

Клинический случай неэффективности консервативной терапии эндометриоза передней брюшной стенки с точки зрения возможной роли стволовых клеток

С.О.Дубровина^{✉1,2}, Ю.Д.Берлим¹, В.С.Гимбут², Л.В.Красильникова¹, К.А.Арешян², А.И.Лукаш¹

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29;

²ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России. 344012, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43

С позиции роли стволовых клеток костного мозга в статье освещены патогенетические механизмы формирования очагов эндометриоза за пределами брюшной полости, дано возможное объяснение низкой эффективности медикаментозной терапии эндометриоза за пределами брюшной полости. Изложен собственный опыт совместного использования агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона и внутриматочной спирали с левоноргестрелом.

Ключевые слова: экстрагенитальный эндометриоз, агонист гонадотропин-рилизинг-гормона, внутриматочная система с левоноргестрелом, стволовые клетки.

✉s.dubrovina@gmail.com

Для цитирования: Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Гимбут В.С. и др. Клинический случай неэффективности консервативной терапии эндометриоза передней брюшной стенки с точки зрения возможной роли стволовых клеток. Гинекология. 2017; 19 (1): 63–65.

The case of ineffective conservative treatment of endometriosis of anterior abdominal wall from the point of view of the possible role of stem cells

S.O.Dubrovina^{✉1,2}, Yu.D.Berlim¹, V.S.Gimbut², L.V.Krasilnikova¹, K.A.Areshyan², A.I.Lukash¹

¹Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, per. Nakhichevskii, d. 29;

²Rostov Research Institute of Obstetrics and Pediatrics of the Ministry of Health of the Russian Federation. 344012, Russian Federation, Rostov-on-Don, ul. Mechnikova, d. 43

The article highlights the pathogenetic mechanisms of endometriosis outside the peritoneal cavity from the point of view of the role of bone marrow stem cells, given a possible explanation for the low efficiency of drug therapy of endometriosis outside the peritoneal cavity. The paper presents our own experience of using agonist of gonadotropin-releasing hormone intrauterine device with levonorgestrel at the same time.

Key words: extragenital endometriosis, agonist of gonadotropin-releasing hormone, levonorgestrel intrauterine system, stem cells.

✉s.dubrovina@gmail.com

For citation: Dubrovina S.O., Berlim Yu.D., Gimbut V.S. et al. The case of ineffective conservative treatment of endometriosis of anterior abdominal wall from the point of view of the possible role of stem cells. Gynecology. 2017; 19 (1): 63–65.

Эндометриоз представляет собой глобальную проблему здравоохранения, является причиной 7–10% болевого синдрома и бесплодия, но главное – для эндометриоза не существует эффективного медицинского лечения [1]. Эндометриальные поражения первично локализируются на тазовой брюшине и яичниках, в то же время, но значительно реже эндометриоз может быть выявлен на перикарде, плевре, паренхиме легких и даже в головном мозге [2]. Хорошо известно, что эндометриоз за пределами брюшной полости практически нечувствителен к медикаментозной терапии. На основании представленного клинического случая пациентки с эндометриозом мышц передней брюшной стенки в сочетании с аденомиозом и рецидивирующим гиперпластическим процессом эндометрия в данной статье рассмотрены не только варианты терапевтического и хирургического лечения, совместимость разных лекарственных средств, но и дано возможное объяснение патогенеза эндометриоза вне брюшной полости с позиции роли стволовых клеток.

Клинический случай

Пациентка Т. 34 лет в январе 2016 г. экстренно обратилась в хирургическое отделение больницы скорой медицинской помощи с жалобами на наличие образования, самостоятельно пальпируемого через переднюю брюшную стенку и сопровождающегося болями, усиливающимися за 3–4 дня до наступления менструации. Именно последний факт позволил консилиуму хирургов отказаться от экстренной оперативной помощи, заподозрив эндометриоз, и направить женщину на консультацию к гинекологу в ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт аку-

шерства и педиатрии» для исключения данного диагноза. Ранее по этому поводу больная была многократно осмотрена хирургом и гинекологом по месту жительства в связи с подозрением на острый аппендицит.

Из анамнеза выявлено, что у пациентки было две беременности, закончившиеся родами путем операции кесарева сечения. Во время второй беременности во II триместре был острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей, по поводу чего выполнено оперативное лечение. В 2014 г. начались нарушения менструального цикла, в связи с чем выполнена гистероскопия с диагностическим выскабливанием полости матки. По данным гистологического исследования в соскобе выявлена простая гиперплазия эндометрия без атипии. Кроме того, при ультразвуковом исследовании (УЗИ) определялись косвенные признаки аденомиоза. Учитывая наличие острого тромбоза в анамнезе, сочетание гиперпластического процесса эндометрия с аденомиозом, пациентке установлена внутриматочная спираль, содержащая левоноргестрел. На фоне данной терапии менструации стали скудными, болевой синдром купирован.

Во время обследования в ФГБУ РНИИАП при магнитно-резонансной (МР) томографии в правой подвздошной области определялся многополостной очаг, интимно прилежащий к прямой мышце живота, четко не связанный с кишкой, общим размером 24×14×34 мм. МР-сигнал неоднородно гиперинтенсивный на T1-, T2-взвешенном изображении, SPAIR THRIVE. Заключение: МР-признаки инфильтрата прямой мышцы живота справа в подвздошной области. По данным УЗИ было выявлено образование такой же локализации размером 3,0×2,5 см с интенсивным кровотоком (рис. 1, 2).



Учитывая данные литературы и собственный опыт ведения пациенток с эндометриозом за пределами брюшной полости (эндометриоз послеоперационного рубца), больной предложено оперативное лечение с иссечением образования. Однако пациентка от предложенного вида терапии категорически отказалась, настаивая, кроме того, на сохранении внутриматочной спирали в связи с эффективностью последней. Таким образом, необходимо было выбрать доступный вариант терапии с учетом наличия левоноргестрелсодержащей спирали и тромбоза в анамнезе. Из имеющегося на сегодня арсенала терапевтических средств лечения эндометриоза на фармацевтическом рынке предпочтение отдается агонистам гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и гестагенам. На 2-м конгрессе Европейского общества эндометриоза и заболеваний матки (The Society of Endometriosis and Uterine Disorders) в 2016 г. в Барселоне в докладе С.Petta (Бразилия) отмечен собственный успешный опыт применения внутриматочной спирали с леворгестрелом в сочетании с диеногестом (данные не опубликованы). Однако назначение гестагенов данной пациентке было нежелательно в связи с тромбозом в анамнезе. Наше обращение к изложенному в отечественной и зарубежной печати возможному опыту применения агонистов ГнРГ совместно с гормоносодержащей внутриматочной спиралью дало негативные результаты, что явилось одним из побудительных мотивов для написания данной статьи.

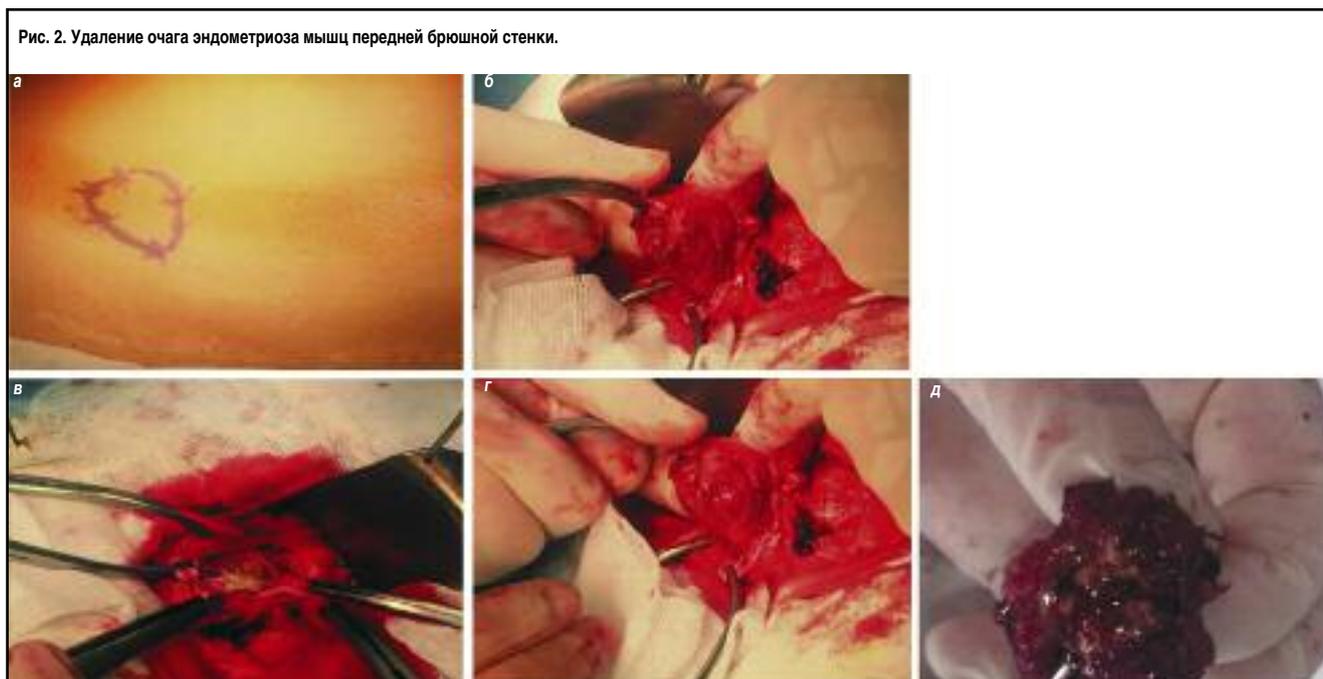
Итак, пациентке была предложена терапия агонистом ГнРГ (бусерелин 3,75 мг одна инъекция в 28 дней внутримышечно). Со 2-го месяца лечения больная отметила положительный результат в виде значительного купирования болевого синдрома. Побочным эффектом применения были приливы, начавшиеся через месяц от начала лечения. В связи с усилением приливов препарат был отменен после четвертой инъекции. Через месяц после отмены препарата болевой синдром возобновился. Пациентке повторно предложено оперативное лечение в объеме иссечения эн-

дометриоидного очага передней брюшной стенки. Женщина госпитализирована в гинекологическое отделение клиники Ростовского государственного медицинского университета для планового оперативного лечения совместно с хирургом. При осмотре выявлено, что живот при пальпации мягкий. В проекции верхней ости подвздошной кости по ходу косых мышц живота справа пальпируется объемное болезненное образование плотной консистенции размером 5,0×3,5 см, определяемое в том числе при самостоятельной пальпации. Заключение сосудистого хирурга: посттромбофлебитический синдром левой нижней конечности, хроническая венозная недостаточность, III функциональный класс, стадия реканализации. Оперативное лечение выполнено разрезом по Пфанненштилю с иссечением послеоперационного рубца (см. рис. 2).

Результат гистологического исследования: фрагмент мягких тканей 3,5×3 см, плотно-эластической консистенции, на разрезе множественные полости 0,1–0,3 см с бурым содержимым, разделенные неравномерными белесоватыми прослойками; заключение – эндометриоз мышц передней брюшной стенки.

Стволовые клетки костного мозга

Итак, на сегодняшний день известно о патогенетических механизмах формирования очагов эндометриоза за пределами брюшной полости. Давно доказано, что стволовые клетки костного мозга вовлечены в процесс регенерации поврежденных тканей. Именно они могут способствовать эндометриозу, являясь возможным объяснением возникновения заболевания за пределами брюшной полости [3]. Поскольку мезенхимальные клетки не экспрессируют эстрогеновые рецепторы, они нечувствительны к лечению эндометриоза с созданием гипострогении [4]. Такая терапия поражает только эстроген-позитивные дифференцированные эндометриальные клетки, представленные в большинстве очагов поражений. Это может объяснить тот факт, что лечение, подразумевающее пролонгированный статус гипострогении, способно снизить симптомы эндометриоза, но редко эффективно для эрадикации заболевания [5]. В свете роли стволовых клеток в патогенезе эндометриоза будущее медикаментозное лечение может быть направлено на редукцию миграции эндометриальных стволовых клеток и клеток костного мозга к эктопическим очагам (в том числе очагам, локализованным вне брюшной полости) [2]. На модели эндометриоза у мышей в лаборатории D.Hufnagel продемонстрировано, что базедоксифен, селективный модулятор эстрогеновых рецепторов, уменьшает приток клеток костного мозга к эктопическим очагам, содействуя их по-



ступлению к эутопическому эндометриозу [6]. Бazedоксифен значительно редуцирует средний размер имплантов, пролиферацию эндометриальных клеток и экспрессию рецепторов эстрогенов. Регрессия эндометриоза, вероятно, связана со снижением опосредованных эстрадиолом притока и приживания стволовых клеток. Кроме того, данный эксперимент демонстрирует еще и необходимость эстрогенов для привлечения стволовых клеток к очагам поражения [7], что отчасти может также объяснить некоторое ослабление болевого синдрома у нашей пациентки на фоне терапии, создающей фон гипосэстрогении. Привлечение стволовых клеток к очагам способствует прогрессированию заболевания, а блокирование притока стволовых клеток – новое направление в терапии эндометриоза. Вероятно, и антиэстрогеновая терапия эндометриоза отчасти функционирует путем блокирования притока стволовых клеток к очагам поражения [8]. Эндометриоз активен в отношении «вербовки» стволовых клеток. В упомянутом эксперименте отмечено, что без терапии значительно большее количество стволовых клеток привлекается к очагам эндометриоза по сравнению с маткой. Циркулирующие стволовые клетки костного мозга участвуют в патогенезе эндометриоза лимитированно. Способность эндометриоза эффективно привлекать стволовые клетки истощает запас клеток в циркуляторном русле и предупреждает их миграцию к матке. Импланты эндометриоза функционируют как спонж, привлекая стволовые клетки и предотвращая их миграцию к матке. Дефекты в эутопическом эндометрии при эндометриозе частично могут происходить из дефектов его пополнения стволовыми клетками [8].

Таким образом, на базе клинического материала и данных литературы мы попытались осветить патогенетические механизмы формирования очагов эндометриоза за пределами брюшной полости с позиции роли стволовых клеток костного мозга, а также объяснить низкую эффективность медикаментозной терапии эндометриоза такой

локализации путем создания гипосэстрогенного фона. Надеемся, что изложенный в статье собственный опыт совместного использования агонистов ГнРГ и внутриматочной спирали с левоноргестрелом может оказаться полезным в повседневной практике гинеколога.

Литература/References

1. Klemmit PA, Carver JG, Koninckx P et al. Endometrial cells from women with endometriosis have increased adhesion and proliferative capacity in response to extracellular matrix components: towards a mechanistic model for endometriosis progression. *Hum Reprod* 2007; 22 (12): 3139–47.
2. Taylor HS, Osteen KG, Bruner-Tran KL et al. Novel therapies targeting endometriosis. *Reprod Sci* 2011; 18 (9): 814–23. DOI: 10.1177/1933719111410713.
3. Duke CM, Taylor HS. Stem cells and the reproductive system: historical perspective and future directions. *Maturitas* 2013; 76 (3): 284–9. DOI: 10.1016/j.maturitas.2013.08.012.
4. Olive DL. Medical therapy of endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003; 21 (2): 209–22.
5. Moggio A, Pittatore G, Cassoni P et al. Sorafenib inhibits growth, migration, and angiogenic potential of ectopic endometrial mesenchymal stem cells derived from patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2012; 98 (6): 1521–30.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.08.003.
6. Sakr S, Naqvi H, Komm B et al. Endometriosis impairs bone marrow-derived stem cell recruitment to the uterus whereas bazedoxifene treatment leads to endometriosis regression and improved uterine stem cell engraftment. *Endocrinology* 2014; 155 (4): 1489–97. DOI: 10.1210/en.2013-1977.
7. Kulak J Jr, Fischer C, Komm B, Taylor HS. Treatment with bazedoxifene, a selective estrogen receptor modulator, causes regression of endometriosis in a mouse model. *Endocrinology* 2011; 152 (8): 3226–32. DOI: 10.1210/en.2010-1010.
8. Hufnagel D, Li F, Cosar E et al. The Role of Stem Cells in the Etiology and Pathophysiology of Endometriosis. *Semin Reprod Med* 2015; 33 (5): 333–40. DOI: 10.1055/s-0035-1564609.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дубровина Светлана Олеговна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ, гл. науч. сотр. ФГБУ РНИИАП. E-mail: s.dubrovina@gmail.com

Берлим Юлия Дмитриевна – канд. мед. наук, врач гинекологического отделения клиники ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: juliaberlim@yandex.ru

Гимбут Виталий Станиславович – канд. мед. наук, ФГБУ РНИИАП. E-mail: secretary@rniiap.ru

Красильникова Ляля Викторовна – аспирантка ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: cool.dalida2014@yandex.ru

Арешян Кнарик Арутюновна – аспирантка ФГБУ РНИИАП. E-mail: arieshian@bk.ru

Лукаш Андрей Иванович – канд. мед. наук, ассистент каф. хирургических болезней №4 ФГБОУ ВО РостГМУ