Эндометриоз — фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и некоторых форм злокачественных образований

Г. Е. Чернуха, Л. М. Ильина, С. В. Павлович

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, г. Москва

Цель обзора: рассмотрение данных, указывающих на то, что эндометриоз относится к числу болезней женщин молодого возраста, которые в будущем могут способствовать росту их заболеваемости и смертности.

Основные положения. Эндометриоз связан с хроническим системным воспалением, повышением оксидативного стресса и атерогенным профилем липидов, которые играют ключевую роль в развитии эндотелиальной дисфункции, атерогенеза, повышении риска ишемической болезни сердца. Показана связь эндометриоза с увеличением частоты встречаемости отдельных форм рака, возможно, за счет общности некоторых их патогенетических механизмов.

Заключение. Проведение адекватного лечения эндометриоза у молодых женщин может стать профилактикой развития сердечно-сосудистой патологии и некоторых форм онкологических заболеваний.

Ключевые слова: эндометриоз, хроническое воспаление, ишемическая болезнь сердца, рак яичников, рак молочной железы, колоректальный рак.

Endometriosis As a Risk Factor for Cardiovascular Disorders and Certain Malignancies

G. Ye. Chernukha, L. M. Ilyina, S. V. Pavlovich

V. I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

Objective of the Review: To describe data suggesting that endometriosis is among the disorders affecting young women, which contribute to increased morbidity and mortality later in life.

Key Points: Endometriosis is associated with chronic systemic inflammation, elevated oxidative stress, and accumulation of atherogenic lipids that play a key role in endothelial dysfunction, atherogenesis, and an elevated risk of ischemic heart disease. A relationship was shown between endometriosis and an increased prevalence of certain types of cancer, which may be explained by some pathogenic pathways these conditions share.

Conclusion: Appropriate treatment of endometriosis in young women may prevent the development of cardiovascular disorders and some malignancies.

Keywords: endometriosis, chronic inflammation, ischemic heart disease, ovarian cancer, breast cancer, colorectal cancer.

Продолжительность жизни современных женщин растет, и следует задуматься о сохранении их здоровья и благополучия в долгосрочной перспективе. Очень важна профилактика заболеваний, являющихся главными причинами смерти [1]. Особое внимание уделяется болезням, развивающимся в молодом возрасте, которые не только негативно влияют на здоровье женщин в настоящее время, но также могут повышать вероятность серьезных нарушений в будущем. Заболевания репродуктивного возраста, такие как гипертензия беременных, преэклампсия, гестационный диабет, синдром поликистозных яичников и преждевременная недостаточность яичников, рассматриваются в качестве предикторов развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2]. Возможно, в скором времени эндометриоз тоже будет причислен к факторам риска ССЗ.

Эндометриоз считается хроническим эстроген-зависимым воспалительным заболеванием [3]. Он поражает примерно 10% женщин репродуктивного возраста, встречается почти у каждой 2-й женщины с бесплодием и у 70–90% — с симптомами боли (с дисменореей, диспареунией и/или хронической тазовой болью) [4]. Растет число данных о том, что результатом локальных воспалительных нарушений при эндометриозе может быть системный хронический воспалительный ответ, способный привести к развитию серьезных заболеваний в будущем. В частности, опубликованы данные о повышении частоты ИБС у пациенток с эндометриозом [4]. Известны также случаи корреляции между эндометриозом и раком яичников [5]. Эта взаимосвязь представляет интерес, поскольку, например, в США рак яичников является пятой по частоте причиной смерти от рака в целом и ведущей причиной смерти от гинекологических онкологических болезней [6].

Нельзя не признать, что заболеваемость эндометриозом продолжает неуклонно расти. Это в определенной степени связано с улучшением диагностики и повышением информированности врачей о приоритете диагностирования эндометриоза у женщин с тазовой болью и неясным генезом бесплодия. Проблема эндометриоза приобретает все большее медико-социальное значение, связанное с тяжелыми клиническими проявлениями, рецидивирующим течением заболевания и, как теперь выясняется, с неблагоприятными последствиями для здоровья в долгосрочной перспективе.

ЭНДОМЕТРИОЗ И РИСК ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Считается, что в основе развития ИБС, которая остается ведущей причиной смерти женщин в развитых странах, лежат хроническое субклиническое воспаление, оксидативный

Ильина Лилия Михайловна — к. м. н., секретарь Ассоциации гинекологов-эндокринологов, отделение гинекологической эндокринологии ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: bseiljina@mail.ru

Павлович Станислав Владиславович — к. м. н., доцент, ученый секретарь ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: s_pavlovich@oparina4.ru

Чернуха Галина Евгеньевна — д. м. н., профессор, руководитель отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: c-galina1@yandex.ru

стресс, атерогенный профиль липидов, способствующие формированию эндотелиальной дисфункции, возникновению и прогрессированию атеросклероза [2]. Распространенность ИБС у женщин ниже, чем у мужчин (5,1% и 7,9% соответственно), как и пожизненный риск развития заболевания после 40 лет (32% и 49% соответственно). Однако прогноз у женщин в возрасте от 45 до 64 лет после первого, нефатального, инфаркта миокарда хуже, так как сердечная недостаточность в течение последующих 5 лет развивается у 18% женщин и только у 8% мужчин [7].

Появление и прогрессирование эндометриоза связано с хроническим системным воспалением, усилением оксидативного стресса и атерогенным потенциалом крови. Разные воспалительные факторы, такие как ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α и др., были обнаружены в большом количестве как в перитонеальной жидкости, так и в периферическом кровотоке у женщин с эндометриозом [8, 9]. В этих же биологических средах при эндометриозе наблюдаются рост концентрации маркеров оксидативного стресса и снижение антиоксидантной активности [10, 11]. Показано, что у пациенток с эндометриозом уровни ЛПНП более высокие, а ЛПВП — более низкие по сравнению с женщинами без этого заболевания, что указывает на увеличение атерогенного потенциала крови [12].

К сожалению, в доступной литературе можно найти лишь немногие исследования, в которых оценивается взаимосвязь между эндометриозом и ССЗ на основе изучения отдельных суррогатных маркеров. Было показано, что у молодых женщин с эндометриозом еще при отсутствии структурных изменений сосудистой стенки уже имеются признаки эндотелиальной дисфункции (снижение эндотелий-зависимой вазодилатации) [13]. В исследовании [14] у молодых женщин с эндометриозом было выявлено повышение артериальной жесткости, отражающее их подверженность атеросклерозу в будущем. Эти данные важны с практической точки зрения, поскольку эндотелиальная дисфункция считается наиболее значительным предиктором развития ССЗ [15].

До последнего времени мы не располагали надежными сведениями, подтверждающими взаимосвязь эндометриоза и риска клинических событий ИБС. Однако недавно были опубликованы результаты крупномасштабного эпидемиологического исследования здоровья медсестер II (Nurses' Health Study II — NHS II), в рамках которого наряду с другими проблемами изучался и этот вопрос [4]. В исследовании участвовали 116 430 женщин, к концу 20-летнего периода наблюдения хирургически подтвержденный эндометриоз был выявлен у 11 903 участниц. Пациентки с верифицированным эндометриозом имели повышенный риск инфаркта миокарда (ОР = 1,52; 95%-ный ДИ: 1,17–1,98), ангиографически подтвержденной стенокардии (ОР = 1,91; 95%-ный ДИ: 1,59–2,29), операций аортокоронарного шунтирования, процедур коронарной ангиопластики/стентирования (ОР = 1,35; 95%-ный ДИ: 1,08–1,69) и других комбинированных проявлений ИБС (ОР = 1,62; 95%-ный ДИ: 1,39–1,89) независимо от демографических, антропометрических показателей, семейного анамнеза, репродуктивных факторов и особенностей образа жизни.

Можно предположить, что повышение риска ИБС у женщин с эндометриозом связано не с самим заболеванием, а с увеличением частоты хирургических операций — гистерэктомии и овариоэктомии. Однако авторы исследования подсчитали, что только в 42% случаев рост риска ИБС можно связать с проведением этих операций [4]. Небезынтересно отметить, что ОР комбинированных конечных точек ИБС был наиболее высоким у женщин в возрасте ≤ 40 лет (ОР = 3,08; 95%-ный ДИ: 2,02–4,70). В последующем он несколько снижался с увеличением возраста: в интервале 40–50 лет ОР составил 1,65 (95%-ный ДИ: 1,35–2,02); 50–55 лет — 1,44 (95%-ный ДИ: 1,07–1,94); в возрасте старше 55 лет — 0,98 (95%-ный ДИ: 0,56–1,72) [4].

Приведенные сведения важны для оценки смертности от ССЗ в последние годы. Результаты нового исследования, проведенного под эгидой Национального института здоровья США, показали, что летальность от ИБС среди людей старше 65 лет постепенно снижалась с 1979 по 2011 г. Однако у лиц моложе 55 лет, особенно у женщин, такая тенденция не прослеживалась [16].

По мнению некоторых экспертов, эти данные могут указывать на реальное влияние эндометриоза на риск ССЗ в общемировом масштабе, принимая во внимание его основные патогенетические механизмы [17]. Авторы NHS II выдвигают гипотезу о том, что эндометриоз играет важную роль в развитии ССЗ именно у молодых женщин, которые хотя еще и «не накопили» многие общеизвестные факторы риска ССЗ, но живут в условиях хронического субклинического воспаления и оксидативного стресса [4]. По-видимому, эндометриоз можно добавить к числу известных факторов риска ССЗ у женщин. В связи с этим пациентки с эндометриозом должны быть информированы о возможном повышении сердечно-сосудистого риска уже в молодом возрасте, о необходимости пересмотра образа жизни и динамического врачебного наблюдения с целью сохранения своего здоровья.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭНДОМЕТРИОЗА С НЕКОТОРЫМИ ФОРМАМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОБРАЗОВАНИЙ

Многие клинико-патологические и молекулярно-генетические характеристики эндометриоза напоминают неопластический процесс, включая склонность к инвазивному росту и наличие определенного потенциала к малигнизации. Эндометриоз может появиться на фоне полиморфизма (наследственного или приобретенного вследствие воздействий внешней среды) ряда генов. Это характерно, впрочем, и для спорадических форм рака. Некоторые авторы полагают, что эндометриоз-ассоциированный рак яичника возникает из так называемого атипичного эндометриоза — некоторой промежуточной формы между эндометриозом и раком [18]. Согласно другой теории, эндометриоз вовсе не является предраковым заболеванием как таковым, он просто имеет общие экологические, гистологические, иммунологические и генетические характеристики с онкологическими заболеваниями. В микросреде эндометриоза и рака присутствуют одни и те же факторы роста и цитокины, происходят схожие мутации в генах *PTEN, ARID1A, p53* и др. [19].

В последнее время особое внимание уделяется вопросу возможного роста риска различных форм рака при эндометриозе. В целом повышение вероятности малигнизации очагов эндометриоза разной локализации невысоко (примерно 0,9%), однако риск рака яичника увеличивается приблизительно в 2 раза [5, 20]. В проведенном в Дании крупном исследовании было выявлено повышение риска рака и пограничных опухолей яичника в 3–8 раз у женщин со сниженной фертильностью и эндометриозом [21]. Если в популяции в целом самыми частыми бывают серозные опухоли (55%), а эндометриоидные и светлоклеточные встречаются в 14% и 6% случаев соответственно, то по своим гистопатологическим характеристикам связанный с эндометриозом

рак в 40–55% случаев оказывается эндометриоидным и в 20–40% — светлоклеточным [5, 22]. Не обнаружена корреляция между эндометриозом и риском развития муцинозного и низкодифференцированного серозного инвазивного рака яичников, как и пограничных опухолей этого типа.

Современный уровень знаний позволяет рассматривать рак яичников как собирательное понятие, включающее инвазивные новообразования, начинающие развиваться из различных тканей, особенно часто — из маточной трубы [23, 24]. При ежемесячной ретроградной менструации фимбриальные отделы маточных труб подвергаются оксидативному стрессу, индуцированному в том числе обменом железа, выделяющегося в результате гемолиза эритоцитов под влиянием макрофагов (гипотеза «непрерывной менструации») [25].

От 17% до 44% пациенток с эндометриозом имеют эндометриоидные кисты, после хирургического лечения которых отмечается высокий уровень рецидивов [26]. В исследовании T. Tobiume и соавт. количество рецидивов эндометриомы среди женщин, не получавших гормональную терапию, в течение 5 лет наблюдения составило 28,7% [27]. Целью ретроспективного исследования H. Haraguchi и соавт. (n = 485) стало определение распространенности рака яичника после удаления эндометриом по данным медицинских карт [28]. Результаты показали, что рецидив эндометриомы произошел у 24,9% женщин, у 0,8% развился рак яичника, во всех случаях — из рецидивирующей эндометриомы [28]. В связи с этим особое внимание следует уделять пациенткам с рецидивом эндометриомы, они должны находиться под тщательным наблюдением врача.

В популяционном исследовании V. C. Kok и соавт. проанализирована база данных медицинского страхования [29]. В 2003 г. авторы выявили когорту пациенток с эндометриозом (n = 2266, включая 768 случаев «чистого» аденомиоза). В соотношении 1 : 4 они подобрали группу сравнения из женщин без этого заболевания (n = 9064). Состояние здоровья участниц было прослежено до обнаружения рака или до окончания исследования (декабрь 2008 г.). В целом данные о 9842 женщинах/лет с эндометриозом и 36 274 женщинах/лет контрольной группы показали повышение общего риска рака (ОР = 1,8; 95%-ный ДИ: 1,4–2,4), рака яичника (ОР = 4,56; 95%-ный ДИ: 1,72–12,11) и эндометрия (ОР = 4,05; 95%-ный ДИ: 1,20–13,66). Отдельно рассматривался риск рака яичников среди женщин с эндометриомами (ОР = 4,37; 95%-ный ДИ: 1,07–17,83). В группе пациенток с аденомиозом отмечено увеличение риска рака и яичников (ОР = 5,50; 95%-ный ДИ: 1,95–15,50), и эндометрия (ОР = 5,13; 95%-ный ДИ: 1,36–19,40). Высокий риск развития колоректального рака выявлен у женщин с аденомиозом и сопутствующим эндометриозом различной локализации (ОР = 13,04; 95%-ный ДИ: 2,21–77,04). Связи между эндометриозом и раком молочной железы не обнаружено.

Авторы не отрицают существенные ограничения при проведении своего исследования, например недостаток информации о наличии родов, хотя этот фактор может оказать сильное влияние на величину оценки риска [29]. Что касается данных по раку эндометрия, то их можно считать неокончательными в связи с низким числом случаев заболевания в рассматриваемых исследованиях. Этот вопрос требует дальнейшего изучения [30].

Таким образом, наиболее частая форма эндометриоз-ассоциированного рака — рак яичников, составляющий примерно 80% всех случаев [5, 20]. У 20–25% женщин наблюдается экстрагенитальная локализация эндометриоз-ассоциированного рака. Среди наиболее распространенных локализаций — ректосигмоидная область, толстая кишка, ректовагинальная перегородка, они являются наиболее частыми местами обнаружения глубокого эндометриоза [20, 22].

Был проведен обзор данных 14 оригинальных исследований. В них проанализирована связь эндометриоза и рака молочной железы, получены противоречивые результаты: в 6 исследованиях сообщено об умеренном увеличении риска, в 4 не было выявлено закономерностей, в остальных 4 зафиксировано снижение риска [30].

Значительный интерес представляют сведения, полученные в ходе вышеупомянутого проспективного исследования NHS II (n = 116 430), которое продолжалось с 1989 до 2013 г. [31]. Исходно у 5% женщин был диагностирован лапароскопически подтвержденный эндометриоз, спустя 24 года наблюдения у 3% от общего числа участниц обнаружили рак молочной железы. В целом анализ полученных данных не показал рост риска рака молочной железы при эндометриозе (ОР = 0,96; 95%-ный ДИ: 0,88–1,06), как в пременопаузе (ОР = 1,05; 95%-ный ДИ: 0,89–1,23), так и в постменопаузе (ОР = 0,93; 95%-ный ДИ: 0,80–1,07). Однако при рассмотрении результатов в зависимости от рецепторного статуса опухолей оказалось, что у пациенток с эндометриозом выявлены 2,87 случая эстроген-рецептор-положительного/прогостерон-рецептор-отрицательного (ЭР+/ПР–) рака молочной железы на 10 000 женщин/лет по сравнению с участницами без эндометриоза (1,32/10 000 женщин/лет). Это свидетельствует о почти двукратном повышении риска ЭР+/ПР– рака молочной железы (ОР = 1,90; 95%-ный ДИ: 1,44–2,50). Учитывая наблюдательный дизайн данного, хотя и крупномасштабного, исследования, авторы пришли к заключению, что полученные сведения следует трактовать с осторожностью, поскольку этот вопрос требует дальнейшего изучения [31].

Несмотря на крайне низкое число случаев выявления рака шейки матки у пациенток с эндометриозом, в некоторых исследованиях было обнаружено снижение риска данного заболевания. Скорее всего, это объясняется тем, что пациентки с эндометриозом вынуждены более часто посещать гинеколога [30].

Результаты обзора доступных данных позволяют заключить, что пациентки с эндометриозом имеют повышенный риск развития рака яичников, а также, возможно, рака молочной железы и колоректального рака. В рекомендациях Европейского общества по репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology) [32], Глобального консенсуса, достигнутого в Монпелье экспертами Всемирного общества по эндометриозу (World Endometriosis Society) [33] и в отечественных рекомендациях по эндометриозу [34] пока отсутствует указание обязательно проводить скрининг пациенток с эндометриозом на онкологические заболевания. Однако клиницисты должны быть информированы о возможных рисках и внимательнее относиться к женщинам, которых они нередко наблюдают в течение многих лет.

АДЕКВАТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОМЕТРИОЗА — ВОЗМОЖНЫЙ КЛЮЧ К ПРОФИЛАКТИКЕ БУДУЩИХ СЕРЬЕЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Эктопические эндометриоидные поражения являются основными источниками системного воспаления, поэтому их удаление может существенно повлиять на профиль воспалительных реакций как на локальном, так и на системном

уровне. S. P. Monsanto и соавт. оценивали уровни цитокинов у больных эндометриозом (колониестимулирующего фактора, ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-10 и др.) в плазме крови, эуто- и эктопической ткани эндометрия и в перитонеальной жидкости [35]. Важно, что не только на локальном уровне, но и в плазме крови пациенток с эндометриозом уровни провоспалительных цитокинов были заметно выше, чем у здоровых женщин, и значительно снижались ко 2-й неделе после хирургического вмешательства. Однако нужно отметить, что значение системных факторов воспаления при эндометриозе и транзиторная природа воспалительных реакций не исключают возможности рецидивов после хирургического лечения. Это видно по результатам исследования S. P. Monsanto и соавт., когда уровни указанных веществ начинали опять повышаться уже к 3-му месяцу после операции [35].

К сожалению, далеко не всегда удается устранить все имеющиеся очаги заболевания, в которых в послеоперационном периоде может сохраниться воспалительный процесс. Попытка полного удаления эндометриоза «любой ценой», особенно при глубоком инфильтративном процессе, может представлять значительные технические трудности и привести к тяжелым осложнениям. Частота рецидивов заболевания после хирургического лечения составляет 15–21% через 1–2 года, 36–47% через 5 лет и 50–55% вплоть до 7 лет наблюдения. Наиболее высокий процент рецидивов обычно наблюдается при распространенной форме эндометриоза, особенно при невозможности удаления всех глубоких очагов [36].

Медикаментозная терапия, проводимая после хирургического лечения, используется для повышения его эффективности и профилактики рецидивов. В то же время становится все более ясным, что короткий курс адъювантной гормональной терапии (3–6 месяцев) после операции имеет ограниченную эффективность или не приносит вообще никакой пользы, в частности при глубоких формах эндометриоза [37]. Появляется все больше данных, указывающих на необходимость назначения длительной супрессивной гормональной терапии. Современные гормональные препараты достаточно эффективны, безопасны, хорошо переносятся, относительно недороги и могут использоваться длительно. Это позволяет говорить о снижении затрат на повторные операции и связанные с ними осложнения.

Однако в контексте воспалительной природы эндометриоза вопрос правильного выбора препарата можно считать приоритетным. Для лечения эндометриоза одобрены три класса лекарственных средств: агонисты ГнРГ (аГнРГ), даназол и прогестагены [32]. В систематическом обзоре J. Brown и C. Farquhar (2014) представлен анализ данных 17 предыдущих обзоров с оценкой эффективности различных методов лечения у женщин с болью и снижением фертильности, обусловленными эндометриозом [38]. Были продемонстрированы преимущества ингибирующего действия на симптомы эндометриоза аГнРГ, внутриматочной системы с левоноргестрелом (хотя у нее нет зарегистрированных показаний для лечения эндометриоза) и даназола [38].

Без одобренных показаний для лечения эндометриоза традиционно применяются КОК [32–34]. В последние годы для его терапии предложены ингибиторы ароматазы [39]. В отличие от постменопаузы в репродуктивном возрасте эти средства должны применяться в комбинации с препаратами, подавляющими стероидогенез в яичниках. Такое лечение вряд ли оправданно, тем более что продемонстрирована сходная эффективность комбинации летрозола и норэтистерона ацетата и монотерапии этим прогестином [39].

Биологической основой высокой клинической эффективности аГнРГ при лечении эндометриоза являются центральное ингибирующее воздействие и развитие состояния выраженной гипоэстрогении, которое играет важную роль в регрессе очагов эндометриоза и купировании симптомов заболевания (тазовой боли, диспареунии, дисхезии, дизурии) [40]. Однако препараты этого класса не могут применяться длительно из-за возможных проблем, связанных с эстрогенным дефицитом (приливами, снижением минеральной плотности костной ткани и др.).

Часто в качестве средств терапии первой линии при эндометриозе используются КОК. Однако эндометриоз — эстроген-зависимое заболевание, поэтому у многих экспертов опасения вызывает наличие в составе КОК эстрогенного компонента [41]. Кроме того, есть данные, что КОК недостаточно эффективны для лечения хронической тазовой боли и диспареунии, которые нередко сохраняются после хирургического вмешательства [42]. В исследовании C. Chapron и соавт. [43] обозначена взаимосвязь между предыдущим использованием КОК как лечебного средства при первичной дисменорее и диагностированным в последующем эндометриозом, особенно его глубокой инвазивной формы, однако наблюдательный характер исследования не позволяет сделать четкие выводы о причинно-следственных связях.

Особую привлекательность для терапии эндометриоза и профилактики рецидивов после хирургического лечения имеют прогестагены [44]. В настоящее время наиболее действенным лекарственным средством длительного лечения различных форм эндометриоза, в том числе глубокой инфильтративной формы, считается диеногест (2 мг/сут) [45–50]. Доказано, что применение диеногеста эффективно, безопасно, хорошо переносится, относительно недорого, его можно использовать длительно, что снижает затраты на повторные операции и вызванные ими осложнения [45–50]. Поскольку эндометриоз связан с хроническим системным воспалением, представляется важным, что диеногест в дозе 2 мг/сут уменьшает экспрессию медиаторов воспаления (ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-8), находящихся под стимулирующим влиянием туморонекротического фактора α, и ингибирует экспрессии Toll-подобных рецепторов 4-го типа [50, 51]. Диеногест ингибирует синтез и активность простагландина E_2, который является основным медиатором клеточной пролиферации, инвазии, воспалительной активности и ангиогенеза [52]. В одном из новых систематических обзоров показано, что диеногест в дозе 2 мг/сут оказывает значительное воздействие на многочисленные факторы, определяющие воспалительную микросреду эндометриоидных поражений, и осуществляет тем самым контроль над процессами воспаления [53].

В контексте возможного повышенного риска ИБС у пациенток с эндометриозом представляется особо важным, что уровень эстрадиола на фоне лечения диеногестом сохраняется в пределах нижнего физиологического диапазона и не развиваются признаки и симптомы дефицита эстрогенов [54]. Как известно, эстрогены не только оказывают прямое атеропротективное влияние, но и снижают проявления эндотелиальной дисфункции, улучшают сосудистую реактивность, смягчают эффекты неспецифического воспаления, оксидативного стресса и других биомаркеров эндотелиальной дисфункции, вовлеченных в развитие характерной для эндометриоза жесткости артериальной стенки [14]. Таким

образом, диеногест позволяет поддерживать содержание эстрогенов на физиологическом уровне, обладая при этом мощным противовоспалительным эффектом, что теоретически может способствовать профилактике эндотелиальной дисфункции и субклинического атерогенеза у больных эндометриозом.

Что касается проблемы роста риска рака яичников у пациенток с эндометриозом, L. Del Pup и M. Beretta по результатам анализа данных основных информационных баз пришли к выводу, что диеногест может снижать риск эндометриоз-ассоциированного рака яичников путем ингибирования овуляции, мощного прогестагенного действия, подавления воспаления, снижения ангиогенеза, усиления процессов апоптоза [55]. Авторы полагают, что наличие гипотетического профилактического влияния диеногеста на риск рака яичников можно использовать в качестве дополнительного аргумента для мотивации пациенток к долгосрочной терапии этим препаратом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Главная задача врача состоит в том, чтобы как можно раньше выявить пациенток с эндометриозом для проведения своевременного лечения, направленного на регресс очагов заболевания. Это позволит не только эффективно купировать симптомы и прогрессирование эндометриоза, но и, возможно, предупредить развитие заболеваний, являющихся основными причинами смерти женщин, а именно сердечно-сосудистых и некоторых форм онкологических болезней.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Lobo R. A., Davis S. R., De Villiers T. J., Gompel A., Henderson V. W., Hodis H. N. et al. Prevention of diseases after menopause. Climacteric. 2014; 17(5): 540–56.*
2. *Mosca L., Benjamin E. J., Berra K., Bezanson J. L., Dolor R. J., Lloyd-Jones D. M. et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women — 2011 update: a guideline from the American Heart Association. Circulation. 2011; 123(11): 1243–62.*
3. *Sourial S., Tempest N., HapangamaD. K. Theories on the pathogenesis of endometriosis. Int. J. Reprod. Med. 2014; Article ID 179515.*
4. *Mu F., Rich-Edwards J., Rimm E. B., Spiegelman D., Missmer S. A. Endometriosis and risk of coronary heart disease. Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. 2016; 9(3): 257–64.*
5. *Heidemann L. N., Hartwell D., Heidemann C. H., Jochumsen K. M. The relation between endometriosis and ovarian cancer — a review. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2014; 93(1): 20–31.*
6. *U. S. Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 1999–2013 Incidence and Mortality Web-based Report. Atlanta: U. S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute; 2016. www.cdc.gov/uscs*
7. *Go A. S., Mozaffarian D., Roger V. L., Benjamin E. J., Berry J. D., Blaha M. J. et al. Heart disease and stroke statistics — 2014 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2014; 129(3): 399–410.*
8. *Адамян Л. В., Фархат К. Н., Макиян З. Н., Савилова А. М. Молекулярно-биологическая характеристика эутопического и эктопического эндометрия (обзор литературы). Пробл. репродукции. 2015; 21(5): 8–16. [Adamyan L. V., Farkhat K. N., Makiyan Z. N., Savilova A. M. Molekulyarno-biologicheskaya kharakteristika eutopicheskogo i ektopicheskogo endometriya (obzor literatury). Probl. reproduktsii. 2015; 21(5): 8–16. (in Russian)]*
9. *Burney R. O., Giudice L. Pathogenesis and pathophysiologyof endometriosis. Fertil. Steril. 2012; 98(3): 511–19.*
10. *Augoulea A., Alexandrou A., Creatsa M., Vrachnis N., Lambrinoudaki I. Pathogenesis of endometriosis: the role of genetics, inflammation and oxidative stress. Arch. Gynecol. Obstet. 2012; 286(1): 99–103.*
11. *Donnez J., Binda M. M., Donnez O., Dolmans M. M. Oxidative stress in the pelvic cavity and its role in the pathogenesis of endometriosis. Fertil. Steril. 2016; 106(5): 1011–17.*
12. *Melo A. S., Rosa-e-Silva J. C., Rosa-e-Silva A. C., Poli-Neto O. B., Ferriani R. A., Vieira C. S. Unfavorable lipid profile in women with endometriosis. Fertil. Steril. 2010; 93(7): 2433–6.*
13. *Santoro L., D'Onofrio F., Campo S., Ferraro P. M., Tondi P., Campo V. et al. Endothelial dysfunction but not increased carotid intima-media thickness in young European women with endometriosis. Hum. Reprod. 2012; 27(5): 1320–6.*
14. *Tani A., Yamamoto S., Maegawa M., Kunimi K., Matsui S., Keyama K. et al. Arterial stiffness is increased in young women with endometriosis. J. Obstet. Gynaecol. 2015; 35(7): 711–15.*
15. *Koivistoinen T., Virtanen M., Hutri-Kähönen N., Lehtimäki T., Jula A., Juonala M. et al. Arterial pulse wave velocity in relation to carotid intima-media thickness, brachial flow-mediated dilation and carotid artery distensibility: the Cardiovascular Risk in Young Finns study and the Health 2000 survey. Atherosclerosis. 2012; 220(2): 387–93.*
16. *Wilmot K. A., O'Flaherty M., Capewell S., Ford E. S., Vaccarino V. Coronary heart disease mortality declines in the United from 1979 through 2011: Evidence for stagnation in young adults, especially women. Circulation. 2015; 132(11): 997–1002.*
17. *Bougie O., Singh S. S. Real world implications of endometriosis and cardiac risk. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2016; 38(11): 1065–1067.*
18. *Wei J.-J., William J., Bulun S. Endometriosis and ovarian cancer: a review of clinical, pathologic, and molecular aspects. Int. J. Gynecol. Pathol. 2011; 30(6): 553–68.*
19. *Krawczyk N., Banys-Paluchowski M., Schmidt D., Ulrich U., Fehm T. Endometriosis-associated malignancy. Geburtsh. Frauenheilk. 2016; 76(2): 176–81.*
20. *Kim H. S., Kim T. H., Chung H. H., Song Y. S. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis. Br. J. Cancer. 2014; 110(7): 1878–90.*
21. *Buis C. C. M., van Leeuwen F. E., Mooij T. M., Burger C. W.; OMEGA Project Group. Increased risk for ovarian cancer and borderline ovarian tumours in subfertile women with endometriosis. Hum. Reprod. 2013; 28(12): 3358–69.*
22. *Pearce C. L., Templeman C., Rossing M. A., Lee A., Near A. M., Webb P. M. et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. Lancet. Oncol. 2012; 13(4): 385–94.*
23. *Dietl J., Wischhusen J., Hausler S. F. The post-reproductive Fallopian tube: better removed? Hum. Reprod. 2011; 26(11): 2918–24.*
24. *Lee Y., Miron A., Drapkin R., Nucci M. R., Medeiros F., Saleemuddin A. et al. A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube. J. Pathol. 2007; 211(1): 26–35.*
25. *Mungenast F., Thalhammer T. Estrogen biosynthesis and action in ovarian cancer. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2014; 5: 192.*
26. *Muzii L., Di Tucci C., Di Feliciantonio M. Management of endometriomas. Semin. Reprod. Med. 2017; 35(1): 25–30.*
27. *Tobiume T., Kotani Y., Takaya H., Nakai H., Tsuji I., Suzuki A. et al. Determinant factors of postoperative recurrence of endometriosis: difference between endometrioma and pain. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2016; 205: 54–9.*
28. *Haraguchi H., Kog K., Takamura M., Makabe T., Sue F., Miyashita M. et al. Development of ovarian cancer after excision of endometrioma. Fertil. Steril. 2016; 106(6): 1432–7.e2.*
29. *Kok V. C., Tsai H. J., Su C. F., Lee C. K. The Risks for ovarian, endometrial, breast, colorectal, and other cancers in women with newly diagnosed endometriosis or adenomyosis: a population-based study. Int. J. Gynecol. Cancer. 2015; 25(6): 968–76.*
30. *Kvaskoff M., Mu F., Terry K. L., Harris H. R., Poole E. M., Farland L. et al. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? Hum. Reprod. Update. 2015; 21(4): 500–16.*
31. *Farland L. V., Tamimi R. M., Eliassen A. H. Laparoscopically confirmed endometriosis and breast cancer in the Nurses' Health Study II. Obstet. Gynecol. 2016; 128(5): 1025–103.*
32. *Dunselman G. A., Vermeulen N., Becker C., Calhaz-Jorge C., D'Hooghe T., De Bie B. et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum. Reprod. 2014; 29(3): 400–12.*

33. Johnson N. P., Hummelshoj L.; World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. Hum. Reprod. 2013; 28(6): 1552–68.
34. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных. М.; 2013. 86 с. [Endometrioz: diagnostika, lechenie i reabilitatsiya. Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh. M.; 2013. 86 s. (in Russian)]
35. Monsanto S. P., Edwards A. K., Zhou J., Nagarkatti P., Nagarkatti M., Young S. L. et al. Surgical removal of endometriotic lesions alters local and systemic proinflammatory cytokines in endometriosis patients. Fertil. Steril. 2016; 105(4): 968–77.
36. Vercellini P., Somigliana E., Viganò P., De Matteis S., Barbara G., Fedele L. Post-operative endometriosis recurrence: a plea for prevention based on pathogenetic, epidemiological and clinical evidence. Reprod. Biomed. Online. 2010; 21(2): 259–65.
37. Somigliana E., Busnelli A., Benaglia L., Viganò P., Leonardi M., Paffoni A. et al. Postoperative hormonal therapy after surgical excision of deep endometriosis. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2017; 209: 77–80.
38. Brown J., Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database Syst. Rev. 2014; 3: CD009590.
39. Ferrero S., Gillott D. J., Venturini P. L., Remorgida V. Use of aromatase inhibitors to treat endometriosis-related pain symptoms: a systematic review. Reprod. Biol. Endocrinol. 2011; 9: 89.
40. Андреева Е. Н., Яроцкая Е. Л., Адамян Л. В. Клинический профиль российских пациенток с диагнозом «генитальный эндометриоз», получающих лечение агонистом гонадотропного рилизинг-гормона. Результаты российского открытого многоцентрового наблюдательного исследования. Пробл. репродукции. 2011; 17(2): 50–62. [Andreeva E. N., Yarotskaya E. L., Adamyan L. V. Klinicheskii profil' rossiiskikh patsientok s diagnozom «genital'nyi endometrioz», poluchayushchikh lechenie agonistom gonadotropnogo rilizing-gormona. Rezul'taty rossiiskogo otkrytogo mnogotsentrovogo nablyudatel'nogo issledovaniya. Probl. reproduktsii. 2011; 17(2): 50–62. (in Russian)]
41. Casper R. F. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. Fertil. Steril. 2017; 107(3): 533–6.
42. Seracchioli R., Mabrouk M., Manuzzi L., Vicenzi C., Frascà C., Elmakky A. et al. Post-operative use of oral contraceptive pills for prevention of anatomical relapse or symptom-recurrence after conservative surgery for endometriosis. Hum. Reprod. 2009; 24(11): 2729–35.
43. Chapron C., Souza C., Borghese B., Lafay-Pillet M. C., Santulli P., Bijaoui G. et al. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis. Hum. Reprod. 2011; 26(8): 2028–35.
44. Angioni S., Cofelice V., Pontis A., Tinelli R., Socolv R. New trends of progestins treatment of endometriosis. Gynecol. Endocrinol. 2014; 30(11): 769–73.
45. Yela D. A., Kajikawa P., Donati L., Cursino K., Giraldo H., Benetti-Pinto C. L. Deep infiltrating endometriosis treatment with dienogest: a pilot study. JEPPD. 2015; 7(1): 33–7.
46. Sugimoto K., Nagata C., Hayashi H., Yanagida S., Okamoto A. Use of dienogest over 53 weeks for the treatment of endometriosis. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2015; 41(12): 1921–6.
47. Ota Y., Andou M., Yanai S., Nakajima S., Fukuda M., Takano M. et al. Long-term administration of dienogest reduces recurrence after excision of endometrioma. JEPPD. 2015; 7(2): 63–7.
48. Adachi K., Takahashi K., Nakamura K., Otake A., Sasamoto N., Miyoshi Y. et al. Postoperative administration of dienogest for suppressing recurrence of disease and relieving pain in subjects with ovarian endometriomas. Gynecol. Endocrinol. 2016; 32(8): 646–9.
49. Morotti M., Sozzi, F., Remorgida V., Venturini P, L., Ferrero S. Dienogest in women with persistent endometriosis-related pelvic pain during norethisterone acetate treatment. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2014; 183: 188–92.
50. de Paula A. M., Lopes L. A., Baracat E. C., Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. Arch. Gynecol. Obstet. 2015; 292(3): 523–9.
51. Mita S., Shimizu Y., Notsu T., Imada K., Kyo S. Dienogest inhibits Toll-like receptor 4 expression induced by costimulation of lipopolysaccharide and high-mobility group box 1 in endometrial epithelial cells. Fertil. Steril. 2011; 96(6): 1485–89.e4.
52. Shimizu Y., Mita S., Takeuchi T., Notsu T., Mizuguchi K., Kyo S. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits prostaglandin E2 production and aromatase expression by human endometrial epithelial cells in a spheroid culture system. Steroids. 2011; 76(1–2): 60–7.
53. Grandi G., Mueller M., Bersinger N. A., Cagnacci A., Volpe A., McKinnon B. Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review. Inflamm. Res. 2016; 65(3): 183–92.
54. Strowitzki T., Faustmann T., Gerlinger C., Schumacher U., Ahlers C., Seitz C. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program. Int. J. Women's Health. 2015; 7: 393–401.
55. Del Pup L., Beretta M. As dienogest effectively suppresses endometriosis, could it also reduce endometriosis associated ovarian cancers? A further motivation for long-term medical treatment. World Cancer Res. J. 2015; 2(2): e526. ■

Библиографическая ссылка:
Чернуха Г. Е., Ильина Л. М., Павлович С. В. Эндометриоз — фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и некоторых форм злокачественных образований // Доктор.Ру. 2017. № 3 (132). С. 43–48.

Citation format for this article:
Chernukha G. Ye., Ilyina L. M., Pavlovich S. V. Endometriosis As a Risk Factor for Cardiovascular Disorders and Certain Malignancies. Doctor.Ru. 2017; 3(132): 43–48.