

Эндометриоз шейки матки – возможности решения проблемы

О.В. КАЧАЛИНА, А.А. КОРЕНЬКОВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

Информация об авторах:

Качалина Ольга Владимировна – д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский

медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(831) 439-09-43; e-mail: yander24@bk.ru
Коренькова Анна Александровна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(831) 439-09-43.

РЕЗЮМЕ

Эндометриоз шейки матки – нередко встречающееся заболевание у молодых женщин, которое характеризуется появлением на влажной части шейки матки ткани, сходной по строению со слизистой оболочкой матки и подвергающейся циклическим изменениям соответственно менструальному циклу, и является одной из форм наружного генитального эндометриоза. В статье рассмотрены патогенетические механизмы развития данного заболевания с точки зрения возможности воздействия на них в ходе патогенетической терапии.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, эндометриоз шейки матки, хроническое воспаление, физиотерапевтическое лечение, диеногест

Для цитирования: Качалина О.В., Коренькова А.А. Эндометриоз шейки матки – возможности решения проблемы. *Медицинский совет*. 2018; 21: 174-177. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-174-177>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cervical endometriosis – solubility

Olga V. KACHALINA, Anna A. KORENKOVA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 603005, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky Square, 10/1

Author credentials:

Kachalina Olga Vladimirovna – Dr. habil., Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education

«Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (831) 439-09-43; e-mail: yander24@bk.ru
Korenkova Anna Alexandrovna – postgraduate student of the Department

of Obstetrics and Gynecology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (831) 439-09-43.

ABSTRACT

Cervical endometriosis is a common disease in young women, which is characterized by the appearance of tissue on the vaginal part of the cervix, similar in structure to the endometrium and undergoing cyclic changes in accordance with the menstrual cycle, and is a form of external genital endometriosis. The article presents the pathogenetic mechanisms of this disease development in terms of possibility of exposure to them during pathogenetic therapy.

Keywords: external genital endometriosis, endometriosis of the cervix uteri, chronic inflammation, physiotherapy, dienogest

For citation: Kachalina O.V., Korenkova A.A. Cervical endometriosis – solubility. *Meditsinsky Sovet*. 2018; 21: 174-177. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-174-177>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Гениальный эндометриоз (ГЭ) является одним из наиболее распространенных женских пролиферативных заболеваний: согласно последним данным, эндометриозом во всем мире страдают примерно 176 млн женщин преимущественно репродуктивного возраста – каждая десятая [1, 2].

В России в структуре гинекологической патологии ГЭ занимает третье место (после воспалительных заболеваний и лейомиомы матки) [1].

Очевидно, что в возникновении этого мультифакторного заболевания задействованы многие сложные механизмы клеточного регулирования.

К настоящему времени не предложено единой концепции, полностью объясняющей патогенетические механизмы развития эндометриоза, существует несколько теорий его возникновения. Среди них можно выделить 6 основных: транспортную (имплантационную, трансплантационную, иммиграционную, лимфогенную, гематогенную и ятрогенную диссеминации); метапластическую; эмбриональную; гормональную; иммунологическую; генетическую [3–6].

Одной из разновидностей ГЭ является эндометриоз шейки матки.

Эндометриоз шейки матки – нередко встречающееся заболевание, характеризующееся появлением на влажной части шейки матки ткани, сходной по строению со слизистой оболочкой матки и подвергающейся циклическим изменениям соответственно менструальному циклу [7].

Не исключая всех вышеперечисленных причин появления эндометриозных гетеротопий на влажной части шейки матки, основной зачастую является проведенное хирургическое лечение. При этом любое физиохирургическое вмешательство само по себе может приводить как к развитию эндометриоза любой локализации [8, 9], так и к активизации его течения с усугублением клинической симптоматики [10].

Известно, что эндометриозные импланты, в отличие от нормального эндометрия, обладают способностью фиксироваться и характеризуются избыточным синтезом простагландинов, локальной продукцией эстрогенов и цитокинов, которые, действуя синергично, способствуют дальнейшей имплантации эндометрия, формируя в дальнейшем эндометриозные очаги [11, 12]. Повышенная активность в эндометриозных гетеротопиях фермента ароматазы, метаболизирующей андрогены в эстрогены, обуславливает локальный гиперэстрогенизм [13].

Клетки эктопированного эндометрия под влиянием различных факторов роста, цитокинов и металлопротеиназ, обеспечивающих деградацию внеклеточного матрикса, приобретают способность «растворять» компоненты межклеточной среды, чтобы «углубиться» в ткани [14]. Проллиферирующий эндометрий создает вокруг себя «активное» микроокружение, что и служит залогом его сохранения в нетипичном месте.

Быстрый рост эндометриозного очага прямо зависит от ангиогенеза – врастания внутрь узла вновь образующихся сосудов из окружающих тканей, что обеспечивает посту-

пление кислорода и питательных веществ [15]. Организация новых сосудов – важнейший механизм неоваскуляризации в тканях. Роль ангиогенеза в пролиферативных процессах репродуктивной системы женщины высока: эндометриозные гетеротопии всегда имеют собственные сосудистые сплетения той или иной степени выраженности.

Для больных эндометриозом характерен неадекватный иммунный ответ: цитокиновый баланс смещен в направлении Th₁-реакции, что стимулирует пролиферацию цитотоксических лимфоцитов.

Согласно иммунной теории, эндометриоз сопровождается сбоем механизмов иммунной защиты организма [16]. Нарушается ответ макрофагов на эктопированный эндометрий, вследствие чего происходит его имплантация и пролиферация в нехарактерных локализациях.

Таким образом, у больных с эндометриозом воспалительные и иммунные ответы, ангиогенез и апоптоз изменены в сторону воспроизводства эндометриозной ткани.

Однако в развитии эндометриоза ключевую роль играет не один фактор, а их сочетание, имеющее место при тяжелой преинвазивной эпителиальной цервикальной патологии, а физиохирургическое лечение создает условия, благоприятные для фиксации и имплантации эндометрия с формированием в дальнейшем эндометриозных очагов [11, 12].

Глубокое понимание патогенеза этого состояния, роли эндокринных, иммунных и других факторов позволит в будущем повысить эффективность профилактики развития болезни после физиохирургического лечения цервикальных заболеваний.

Нами проведен анализ 310 случаев состояния шейки матки после физиохирургического лечения по поводу ВПЧ-ассоциированных преинвазивных цервикальных состояний. 42 женщинам с LSIL была произведена биопсия шейки матки и коагуляция методом радиоволновой хирургии аппаратом «Сургитрон». 268 пациенткам выполнена электрорадиоволновая конизация шейки матки аппаратом «Фотек» с последующим выскабливанием цервикального канала. В 16,4% случаев при контрольном обследовании, включающем гинекологический осмотр и ОКТ-кольпоскопию, нами выявлен эндометриоз шейки матки.

Клиническая картина эндометриоза шейки матки характеризуется значительной вариабельностью проявлений: от малосимптомного течения до выраженной активности.

Для эндометриоза шейки матки наиболее характерны пред- и постменструальные кровянистые выделения из половых путей, которые нередко являются первой и единственной жалобой пациентки. Болевой синдром, бесплодие при поражении эндометриозом только влажной части шейки матки, как правило, отсутствуют [17]. Лишь при прорастании гетеротопий в канал шейки матки или при сочетании эндометриоза шейки матки с другими локализациями эндометриоза возникают тянущие боли внизу живота различной интенсивности в различные дни менструального цикла, боли при половых контактах, бесплодие. В некоторых случаях клинические проявления отсутствуют [18].

В настоящее время всем пациенткам с клинически активными формами эндометриоза шейки матки, развившегося после физиохирургического воздействия для купирования клинической симптоматики, мы считаем целесообразным назначать медикаментозное лечение.

Согласно клиническим рекомендациям ESHRE [19] и РООАГ [20] по ведению больных эндометриозом, заболевание следует рассматривать как хроническое, требующее планового лечения в течение всей жизни. Терапия по возможности должна быть консервативной, при этом рекомендуется монотерапия гестагенами (внутрь, внутримышечно или подкожно) в качестве препаратов первой линии лечения эндометриоза. Лишь при отсутствии положительного эффекта на протяжении 6 месяцев следует решить вопрос о целесообразности оперативного вмешательства или назначении второй линии терапии – агонистов гонадотропин-релизинг гормона. В рекомендациях ESHRE указано, что применение препаратов должно быть длительным – до наступления беременности, менопаузы или стойкой ремиссии (более 6 месяцев без симптомов). В этих условиях безопасность и качество жизни являются первостепенными [19]. Назначение гестагенов при эндометриозе регламентировано Порядком оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» МЗ РФ [21]. Их назначение в качестве терапии первой линии лечения эндометриоза мониторирует согласно клиническими рекомендациями Минздрава РФ с уровнем достоверности доказательств 1b и убедительности рекомендаций А [20].

Для лечения клинически активного эндометриоза шейки матки мы применяем диеногест.

Диеногест относится к прогестагенам четвертого поколения, сочетает в себе свойства производных 19-нортестостерона и прогестерона и, таким образом, характеризуется хорошей переносимостью, отсутствием негативных метаболических эффектов, высокой биодоступностью при приеме внутрь, обладает антиандрогенным и антипролиферативным эффектом, умеренным ингибирующим действием на секрецию гонадотропинов [22, 23].

Действие диеногеста реализуется за счет нескольких биологических механизмов.

1. Умеренное угнетение секреции гонадотропинов приводит к снижению уровня эстрадиола [24]. При постоянном приеме диеногеста индуцирует гипозэстрогенный и гиперэстрогенный локальный статус, вызывая децидуализацию ткани эндометрия с последующей атрофией эктопированной эндометриальной ткани.
2. Уменьшение пролиферации эндометриоидной ткани, ингибирование активности ароматазы, снижение локальной выработки эстрогенов в эндометриоидных гетеротопиях [13].
3. Подавление локального ангиогенеза, что затрудняет кровоснабжение вновь образованных очагов и вызывает их апоптоз [25].
4. Локальное противовоспалительное действие за счет уменьшения уровня провоспалительных факторов, показанное в экспериментах *in vitro* и *in vivo* [26].

Дополнительным аспектом патогенетической терапии эндометриоза диеногестом является его участие в ингибировании внутриклеточного сигнального пути PI3K/AKT/mTOR (отвечает за рост и пролиферацию клеток), индукции аутофагии (способ утилизации ненужных клеток или органелл) и, как следствие, активации апоптоза эндометриоидных клеток в эктопированном очаге [27].

В недавно проведенных исследованиях в экспериментальной модели на мышах диеногест показал свое дополнительное преимущество. Зарубежные исследователи представили его потенциальную протективную противоопухолевую активность в отношении злокачественной трансформации эндометриоза в рак [28].

Особого внимания заслуживают пациентки с сочетанием тяжелых преинвазивных цервикальных состояний и эндометриоза. Учитывая абсолютную необходимость выполнения хирургического лечения и высокую вероятность как усугубления течения, так и возникновения шеечной локализации, вмешательство целесообразно проводить на фоне терапии диеногестом 2 мг в сутки и продолжать лечение исходя из клинической целесообразности, но не менее шести месяцев.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дамиров М.М. Современная тактика ведения больных с аденомиозом, практическое руководство. М.: БИНОМ, 2015. 112 с. [Damirov M.M. Modern tactics of management of patients with adenomyosis, a practical guide. M.: BINOM, 2015; 112 p.] (In Russ).
2. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации. Москва, 2013. [Endometriosis: diagnosis, treatment and rehabilitation. Clinical guidelines. Moscow, 2013] (In Russ).
3. Ищенко А.И. Патогенез, клиника, диагностика и оперативное лечение распространенных форм генитального эндометриоза. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М. 1993. [Ishchenko A.I. Pathogenesis, clinic, diagnosis and surgical treatment of common forms of genital endometriosis. Synopsis of a thesis ... dr. habil. M. 1993] (In Russ).
4. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. М.: Медицина, 2006. 411 с. [Adamyana L.V., Kulakov V.I., Andreeva E.N. Endometriosis. M.: Medicine; 2006. 416 p.] (In Russ).
5. Адамян Л.В., Спицин В.А., Андреева Е.Н. Генетические аспекты гинекологических заболеваний. М.: Медицина, 1998. 120 с. [Adamyana L.V., Spitsin V.A., Andreeva E.N. Genetic aspects of gynecologic diseases. M.: Medicine, 1998. 120 p.] (In Russ).
6. Пашков В.М., Лебедев В.А. Современные представления об этиологии и патогенезе генитального эндометриоза. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2007; 3: 52-61. [Pashkov V.M., Lebedev V.A. Modern understanding of the etiology and pathogenesis of genital endometriosis. *Gynecology, obstetrics and perinatology issues*. 2007; 3: 52-61] (In Russ).
7. Гинекология: Учебник. Под ред. Савельевой Г.М., Бреусенко В.Г. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012, с. 192. [Gynecology: Textbook. Edited by Savetljeva G.M., Breusenko V.G. M.: GEOTAR-Media. 2012, 192 p.] (In Russ).
8. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриоидная болезнь. СПб.: НЛ, 2002. 452 с. [Baskakov V.P., Tselev Yu.V., Kira E.F. Endometrial disease. SPb.: Publisher N-L, 2002. 452 p.] (In Russ).
9. Дамиров М.М. Генитальный эндометриоз – болезнь активных и деловых женщин. М.: «БИНОМ-Пресс», 2010. 192 с. [Damirov M.M. Genital endometriosis is a disease of active and business women. M.: Binom-Press; 2010. 192 p.] (In Russ).
10. Суханова А.А. Генитальный эндометриоз. Оптимизация лечения патологии шейки матки у женщин. *Репродуктивная медицина*.

- 2015; 1-2: 38-42. [Sukhanova A.A. Genital endometriosis. Optimization of treatment of cervical pathology in women. *Reproductive medicine*. 2015; 1-2: 38-42.] (In Russ).
11. Sampson J.A. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1927; 14: 422-469.
 12. Barbieri R.L. Endometriosis and the estrogen threshold theory. *J. Reprod. Med.* 1998; 43(3): 268-279 [PMID: 19144942].
 13. Апетов С.С., Апетова В.В. Этиопатогенетические аспекты терапии эндометриоза. *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2017; 3(39): 91-98. [Apetov S.S., Apetov V.V. Etiopathogenetic aspects of endometriosis therapy. *StatusPraesens. Gynecology, obstetrics, barren marriage*. 2017; 3 (39): 91-98.] (In Russ).
 14. Amalinei C., Caruntu I.D., Giusca S.E., Balan R.A. Matrix metalloproteinases involvement in pathologic conditions. *Rom. J. Morphol. Embriol.* 2010; 51: 215-228. [PMID: 20495735].
 15. Maybin J.A., Critchley H.O., Jabbour H.N. Inflammatory pathways in endometrioid disorders. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2011; 335: 42-51.
 16. Tariverdian N., Rucke M., Szekeres-Bartho J. et al. Neuroendocrine circuitry and endometriosis: progesterone derivative dampens corticotropin-releasing hormone-induced inflammation by peritoneal cells in vitro. *J. Mol. Med.* 2010; 88(3): 267-278.
 17. Ищенко А.И., Кудрина Е.А. Эндометриоз: диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. 104 с. [Ishchenko A.I., Kudrina E.A. Endometriosis: diagnosis and treatment. M: GEOTAR-MED, 2002. 104 p.] (In Russ).
 18. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Под ред. В.Е. Радзинского, М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 944 с. [Out-patient and ambulatory care guideline in obstetrics and gynecology, edited by V.E. Radzinskiy, M.: GEOTAR-Media, 2014. 944 p.] (In Russ).
 19. Dunselman G.A., Vermeulen N., Beker. C., Calhaz-Jorge C., D'Hooghe T., De Bie B. et al.; European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum. Reprod.* 2014; 29(3): 400-14.
 20. Адамян Л.В., ред. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М.: Российское общество акушеров-гинекологов; 2013. [Adamyan L.V., ed. Endometriosis: diagnosis, treatment and rehabilitation. Federal clinical guidelines for managing patients. Moscow: Russian Society of Obstetricians and Gynecologists; 2013.] (In Russ).
 21. Приказ Минздрава России от 01.11.2012 № 572н (ред. От 12.01.2016) «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (Зарегистрировано в Минюсте России 02.04.2013 №27960). [Order of the Ministry of Health of Russia dated 01.11.2012 No. 572n (ed. Dated January 12, 2016) "On approval of the procedure for providing medical care in the profile "obstetrics and gynecology (except for the use of assisted reproductive technologies)" (Registered in the Ministry of Justice of Russia on 02.04.2013 No. 27960)] (In Russ).
 22. Oettel M., Carol W., Elger W., Kaufmann G., Moore C., Romer W., Klinger G., Schneider B., Schroder J., Sobek L., Walter F., Zimmermann H. A 19-norprogesterin without 17(alpha)-ethinyl group II: Dienogest from a pharmacodynamic point of view. *Drugs of Today*. 1995, 31(7): 517-36.
 23. Klipping C., Duijkers I., TA F., SF K, Schuett B. Pharmacodynamic study of four oral dosages of dienogest. *Fertility and Sterility*. 2010, 94(suppl 1, 4): S181, Abstract P-304.
 24. Sasagawa S., Shimizu Y., Kami H. et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids*. 2008; 73(2): 222-231.
 25. Miyashita M., Koga K., Takamura M. et al. Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis, and increases apoptosis in human endometriosis. *Gynecol. Endocrinol.* 2014; 30(9): 644-648.
 26. Tatsumi H., Kitawaki J., Tanaka K. et al. Lack of stimulatory effect of dienogest on the expression of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule01 by endothelial cell as compared with other synthetic progestins. *Maturitas*. 2002; 42(4): 287-294.
 27. Choi J., Jo M., Lee E., Lee D.Y., Choi D. Dienogest enhances autophagy induction in endometriotic cells by impairing activation of AKT, ERK1/2, and mTOR. *Fertil. Steril.* 2015; 104(3): 655-664.
 28. Saito F., Tashiro H., Yamaguchi M., Honda R., Ohba T., Suzuki A., Katabuchi H. Development of a mouse model for testing therapeutic agents: The anticancer effect of dienogest on endometrial neoplasms. *Gynecol. Endocrinol.* 2016; 32(5): 403-407.

СТАТЬИ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ В ЖУРНАЛЕ «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ» №13 ЗА 2018 ГОД

| | Название | | Номера страниц | Количество страниц | Авторы |
|---|---|--------|---|--------------------|--|
| 1 | Профилактика задержки роста плода при плацентарной недостаточности | печат. | Медицинский совет. 2018; 13: 27-32. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-13-27-32 | 6 | Хачатрян З.В. Ломова Н.А. Хачатурян А.А. Кан Н.Е. Тютюнник В.Л. |
| 2 | Применение фолатов в профилактике задержки роста плода при беременности | печат. | Медицинский совет. 2018; 13: 65-67. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-13-65-67 | 3 | Кан Н.Е. Хачатрян З.В. Тютюнник В.Л. Ломова Н.А. Донников А.Е. |
| 3 | Профилактика задержки роста плода при беременности | печат. | Медицинский совет. 2018; 13: 86-89. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-13-86-89 | 4 | Ломова Н.А. Хачатрян З.В. Мантрова Д.А. Хачатурян А.А. Кан Н.Е. Тютюнник В.Л. |

Работы выполнены при поддержке гранта президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ РФ № НШ-4566.2018.7.