

И.С. СИДОРОВА
А.Л. УНАНЯН
Е.А. КОГАН

ММА им. И.М. Сеченова
Москва

Клинико-патогенетические варианты развития аденомиоза – перспективы таргетной терапии

Эндометриоз является одной из актуальных проблем современной медицины, оставаясь в ряду самых загадочных и труднообъяснимых заболеваний, приносящих значительный ущерб здоровью женщин. В структуре генитального эндометриоза наиболее часто встречающейся формой является аденомиоз. Несмотря на значительное число исследований, посвященных аденомиозу, многие вопросы остаются нерешенными.



перспективным в исследовании различных по активности форм эндометриоза на современном этапе представляется новый

подход к изучению их на уровне комплексных дифференцированных характеристик, включающих молекулярные (1,4,5,7).

Целью исследования явилось выявление новых аспектов патогенеза клинической активности аденомиоза для выявления путей фармакологической коррекции.

В процессе комплексного обследования больных, кроме клинико-анамнестических методов, нами использовались специальные инструментальные и морфологические методы. Морфологическое исследование макропрепаратов, удаленных в ходе операции, проводили на кафедре патологической анатомии ММА им. И. М. Сеченова (зав. кафедрой – академик РАН и РАМН, профессор М. А. Пальцев). Иммуногистохимические методы (n=82) изучения биомолекулярных маркеров с использованием высокоспецифичных антител проводили под руководством д.м.н., профессора Е. А. Коган.

В качестве первичных специфических антител использовались антитела к PCNA (Novocastra); EGF

(Santa Cruz Biotechnology) – эпидермальный фактор роста; CD-34 (Novocastra) – маркер неоангиогенеза; MMP-2 (LabVision, США) – матриксной металлопротеазе. Для достоверного представления об апоптозе, в наших исследованиях мы применили TUNEL-метод.

В настоящее исследование были включены 492 больных с аденомиозом. Критерием отбора больных явился установленный клинический диагноз «аденомиоз». Средний возраст пациенток 42,1±8,3.

В связи с выявленными различиями и особенностями в клиническом течении и особенностях молекулярно-биологических процессов, в работе мы использовали термины «активный» и «неактивный» аденомиоз, отражающие степень клинической и/или морфологической активности эндометриоидного процесса.

В зависимости от степени выраженности основных клинических проявлений, характерных для аденомиоза все исследованные пациентки (n=492) условно были разделены на 2 клинические группы: I группу составили 344 пациентки с клинически активным аденомиозом; II группу – 148 больных с клинически неактивным аденомиозом.

Для определения форм клинической активности произвели оценку наиболее распространенных клинических проявлений аденомиоза – болевого синдрома и гипер- и/или полименореи.

Определение степени болевого синдрома осуществляли с помощью предложенной Mac Lavery C.M., Shaw P.W. (1995) системы для оценки выраженности болей и дисменореи (1), согласно которой интенсив-

ность боли определялась в баллах: 1-3 балла – слабая боль; 4-6 – умеренная боль; 7-9 – сильная.

Общеизвестно, что наличие аденомиоза часто сопровождается маточными кровотечениями, зачастую вызывающими анемию больных. В связи с чем, гипер- и/или полименорею различали без анемии и с анемией. По степени тяжести различали легкую (Hb 90-110 г/л), среднюю (Hb 70-90 г/л) и тяжелую (Hb – ниже 70 г/л) анемию.

Пациенток с умеренной и сильной болью и/или больных с гипер-полименореей в сочетании с анемией средней и тяжелой степени относили к I группе больных с клинически активным проявлением заболевания. Больных со слабой болью, отсутствием анемии или гипер-полименореей в сочетании с анемией легкой степени относили ко II группе женщин, с клинически неактивным аденомиозом.

При детальном исследовании больных с аденомиозом выявлены характерные клинико-анамнестические и диагностические особенности активного (I группа) и неактивного аденомиоза (II группа).

Анализ длительности заболевания аденомиозом в зависимости от момента начальных клинических проявлений до первой госпитализации позволил выявить, что при активном аденомиозе продолжительность данного периода в более чем в 50% случаев составила 1-5 лет, а при неактивном аденомиозе – 6-10 лет, то есть для активного аденомиоза характерна меньшая длительность заболевания с момента первых симптомов до госпитализации и соответственно быстрое прогрессирование патологического процесса.

В I группе гиперпластические процессы эндометрия (80,8%) и миома матки (77,6%) выявлены чаще, чем во II группе (62,2% и 33,1%). Эндометриоидная киста яичника наблюдалась у 19,8% больных с активным аденомиозом и всего лишь у 2,7% пациенток из II группы.

Следующим этапом исследования явилось выявление молекулярно-биологических особенностей аденомиоза, в зависимости от его клинической активности (n=82).

Показатель AporDETЭК теста в I группе в очагах аденомиоза и в аутологичном эндометрии оказался равен $0,8 \pm 0,1$ и $0,7 \pm 0,1$ соответственно. Во II группе женщин уровень апоптоза составил в участке неактивного аденомиоза $3,5 \pm 0,3$, а в аутологичном эндометрии – $3,8 \pm 0,7$. В эндометрии контроля – $3,6 \pm 0,4$.

Экспрессия PCNA отмечается в ядрах клеток стромы и эпителия очагов аденомиоза и эндометрия. Уровень экспрессии PCNA в тканях очага аденомиоза и аутологичного эндометрия в I группе составил $17,9 \pm 1,8$ и $16,5 \pm 1,5$, во II – $7,8 \pm 1,1$ и $8,0 \pm 1,1$ соответственно в участках аденомиоза и эндометрия.

Накопление EGF отмечалось в цитоплазме клеток паренхимы и стромы эндометрия и очагов аденомиоза, и выявлялся также и в миометрии, в эндотелии сосудов. Уровень экспрессии EGF в I группе в очагах аденомиоза и аутологичного эндометрия составил $3,6 \pm 0,4$ и $3,2 \pm 0,5$, во II – $1,2 \pm 0,1$ и $1,1 \pm 0,1$ соответственно. Показатель экспрессии в контрольном эндометрии – $0,5 \pm 0,1$.

Уровень экспрессии маркера неоплазии CD-34 в очаге аденомиоза и аутологичного эндометрия I группы составил $35,6 \pm 2,1$ и $34,9 \pm 1,9$, а во II группе – $8,5 \pm 1,1$ и $7,9 \pm 0,8$. Показатель CD-34 в нормальном эндометрии контроля составил $4,1 \pm 0,5$.

MMP-2 в очагах аденомиоза выявлялась преимущественно в клетках стромы и новообразованных сосудах. В эпителии очагов аденомиоза экспрессия MMP-2, как правило, отсутствовала. В I группе показатели экспрессии MMP-2 (соответственно в строме и в эпителии) оказались следующими: в очагах аденомиоза – $5,4 \pm 1,3$ и $0,1 \pm 0,01$; в аутологичном эндометрии – $5,2 \pm 1,4$ и $0,1 \pm 0,01$. Во II группе показатели экспрессии

MMP-2 оказались в очагах аденомиоза (соответственно в строме и в эпителии) – $2,7 \pm 0,8$ и $0,1 \pm 0,01$, а в аутологичном эндометрии – $2,5 \pm 0,7$ и $0,1 \pm 0,01$.

Результаты исследований показали, что клиническая активность аденомиоза обусловлена нарушениями молекулярно-биологических процессов. Для клинически активного аденомиоза характерны более выраженное повышение уровня пролиферации, неоангиогенеза, инвазии и экспрессии фактора роста, а также понижение уровня апоптоза, по сравнению с неактивным аденомиозом.

Таким образом, наиболее важным аспектом выявленных молекулярно-биологических особенностей патогенеза аденомиоза является возможность определения фармакологической коррекции путем ингибирования пролиферации, неоангиогенеза, экспрессии факторов роста, активности MMP и индуцирования апоптоза.

С учетом системного характера аденомиоза, к его терапии применяли комплексный подход. В наших исследованиях основным методом лечения активного аденомиоза оказался оперативный. 321 больной с аденомиозом (65,2%) был подвергнут гистерэктомии (с предварительным РДВ), из них в I группе гистерэктомии подверглись 280 пациенток (81,4%), тогда как во II группе – 41 (27,7%). Всего было произведено 158 экстирпаций матки (32,1%) и 163 надвлагалищных ампутаций матки (33,1%). Показаниями для гистерэктомии явились следующие клинические случаи. Неэффективность консервативной терапии аденомиоза (анемия и/или болевой синдром не купируемые) отмечалась только в I группе у 98 больных (28,4%). Аденомиоз в сочетании с миомой матки (быстрый рост и/или большие размеры миомы матки) обусловил оперативное вмешательство у 131 больного (38,1%) I группы. Во II группе аденомиоз в сочетании с миомой матки («ложный» рост миомы и/или большие размеры миомы матки) явился показанием для гистерэктомии у 26 женщин (37,8%). Атипичная гиперплазия эндометрия в сочетании с аденомиозом явилась показанием для операции у 51

больного (14,8%) I группы и 7 пациенток (4,7%) из II группы. Пограничная опухоль яичника в сочетании с аденомиозом служили показанием для гистерэктомии у 17 больных (4,9%) I группы и 8 женщин (5,4%) из II группы.

В условиях женской консультации большинству пациенток после ус-

Анализ длительности заболевания аденомиозом в зависимости от момента начальных клинических проявлений до первой госпитализации позволил выявить, что при активном аденомиозе продолжительность данного периода в более чем в 50% случаев составила 1-5 лет, а при неактивном аденомиозе – 6-10 лет, то есть для активного аденомиоза характерна меньшая длительность заболевания с момента первых симптомов до госпитализации и соответственно быстрое прогрессирование патологического процесса.

тановления диагноза аденомиоза многие годы проводилось консервативное лечение, которое во многих случаях оказывалось недостаточно эффективным. Пациентки чаще получали симптоматическую терапию мено-, метроррагии, постгеморрагической анемии и альгодисменореи. Из гормональных препаратов назначались прогестагены, которые сочетали с симптоматической и физиотерапией. У большинства пациенток проводившаяся терапия была бессистемна и кратковременна и, как следствие, малоэффективна.

Следует отметить, что по мнению одного из основоположников отечественного учения об эндометриозе – профессора В.П. Баскакова, лечить нужно только больных с клинически активной формой аденомиоза, а применение гормональных препаратов у больных со слабовыраженной клинической активностью и на начальных этапах заболевания может наоборот способствовать прогрессии заболевания (2). Мы также считаем, что в связи с недостаточной эффективностью применения большинства гормональных препаратов и выраженными побочными эффектами в процессе лечения аденомиоза, особую актуальность приобретает поиск и применение препаратов действующих на молекулярные звенья патоген-

неза, то есть являющихся патогенетически обоснованными. В зарубежных работах встречаются описание двух активных химических соединений (веществ), Indol-3-carbinol и Epigallocatechin-3-Gallate, которые обладают определенным корректирующим влиянием на молекулярно-биологические процессы (10,12). В данном аспекте заслуживают внимание синтезированные на основе этих химических соединений препараты – ИНДИНОЛ (Indol-3-carbinol) и ЭПИГАЛЛАТ (Epigallocatechin-3-Gallate) (МираксФарма), в виду выявленных путей фармакологической коррекции молекулярно-биологических процессов (5).

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА ИНДИНОЛ НА МОЛЕКУЛЯРНО- БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

Нами была проведена терапия с использованием препаратов ИНДИНОЛ и ЭПИГАЛЛАТ 97 больным с аденомиозом. Критерием отбора явились больные с отсутствием показаний для оперативного лечения.

Препарат **ИНДИНОЛ** обладает способностью:

- нормализовывать обмен эстрогенов путем индукции активности цитохрома CYP1A1, ответственного за преимущественное образование 2-гидроксиэстрона;
- тормозить патологическую клеточную пролиферацию посредством блокады внутриклеточных путей передачи сигналов, поступающих от ростовых факторов (EGF, IGF) и цитокинов (TNF-а, интерлейкин-1), а также нейтрализации ядерного фактора транскрипции NF-kB;

- индуцировать апоптоз в опухолевых и опухолеподобных клетках через систему Вах-Вс1;

Препарат **ЭПИГАЛЛАТ** оказывает влияние на ряд других молекулярных процессов, а именно:

- блокирует неоангиогенез;
- ингибирует инвазивные процессы при заболеваниях опухолевого и неопухолевого генеза: ингибирует матриксные металлопротеиназы, вовлеченные в деградацию клеточного матрикса и миграцию эндотелиальных клеток; ингибирует урокиназу, усиливающую деградацию внеклеточного матрикса;
- проявляет избирательное антипролиферативное действие в отношении активно делящихся клеток: ингибирует внутриклеточные сигнальные каскады, приводящие к патологической пролиферации и индуцируемые ростовыми факторами (EGGG ингибирует активность EGF) и цитокинами (EGGG ингибирует TNFa- и IL-1- опосредованную активацию NF-kB); регулирует активность клеточного цикла (ингибирует циклин-зависимые киназы), усиливая действие **ИНДИНОЛА**;
- вызывает избирательный апоптоз опухолевых клеток посредством усиления прооксидантной активности.

Препараты принимали в следующих дозировках: Индинол ежедневно по 2 капсулы 2 раза в день в сочетании с Эпигаллатом по 2 капсулы 2 раза в день (per os) в течение 6 месяцев. Одновременно проводилась симптоматическая терапия, которая включала, прежде всего, иммуннокоррекцию, применение нестеро-

идных противовоспалительных препаратов (ингибиторы простагландинов), а также антиоксидантные и десенсибилизирующие препараты.

Уже после первых 2 месяцев приема 27% больных отмечали улучшение состояния, а состояние 73% пациентов оставалось без изменений. После шестимесячного курса на улучшение указывали 90% женщин и всего лишь 10% отмечали, что состояние осталось без изменений. Примечательно, что больных с ухудшением клинической картины заболевания (с прогрессированием патологического процесса) после шестимесячного курса терапии в данной группе пациенток не наблюдалось.

Нами также проводился УЗИ-контроль (с применением ЦДК) за состоянием пациенток до и после лечения препаратами Индинол и Эпигаллат. Признаки выраженной васкуляризации участков миометрия, пораженных аденомиозом, были нами выявлены также при проведении пациенткам УЗИ с ЦДК (как одного из наиболее доступных и безвредных методов диагностики). У 77% больных имело место выраженная васкуляризация, отмечено большое число беспорядочно рассеянных цветовых сигналов с особой картиной высвечивания, имевшего характер «впрыска». При доплерометрии в участках аденомиоза выявлен высокорезистентный кровоток – IR=0,65-0,84 (в среднем 0,77±0,5). После лечения в участках аденомиоза васкуляризация оказалась выражена в меньшей степени, визуализировались единичные сосуды со средне- и высоко-резистентным кровотоком (IR =0,58-0,71).

В целом после курса терапии наблюдалось достоверное снижение показателей клинической симптоматики. Так до лечения в группе больных впоследствии получавших терапию Индинолом и Эпигаллатом метроррагия наблюдалась у 28% женщин, дисменорея – у 72%, гиперполименорея – у 64%, боль не связанная с менструальным цик-

В зарубежных работах встречаются описание двух активных химических соединений (веществ), Indol-3-carbinol и Epigallocatechin-3-Gallate, которые обладают определенным корректирующим влиянием на молекулярно-биологические процессы. В данном аспекте заслуживают внимание синтезированные на основе этих химических соединений препараты – ИНДИНОЛ (Indol-3-carbinol) и ЭПИГАЛЛАТ (Epigallocatechin-3-Gallate) (МираксФарма), в виду выявленных путей фармакологической коррекции молекулярно-биологических процессов.

лом – у 27%, диспареуния – у 24%, скудные (мажущие) кровянистые выделения до и/или после менструации – у 44%, анемия – у 27%, психоэмоциональные нарушения – у 49%. После шестимесячного курса терапии у данной категории больных наблюдалась положительная клиническая динамика. Так уже метроррагию отмечали у 17% женщин, дисменорею – у 41%, гиперполименорею – у 40%, боль не связанную с менструальным циклом – у 21%, диспареунию – у 14%, скудные (мажущие) кровянистые выделения до и/или после менструации – у 34%, анемию – у 17%, психоэмоциональные нарушения – у 16%. В динамике оценивалась толщина стенки матки у больных аденомиозом в процессе лечения. Так средний размер задней стенки матки до лечения составил 29,4 мм, после лечения – 25,2 мм. Примечательно, что нами не зарегистрировано каких-либо побочных эффектов при приеме препаратов Индинол и Эпигаллат, то есть ограничений к применению данных препаратов не существует и они практически безвредны.

На наш взгляд, применение Индинола и Эпигаллата при аденомиозе целесообразно в следующих клинических ситуациях.

1. Во всех случаях аденомиоза, когда отсутствуют показания к оперативному лечению (ежедневно Индинол по 2 капсулы 2 раза в день, Эпигаллат по 2 капсулы 2 раза в день (per os) в течение 6 месяцев). Данную терапию необходимо осуществлять в комплексе с вспомога-

тельной (симптомной) негормональной терапией. Но при отсутствии какого-либо положительного эффекта в течение 2-3 месяцев приема необходимо рассмотреть вопрос о присоединении к данному лечению гормональных препаратов.

2. При сочетании аденомиоза с гиперпластическими процессами эндометрия (после РДВ) целесообразно консервативное лечение начинать с комбинированного применения препаратов Индинол, Эпигаллат с гормональными средствами.

3. В качестве альтернативы терапии гормональными препаратами в случаях отказа пациентки от лечения аденомиоза гормональными средствами или при наличии противопоказаний к их применению, а также при рецидиве клинической симптоматики аденомиоза после терапии агонистами ГнР (ежедневно Индинол по 2 капсулы 2 раза в день (per os) в течение 6 месяцев).

4. Учитывая патогенетическую обосновать действия препаратов рекомендовать их применение с целью профилактики возникновения аденомиоза во всех случаях после абортов и раздельно-диагностических выскабливаний матки (по 4 капсулы Индинола и 4 капсулы Эпигаллата в день, в течение 3 месяцев). Особенно в случаях отягощенного наследственного (у ближайших родственниц по материнской линии – эндометриоз) и акушерско-гинекологического анамнеза (хронические воспалительные заболевания матки и придатков, частые аборты и др.).

Итак, на сегодняшний день, учитывая выявленные особенности механизмов развития аденомиоза, в консервативном лечении наиболее

Учитывая выявленные особенности механизмов развития аденомиоза, в консервативном лечении наиболее патогенетически обоснованной является терапия, действующая на молекулярные звенья патогенеза. Существующие на данном этапе препараты этой группы оказывают положительное влияние на клиническую симптоматику заболевания, влияя на процессы неоангиогенеза, пролиферации, инвазии и апоптоза.

патогенетически обоснованной является терапия, действующая на молекулярные звенья патогенеза. Существующие на данном этапе препараты этой группы оказывают положительное влияние на клиническую симптоматику заболевания, влияя на процессы неоангиогенеза, пролиферации, инвазии и апоптоза (5,10).

Таким образом, целесообразно говорить о возникновении концепции **таргетной терапии** в гинекологии, которая осуществляет переход на принципиально новый уровень терапии молекулярно-нацеленного действия, точечным, прицельным образом воздействующая на ключевые звенья патогенетической цепи, обеспечивающее торможение роста и развития эндометриоидных гетеротопий, и уже сегодня сделан важный шаг вперед в разработке данного направления. 

Список литературы:

1. Адамьян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н., Эндометриозы. //М., Медицина. Издание 2-е – 2006. - С.416.
2. Баскаков В. П., Цвелев Ю. В., Кира Е. В.. Эндометриоидная болезнь – СПб., 2002 – С. 136-141.
3. Ищенко А.И., Кудрина Е.А. Эндометриоз: диагностика и лечение. – // М.: Гэотар-Мед, 2002. - 104 с.
4. Пальцев М.А. Молекулярная медицина: достижения и перспективы.// «Молекулярная медицина». - 2004. - №4. - С.3-8.
5. Кисилев В.И., Лященко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. - //М., 2005, 348 с.
6. Сидорова И.С., Коган Е.А., Унанян А. Л. Новый взгляд на происхождение эндометриоза (в сочетании с миомой матки). В книге «Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения)» под редакцией Сидоровой И.С. – М.:МИА. 2002, Глава 8, стр.168-184.
7. Стрижаков А. Н., Давыдов А. И.. Эндометриоз: клинические и теоретические аспекты /– М.: Медицина, – 1996, 330 с.
8. Barbieri R. L. Etiology and epidemiology of endometriosis // Am. J. Obstetr. Gynecol. – 2000, Vol. 162. - N 2. – P. 565-567
9. Gianfranco Fassina, Roberta Vena, Monica Morini et al. Mechanisms of inhibition of tumor angiogenesis and vascular tumor growth by Epigallocatechin-3-Gallate. Clinical Cancer Research, 2004, Vol 10, 4865 – 4873.
10. Manabu Matsuda, Haruko Sasabe, Yuji Adachi, Tatsuya Suzuki and Takao Mori. Increased invasion activity of endometrial stromal cells and elevated expression of matrix metalloproteinase messenger RNA in the uterine tissues of mice with experimentally induced adenomyosis. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2001, Volume 185, Issue 6, Pages 1374-1380.