



## ЭНДОМЕТРИОЗ КАК ПАТОЛОГИЯ РЕГУЛЯТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ

© С.А. Сельков, М.И. Ярмолинская

ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Для цитирования: Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 2. – С. 9–13. doi: 10.17816/JOWD6629-13

Поступила в редакцию: 17.02.2017

Принята к печати: 10.04.2017

■ В статье представлена оригинальная авторская формулировка нового определения генитального эндометриоза, подчеркивающего основную патогенетическую особенность — нарушение регуляторных механизмов, лежащих в основе развития заболевания и характеризующих многообразие его патогенетических и клинических форм. Представлена иерархия регуляторных механизмов, освещены общие представления о подходах к изучению этого хронического заболевания и пути лекарственного воздействия. Особое внимание уделено иммуномодулирующей терапии у больных эндометриозом, дан критический анализ недостатков и убедительно продемонстрированы преимущества и перспективы данного направления.

■ **Ключевые слова:** наружный генитальный эндометриоз; регуляторные механизмы; иммуномодулирующая терапия.

## ENDOMETRIOSIS AS A PATHOLOGY OF REGULATORY MECHANISMS

© S.A. Selkov, M.I. Yarmolinskaya

FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”, Saint Petersburg, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women’s Diseases. 2017;66(2):9-13. doi: 10.17816/JOWD6629-13

Received: 17.02.2017

Accepted: 10.04.2017

■ The article represents the author’s original definition of genital endometriosis, emphasizing the main pathogenetic feature of the disease — violation of regulatory mechanisms, underlying in its development and characterizing diversity of its pathogenetic and clinical forms. The hierarchy of regulatory mechanisms is given, general ideas concerning approaches to the study of this illness and approaches to drug therapy are described. Special attention is paid to immunomodulatory therapy in patients with endometriosis, critical analysis of its advantages and disadvantages is given, and prospects of this direction are demonstrated.

■ **Keywords:** genital endometriosis; regulatory mechanisms; immunomodulatory therapy.

Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) — одна из наиболее актуальных проблем современной гинекологии. Связано это как с широчайшим распространением заболевания, так и с многообразием его морфологических форм и клинических проявлений, характеризующихся различными синдромами, важнейшими из которых являются бесплодие и невынашивание беременности, нарушение менструального цикла, болевой синдром (диффузная тазовая боль, альгодисменорея, диспареуния) и, как следствие, социальная и психологическая дезадаптация пациенток.

Существует множество определений НГЭ, каждое из которых подчеркивает либо его

морфологические, либо патогенетические, либо клинические особенности. Наш многолетний опыт изучения НГЭ позволил предложить свое определение, которое, как нам кажется, охватывает многообразие его патогенетических и клинических форм.

Эндометриоз — это заболевание, характеризующееся пролиферацией эктопического эндометрия на фоне нарушений нейроиммунноэндокринных механизмов с генетически детерминированными формами реализации патофизиологических, морфологических и клинических проявлений.

Предлагаемая формулировка подчеркивает основную патогенетическую особенность —

нарушение регуляторных механизмов, лежащих в основе развития заболевания, и многообразие его проявлений. При этом иерархию регуляторных механизмов, определяющих особенности тех или иных форм НГЭ, можно представить в следующем виде.

**1-й уровень.** Генетические факторы, определяющие экспрессию генов, ответственных за эндокринные и иммунные особенности, а также метаболизм ксенобиотиков, активность пролиферативных процессов. Важную роль при этом играют факторы, регулирующие экспрессию генов, так называемые эпигенетические факторы (ксенобиотики, гормоны, различные метаболиты и биологически активные вещества, в том числе с иммунотропной активностью).

**2-й уровень.** Эндокринные факторы, гормоны и гормоноподобные вещества, определяющие процессы пролиферации и функциональной активности гормонально зависимых клеток и гиперпластические процессы в тканях.

**3-й уровень.** Иммунологические факторы, определяющие межклеточные взаимодействия, регуляцию процессов апоптоза и пролиферации всех типов клеток на локальном уровне.

**4-й уровень.** Биологически активные вещества, модифицирующие метаболизм отдельных популяций клеток преимущественно на локальном уровне (циклооксигеназа, медиаторы болевых импульсов и т. д.).

Представления об иерархии регуляторных механизмов, нарушения которых лежат в основе патогенеза НГЭ, могут служить основой как для диагностических, так и для терапевтических подходов к пациенткам с НГЭ.

Хирургический метод, являясь основным в подтверждении диагноза и инициации лечения НГЭ, требует обязательного назначения послеоперационной медикаментозной терапии. Связано это как с морфологическими особенностями заболевания, далеко не всегда позволяющими удалить патологические ткани, так и с характером его течения, носящего хронический, рецидивирующий характер.

Исходя из описанной выше иерархии регуляторных механизмов, нарушение которых играет основную роль в развитии НГЭ, можно определить и общие представления о подходах к изучению этого хронического заболевания, и пути лекарственного воздействия на него.

**1. Генотерапия.** Различные молекулярно-биологические методы, позволяющие регулировать экспрессию тех или иных генов, свя-

занных с патогенезом эндометриоза, например неоангиогенез. При этом даже избирательное, селективное воздействие на тот или иной ген или группу генов не всегда позволяет достичь устойчивого избирательного эффекта в том или ином звене патогенеза заболевания. Возможна и плейотропность воздействия, приводящая к осложнениям со стороны других органов.

**2. Гормональная терапия эндометриоза.** На современном этапе роль гормональной терапии признается всеми специалистами, занимающимися проблемой эндометриоза. Применяются различные группы гормональных препаратов для лечения и профилактики рецидивов эндометриоза, а также перед планированием беременности. Исходя из представлений, что генитальный эндометриоз характеризуется абсолютной или относительной гиперэстрогемией, в предшествующие годы эффективной гормономодулирующей терапией эндометриоза считалось лечение препаратами, влияющими на уменьшение секреции эстрадиола яичниками вследствие временного угнетения их циклической функции и, таким образом, приводящими к регрессу эндометриодных очагов. В настоящее время, учитывая основные патогенетические звенья заболевания, необходимо, чтобы лекарственный препарат не только подавлял овариальный синтез эстрогенов, но и оказывал непосредственное влияние на очаг эндометриоза (уменьшал выработку эстрадиола, обладал антипролиферативным, антиангиогенным, противовоспалительным и проапоптотическим действием).

**3. Иммуноориентированная терапия.**

Позволяет оказывать влияние на конкретные звенья патогенеза эндометриоза — воспалительные реакции, пролиферацию клеток, ангиогенез, рост и развитие эктопической и соединительной ткани. Могут регулироваться механизмы болевого синдрома и процессы, связанные с репродукцией. Иммуномодулирующая терапия может и должна проводиться постоянно в зависимости от клинических проявлений и состояния иммунной системы в конкретный период заболевания у конкретной пациентки.

**4. Терапия, направленная на коррекцию изменений метаболизма и взаимодействие клеток на локальном уровне** (нестероидные противовоспалительные средства, протеолитические ферменты и др.).

**5. Психотропные средства.**

Среди всех описанных фармакотерапевтических подходов наиболее перспективным с точ-

ки зрения пролонгированного использования является иммулотропная терапия. Ее достоинствами в сравнении с другими видами терапии, в первую очередь с наиболее распространенной гормономодулирующей, вызывающей различные побочные эффекты, являются безопасность, существенно меньшая частота осложнений и доступность.

При этом на смену препаратам с ортостерическим способом взаимодействия с клеткой, как, например, гормоны, все более активно должны приходиться средства аллостерической регуляции, позволяющей не «выключать» какую-то функцию, а модулировать ее (рис. 1). В литературе имеется довольно много исследований по аллостерическим механизмам лиганд-рецепторного связывания, в частности при регуляции активности клеток центральной нервной системы [1]. Примером такой аллостерической регуляции лиганд-рецепторных взаимодействий в физиологических процессах, связанных и с гормональной регуляцией, в том числе при эндометриозе, может служить низкомолекулярный ингибитор киспептина P-234. Он аллостерически регулирует взаимодействие

киспептина — белка, индуцирующего выработку гонадотропинов, с клеточным рецептором GPR-54 [2]. Преимуществом препаратов с аллостерическими механизмами регуляции лиганд-рецепторных взаимодействий является их строго избирательное и модулирующее действие. Однако это требует и индивидуального подхода к их назначению не только у конкретного пациента, но и в определенные периоды заболевания под контролем клинико-лабораторных показателей.

К таким препаратам с аллостерическим способом регуляции лиганд-рецепторных взаимодействий относятся и некоторые иммулотропные средства.

В то же время следует признать, что до настоящего времени иммуномодулирующая терапия имеет целый ряд существенных недостатков, ограничивающих ее использование. Основными недостатками являются следующие:

- эмпирический характер. Для преодоления этого недостатка назначению иммуномодулирующей терапии должно предшествовать обязательное иммунологическое обследование;

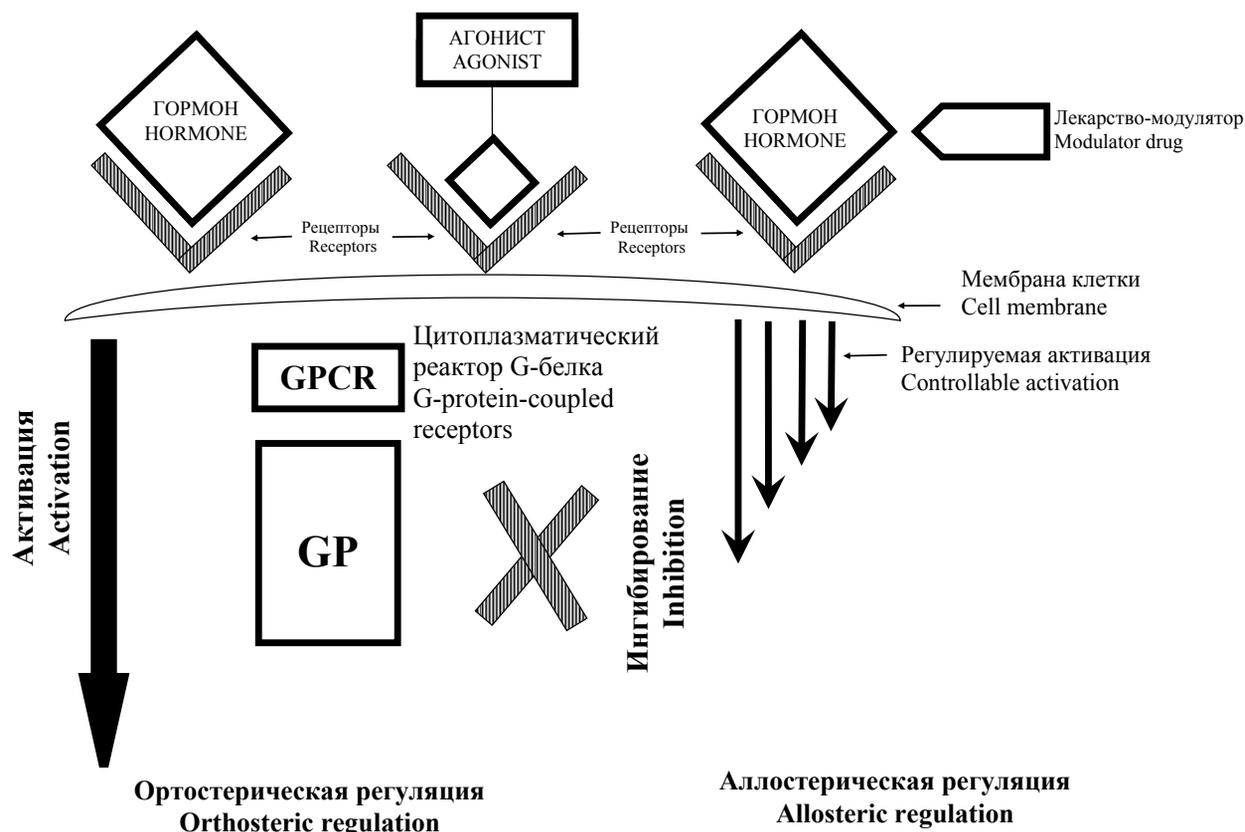


Рис. 1. Схема регулирования лиганд-рецепторных взаимодействий. GP — G-белок, GPCR — рецепторы, сопряженные с G-белком

Fig. 1. Scheme of regulation of the ligand-receptor interactions. GP – G-protein, GPCR – G-protein-coupled receptors

- многие имеющиеся на фармацевтическом рынке иммуностропные препараты относятся к средствам с неясным механизмом действия и недоказанной эффективностью. Это заставляет обращаться к препаратам с доказанным механизмом действия. Преимущественно это средства с лиганд-рецепторным взаимодействием или влияющие на специфические клеточные рецепторы (например, цитокины и их антагонисты, интерфероновые препараты), растворимые формы клеточных рецепторов;
- плейотропный эффект иммуномодулирующих препаратов может привести к активации аутоиммунных заболеваний или нарушению репаративных процессов, а также изменению их активности в отношении конкретных параметров, подвергающихся коррекции. Преодолеть этот недостаток позволяет динамическое иммунологическое обследование, дающее возможность назначать конкретные препараты в определенный период заболевания индивидуально каждой пациентке.

Следует подчеркнуть, что иммуномодулирующая терапия должна начинаться сразу после оперативного вмешательства или даже в ходе его выполнения. Наш более чем 20-летний опыт использования иммуностропных препаратов с доказанными механизмами действия, такими как генно-инженерные интерфероны, цитокиновые препараты (интерлейкин-2), индукторы интерферона, противовоспалительные препараты из группы гидрофталатов, иммуномодулирующие протеолитические ферментативные препараты, показал их высокую эффективность как в профилактике рецидивов НГЭ, купировании болевого синдрома, так и в преодолении бесплодия [3–8].

Следует подчеркнуть, что мы не противопоставляем иммуномодулирующие препараты традиционной терапии генитального эндометриоза, напротив, в различных исследованиях нами было убедительно доказано, что при сочетанном применении гормоно- и иммуномодулирующих лекарственных препаратов удавалось добиться значительно большей эффективности, чем при рутинном назначении существующих схем.

Иммуностропные препараты характеризуются невыраженными побочными эффектами, имеют хорошую переносимость и также могут назначаться повторными курсами, что существенно расширяет сферу их использования.

В заключение следует сказать, что, вероятно, универсальных средств терапии НГЭ не существует и для каждой пациентки должна быть разработана своя стратегия лечения как на ближайший период, например с целью реализации репродуктивной функции или купирования болевого синдрома, так и в более отдаленной перспективе с целью профилактики рецидивов и в зависимости от развития той или иной клинической симптоматики.

### Литература

1. Балашов А.М., Панченко Л.Ф. Аллостерическая регуляция рецепторных систем. I. Кооперативное взаимодействие и функциональная регуляция // Биомедицинская химия. – 2003. – Т. 49. – № 6. – С. 517–541. [Balashov AM, Panchenko LF. Allosteric regulation of receptors. I. Cooperative interaction and functional regulation. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2003;49(6):517-41. (In Russ.)]
2. Никитина И.Л., Байранов А.А., Ходулева Ю.М., Шабанов П.Д. Кисспептины в физиологии и патологии полового развития — новые диагностические и терапевтические возможности // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т. 12. – № 4. – С. 3–12. [Nikitina IL, Bairamov AA, Khoduleva YN, Shavanov PD. Kisspeptins in physiology and pathology of sex development — new diagnostic and therapeutic approaches. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. 2014;12(4):3-12. (In Russ.)]
3. Сельков С.А., Ярмолинская М.И., Григорьева В.В., и др. Состояние антипролиферативных механизмов иммунной системы при наружном генитальном эндометриозе // Вестник Российской ассоциации акушеров и гинекологов. – 1997. – № 3. – С. 40–43. [Sel'kov SA, Yarmolinskaya MI, Grigor'eva VV, et al. Sostoyanie antiproliferativnykh mekhanizmov immunnnoy sistemy pri naruzhnom genital'nom endometriozе. *Vestnik Rossiiskoi assotsiatsii akusherov i ginekologov*. 1997;(3):40-3. (In Russ.)]
4. Сельков С.А., Павлов Р.В., Аксененко В.А. Использование ронколейкина в комплексной терапии генитального эндометриоза: пособие для врачей / Под ред. Э.К. Айламазяна. – СПб.: Н-Л, 2008. [Sel'kov SA, Pavlov RV, Akseenenko VA. Ispol'zovanie ronkoleikina v kompleksnoi terapii genital'nogo endometriozа: posobie dlya vrachei. Ed by Ailamazyan EK. Saint Petersburg: N-L; 2008. (In Russ.)]
5. Ярмолинская М.И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии: дис. ... д-ра мед.

- наук. – СПб., 2009. – 408 с. [Yarmolinskaya MI. Genital'nyi endometrioz: vliyanie gormonal'nykh, immunologicheskikh i geneticheskikh faktorov na razvitiye, osobennosti techeniya i vybor terapii. [dissertation] Saint Petersburg; 2009. (In Russ.)]
6. Ярмолинская М.И., Тарасова М.А., Сельков С.А., и др. Наружный генитальный эндометриоз: пособие для врачей. – СПб.: Н-Л, 2010. – 84 с. [Yarmolinskaya MI, Tarasova MA, Sel'kov SA. Naruzhnyi genital'nyi endometrioz: posobie dlya vrachei. Saint Petersburg: N-L; 2010. (In Russ.)]
7. Ярмолинская М.И., Сельков С.А., Мануйлова Т.Ю., и др. Эффективность применения протеолитического препарата лонгидаза в комбинированном лечении спаечного процесса у больных наружным генитальным эндометриозом // Иммунология. – 2015. – Т. 36. – № 2. – С.116–21. [Yarmolinskaya MI, Sel'kov SA, Manuilova TY, et al. The efficacy of the proteolytic medication longidaza in combined treatment of adhesions in patients with genital endometriosis. *Immunology*. 2015;36(2):116-21. (In Russ.)]
8. Ярмолинская М.И., Тарасова М.А., Селютин А.В., и др. Патогенетическое обоснование применения иммуномодулятора «Галавит» в терапии наружного генитального эндометриоза // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. – 2008. – Т. 29. – № 4. — С. 29–30. [Yarmolinskaya MI, Tarasova MA, Selyutin AV, et al. Patogeneticheskoe obosnovanie primeneniya immunomodulyatora "Galavit" v terapii naruzhnogo genital'nogo endometrioza. *Zhurnal Rossiiskogo obshchestva akusherov-ginekologov*. 2008;4(29):29-30. (In Russ.)]

■ Адреса авторов для переписки (*Information about the authors*)

*Сергей Алексеевич Сельков* — засл. деятель науки РФ, профессор, заведующий лабораторией иммунологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** selkovsa@mail.ru.

*Мария Игоревна Ярмолинская* — д-р мед. наук, профессор РАН, ведущий научный сотрудник отдела эндокринологии репродукции. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; руководитель центра «Диагностики и лечения эндометриоза», профессор кафедры акушерства и гинекологии. ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

*Sergey A. Selkov* — Doctor of medical sciences, professor, Head of laboratory of immunology. FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott", Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** selkovsa@mail.ru.

*Mariya I. Yarmolinskaya* — professor of Russian Academy of Sciences, leading research assistant of department of endocrinology of reproduction, Doctor of medical sciences, head of center "Diagnostics and treatment of endometriosis". FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott"; prof. Department of obstetrics and gynecology North-Western state medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.