DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.6.010>
УДК 618

Жабицкая Л.А., Гужевская И.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Zhabitska L., Guzhevska I.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Патогенез и патофизиология влияния эндометриоза на репродуктивную функцию

Pathogenesis and Pathophysiology of the Effect of Endometriosis
on Reproductive Function

Резюме

Эндометриоз как эстрогензависимый доброкачественный воспалительный процесс наблюдается приблизительно у 6–10% женщин. Трудности с зачатием имеют от 30 до 40% пациенток с эндометриозом.

На сегодня доказана связь между эндометриозом и субфертильностью, раскрываются механизмы негативного влияния на репродуктивную функцию. Однако все еще не до конца решенными и недостаточно изученными остаются вопросы течения беременности у женщин с эндометриозом и влияния эндометриоза на акушерский результат.

Данная статья освещает основные вопросы патогенеза и патофизиологии негативного влияния эндометриоза на репродуктивную функцию. Приведены основные механизмы субфертильности при эндометриозе. Особое внимание уделено вопросам взаимосвязи между эндометриозом и осложнениями беременности, патофизиологическим механизмам неблагоприятного влияния эндометриоза на течение беременности и акушерский результат.

Ключевые слова: эндометриоз, патогенез, бесплодие, течение беременности, акушерский результат.

Abstract

Endometriosis, as an estrogen-dependent, benign, inflammatory process, is observed in approximately 6–10% of women. Difficulties with conception have from 30 to 40% of patients with endometriosis.

To date, the connection between endometriosis and subfertility has been proven, the mechanisms of a negative effect on reproductive function have been revealed. However, the issues of the course of pregnancy in women with endometriosis and the effect of endometriosis on obstetric outcome are still not fully resolved and insufficiently studied.

This article highlights the main issues of the pathogenesis and pathophysiology of the negative impact of endometriosis on reproductive function. The main mechanisms of subfertility in endometriosis are presented. Particular attention is paid to the relationship between endometriosis and complications of pregnancy, the pathophysiological mechanisms of the adverse effect of endometriosis on the course of pregnancy and obstetric outcome.

Keywords: endometriosis, pathogenesis, infertility, pregnancy, obstetric outcome.

Эндометриоз как эстрогензависимый доброкачественный воспалительный процесс наблюдается приблизительно у 6–10% женщин.

Эндометриоз поражает женщин на пременопаузальной, репродуктивной и постменопаузальной гормональных стадиях. Симптомы эндометриоза могут варьироваться от минимальных до тяжелых, включая дисменорею, диспареунию, хроническую боль и бесплодие. Трудности с зачатием имеют от 30 до 40% пациенток с эндометриозом [19, 30, 33, 36].

На сегодня доказана связь между эндометриозом и субфертильностью, раскрываются механизмы негативного влияния на репродуктивную функцию [12, 35, 37, 39]. Однако все еще не до конца решенными и недостаточно изученными остаются вопросы течения беременности у женщин с эндометриозом и влияния эндометриоза на акушерский результат.

Известно, что эндометриоидные поражения в тазу можно разделить на поверхностные перитонеальные, яичниковые и глубоко инфильтрирующие [40].

Как правило, наиболее частыми анатомическими зонами поражения при эндометриозе являются яичники, пузырно-маточное и прямокишечно-маточное пространства, задний листок широкой связки, маточно-крестцовые связки, матка, маточные трубы, сигмовидная кишка и аппендикс, а также круглые связки. К другим зонам, которые поражаются реже, относятся влагалище, шейка матки, ректовагинальная перегородка, слепая кишка, подвздошная кишка, паховые каналы, рубцы промежности, мочевого пузыря, мочеточники и пупок [17, 23]. Иногда эндометриоз возникает на передней брюшной стенке, обычно в непосредственной близости от хирургического разреза [29].

Также сообщается об эндометриозе грудных желез, поджелудочной железы, печени, желчного пузыря, почек, уретры, позвонков, костей, периферических нервов, селезенки, диафрагмы, центральной нервной системы и легких [7]. У большинства женщин есть несколько анатомических зон вовлечения.

Проспективное исследование, которое включало 1101 пациентку с лапароскопически подтвержденным эндометриозом, показало, что наиболее частыми зонами поражения эндометриоза были яичники (67%), крестцово-маточные связки (46%), яичниковая ямка (32%), прямокишечно-маточное пространство (30%) и мочевого пузыря (21%) [4]. У 14% пациентов был диагностирован глубоко инфильтрирующий эндометриоз. Следует отметить, что в настоящее время глубоко инфильтрирующий эндометриоз определяется как плотное эндометриоидное образование, расположенное на глубине более 5 мм от брюшины. Обычно обнаруживается в ретроагинальной перегородке, прямой кишке, ректосигмовидном отделе кишечника, мочевом пузыре, мочеточнике и других фиброзно-мышечных структурах таза, таких как маточные связки и влагалище [8].

Подобно эутопической ткани эндометрия, очаги эндометриоза содержат железы и строму эндометрия. Однако, в отличие от эутопического эндометрия, эндометриоидные гетеротопии часто содержат фиброзную ткань, кровь и кисты. Разрушение эритроцитов воспалительными клетками приводит к образованию пигментированных гистиоцитов и макрофагов, нагруженных гемосидерином; чем старше поражение, тем больше вероятность, что оно пигментировано.

Факторы, связанные с повышенным риском эндометриоза, включают отсутствие родов [37], длительное воздействие эндогенного эстрогена (например, раннее менархе [31], поздняя менопауза), укороченные менструальные циклы [6], меноррагии [6], нарушение менструального оттока (например, при аномалиях развития внутренних половых органов [11]), воздействие диэтилstilбестрола антенатально [26], высокий рост (более 173 см) [15], низкий индекс массы тела [15], физическое насилие в детстве или подростковом возрасте [14], а также высокое потребление трансненасыщенных жиров [27]. Раса также может быть фактором риска, поскольку распространенность эндометриоза, как сообщается, выше у женщин европеоидной и азиатской расы [27]. Патогенез эндометриоза окончательно не установлен, многофакторный. В основе возникновения данной патологии лежит гетеротопия подобной эндометрию ткани, иммунологические нарушения, несбалансированная клеточная пролиферация и апоптоз, aberrантная эндокринная регуляция и генетические факторы.

На сегодня доказана связь между эндометриозом и субфертильностью, подробно изучены причины бесплодия при эндометриозе [12, 35, 37, 39].

Известно, что одним из механизмов субфертильности при эндометриозе является спаечный процесс, который сопровождается

Патофизиология и патогенез эндометриоза

Pathophysiology and pathogenesis of endometriosis

Примечания: ROS (reactive oxygen species) – активные формы кислорода; TGF- β (transforming growth factor- β) – трансформирующий фактор роста β ; VEGF (vascular endothelial growth factor) – фактор роста эндотелия сосудов; NGF (nerve growth factor) – фактор роста нервов.

нарушением анатомического соотношения между яичниками и маточными трубами, трубной окклюзией. Также доказано, что при эндометриозе такие патофизиологические процессы, как повышенный оксидативный стресс, воспаление, сопровождаются нарушением синтеза цитокинов, факторов роста, активных форм кислорода. В результате изменяется состав перитонеальной жидкости, нарушается фолликулогенез, оплодотворение, имплантация и эмбриогенез. Нарушение состава перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом является одним из факторов негативного влияния на реснитчатый эпителий маточных труб, что в сочетании с трубными спайками и гидросальпинксом является одним из механизмов трубного бесплодия. Кроме того, снижение чувствительности эндометрия к прогестерону при эндометриозе приводит к нарушению имплантации.

Также установлено, что эндометриоз ассоциируется с повышенным риском осложнений беременности и неблагоприятным акушерским исходом. Результаты исследований показывают, что женщины с эндометриозом имеют повышенный риск самопроизвольных выкидышей, внематочной беременности, рвоты беременных, преждевременных родов, кесарева сечения, патологического прикрепления плаценты [42]. Однако механизмы негативного влияния эндометриоза на течение беременности и акушерский результат остаются все еще не до конца решенными и недостаточно изученными.

Во время беременности эндометриоидные очаги часто исчезают или уменьшаются, что объясняется децидуализацией поражений в ответ на измененную гормональную среду [10, 21]. Однако децидуализация поражений не делает их биологически неактивными [22, 24]. Эндометриоз ассоциируется с повышенным риском осложнений беременности.

Учитывая современные данные о патогенезе эндометриоза (см. рисунок), следует рассмотреть следующие механизмы неблагоприятного воздействия эндометриоза на течение беременности и акушерский результат:

1. Эндометриоз как прогестеронрезистентное заболевание характеризуется [10, 22, 32, 34]:
 - пониженным или неадекватным ответом на прогестерон как в эутопических, так и в эктопических эндометриальных клетках;
 - повышенной клеточной пролиферацией;
 - увеличением эстрогеновых рецепторов;
 - снижением чувствительности к прогестерону, повышенным влиянием эстрогенов, воспалением.
2. Эндометриоз как воспалительное состояние сопровождается [1, 13, 32, 34]:
 - измененной чувствительностью рецепторов эндометрия;
 - повышенной локальной и системной экспрессией цитокинов [3, 16, 18, 28];
 - фиброзом.
3. Эндометриоз является причиной дефекта децидуализации [13, 22].
4. Инвазия эндометриоидных очагов в ткань миометрия сопровождается нарушением сократительной активности матки, что является одной из причин невынашивания беременности.

5. Эндометриоз сопровождается дисфункцией яичников, недостаточностью функции желтого тела, снижением фолликулярного аппарата яичников за счет инвазии эндометриоидных клеток. Еще одной причиной дисфункции яичников является повреждение овариальной паренхимы при хирургической эксцизии эндометриомы.

Среди негативных механизмов влияния эндометриоза на беременность и акушерский результат следует рассмотреть также анатомическую дисторсию в результате тазовых спаек и эндометриомы [2, 3, 9, 25]. Важным фактором является и нарушение функции вегетативной нервной системы, которое часто случается у женщин с эндометриозом и хроническими тазовыми болями [41].

Таким образом, проведенный анализ свидетельствует о высокой распространенности эндометриоза, гетерогенности этиологических факторов и значительных негативных последствиях для репродуктивной функции и беременности. Именно поэтому, мы полагаем, дальнейшее исследование патофизиологических механизмов неблагоприятного влияния эндометриоза на течение беременности и акушерский результат является необходимым для разработки надежных способов профилактики и лечения данной патологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Agic A., et al. Is endometriosis associated with systemic subclinical inflammation? *Gynecol Obstet Invest.* 2006; 62 (3):139–47.
2. Agostinis Ch., Balducci A., Mangogna A., et al. Immunological Basis of the Endometriosis: The Complement System as a Potential Therapeutic Target *Front Immunol.* 2020; 11: 599117.
3. Ahn S.H., Monsanto S.P., Miller C. et al. Pathophysiology and Immune Dysfunction in Endometriosis. *BioMed Res Int.* 2015:795976.
4. Audebert A., Petousis S., Margioulas-Siarkou C., et al. Anatomic distribution of endometriosis: A reappraisal based on series of 1101 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018; 230:36.
5. Baranao I.R. Endometriosis. Why is not removed by immune system? *Ginecol Obstet Mex.* 2014 Nov; 82(11):755–63.
6. Ballard K.D., Seaman H.E., de Vries C.S., Wright J.T. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study – Part 1. *BJOG* 2008; 115:1382.
7. Canlorbe G., Laas E., Cortez A., Daraï E. Spontaneous hymeneal endometriosis: a rare cause of dyspareunia. *BMJ Case Rep* 2014; 2014.
8. De Cicco C., Corona R., Schonman R., et al. Bowel resection for deep endometriosis: a systematic review. *BJOG* 2011; 118:285.
9. Forte A., Cipollaro M., Galderisi U. Genetic, epigenetic and stem cell alterations in endometriosis: new insights and potential therapeutic perspectives. *Clin Sci (Lond).* 2014 Jan; 126(2):123–38.
10. Fox C., et al. Local and systemic factors and implantation: what is the evidence? *Fertil Steril.* 2016;105:873–84.
11. Giudice L.C. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med* 2010; 362:2389.
12. Giuliani E., Parkin K.L., Lessey B.A. et al. Characterization of uterine NK cells in women with infertility or recurrent pregnancy loss and associated endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2014; 72(3):262–9.
13. Grandi G., et al. Inflammation influences steroid hormone receptors targeted by progestins in endometrial stromal cells from women with endometriosis. *J Reprod Immunol.* 2016;117:30–8.
14. Harris H.R., Wieser F., Vitonis A.F., et al. Early life abuse and risk of endometriosis. *Hum Reprod* 2018; 33:1657.
15. Hediger M.L., Hartnett H.J., Louis G.M. Association of endometriosis with body size and figure. *Fertil Steril* 2005; 84:1366.
16. Izumi G., Koga K., Takamura M., et al. Involvement of immune cells in the pathogenesis of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018; 44(2):191–8.
17. Jaime T.J., Jaime T.J., Ormiga P., et al. Umbilical endometriosis: report of a case and its dermoscopic features. *An Bras Dermatol* 2013; 88:121.
18. Jerman L.F., Hey-Cunningham A.J. The role of the lymphatic system in endometriosis: a comprehensive review of the literature. *Biol Reprod.* 2015; 92(3):64.
19. Koninckx P.R., Ussia A., Adamyan L., Wattiez A. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. *Fertil Steril.* 2019; 111(2):327–40.
20. Lagana A.S., Garzon S., Gotte M., et al. The Pathogenesis of Endometriosis: Molecular and Cell Biology Insights. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(22):5615.
21. Leeners B., Farquhar Cynthia M. Benefits of pregnancy on endometriosis: can we dispel the myths? *Fertility and sterility.* 2019 Aug; 112(2): 226–227.

22. Lessey B.A. et al. Endometrial receptivity in the eutopic endometrium et women with endometriosis. *Fertil. Steril.* 2017 Jul;108(1):19–27.
23. Lee H.J., Park Y.M., Jee B.C., et al. Various anatomic locations of surgically proven endometriosis: A single-center experience. *Obstet Gynecol Sci* 2015; 58:53.
24. Li F., Alderman M.H., Tal A., et al. Hematogenous Dissemination of Mesenchymal Stem Cells from Endometriosis. *Stem Cells.* 2018; 36(6):881–90.
25. Miller J.E., Ahn Soo Hyun, Monsanto Stephany P., et al. Implications of immune dysfunction on endometriosis associated infertility. *Oncotarget.* 2017 Jan 24;8(4):7138–7147.
26. Missmer S.A., Hankinson S.E., Spiegelman D., et al. In utero exposures and the incidence of endometriosis. *Fertil Steril* 2004; 82:1501.
27. Missmer S.A., Chavarro J.E., Malspeis S., et al. A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. *Hum Reprod* 2010;25:1528.
28. Monsanto S.P., et al. Surgical removal of endometriosis lesions alters local and systemic proinflammatory cytokines in endometriosis patients. *Fertil. Steril.* 2016 Apr.; 105 (4): 968–977.
29. Morales Martinez C., Tejuca Somoano S., Abdominal wall endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217:701.
30. NICE guideline. Endometriosis: diagnosis and management. NICE guideline [NG73]. Published date: 06 September 2017.
31. Nnoaham K.E., Webster P., Kumbang J., et al. Is early age at menarche a risk factor for endometriosis? A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Fertil Steril* 2012; 98:702.
32. Petraglia F. Endometriosis. From pathogenesis to clinical practice. 2021, 11 May.
33. Prescott J., Farland L.V., Tobias D.K., et al. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Hum Reprod.* 2016 Jul; 31(7): 1475–1482.
34. Redwine D. The origine of endometriosis. 2021, 11 May.
35. Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *F1000Res.* 2019; 8(F1000 Faculty Rev):529.
36. Shafir A.L., Farland L.V., Shah D.K., et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018; 51:1.
37. Sinaii N., Plumb K., Cotton L., et al. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. *Fertil Steril* 2008; 89:538.
38. Symons L.K., Miller J.E., Kay V.R., et al. The Immunopathophysiology of Endometriosis. *Trends Mol Med.* 2018; 24(9):748–62.
39. Wang Y., Nicholes K., Shih I.M. The Origin and Pathogenesis of Endometriosis. *Annu Rev Pathol.* 2020; 15:71–95.
40. Vercellini P., Viganò P., Somigliana E., Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10:261.
41. Yajing Wei, Yanchun Liang, Haishan Lin, Yujing Dai, Shuzhong Yao. Autonomic nervous system and inflammation interaction in endometriosis-associated pain. *J Neuroinflammation.* 2020; 17: 80.
42. Zhabitska L.A., Zhabitska L.A. Endometriosis: The Impact On The Course Of Pregnancy And Obstetric Outcome. *Endometriosis* 2021, 11 May.

Подана/Submitted: 10.11.2021
Принята/Accepted: 06.12.2021
Контакты/Contacts: rz@recipe.by