

Современные аспекты этиологии и патогенеза эндометриоидных образований яичников

З. А. Сулейманова, Умаханова М. М.

Сб. научных трудов к 60 летию ГКБ №13

"Актуальные вопросы практической медицины".

М.:РГМУ.-2000.-С.283-293

Термин "эндометриоз" впервые был предложен в 1892 г. Blair Bell. Эндометриоз - это патологический процесс, при котором за пределами полости матки происходит доброкачественное разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию. Эндометриоз чаще всего встречается у женщин репродуктивного возраста (25 - 40 лет). Средний возраст больных эндометриоидными кистами около 30 лет, внутренним эндометриозом - 40 лет. Больные эндометриозом имеют неблагоприятный преморбидный фон. Эндометриоз нередко (в 34% случаев) сочетается с миомой матки и гиперпластическими процессами эндометрия [1, 2, 3].

Эндометриоз считается эстрогензависимым заболеванием, хотя имеет место утверждение об относительной автономности или гормоннезависимости эндометриоидных гетеротопий. Эндометриоидную ткань нельзя рассматривать как эктопически расположенный эндометрий, так как они существенно различаются по содержанию рецепторов к гормонам, ответу на гормональное воздействие и по визуальным проявлениям [21]. Данные о частоте эндометриоза колеблются в широких пределах от 7 до 59% [1, 2] и эти различия обусловлены отсутствием четких эпидемиологических исследований.

Эндометриоз имеет ряд признаков, отличающих его от других болезней: цикличность, сходная с регулярностью оварио-менструального цикла; отсутствие в очаге эндометриоза соединительнотканной капсулы; склонность к инфильтрирующему росту, связанному с ферментативной активностью эндометриоидных очагов. Особенностью эндометриоза является его способность к метастазированию, т. е. переносу клеток эндометриоза путем имплантации по лимфатическим и кровеносным сосудам в другие органы и ткани, находящиеся на значительном расстоянии от первичного очага [5].

Известно, что эндометриоз занимает третье место среди заболеваний женской половой системы после воспалительных процессов придатков матки и миом матки и поражает около 3% популяции. Относительная частота и тяжелые клинические проявления эндометриоза многих локализаций привлекают внимание к вопросам этиологии и патогенеза данного заболевания. Существует ряд теорий происхождения и развития эндометриоза. А. И. Давыдов выделяет пять основных групп теорий патогенеза:

- транспортная (имплантационная, трансплантационная, лимфогенная, ятрогенная диссеминация);
- целомическая метаплазия;
- эмбриологические клеточные гамартии;
- гормональная;
- ряд иммунологических концепций.

Л.В. Адамян и Е.Н. Андреева (1997) выделяют также теорию генетического происхождения эндометриоза.

Транспортная теория

Согласно этой теории одним из важнейших этапов в развитии эндометриоза является "ретроградная менструация" [22]. Существование этого явления подтверждено как экспериментально, так и при клинических исследованиях. D.A. Metzger, A.F. Haney [20] полагают, что основой имплантационной концепции эндометриоза являются данные о возможности поступления жизнеспособных клеток эндометрия через маточные трубы в полость малого таза, способности клеточных элементов эндометрия, отторгнувшегося во время менструации, имплантироваться на брюшине, а также анатомические особенности распределения эндометриоза в малом тазу. Рефлюкс эндометриальных клеток в полость малого таза во время менструации представляет собой физиологическое состояние у женщин с проходимыми маточными трубами [18, 19]. Персистенция же этого "трансплантата", его имплантация и дальнейшее развитие может осуществляться только при дополнительных условиях, когда: 1) регургитированные эндометриальные ткани обладают повышенной способностью к адгезии и имплантации; 2) "защитные факторы" брюшины оказываются недостаточными, что создает неблагоприятные условия для развития имплантата [1, 3]. Вероятность этого процесса подтверждается рядом факторов: распределением тазового эндометриоза прежде всего на поверхности яичников и маточных труб; высокой частотой ретроградного распространения менструального эндометрия через маточные трубы; жизнеспособностью десквамированного менструального эндометрия и его способностью к росту в тканевой культуре; частым развитием эндометриоза при врожденной атрезии шейки матки и влагалища; развитием эндометриоза после перевязки маточных труб в верхнем отделе проксимального сегмента трубы [14]. Однако, как считает D.B. Redwin (1999), не удалось подтвердить, что у больных старших возрастных групп болезнь имеет большую степень распространения, чем у более молодых пациенток. Тазовый эндометриоз встречается в областях, не объясняемых теорией J.A. Sampson, из-за чего эта теория, по его мнению, проигрывает современным концепциям. В литературе также имеются данные о случаях эндометриоза у пациенток с врожденными аномалиями развития половых органов, когда возможность "ретроградных менструаций" отсутствовала у женщин с гипоплазией матки и постоянной аменореей [14].

Целомическая метаплазия

Под влиянием гормональных нарушений, воспалений, механической травмы или других воздействий мезотелий брюшины и плевры, эндотелий лимфатических сосудов, эпителий канальцев почек и ряд других тканей могут превращаться в эндометриоидную ткань [2]. В 1986 г. Н. Minh с соавт. выдвинули предположение о едином гистогенезе наружного и внутреннего эндометриоза: очаги эндометриоза происходят из клеток целомического эпителия, персистирующего в переходной зоне между миометрием и эндометрием. Эта теория позволяет объяснить морфологическое сходство эндометриоидных очагов и эндометрия, хотя их биологическое происхождение различно [12]. A. Haney (1991) опровергает это предположение, указывая на то, что аденомиоз происходит из базального, а не функционального слоя эндометрия, что также подтверждают сведения о разном количестве гормонов к рецепторам в эндометриоидных гетеротопиях различных локализаций.

Дизонтогенетическая теория

Считается, что эндометриоидная ткань может развиваться из аномально расположенных эмбриональных зачатков, в частности, Мюллерова канала. Часто эндометриоидные поражения сочетаются с врожденными аномалиями полового аппарата (двурогая матка, добавочный рог матки и др.), мочевыделительной системы, желудочно-кишечного тракта и др., при этом особенно важное значение имеют аномалии развития, вызывающие затруднение нормального оттока менструальной крови из матки во влагалище [1, 2].

Предложена оригинальная концепция этиопатогенеза: "комбинация" имплантационной и метапластической теории: эндометриоз представляет собой метапластическую реакцию эпителия в ответ на раздражающее действие трансплантированной эндометриоидной ткани [23].

Гормональная теория

Развитие эндометриоза в связи с нарушением гормональной регуляции в системе гипоталамус - гипофиз - яичники - органы-мишени. Самые ранние случаи эндометриоза обнаруживаются только в 10 - 11-летнем возрасте, когда гормональная система уже обеспечивает начало менструаций. О значении нарушений гормональной регуляции косвенно свидетельствуют отмеченное рядом исследователей более частое развитие эндометриоза у женщин с коротким менструальным циклом, продолжительными менструациями, редкими беременностями, когда при относительно большем общем количестве дней менструаций возникает и большая возможность и интенсивность ретроградных забросов эндометрия через фаллопиевы трубы.

Иммунологические концепции

У больных с эндометриоидными поражениями наблюдаются существенные изменения как местных факторов иммунитета, так и иммунологических компонентов в циркулирующей крови [1, 2, 23]. Вероятно, эндометриоз является следствием недостаточной функции макрофагов или сниженной активности естественных клеток-киллеров. Л.В. Адамян (1998) приводит сведения о том, что у женщин с эндометриозом перитонеальная жидкость содержит большое количество макрофагов, а также активированные макрофаги, выделяющие факторы роста и цитокин. Последние также были изучены как механизмы, контролирующие имплантацию и последующий рост [2].

Генетическая обусловленность

В последнее десятилетие появились многочисленные данные, свидетельствующие о высокой степени отягощенности опухолевыми и эндокринными заболеваниями при эндометриозе. Предположение о возможности генетической обусловленности развития эндометриоидных поражений высказано на основе отдельных генеалогических исследований, изучения распространения эндометриоза среди монозиготных близнецов, выявления клеток с высокой экспрессией HLA DR, интегринов, гамма-интерферона и интерлейкина-6. Наследование при семейном эндометриозе имеет полигенно/мультифакториальный характер [2, 3].

Из различных локализаций эндометриоза наиболее часто обнаруживаются поражения яичников [4, 16, 23]. Различают поверхностную форму эндометриоза яичников и глубокие формы (узловую и кистозную), называемые эндометриомами.

Р.Е. Hughesdon в 1957 г. продемонстрировал на исследованиях серийных гистосрезов яичника, содержащих эндометриоидные образования, что 90% типичных эндометриом формируется путем инвагинации коркового слоя яичников. По его мнению, так называемое место перфорации, которое описал Sampson, представляет собой стигму инвагинации. В настоящее время патогенез типичной овариальной эндометриомы определяется как процесс, берущий начало от поверхностного имплантата, который контактирует с поверхностью яичника и покрывается спайками, а не является причиной инвазии эндометриоза [4 - 6, 16]. Ряд исследователей [15 - 17] считают, что псевдокисты образуются путем скопления остатков менструальной крови из кровотокающихся маленьких очагов, что приводит к прогрессирующей инвагинации коркового слоя яичника. Внедрение коркового слоя яичника во внутрь в месте овуляции может способствовать процессу инвагинации и это объясняет, почему яичник предрасполагает к образованию эндометриом. Однако J. Donnez [18, 19] утверждает, что эндометриомы образуются в результате метаплазии инвагинированного мезотелия, покрывающего яичник. F. Nezhat с соавт. (1992) обнаружили, что крупные

эндометриомы развиваются часто в ассоциации с функциональными лютеиновыми или фолликулиновыми кистами. Предполагается, что крупные эндометриомы представляют вторичное поражение функциональных кист. В ходе исследований выяснилось, что поверхностные эндометриоидные имплантаты яичников изменяются во время менструального цикла подобно внутриматочному эндометрию, а глубокие (узловые и кистозные) варианты - гормоннезависимы. При гистоисследовании глубоких очагов выявляются: слизистый эпителий, цилиндрический эпителий с/без стромы, корковый слой яичника с или без овоцитов, примордиальные фолликулы, фиброреактивные ткани с макрофагами, нагруженными гемосидерином. Бывает ядерная атипия эпителия, но ее значение не всегда ясно, ибо она может быть признаком реакции на хроническое раздражение [3]. Установлено, однако, что эндометриоидные кисты могут дать также истинную малигнизацию, среди карциноматозных кист до 9,3% оказываются эндометриомы [4].

M.S. Stripling с соавт. (1988) рекомендует различать розовые, прозрачные, красные, белые и черные очаги эндометриоза; считается, что цвет определяет степень зрелости. J. Donnez с соавт. (1992) различают красные очаги (наиболее активные - разрастание желез; красные, как пламя, сосудистые очаги), типичные (темные или синюшные) и белые (белые помутнения, желто-коричневые пятна и округлые дефекты брюшины). J. Donnez [18, 19] связывает активность железистого эпителия эндометриоидных гетеротопий с их митотической активностью. M. Nisolle с соавт. (1988) считают активными эндометриоидные очаги, железистый эпителий которых отдаленно соответствует эндометрию стадии пролиферации или полностью индифферентен к гормональному влиянию. А.И. Карселадзе (1990) отмечает выраженную вариабельность в соотношении стромы и эпителиальных клеток в эндометриоидных очагах.

D.A. Metzger, C.A. Szpan, A.F. Haney (1993), основываясь на количестве стромы, степени фиброизирования, состоянии железистого эпителия и наличии кровоизлияния, выделили 4 типа эндометриоидных гетеротопий:

- изолированные железы с вариабельным количеством стромы;
- группы желез с вариабельным количеством стромы;
- гетеротопии как кистозно-измененные железы;
- эндометриоидные кисты.

Авторы отмечают возможность влияния количества стромы на характер морфофункциональных изменений и гормональную активность эндометриоидных очагов.

K.W. Schweppe с соавт. (1984) провели исследование ультраструктурных особенностей эндометриоидных очагов и выдвинули предположение об автономности или относительной гормональной независимости эндометриоидных гетеротопий, что подтверждается и отсутствием в эпителиальных клеточных структурах очагов поражения ядерной канальцевой системы.

А.И. Давыдов выделяет "классический", клинически выраженный эндометриоз ("малые" формы эндометриоза и эндометриоидные кисты яичников диаметром до 30мм относятся к "истинному", первичному эндометриозу) и "бессимптомный" (эндометриоидные кисты диаметром свыше 40 - 50 мм, которым предшествовали ретенционные образования яичника) [7]. Автор считает необходимым сопоставление структурных особенностей эпителиальных и стромальных компонентов, а также особенностей васкуляризации. При "классическом" эндометриозе преобладают кисты с функционально активным эпителием, цитогенной подэпителиальной стромой, богатой васкуляризацией, "свежими" кровоизлияниями, а также признаками хронического периофорита. При так называемом "бессимптомном" варианте преобладают кистозные образования с дистрофически измененным эпителием, разрастанием соединительной ткани, недостаточной васкуляризацией, "старыми" кровоизлияниями.

Функциональная гетерогенность составных компонентов стенки эндометриоидной кисты обусловлена состоянием эпителиально-мезенхимальных взаимоотношений, а также характером васкуляризации подэпителиальной ткани.

Актуальным на сегодняшний день является вопрос о терминологии эндометриоидных образований яичников. За рубежом почти всеми авторами применяется термин "эндометриома", он определяется взглядом на патогенез этого заболевания - инвагинация эпителия с последующей метаплазией [18, 19]. В отечественной литературе больше приверженцев термина "эндометриоидная киста" [2, 10, 11].

Учитывая инвазивную способность цитогенной стромы, предполагалось причисление эндометриоидных гетеротопий к опухолям (эндометриома). Однако В.П. Сметник и Л.Г. Тумилович (1995) посчитали данную концепцию несостоятельной, опираясь в своих утверждениях на классификацию ВОЗ (1977), где эндометриоз яичников относится к опухолевидным образованиям. В ходе гистоисследований железистых структур очагов эндометриоза Б.И. Глуховец выявил метапластические изменения, сходные с таковыми в эутопических железистых криптах эндометрия [14]. Эти изменения чаще всего включают в себя трубную (реснитчатую) и светлоклеточную метаплазию с наличием характерных выскальзывающих клеток; реже может быть сквамозная и муцинозная метаплазия. В очагах эндометриоза может развиваться метаплазия стромальных клеток, которая идет главным образом в направлении формирования гладкомышечной ткани [8]. В ответ на длительные эндогенные или экзогенные стимулы повышенных доз эстрогенов в зонах эндометриоза могут возникать гиперпластические доброкачественные или атипические изменения, сходные с соответствующими процессами в эутопическом эндометрии, которые относят к разряду предопухолевых процессов. Некоторые авторы рассматривают объемные формы эндометриоза яичников как доброкачественные опухоли. Термин "эндометриома", которым обозначают доброкачественную опухоль, применяется только в отношении большого по размеру эндометриоидного поражения, хотя по мнению отечественных авторов гистологически и по происхождению такое образование, независимо от размеров, следует рассматривать как эндометриоз, а не опухоль [10, 11].

В 1921 г. J.A. Sampson ввел понятие "шоколадная киста", обозначая им яичниковое образование, выстланное плоским эндометриальным эпителием, которое в настоящее время используется одними авторами для описания эндометриомы, другими - для описания кист различного происхождения с наличием кровоизлияния в полость последних [9].

Некоторые авторы склонны считать, что термины эндометриома и эндометриоидная киста - синонимы [9, 23].

Известно, что начальные признаки развития предопухолевых и опухолевых процессов у человека разворачиваются в функционирующем ядре клетки, точнее в интерфазном хроматине клетки [13]. И.Г. Кафаровым были проведены исследования, в ходе которых выяснилось, что визуальная характеристика интегральной оптической плотности и значение морфоденситометрических показателей гетерохроматина свидетельствуют о выраженном накоплении неактивного хроматина в виде крупных гранул, занимающих значительные доли (70 - 75%) и площадь. Полученные данные свидетельствуют о значительном преобладании гетерохроматических участков над эухроматическими, что, по мнению многих исследователей, указывает на инактивацию хроматина, т. е. отсутствие пролиферативной активности исследуемых клеток. Автору не удалось выявить каких-либо характерных признаков опухолевого процесса в эндометриоидных образованиях яичников. Однако приводимые в литературе сведения о частоте развития рака из эндометриоидных гетеротопий яичника противоречивы. Таким образом, вопрос о том, к какой группе относить эндометриоидные кисты яичников - опухолевым или опухолевидным образованиям, - остается открытым. Для решения данной проблемы необходимо использовать более

современные комплексные методы исследования, такие как цитоморфологические, цитогенетические, морфоденситометрические, определение онкомаркеров и т. д.

На сегодняшний день для определения эндометриоза яичников используется обозначение - эндометриоидное образование.

Литература

1. Адамян Л.В. Клиника, диагностика и лечение генитального эндометриоза. // Акушерство и гинекология. - 1992. - № 3 - 7. - С. 54 - 59.
2. Адамян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы. - М.: Медицина. - 1998. - 317 с.
3. Андреева Е.Н. Распространенные формы генитального эндометриоза. Медико-генетические аспекты, диагностика, клиника, лечение и мониторинг больных.: Автореф. дис. канд. мед. наук. - М. - 1997. - 50 с.
4. Баскаков В.П. Клиника и лечение эндометриоза. - Л. - 1990. - 240 с.
5. Вишневская Е.Е. Справочник по онкогинекологии. - Минск. - 1994. - 432 с.
6. Волков Н.И. Бесплодие при наружном генитальном эндометриозе (клиника, диагностика, лечение, патогенез): Дис. докт. мед. наук. - М. - 1996. - 260 с.
7. Давыдов А.И. Патогенез, диагностика и лечение различных форм генитального эндометриоза.: Дис. докт. мед. наук. - М. - 1995. - 324 с.
8. Железнов Б.И., Стрижаков А.Н. Генитальный эндометриоз. - М.: Медицина. - 1985. - 245 с.
9. Кафаров И.Г. Эндометриоидная киста.: Автореф. дис. канд. мед. наук. - М. - 1998. - 22 с.
10. Кондриков Н.И., Адамян Л.В., Беляева Л.А. и др. Морфологические и ультраструктурные особенности эндометриоидных кист яичников. // Матер. межд. конгресса. - М. - 1996. - С. 162 - 166.
11. Пилюгина И.В., Кондриков Н.И. Особенности морфологического строения эндометриоидных кист яичника. - В кн.: Новые технологии в акушерстве и гинекологии. - М.: ИРЦ "Газпром". - 1997. - С. 65 - 70.
12. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. Руководство для врачей. - СПб.: СОТИС. - 1995. - 224 с.
13. Умаханова М.М. Патогенетическое обоснование диагностики и прогнозирования пролиферативных процессов эндометрия у больных в период пери- и постменопаузы.: Дис. докт. мед. наук. - М. - 1997. - 320 с.
14. Хмельницкий О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. - СПб.: СОТИС. - 1994. - 480 с.
15. Badawy S.Z., Kasello D.J., Powers C. et al. Supernumerary ovary with an endometrioma and osseous metaplasia - a case report. // Am. J. Obstet. Gynecol. -1995. - Vol. 173. - P. 16 - 23.
16. Brosens I. Ovarian endometriosis. // Матер. межд. конгресса. - М. - 1996. - С. 69 – 75.
17. Bruhaut M.A., Canis, Mage G. et al. Second-look laparoscopy after laparoscopic cystectomy of large ovarian endometriomas. // Fertil. Steril. - 1992. - Vol. 58. - P. 617 - 619.
18. Donnez J., Nisolle M. Laparoscopic menegment of large ovarian endometrial cysts. // J. Gynecol. Surg. - 1991. - Vol. 7. - P. 163 - 167.
19. Donnez J., Nisolle M., Casanas-Roux F. et al. Endometriosis rational for surgeri. The current status of endometriosis. - 1993. - P. 385 - 395.
20. Metzger D.A., Szpak C.A., Haney A.F. Histologic features associaeted with hormonal responsiveness of ectopic endometrium. // Fertil. Steril. - 1993. - Vol. 5. - P. 80 - 88.
21. Redwin D.B. Laparoscopic approach to the diagnosis of endometriosis. // Матер. межд. конгресса. - М. - 1996. - С. 128 - 136.
22. Sampson J.A. Perforating hemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary. // Arch. Surg. - 1991. - P. 245 - 323.
23. Shaw R.W. Atlas of endometriosis. The Parthenon Publishing Group. - 1993. - P. 31 - 32.