

Эволюция взглядов на этиопатогенез внутреннего и наружного генитального эндометриозов

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Резюме. *Этиология и патогенез эндометриоза и аденомиоза, а также их взаимоотношения до конца не поняты и служат предметом дискуссий и исследований. Продолжает оставаться спорным вопрос о том, являются ли эндометриоз и аденомиоз разными заболеваниями или представляют собой различные фенотипы одной патологии. Рассматриваются представления об этиопатогенезе этих заболеваний, существовавшие в разные годы. В настоящее время считается признанным, что эндометриозидные гетеротопии при аденомиозе и эндометриозе являются производными базального слоя эндометрия – эндометриальной стволовой клетки. Существует три возможных пути распространения стволовых клеток базального слоя эндометрия, приводящих к формированию очагов эндометриоза и аденомиоза: ретроградный заброс в брюшную полость с менструальной кровью, инвазивный рост в миометрий вследствие механизма эпителиально-мезенхимальной трансформации и нарушения функционирования зоны соединения эндо- и миометрия, а также неонатальное кровотечение. Таким образом, механизмы появления очагов эндометриоза в различных органах и тканях достаточно разнообразны и связаны с первичной дисфункцией самого эндометрия, ретроградной менструацией, патологической регенерацией, сопровождающейся эпителиально-мезенхимальной трансформацией, а также патологическими изменениями зоны соединения эндо- и миометрия, неонатальным кровотечением. Тяжесть клинического течения эндометриоза, частота рецидива после хирургического лечения, эффективность консервативной терапии, преодоление бесплодия, вероятно, обусловлены механизмом развития этой патологии в каждом конкретном случае.*

Ключевые слова: *эндометриоз, аденомиоз, эндометрий, эндометриальные стволовые клетки, эпителиально-мезенхимальная трансформация, эндометриозидные гетеротопии, миометрий, инвазивный рост, неонатальное кровотечение.*

Первое упоминание в научной литературе эндометриоза и аденомиоза относится ко второй половине XIX в., когда впервые был описан факт разрастания в различных органах и тканях малого таза «очагов железистого строения» [10]. Тем не менее этиология и патогенез этих заболеваний, а также их взаимоотношения до настоящего времени до конца не поняты и служат предметом дискуссий и исследований. Продолжает оставаться спорным вопрос о том, являются ли эндометриоз и аденомиоз разными заболеваниями или представляют собой различные фенотипы одной патологии.

Изначально в 1896 г. Cullen [10] выдвинул предположение о том, что обнаруженные в малом тазу гетеротопии эпителиального строения являются производными слизистой оболочки полости матки – эндометрия. Затем в 1920 г. он же попытался детально описать и систематизировать возможные наиболее частые локализации этих железистых очагов, включая миометрий, ректовагинальную перегородку, связочный аппарат матки, мышечную стенку мочевого пузыря, а также толстой кишки, и назвал эти эктопии термином «аденомиома». Несколько позже, в 1925 г., Frankl [17] назвал «аденомиозом» патологию, при которой происходит инвазивный рост эндометрия в подлежащие отделы миометрия с формированием эндометриоподобных очагов эпителиально-стромального строения и гладкомышечной гиперплазией. Два года спустя было выдвинуто предположение о значении ретроградной менструации в возникновении перитонеального эн-

дометриоза. Эта теория получила широкое распространение и признание, но не объясняла механизмов развития внутреннего генитального эндометриоза – аденомиоза. Длительное время в литературе существовало устойчивое мнение, что аденомиоз развивается в результате пенетрации железистого и стромального компонентов базального слоя эндометрия в подлежащий миометрий. Поэтому гетеротопические очаги при этой патологии рассматривали как производные базального слоя эндометрия в отличие от очагов «истинного эндометриоза», возникающего, как принято было считать согласно транслокационной теории, из функционального слоя эндометрия в результате ретроградной менструации через фаллопиевы трубы [1, 4, 27]. В связи с этим эндометриоз и аденомиоз рассматривали как разные заболевания со свойственными им особенностями патогенеза, клинического течения, реакции на экзогенные и эндогенные гормональные воздействия, прогноза, онкологического значения.

Так, принято считать, что для больных эндометриозом характерен более молодой возраст, отсутствие беременностей, генетическая предрасположенность к заболеванию. Диагноз «эндометриоз» чаще всего устанавливается во время лапароскопии, проводимой по поводу бесплодия. В противоположность этому, больные аденомиозом относятся к старшей возрастной группе. А.К. Лушникова [5] показала, что эта патология развивается преимущественно в позднем репродуктивном и перименопаузальном периодах. В анамнезе пациенток

с аденомиозом обращает на себя внимание раннее наступление менархе и укороченный менструальный цикл, указание на различного рода внутриматочные вмешательства, роды и аборт. Диагноз «аденомиоз» до недавнего времени устанавливали только на основании гистологического исследования уже операционного материала – удаленной матки. Показаниями для оперативного лечения при этом зачастую являлись аномальные маточные кровотечения и/или выраженная дисменорея. В связи с этим аденомиоз крайне редко диагностировался у женщин репродуктивного возраста. Эти обстоятельства во многом и определили сложившийся профиль больной аденомиозом.

Широкое внедрение в повседневную гинекологическую практику лапароскопии сделало возможным раннюю диагностику различных форм и стадий наружного генитального эндометриоза на основании не только визуализации, но и гистологического исследования биопсийного и операционного материала. В то время как для диагностики аденомиоза оставалось необходимым гистологическое исследование удаленной матки. В связи с этим эндометриоз диагностировался чаще на ранних стадиях у женщин репродуктивного периода, а аденомиоз – у женщин старшего возраста. Такие особенности определили возросший в последние годы научный интерес к изучению эндометриоза. Так, согласно данным Scopus, в 2011 году число публикаций по проблеме эндометриоза насчитывало 22730, и только 2368 были посвящены исследованию аденомиоза.

Однако исследования последних лет, посвященные патологическим изменениям в эндометрии, в зоне соединения эндо- и миометрия, использование на этапе дифференциальной диагностики магнитно-резонансной томографии установили новые данные о звеньях патогенеза аденомиоза и эндометриоза, свидетельствующие об общности их происхождения и однотипности механизмов, поддерживающих существование и прогрессию, а также позволили считать оба заболевания следствием первичной дисфункции слизистой оболочки полости матки.

Обнаружено, что эндометриоз аденомиозом характеризуется целым рядом патологических изменений. Они заключаются в повышении популяции иммунокомпетентных клеток, патологической экспрессии фермента ароматазы P-450, нарушении продукции IL-6, снижении экспрессии β 3-интегрин и гена NOX, подавлении апоптоза [6]. В эпителии желез эндометриоза женщин, страдающих эндометриозом, в позднюю секреторную фазу выявлено повышение уровня сосудистого эндотелиального фактора роста [16]. Обнаружена также повышенная экспрессия генов, контролирующих биосинтез сосудистого эндотелиального фактора роста в эндометриозе, что подтверждает первичное наличие повышенного ангиогенного потенциала в эндометрии у больных с эндометриозом [30]. Установлено, что избыточный ангиогенез способствует имплантации эндометриоза и прогрессированию очагов внутреннего генитального эндометриоза [7].

К.Н. Фархат и др. [9] указывают на роль эндометриальных стволовых прогениторных клеток как источника эндометриоза, а также на их роль в генезе патологической пролиферации при этом заболевании. Концепция наличия пула прогениторных клеток в ткани эндометрия возникла в последние десятилетия, однако прямых доказательств наличия в эндометрии клеток, обеспечивающих циклическую регенерацию слизистой матки, до недавнего времени не было. Только в 2004 г. исследовательская команда во главе с R.W. Chan [12] обнаружила в ткани эндометрия небольшое количество эпителиальных и стромальных клеток, обладающих клоногенными свойствами. Это послужило толчком для более детального изучения прогениторных клеток эндометрия. Описанные клетки по набору экспрессируемых (CD9, CD44, CD73, CD105) и отсутствующих (CD45, CD34, CD19) на их мембране маркерных антигенов были отнесены к клеткам с преобладанием свойств мезенхимальных стволовых клеток. Иммуногистохимически была определена их локализация: параваскулярно в базальном слое эндометрия на границе с миометрием. Была выявлена их роль в воспроизведении стромальных и эпителиальных клеток близлежащих участков эндометрия и доказана относительная безучастность к регулируемому действию стероидных гормонов. В настоящее время обнаружено две популяции стволовых клеток в эндометрии: эпителиальные клетки-предшественники и мезенхимальные стволовые клетки [19].

Несколько позже стволовые клетки были выделены из эндометриозидных гетеротопий [13, 20]. Самообновляющиеся эпителиальные и стромальные колониеобразующие единицы (КОЕ, CFU) были идентифицированы также в эндометриозах яичников, что может быть еще одним из доказательств причастности стволовых клеток (предшественников) к патогенезу и прогрессированию эндометриоза [13]. В связи с этим было выдвинуто предположение, что эндометриальные стволовые клетки имеют значение в возникновении очагов эндометриоза [26]. Кроме того, альтерация генома, обнаруженная в строме и в эпителии эндометриозидных гетеротопий различных органных локализаций у одной и той же пациентки, а также экспрессии маркеров стволовых клеток, подтверждают возможность возникновения эндометриоза как клональной пролиферации с предполагаемым вовлечением стволовых клеток [29].

В настоящее время показано, что существует три возможных пути распространения стволовых клеток, приводящих к формированию эндометриозидных гетеротопий, – ретроградный заброс в брюшную полость с менструальной кровью, инвазивный рост в миометрий вследствие механизма эпителиально-мезенхимальной трансформации и нарушения функционирования зоны соединения эндо- и миометрия, а также неонатальное кровотечение.

Физиологические особенности менструального цикла обуславливают отторжение и возможность распространения в брюшную полость путем ретроградного заброса функционального слоя эндометрия. При этом базальный слой остается на месте, являясь источ-

ником функциональной регенерации. Обнаружено, что эндометриальные мезенхимальные стволовые клетки, экспрессирующие CD 146 и PDGFR- (platelet-derived growth factor receptor beta – рецептор тромбоцитарного фактора роста), определяются как в базальном, так и в функциональном слоях эндометрия [3]. Поэтому есть вероятность того, что именно эндометриальные мезенхимальные стволовые клетки могут распространяться в брюшную полость путем менструального рефлюкса каждый месяц. Культивирование менструальной крови позволило идентифицировать популяцию адгезивных клеток с признаками фибробластов. Эти клетки были описаны как эндометриальные регенерирующие клетки. Они имеют фенотип, идентичный мезенхимальным клеткам эндометрия и костного мозга, экспрессируют CD9, CD44, CD29, CD73, CD90 и CD105, в то же время не имеют гемопоэтических маркеров CD34, CD45 и CD133 [3]. Аналогично мезенхимальным стволовым клеткам эндометриальные регенерирующие клетки экспрессируют Oct-4 (маркер стволовых клеток), c-Kit (рецептор стволовых клеток) и специфический эмбриональный антиген SSEA-4. Кроме того, эндометриальные регенерирующие клетки продуцируют высокую концентрацию проангиогенных факторов и металлопротеиназ по сравнению с другими мезенхимальными стволовыми клетками, что может объяснить оригинальную локализацию этих клеток в высокоvascularизованном эндометрии. Доказанный потенциал менструальных эндометриальных регенерирующих клеток по воспроизведению тканей различной локализации поддерживает мнение об их роли в инициации развития эндометриоза перитонеальной полости во время ретроградной менструации [3].

Кроме того, подтверждено, что менструальная кровь (включая ретроградную менструацию) содержит микст эндометриальных клеток в различных стадиях развития. Как пример, цитокератинпозитивные/Е-кадгериннегативные клетки могут рассматриваться как менее дифференцированные по сравнению с цитокератинпозитивными/Е-кадгеринпозитивными эпителиальными клетками. Менструальная кровь содержит недифференцированные клетки, подобные стволовым, способные действовать как инициативные клетки для создания первичных эндометриоидных очагов. Изменение клеток, присутствующих в очагах, может приводить к прогрессии эндометриоза и формированию вторичных очагов. Поэтому С. Gargett [18] было высказано мнение о том, что тяжесть или стадия эндометриоза может быть связана с тем, насколько примитивны клетки, иницирующие развитие очагов.

Известно, что практически 90% всех женщин испытывают ретроградную менструацию, при этом эндометриальные мезенхимальные стволовые клетки представлены в большинстве образцов менструальной крови [1, 2]. Однако только у 6–10% женщин развивается эндометриоз. Для объяснения такого несоответствия выдвинута гипотеза о большем количестве эндометриальных стволовых клеток, распространяющихся в брюшную полость во время ретро-

градной менструации, у женщин с эндометриозом по сравнению с женщинами без него. В подтверждение этой гипотезы было представлено пилотное исследование, показавшее, что мезенхимальные клетки W5C5+ представлены в более высокой концентрации в перитонеальной жидкости менструирующих женщин с эндометриозом по сравнению с его отсутствием.

Другим возможным объяснением может быть больший объем ретроградной менструации или более частая ретроградная менструация у женщин с эндометриозом. На модели бабуинов было показано, что большее количество ретроградного заброса менструации приводит к высокой частоте эндометриоза. Кроме того, G. Leyendecker et al. [24] обнаружили увеличение количества фрагментов базального слоя эндометрия в менструальной крови больных аденомиозом и эндометриозом по сравнению со здоровыми женщинами. Известно, что десквамация слизистой оболочки матки регулируется эндометриальной матриксной металлопротеиназой (ММР) в конце фазы секреции. В этой связи представляется важным то, что в эндометрии больных эндометриозом значительно повышен уровень ММР-9 и снижен уровень тканевых ингибиторов металлопротеиназ, что, по-видимому, приводит к вовлечению в процесс десквамации базального слоя эндометрия [15]. Кроме того, усиление перистальтики матки во время менструации и в фазу ранней пролиферации у больных эндометриозом является предпосылкой повышения вероятности ретроградного транспорта десквамированного базального эндометрия в брюшную полость через фаллопиевы трубы [23]. Таким образом, больше стволовых клеток ретроградно распространяется в брюшную полость. Присутствие SSEA-1 – маркера эпителиальных базальных клеток в эндометриоидных очагах подтверждает, что клетки именно с базальной мембраны участвуют в патогенезе эндометриоза.

Приобретенные мутации в эндометриальных стволовых клетках или альтерация ниши стволовых клеток у женщин с эндометриозом могут приводить к усилению интенсивности распространения эндометриальных стволовых клеток из эутопического эндометрия. Повреждение иммунной системы в перитонеальной полости также способно увеличивать выживаемость эндометриальных стволовых клеток, что прямо или косвенно участвует в патогенезе эндометриоза [19].

Существует гипотеза о том, что стволовые клетки нормального эндометрия могут попадать в брюшную полость с поврежденным иммунным клиренсом, что приводит к повышению выживаемости фрагментов эндометрия. Высокий уровень сосудистого эндотелиального фактора роста, выявленный у женщин с эндометриозом во время поздней секреторной фазы, возможно, создает проимплантационный и проангиогенный статус. Добавление в культуру стромальных клеток эндометрия Сорафениба, ингибитора сосудистого эндотелиального фактора роста, демонстрирует снижение пролиферации, миграции и инвазии эктопических стромальных клеток до уровня эутопических стромальных клеток, что поддерживает антиангиогенный подход к лечению эндометриоза.

В соответствии с существующей в настоящее время точкой зрения о развитии эндометриоидных гетеротопий из стволовой клетки эндометрия, очаги аденомиоза являются следствием размножения стволовой клетки эндометрия и направления ее роста не в сторону функционального слоя эндометрия, а в миометрий [18].

Существует предположение, что процесс внедрения базального слоя эндометрия в миометрий идет по классическим путям взаимоотношения эпителия и соединительной ткани в условиях длительной гормональной стимуляции: стимул на эпителиальные клетки, стимул на клетки цитогенной стромы → высвобождение гиалуронидазы → деполимеризация основного вещества соединительной ткани → пролиферация и вращение элементов базального слоя эндометрия в подлежащий миометрий [2]. В связи с этим возникновение и развитие аденомиоза можно объяснить локальной несостоятельностью соединительной ткани матки, обусловленной нарушением нейроэндокринного и иммунного статуса организма, либо локальной гипергормонемией, возникающей на фоне микроциркуляторных нарушений и изменений структуры клеточных мембран [2]. Полученные данные позволяют рассматривать возникновение и развитие аденомиоза с позиции концепции соединительнотканной недостаточности [2].

Кроме того, сложилось устойчивое мнение, что благоприятные условия для пенетрации эндометрия в миометрий создают нейродистрофические и десмолитические процессы в зоне гистобиологического барьера, возникающие при различных манипуляциях на матке (выскабливание полости матки, операции на матке). Как известно, травматизация сопровождается регенерацией. Одним из основных процессов, происходящих во время регенерации тканей, является превращение эпителиальных клеток в мезенхимальные и, наоборот, мезенхимальных клеток в эпителиальные. Данное превращение носит название эпителиально-мезенхимального перехода. Эпителиально-мезенхимальная трансформация имеет место при временных повреждениях ткани, при этом эпителиальные клетки теряют полярность, прекращают синтез кадгеринов, образуют виментин и фибронектин и одновременно с этим приобретают подвижность. Они прекращают синтез клеточных ядерных трансфакторов и образование антигенов, характерных для эпителиальных тканей. Эпителиальные клетки становятся типичными фибробластами. При этом очень существенно, что клетки претерпевают физиологическое, а не генетическое превращение, так как эпителиально-мезенхимальный переход обратим [6]. Эпителиально-мезенхимальная трансформация свойственна нормальному эпителию в процессе развития, особенно раннего, например при гастрულიации, когда эпителий приобретает подвижность и активно внедряется в подлежащие слои. Эпителиально-мезенхимальная трансформация, кроме того, лежит в основе инвазии и метастазирования эпителиальных опухолей.

Согласно данным исследований последних лет [14, 28], в патогенезе аденомиоза ведущую роль играет эстроген-индуцированный механизм эпителиально-мезенхимальной трансформации эндометриального эпителия. Свидетельством этого является отсутствие синтеза E-кадгерина и экспрессия виментина в эпителиальном компоненте эндометриоидных гетеротопий и в эутопическом эндометрии при аденомиозе. Виментин считается основным маркером мезенхимальной дифференцировки, который в норме эпителиальные клетки не вырабатывают. Эстроген-зависимость эпителиально-мезенхимальной трансформации при аденомиозе связывают с отрицательной корреляцией между уровнем эстрадиола в сыворотке крови и экспрессией E-кадгерина в эпителии очагов аденомиоза и в эутопическом эндометрии. Существуют также данные о стимулирующем влиянии фактора роста гепатоцитов на механизм эпителиально-мезенхимальной трансформации при очаговом и диффузном аденомиозе [21].

Таким образом, эпителиально-мезенхимальную трансформацию можно считать пусковым механизмом в возникновении очагов аденомиоза, определяющим инвазивный рост клеток базального слоя эндометрия в подлежащий миометрий и в дальнейшем – инвазивный рост элементов эндометриоидных гетеротопий в глубокие отделы миометрия.

Возможность инфильтративного роста эндометрия в подлежащий миометрий при аденомиозе связывают также с расширением субваскулярного слоя миометрия (так называемой «зоной соединения»), которое обнаруживается по данным ядерно-магнитно-резонансной томографии органов малого таза и трансвагинальной ультрасонографии в 3Д-режиме. Толщина «зоны соединения» больше 12 мм является наиболее широко принятым диагностическим критерием поражения матки аденомиозом. Это считают доказательством того, что эндометриоидная болезнь является первичной патологией архиметры с последующим вторичным распространением эндометриоидных очагов в неометру и за пределы матки [7]. Архиметра, или эндометриально-субэндометриальная часть, состоит из эндометриального эпителия, цитогенной стромы и подлежащего субваскулярного слоя миометрия. Она имеет мезонефральное, или Мюллеровское, происхождение. Ее функция заключается в процессах пролиферации, дифференцировки эндометриальных структур, обеспечении маточной перистальтики и защиты от воспалительных заболеваний. Неометра – наружная часть миометрия – имеет не Мюллеровское происхождение, ее основная функция сводится к изгнанию плода во время родов. «Зона соединения» относится к архиметре, ведет свое происхождение из выстилки слившихся парамезонефральных (мюллеровых) протоков и представляет собой узкоспециализированную гормонозависимую структуру, являющуюся внутренним (субваскулярным) слоем миометрия, изменяющуюся в зависимости от возраста, фазы менструального цикла и некоторых гинекологических

заболеваний. В норме толщина зоны соединения у женщин репродуктивного возраста не превышает 2–8 мм [7]. Таким образом, существует точка зрения о том, что аденомиоз и эндометриоз являются стадиями одного и того же заболевания. Первоначальное поражение архиметры и инфильтративный рост эндометрия в миометрий при прогрессии процесса приводит к распространению эндометриоидных гетеротопий в глубокие отделы миометрия и за пределы матки с формированием очагов эндометриоза. Механизмы развития эндометриоза зависят от локализации очагов аденомиоза, которые содержат «активные зоны», состоящие из клеток, обладающих пролиферативным потенциалом и способностью к инфильтративному росту. При расположении в непосредственной близости к полости матки высока вероятность их распространения через фаллопиевы трубы, особенно при повышении внутриматочного давления и увеличении перистальтической активности последних [20, 26]. При расположении очагов аденомиоза с «активными зонами» в глубоких отделах миометрия поражение других органов и тканей происходит вследствие их инфильтративного роста. Этот факт позволяет считать источником как внутреннего, так и наружного генитального эндометриозов не функциональный, а базальный слой эндометрия. В этом плане значительный интерес имеет исследование G. Leyendecker et al. [24], установившее сходство циклических изменений экспрессии рецепторов к стероидным гормонам в очагах аденомиоза и эндометриоза с базальным слоем эндометрия и архиметрой (субваскулярным слоем миометрия) в соответствии с фазами менструального цикла и существенное отличие от функционального слоя.

Широкое внедрение в практику магнитно-резонансной томографии для ранней клинической диагностики аденомиоза показало достаточно высокий процент его сочетания с наружным генитальным эндометриозом. Так, по данным Kunz et al. [22], частота сосуществования аденомиоза и тазового эндометриоза достигает 90%. При этом авторы считают, что у таких пациенток именно аденомиоз является ведущим фактором в развитии бесплодия.

В 2013 г. выдвинута новая теория для объяснения раннего начала эндометриоза, основанная на том, что неонатальные изменения эндометрия могут индуцировать маточное кровотечение [11, 25]. Но, если неонатальное кровотечение играет роль в раннем начале эндометриоза, наличие повышенного риска должно быть ограничено только 5% новорожденных с полностью развитым эндометрием и распространением в неонатальном периоде крови как при менструации. Итак, изменения в гормональном фоне после родов индуцируют маточное кровотечение у новорожденных. Однако только 5% новорожденных девочек имеют кровотечение после родов. Это происходит потому, что длинный цервикальный канал (соотношение тела матки и шейки составляет 1:2), «закупоренный» толстым мышечным слоем, способствует ретроградному забросу менструальной крови,

содержащей эндометриальные клетки. Наличие эндометриоза у девочек до менархе и его тяжелые формы у подростков поддерживают теорию раннего начала данной патологии, обусловленного ретроградным маточным кровотечением сразу после родов. Эндометриальные стволовые (предшественники) клетки идентифицированы в менструальной крови, что может свидетельствовать о возможности их распространения во время неонатального маточного кровотечения. Согласно этой теории, во время менархе под влиянием повышенного уровня эстрогенов эндометриальные стволовые клетки (предшественники) пролиферируют и создают эктопические очаги, характерные для эндометриоза. Классическое патоморфологическое исследование W.B. Ober и J. Bernstein [25] с охватом 169 новорожденных продемонстрировало децидуализацию эндометрия или менструальные изменения у 5%, секреторную трансформацию – у 27%, пролиферацию – у 68%.

Таким образом, исследования в области этиопатогенеза эндометриоидной болезни имеют почти вековую историю. Тем не менее, до настоящего времени нет однозначных представлений о механизмах возникновения и развития различных органных локализаций этой патологии. Показано, что эндометриоидные гетеротопии при аденомиозе и эндометриозе являются производными базального слоя эндометрия – эндометриальной стволовой клетки, а механизмы их появления в различных органах и тканях достаточно разнообразны и связаны с первичной дисфункцией самого эндометрия, ретроградной менструацией, патологической регенерацией, сопровождающейся эпителиально-мезенхимальной трансформацией, а также патологическими изменениями зоны соединения эндо- и миометрия, неонатальным кровотечением. Тяжесть клинического течения эндометриоза, частота рецидива после хирургического лечения, эффективность консервативной терапии, преодоление бесплодия, вероятно, обусловлены механизмом развития этой патологии в каждом конкретном случае.

Литература

1. Адамян, Л.В. Эндометриозы: руководство для врачей / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, Е.Н. Андреева. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – М.: Медицина, 2006. – 416 с.
2. Дамиров, М.М. Современная тактика ведения больных с аденомиозом: практическое руководство / М.М. Дамиров. – М.: БИНОМ, 2015. – 112 с.
3. Дубровина, С.О. Потенциальная роль стволовых клеток в патогенезе эндометриоза / С.О. Дубровина [и др.] // Проблемы репродукции. – 2017. – № 2. – С. 66–71.
4. Ищенко, А.И. Эффективность комбинированного лечения наружного генитального эндометриоза с синдромом хронических тазовых болей с использованием агониста гонадотропин-рилизинг гормона Декапептил дело / А.И. Ищенко, Е.А. Кудрина, У.А. Абдуллаева // Вопр. гин., акуш. и перинат. – 2003. – Т. 2. – № 3. – С. 13–8.
5. Лушникова, А.К. Клинико-морфологический анализ и иммуногистохимическая характеристика внутреннего и наружного генитального эндометриоза: дис. ... канд. мед. наук / А.К. Лушникова. – Новосибирск, 2012. – 107 с.

6. Печеникова, В.А. К вопросу о патогенетических механизмах развития и прогрессии внутреннего генитального эндометриоза – аденомиоза / В.А. Печеникова, Р.А. Акопян, И.М. Кветной // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – № 6. – С. 51–57.
7. Печеникова, В.А. Клинико-морфологические формы сочетания аденомиоза и лейомиоматозной пролиферации / В.А. Печеникова, Р.А. Акопян, Д.Ф. Костючек // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2014. – № 3 (47). – С. 71–74.
8. Печеникова, В.А. Продукция ароматазы Р-450 при внутреннем генитальном эндометриозе – аденомиозе / В.А. Печеникова, И.М. Кветной, Д.Ф. Костючек // Молекулярная медицина. – 2008. – № 2. – С. 24–28.
9. Фархат К.Н. Эндометриоз: роль стволовых клеток в развитии заболевания / К.Н. Фархат [и др.] // Проблемы репродукции. – Т. 22, № 1. – 2016. – С. 20–27.
10. Batt, R. A history of endometriosis / R. Batt // Springer, 2011. – 221 p.
11. Brosens, I. Is neonatal uterine bleeding involved in the pathogenesis of endometriosis as a source of stem cells? / I. Brosens, G. Benagiano // Fertil Steril. – 2013. – Vol. 100 (3). – P. 622–623.
12. Chan, R.W. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells / R.W. Chan, K.E. Schwab, C.E. Gargett // Biol. Reprod. – 2004. – № 70. – P. 1738–1750.
13. Chan, R.W. Identification of cells with colony-forming activity, self-renewal capacity, and multipotency in ovarian endometriosis / R.W. Chan, E.H. Ng, W.S. Yeung // Am. J. Pathol. – 2011. – Vol. 178 (6). – P. 2832–2844.
14. Chen, Y.J. Oestrogen-induced epithelial-mesenchymal transition of endometrial epithelial cells contributes to the development of adenomyosis / Y.J. Chen [et al.] // J. Pathol. – 2010. – Vol. 222 (3). – P. 261–270.
15. Chung, H.W. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-3 mRNA expression in ectopic and eutopic endometrium in women with endometriosis: a rationale for endometriotic invasiveness / H.W. Chung [et al.] // Fertil. Steril. – 2001. – № 75. – P. 152–159.
16. Di Carlo, C. Metalloproteinases, vascular endothelial growth factor, and angiotensin 1 and 2 in eutopic and ectopic endometrium / C. Di Carlo [et al.] // Fertil. Steril. – 2009. – Vol. 91, № 6. – P. 2315–2323.
17. Frankl, O. Adenomyosis uteri / O. Frankl // Am. J. Obst. Gyn. – 1925. – Vol. 10 (5). – P. 680–684.
18. Gargett, C.E. Uterine stem cells: What is the evidence? / C.E. Gargett // Hum. Reprod. Update. – 2007. – № 13, Vol. 1. – P. 87–101.
19. Gargett, C.E. Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years / C.E. Gargett, K.E. Schwab, J.A. Deane // Human Reproduction Update. – 2016. – № 2. – Vol. 22. – P. 137–163.
20. Kao, A.P. Comparative study of human eutopic and ectopic endometrial mesenchymal stem cells and the development of an in vivo endometriotic invasion model / A.P. Kao [et al.] // Fertil. Steril. – 2011. – Vol. 95 (4). – P. 1308–1315.
21. Khan, K. N. Involvement of Hepatocyte Growth Factor-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition in Human Adenomyosis / K.N. Khan [et al.] // Biology of reproduction. – 2015. – Vol. 92 (2), № 35. – P. 1–11.
22. Kunz, G. Adenomyosis in endometriosis – Prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging / G. Kunz [et al.] // Hum. Reprod. – 2005. – Vol. 20, № 8. – P. 2309–2316.
23. Kunz, G. Structural abnormalities of the uterine wall in women with endometriosis and infertility visualized by vaginal sonography and magnetic resonance imaging / G. Kunz [et al.] // Hum. Reprod. – 2000. – Vol. 15, № 1. – P. 76–82.
24. Leyendecker, G. Endometriosis results from the dislocation of basal endometrium / G. Leyendecker [et al.] // Hum. Reprod. – 2002. – Vol. 17, № 10. – P. 2725–2736.
25. Ober, W.B. Observations on the endometrium and ovary in the newborn / W.B. Ober, J. Bernstein // Pediatrics. – 1955. – Vol. 16 (4), P. 445–460.
26. Oliveira, E.R. Stem cells: are they the answer to the puzzling etiology of endometriosis? / E.R. Oliveira [et al.] // Histol. Histopathol. – 2012. – Vol. 27 (1). – P. 23–29.
27. Riggs, J.C. Cesarean section as a risk factor for the development of adenomyosis uteri / J.C. Riggs [et al.] // J. Reprod. Med. – 2014. – Vol. 59, № 1–2. – P. 20–24.
28. Shrestha, A. Risk factors for adenomyosis / A. Shrestha // J. Nepal. Health Res. Counc. – 2012. – Vol. 10 (22). – P. 229–233.
29. Silveira, C.G. Common chromosomal imbalances and stemness-related protein expression markers in endometriotic lesions from different anatomical sites: the potential role of stem cells / C.G. Silveira [et al.] // Hum. Reprod. – 2012. – Vol. 27 (11). – P. 3187–3197.
30. Takehara, M. Vascular endothelial growth factor A and C gene expression in endometriosis / M. Takehara [et al.] // Hum. Pathol. – 2004. – Vol. 35, № 11. – P. 1369–1375.

V.A. Pechenikova, R.A. Akopyan

Etiopathogenesis of internal and external genital endometriosis (evolution of views)

Abstract. *The etiology and pathogenesis of endometriosis and adenomyosis, as well as their interrelations, are not fully understood and are the subject of discussions and research. The question remains whether the endometriosis and adenomyosis are different diseases, or they represent different phenotypes of the same pathology. Considerations are given about the etiopathogenesis of these diseases, which existed in different years. It is now recognized that endometrioid heterotopias in adenomyosis and endometriosis are derivatives of the basal layer of the endometrium – endometrial stem cell. There are three possible ways of spreading the stem cells of the basal layer of the endometrium, leading to the formation of foci of endometriosis and adenomyosis: retrograde cast into the abdominal cavity with menstrual blood, invasive growth in myometrium due to the mechanism of epithelial-mesenchymal transformation and disruption of the endometrium and myometrium connection zone, and neonatal bleeding. Thus, the mechanisms of the appearance of foci of endometriosis in various organs and tissues are quite diverse and are associated with the primary dysfunction of the endometrium itself, retrograde menstruation, pathological regeneration accompanied by epithelial-mesenchymal transformation, as well as pathological changes in the endometrium and myometrium connection zone, neonatal bleeding. The severity of the clinical course of endometriosis, the frequency of relapse after surgical treatment, the effectiveness of conservative therapy, and the overcoming of infertility are probably due to the mechanism of development of this pathology in each specific case.*

Key words: *endometriosis, adenomyosis, endometrium, endometrial stem cell, epithelial-mesenchymal transformation, endometrioid heterotopias, invasive growth, myometrium, neonatal bleeding.*

Контактный телефон: 8-981-988-98-39; e-mail: akopyan.raisa@mail.ru