

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ ПРИ АДЕНОМИОЗЕ. ПОИСК НОВЫХ ЗВЕНЬЕВ ПАТОГЕНЕЗА И ВОЗМОЖНОСТИ НЕГОРМОНАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ



Л.В. КАЛУГИНА

д. мед. н., ведущий научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев
ORCID: 0000-0003-2263-6627

К.С. ПАВЛОВА

врач акушер-гинеколог, аспирант отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев
ORCID: 0000-0003-2961-456X

Контакты:

Павлова Екатерина Сергеевна
ГУ «ИПАГ им. акад. Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», отделение эндокринной гинекологии
04050, Киев, П. Майбороды, 8
тел.: +38 (044) 483 80 87

ВВЕДЕНИЕ

Аденомиоз как одна из острейших проблем современной гинекологической практики характеризуется полиморфностью клинических проявлений и по частоте занимает третье место после воспалительных заболеваний и миомы матки. Как заболевание, характеризующееся длительным и прогрессирующим течением, аденомиоз может приводить к репродуктивным нарушениям и является основной причиной синдрома хронической тазовой боли (ХТБ), диспареунии, бесплодия, дисменореи и аномальных маточных кровотечений [1].

ХТБ остается наиболее распространенным болевым синдромом, будучи причиной от 20 до 40 % всех визитов к гинекологу и около 3,8 % всех первичных обращений за медицинской помощью. ХТБ, ассоциированная с эндометриозом, встречается у 26–80 % пациенток гинекологических стационаров [2, 3], а удельный вес аденомиоза в структуре генитального эндометриоза достигает 53–80 % и, безусловно, отрицательно влияет на физическое, психическое и социальное состояние женщины.

К основным причинам ХТБ при гинекологической патологии относятся, в первую очередь, нарушения регионарной и внутриорганной гемодинамики, нарушения тканевого дыхания с избыточным образованием продуктов метаболизма, воспалительные, дистрофические и функциональные изменения в периферической иннервации внутренних половых органов и вегетативных симпатических ганглиях [4].

СОВРЕМЕННЫЕ ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ АДЕНОМИОЗЕ

Среди большого числа описанных в современных литературных источниках патогенетических звеньев болевого синдрома при аденомиозе необходимо упомянуть следующие: увеличение плотности нервных окончаний в участке эндометриоидных гетеротопий с гипериннервацией эутопического эндометрия, нарушение структуры нервов и их сенситизации наряду с дисбалансом сенсорной и симпатической иннервации и соответствующих нейротрансмиттеров [5–8], локальное воспаление и повышение концентрации медиаторов боли в перитонеальной жидкости. Существуют данные, свидетельствующие, что инвазивный рост эктопического эндометрия при аденомиозе осуществляется при активном участии протеолитических ферментов и компонентов

каликреин-кининовой системы. Развитие болевого синдрома при данной патологии также связано с интенсивностью воспалительного процесса и глубиной эндометриоидных гетеротопий [9].

В последнее время появились работы, в которых указывается особая роль нарушений ангиогенеза в патогенезе синдрома ХТБ при аденомиозе. Основным триггером ангио- и васкулогенеза при аденомиозе является гипоксия. Наличие сосудистого спазма, обусловленного различными факторами (преобладание провоспалительных цитокинов, симпатического тонуса), зарегистрировано в большинстве исследований, посвященных изучению патогенеза аденомиоза [10]. Тот факт, что некоторые нервные волокна не связаны с кровеносными сосудами, дает основание предполагать, что их разрастание обусловлено дополнительными факторами, например медиаторами воспаления, а именно провоспалительными цитокинами — интерлейкинами 6 и 8 типов, фактором некроза опухоли. Мишенями иннервации в стенке матки являются сосуды и гладкие миоциты, также при аденомиозе нервы не только преобладают вокруг очагов аденомиоза, но и разрастаются вдоль больших и мелких сосудов миометрия. Таким образом, возможно предположить наличие тесной взаимосвязи между увеличением количества нервов и стимуляцией ангиогенеза [11, 12].

D. Hanahan и J. Folkman описали механизм, при котором окруженный повышенной васкуляризацией эктопический эндометрий высвобождает факторы, сигнализирующие сосудистой сети, находящейся в спокойном состоянии, инициировать прорастание капилляров. Подобный механизм описан при онкоопухолях, когда клетки, подвергшиеся мутации, начинают продуцировать ангиогенные факторы, что инициирует образование новой сосудистой сети. Этот процесс получил название «ангиогенное переключение» [13]. Аномальный ангиогенез может также возникать из-за модулирующей экспрессии регулирующих его генов, таких как гены, регулирующие фактор роста эндотелиальных сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF). Избыточная экспрессия VEGF ведет к усиленному прорастанию сосудов, уменьшению покрытия перитония и увеличению проницаемости и протечке сосудов [14].

Некоторые исследователи объясняют роль ангиогенеза в патогенезе аденомиоза через процесс запуска повреждения и восстановления тканей (triggered by tissue injury and repair, TIAR), что вызывает реактивный эпителиально-

мезенхимальный переход в ответ на гипоксические и гормональные стимуляции [15]. Согласно этой теории патогенеза аденомиоза, клетки эндометрия проникают в миометрий в тех участках переходной зоны, которые ослаблены либо из-за генетической склонности, либо в результате аутоотравматизации матки, индуцированной гипоксией. В результате таких физиологических процессов, как менструация или транспорт сперматозоидов, гиперсинхронизированная и несинхронизированная перистальтика матки вызывает хроническое повреждение переходной зоны, где эндометрий прилегает к миометрию [16].

Инвагинация базального эндометрия к миометрию также обусловлена повреждением последнего и эндомиометриальной зоны с соответствующей реактивной гиперплазией базального эндометрия и ее проникновением в поврежденный миометрий. [17]. Процессу инвагинации способствуют нарушения молекулярных механизмов апоптоза, пролиферации, неоангиогенеза и экспрессии матриксных металлопротеиназ [18].

С другой стороны, именно эстрогены вызывают мобилизацию и включение в микрососуды эндотелиальных клеток-предшественников, что приводит к ангиогенезу [19]. Воздействие эстрогенов яичников, а также местное продуцирование эстрогена из-за локальной активности эстроген-сульфатазы и ароматазы в аденомиотической ткани может играть дополнительную роль. Упомянутые события напрямую связаны с усилением ангиогенеза в этих тканях, поскольку они приводят к продукции VEGF, вызывая таким образом ангиогенез [20]. Предполагается, что гипоксия является основным фактором физиологического ангиогенеза, что обуславливает восстановление эндометрия во время менструации [21]. Создается порочный круг, когда эстрогены вновь усиливают перистальтику матки, что приводит к усилению аутоотравматизации [22].

Теория TIAR также дает представление о роли иммунной системы и воспаления при аденомиозе. С одной стороны, известно, что ангиогенез может регулироваться иммунными клетками и цитокинами, которые ими продуцируются [23]. С другой стороны, иммунитет в значительной степени регулируется ангиогенезом [24]. Это осложняет разделение между ангиогенезом и иммунитетом, что также сопровождается повышением продукции цитокинов и связано с увеличением количества макрофагов в эндометриоидных гетеротопиях [25]. Большинство лейкоцитов продуцируют ряд ангиогенных факторов, включая VEGF, трансформирующий фактор роста P1 и интерлейкины, а нейтрофилы и естественные клетки-киллеры были признаны инициаторами аномального ангиогенеза при аденомиозе [26].

Роль окислительного стресса (ОС) в патогенезе различных форм аденомиоза относится к актуальным и недостаточно изученным проблемам. ОС активируется, когда происходит изменение баланса оксидант/антиоксидант в сторону преобладания оксидантов; резко растет продукция радикалов-инициаторов и наблюдается снижение антиоксидантной защиты [27]. ОС оказывает отрицательное влияние на фертильность женщины, овуляцию, оплодотворение и имплантацию и является важной причиной женского бесплодия при аденомиозе [28]. Дисбаланс процессов свободнорадикального окисления и механизмов антиоксидантной защиты при аденомиозе продемонстрирован множеством работ, часть из которых даже позиционирует ОС как маркер активности аденомиоза [29, 30]. Также в качестве причины ОС при аденомиозе рассматриваются полиморфизм генов систем детоксикации

и истощение механизмов антиоксидантной защиты [31, 32].

Таким образом, формирование болевого синдрома при аденомиозе может быть обусловлено комбинацией следующих механизмов:

- изменением нейрогормональной регуляции;
- стимуляцией роста нервов и сосудов;
- воспалительным ремоделированием миометрия на фоне нарушения кровообращения и склерозирования сосудов.

Последствием данных процессов является нарушение нейроиммунных отношений, обуславливающее повышение количества и чувствительности ноцицепторов на фоне хронического иммуновоспалительного процесса в эндометрии и миометрии [33].

РОЛЬ ДОНАТОРОВ ОКСИДА АЗОТА В МОДУЛЯЦИИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ АДЕНОМИОЗЕ

Учитывая мультифакторность патогенеза болевого синдрома при аденомиозе и доказанную роль гипоксии и ОС в развитии боли, в ряде исследований обращается внимание на целесообразность применения L-аргинина в целях лечения ХТБ [34].

L-аргинин — условно незаменимая аминокислота, являющаяся клеточным регулятором многих жизненно важных функций организма. L-аргинин представляет собой субстрат для синтеза оксида азота (NOS), продуцирующего оксид азота (NO). NO, образующийся в эндотелии сосудов эндотелиальной NOS (eNOS), отвечает за релаксацию клеток гладких мышц, регулирующих таким образом диаметр сосудов относительно тканевых потребностей. L-аргинин также используется клетками иммунной системы, где NOS продуцирует NO для клеточного сигналинга или окислительного бактерицидного действия [35].

Механизм воздействия NO на сосудистое русло начинается с его образования в эндотелии, где он связывается трехвалентным железом гема, регулируя определенные транскрипционные факторы, например индуцированный гипоксией фактор-1, или быстро диффундирует в кровь. В просвете сосудов NO быстро поглощается эритроцитами, вступая в реакцию с двухвалентным железом гемовой части оксигемоглобина с формированием метгемоглобина и NO₃. Диффундируя в прилегающие к эндотелию клетки гладкой мускулатуры сосудов, NO модулирует активность гемосодержащей гуанилатциклазы. Этот фермент дефосфорилируется гуанозин-трифосфатом с образованием циклического гуанозинмонофосфата, который, в свою очередь, активирует K⁺-каналы и подавляет вход ионов кальция в клетки гладкой мускулатуры путем непосредственного подавления кальциевых каналов [36].

J.M. Green доказал, что эндометрий обладает способностью катаболизировать L-аргинин у многих видов животных, включая овец, свиней, мышей, крыс и людей, благодаря присутствию NOS и/или фермента аргиназы. Таким образом, у женщин NO также производится непосредственно в эндометрии и принимает участие в имплантации и развитии эмбрионов [37]. Jingjie Li и др. (2018) в своих исследованиях биоптатов эутопического эндометрия у больных аденомиозом идентифицировали локальное повышение уровня 11 метаболитов, включая L-аргинин [38]. Также существуют единичные исследования о росте экспрессии eNOS в эндометриоидных гетеротопиях, что может быть объяснено присутствием функционально дефектной формы фермента или вторичным характером явления [39]. Локальная доступность L-аргинина как субстрата для eNOS может быть снижена в результате активности аргиназы, утилизирующей L-аргинин для синтеза мочевины и орнитина и, таким образом, конкурирующей с eNOS за доступность субстрата. Кроме того, образование NO также нарушает аккумуляция при

различных патологических состояниях эндогенного ингибитора eNOS — асимметричного диметиларгинина [40].

Однако с учетом неоднозначности вышеприведенных исследований, по нашему мнению, важными становятся данные, подтверждающие воздействие L-аргинина на боль. Ведь при аденомиозе ключевым фактором, снижающим качество жизни женщин, является именно тяжелая дисменорея. В то же время хроническая боль понижает стрессоустойчивость и запускает каскад выработки провоспалительных цитокинов, обуславливающих обострение эндометриоза.

Полученные данные экспериментальных исследований показали, что супраспинальная роль NO состоит в опосредовании механических ноцицептивных рефлексов. Также было показано дозозависимое влияние L-аргинина на формирование болевого синдрома, в частности установлено, что малые дозы L-аргинина приводят к активации нейрональной NOS и анальгетическому эффекту. Большие дозы активируют кинорфин-синтазу с образованием дипептида кинорфина (L-тирозин-L-аргинина), индуцирующего выделение мет-энкефалина и обуславливающего анальгетический эффект [41].

В последние годы встречаются также доказательства роли NO в ноцицепции у человека. В частности, электрофизиологические исследования позволили убедиться в том, что NO оказывает сильное влияние на фоновую активность нейронов дорзальных рогов спинного мозга, ответственных за наличие парестезии или спонтанной боли у больных. Для проверки гипотезы о возможном селективном действии NO или его нехватки на отдельные функциональные классы нейронов, у анестезированных крыс до и во время спинальной перфузии с добавлением ингибитора NOS исследовали фоновую активность нейронов задних рогов поясничного отдела позвоночника. Это дало возможность выделить 5 классов нейронов, три из которых считаются ноцицептивными: высокопороговые механочувствительные клетки, клетки кожной чувствительности и мультирецепторные клетки кожной чувствительности. Показано, что NO оказывает тонический депрессивный эффект на фоновую активность нейронов задних рогов, и этот эффект в большой степени относится к ноцицептивным нейронам. Поэтому снижение синтеза NO в спинном мозге, часто встречающееся после длительного периферического повреждения, вероятно, вызывает фоновую активность ноцицептивных нейронов и может способствовать возникновению спонтанной боли у больных [26]. Продолжаются перспективные исследования влияния L-аргинина на болевой синдром при ишемических цереброваскулярных нарушениях [29]. Однако, несмотря на довольно большое число экспериментальных и клинических данных, проблема раскрытия механизмов влияния L-

аргинина на функции мозга, в частности ноцицептивную систему, находится только в начале решения.

Результаты отдельных исследований показали уменьшение симптомов мочепузырного болевого синдрома при терапии препаратами L-аргинина, что позволило включить его в 2017 г. в рекомендации Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU) относительно терапии ХТБ [34].

Опубликованные нами в 2013 г. [27] результаты клинического сравнительного исследования эффективности донатора NO (L-аргинин, препарат Тивортин) в лечении эндометриоз-ассоциированной межменструальной тазовой боли и дисменореи показали высокую эффективность 3-месячного курса комбинированной терапии (диеногест 2 мг + Тивортин 4,2 г). В частности, удалось достичь быстрого и максимального снижения уровня показателей межменструальной тазовой боли по визуально-аналоговой шкале уже после второго месяца лечения (с $64,2 \pm 2,8$ до $22,4 \pm 2,1$ мм) по сравнению с показателями монотерапии диеногестом 2 мг (с $61,2 \pm 3,2$ до $28,1 \pm 2,8$ мм, $p < 0,05$). Кроме того, по окончании терапии клинический эффект сохранялся дольше именно у пациенток группы комбинированной терапии, в отличие от группы базового лечения. Аналогичная эффективность в динамике лечения была получена по поводу проявлений альгодисменореи. Вероятное снижение среднего рангового индекса боли по опроснику Мак-Гилла по окончании терапии было зарегистрировано в обеих исследовательских группах (с $42,4 \pm 3,8$ и $39,6 \pm 3,2$ балла соответственно). Однако спустя три месяца по окончании терапии показатель среднего рангового индекса боли в группе монотерапии достоверно превышал показатель группы комбинированного лечения за счет именно сенсорной характеристики боли, а также характеристики его силы ($36,4 \pm 3,1$ против $24,8 \pm 2,8$ балла соответственно, $p < 0,05$). Таким образом, дополнение базовой терапии (гестаген) донатором NO (L-аргинин, препарат Тивортин) показало более быстрое достижение клинического эффекта по поводу снижения уровня эндометриоз-ассоциированных симптомов, а также устойчивое сохранение достигнутого результата.

В то же время, учитывая последние научные данные о роли ангиогенеза в поддержке активности аденомиоза, можно предположить, что именно подавление этого процесса за счет устранения вазоспазма и гипоксии может способствовать достижению положительного терапевтического эффекта при использовании L-аргинина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленные фармакологические эффекты L-аргинина непосредственно влияют на ряд эссенциальных факторов развития и прогрессирования аденомиоза, что позволяет применение этого средства (препараты Тивортин и Тивортин аспартат) в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Andreev, T.S., Kleimenova, A.O., Drobintseva, V.O., Polyakova, I.M. "Signal molecules involved in the formation of new nerve endings in endometriosis (literature review)." *Swing scientific results of biomedical research* 5.1 (2019): 94-107.
2. Van den Bosch, T., de Bruijn, A.M., de Leeuw, R.A., et al. "A sonographic classification and reporting system for diagnosing adenomyosis." *Ultrasound Obstet Gynecol* (2018). DOI: 10.1002/ulog.19096
3. Bruijn, A.M., Smink, M., Hehenkamp, W.J.K., et al. "Uterine artery embolization for symptomatic adenomyosis: 7-year clinical follow-up using UFS-QoL questionnaire." *Cardiovasc Intervent Radiol* 40 (2017): 1344-50.
4. Zekavat, O.R., Karimi, M.Y., Amanat, A., Alipour, F. "A randomised controlled trial of oral zinc sulphate for primary dysmenorrhoea in adolescent females." *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 55.4 (2015): 369-73.

5. Bobritskaya, V.V., Chernyak, O.L. "Elimination of endothelial dysfunction in the pathogenetic mechanism of infertility." *Obstetrics. Gynecology. Genetics* 4.2 (2018): 31-8
6. Cuevas, M., et al. "Stress During Development of Experimental Endometriosis Influences Nerve Growth and Disease Progression." *Reprod Sci* 25.3 (2018): 347-57
7. Harmse, M.J., Wong, C.F.C., Mijatovic, V., et al. "Huirne Role of angiogenesis in adenomyosis associated abnormal uterine bleeding and subfertility: a systematic review." *Human Reproduction Update* 25.5 (2019): 646-70.
8. Yang, B., Wang, L., Wan, X., et al. "Elevated plasma levels of lysophosphatidic acid and aberrant expression of lysophosphatidic acid receptors in adenomyosis." *BMC Womens Health* 17 (2017): 118.
9. Bruijn, A.M., Lohle, P.N., Huime, J.A., et al. "Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic adenomyosis: protocol for the randomized QUESTA Trial." *JMIR Res Protoc* 7 (2018): e47.

10. Pontis, A., D'Alterio, M.N., Pirabba, S., et al. "Adenomyosis: a systematic review of medical treatment." *Gynecol Endocrinol* 32 (2016): 696-700.
11. Marianna, S., Alessia, P., Susan, C., et al. "Metabolomic profiling and biochemical evaluation of the follicular fluid of endometriosis patients." *Mol BioSyst* 2017;13:1213-22
12. Iacovides, S., Avidon, I., Baker, F.C. "What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review." *Hum Reprod Update* 21.6 (2015): 762-78.
13. Vannucci, S., Tosti, C., Carmona, F., et al. "Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms." *Reprod Biomed Online* 35 (2017): 592-601.
14. Soliman, A.M., Yang, H., Du, E.X., et al. "The direct and indirect costs associated with endometriosis: a systematic literature review." *Hum Reprod* 31.4 (2016): 712-22.
15. Ibrahim, M.G., Silleen, M., Plendl, J., et al. "Myofibroblasts are evidence of chronic tissue microtrauma at the