинекологических заболеваний. В частности, КОК эффективны как при первичной, так и при вторичной дисменорее.

Таким образом, с учетом выявленных причинно-следственных связей между дисменореей, эндометриозом и опухолевыми процессами можно утверждать, что своевременное лечение женщин репродуктивного возраста с дисменореей – это не только повышение качества их жизни, но и профилактика возможных отдаленных осложнений, особую роль в которой играют НПВС и КОК.

Одним из признанных и эффективных НПВС на российском рынке является Амелотекс® (действующее вещество мелоксикам) – препарат, обладающий обезболивающим, противовоспалительным и жаропонижающим действием. Противовоспалительное действие связано с торможением ферментативной активности циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), участвующей в биосинтезе простагландинов. В меньшей степени мелоксикам действует на циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1), участвующую в синтезе простагландина, защищающего слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и принимающего участие в регуляции кровотока в почках [31]. Амелотекс выпускается и в виде ректальных суппозиториях (7,5 и 15 мг). Максимальная суточная доза не должна превышать 15 мг. Перед применением суппозитория рекомендуется опорожнить кишечник [31].

Амелотекс (мелоксикам) – малотоксичный НПВС, обладающий превосходным профилем общей безопасности. Минимальный риск возникновения побочных реакций при сохранении клинического действия позволяет считать Амелотекс одним из наиболее эффективных препаратов в лечении больных с первичной и вторичной дисменореей.



ЛИТЕРАТУРА

- Bird CC, McElin TW, Manalo-Estrella P. The elusive adenomyosis of the uterus-revisited. *Am J Obstet Gynecol*, 1972, 112: 583-593.
- Lee NC, Dicker RC, Rubin GL, Ory HW. Confirmation of the preoperative diagnoses for hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol*, 1984, 150: 283-287.
- Barrier BF, Malinowski MJ, Dick EJ Jr, Hubbard GB, Bates GW. Adenomyosis in the baboon is associated with primary infertility. *Fertil Steril*, 2004, 82: 1091-1094.
- Ryan GL, Stolpen A, Van Voorhis BJ. An unusual cause of adolescent dysmenorrhea. *Obstetrics and gynecology*, 2006, 108(4): 1017-1022.
- Dietrich JE. An update on adenomyosis in the adolescent. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2010, 22: 388-392.
- Pontis A, D'Alterio MN, Pirarba S, de Angelis C, Tinelli R, Angioni S. Adenomyosis: a systematic review of medical treatment. *Gynecol Endocrinol*, 2016 Jul 5: 1-5.
- Zhou C, Zhang T, Liu F, Zhou J, Ni X, Huo R, Shi Z. The differential expression of mRNAs and long noncoding RNAs between ectopic and eutopic endometria provides new insights into adenomyosis. *Mol Biosyst*, 2016 Feb, 12(2): 362-70.
- Tong X, Li Z, Wu Y, Fu X, Zhang Y, Fan H. COMT 158G/A and CYP1B1 432C/G polymorphisms increase the risk of endometriosis and adenomyosis: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014 Aug, 179: 17-21.
- Wang Y, Qu Y, Song W. Genetic variation in COX-2 -1195 and the risk of endometriosis and adenomyosis. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2015, 42(2): 168-72.
- Herndon CN, Aghajanova L, Bayalan S, Erikson D, Barragan F, Goldfine G, Vo KC, Hawkins S, Giudice LC. Global Transcriptome Abnormalities of the Eutopic Endometrium From Women With Adenomyosis. *Reprod Sci*, 2016 May 27.
- Benedetto C. Eicosanoids in primary dysmenorrhea, endometriosis and menstrual migraine. *Gynecol Endocrinol*, 1989, 3(1): 71-94.
- Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis. *Hum Reprod Update*, 1998, 4(4): 312-322.
- Brosens I, Derwig I, Brosens J, Fusi L, Benagiano G, Pijnenborg R. The enigmatic uterine junctional zone: the missing link between reproductive disorders and major obstetrical disorders? *Hum Reprod*, 2010 Mar, 25(3): 569-74.
- Ibrahim MG, Chiantera V, Frangini S, Younes S, Köhler C, Taube ET, Plendl J, Mechsner S. Ultra-micro-trauma in the endometrial-myometrial junctional zone and pale cell migration in adenomyosis. *Fertil Steril*, 2015 Dec, 104(6): 1475-83.e1-3.
- Leyendecker G, Bilgicildirim A, Inacker M, Stalf T, Huppert P, Mall G, Böttcher B, Wildt L. Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. An MRI study. *Arch Gynecol Obstet*, 2015 Apr, 291(4): 917-32.
- Nigam S, Benedetto C, Zonca M, Leo-Rossberg I, Lübbert H, Hammerstein J. Increased concentrations of eicosanoids and platelet-activating factor in menstrual blood from women with primary dysmenorrhea. *Eicosanoids*, 1991, 4(3): 137-41.
- Zelenay S, Reis E Sousa C. Reducing prostaglandin E2 production to raise cancer immunogenicity. *Oncimmunology*, 2016 Jan 4, 5(5): e1123370.
- Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, DuBois RN. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology*, 1994 Oct, 107(4): 1183-8.
- Rigas B, Goldman IS, Levine L. Altered eicosanoid levels in human colon cancer. *J Lab Clin Med*, 1993 Nov, 122(5): 518-23.
- Pockaj BA, Basu GD, Pathangey LB, Gray RJ, Hernandez JL, Gendler SJ, Mukherjee P. Reduced T-cell and dendritic cell function is related to cyclooxygenase-2 overexpression and prostaglandin E2 secretion in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol*, 2004 Mar, 11(3): 328-39.
- Wallace AE, Sales KJ, Catalano RD, Anderson RA, Williams AR, Wilson MR, Schwarze J, Wang H, Rossi AG, Jabbour HN. Prostaglandin F2alpha-F-prostanoid receptor signaling promotes neutrophil chemotaxis via chemokine (C-X-C motif) ligand 1 in endometrial adenocarcinoma. *Cancer Res*, 2009 Jul 15, 69(14): 5726-33.
- Tong BJ, Tan J, Tajeda L, Das SK, Chapman JA, DuBois RN, Dey SK. Heightened expression of cyclooxygenase-2 and peroxisome proliferator-activated receptor-delta in human endometrial adenocarcinoma. *Neoplasia*, 2000 Nov-Dec, 2(6): 483-90.
- Jabbour HN, Milne SA, Williams AR, Anderson RA, Boddy SC. Expression of COX-2 and PGE synthase and synthesis of PGE(2) in endometrial adenocarcinoma: a possible autocrine/paracrine regulation of neoplastic cell function via EP2/EP4 receptors. *Br J Cancer*, 2001 Sep 28, 85(7): 1023-31.
- Wallace AE, Gibson DA, Saunders PT, Jabbour HN. Inflammatory events in endometrial adenocarcinoma. *J Endocrinol*, 2010 Aug, 206(2): 141-57.
- Babic A, Cramer DW, Titus LJ, Tworoger SS, Terry KL. Menstrual pain and epithelial ovarian cancer risk. *Cancer Causes Control*, 2014 Dec, 25(12): 1725-31.
- Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, Harris HR, Poole EM, Farland L, Missmer SA. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? *Hum Reprod Update*, 2015 Jul-Aug, 21(4): 500-16. doi: 10.1093/humupd/dmv013. Epub 2015 Mar 11.
- Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol*, 2015 Sep, 16(9): 1061-70. Epub 2015 Aug 4.
- Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. *Lancet*, 2008 Jan 26, 371(9609): 303-14.
- McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, Moller P, Ghadirian P, Lynch H, Karlan B, Fishman D, Rosen B, Neuhausen SL, Offit K, Kauff N, Domchek S, Tung N, Friedman E, Foulkes W, Sun P, Narod SA, Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol*, 2007 Jan, 8(1): 26-34.
- Bosetti C, Bravi F, Negri E, La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2009 Sep-Oct, 15(5): 489-98.
- Инструкция к применению препарата Амелотекс http://www.sotex.ru/production/catalog/detail.php?ELEMENT_ID=4268.