

Эндометриоз у женщин в постменопаузе.

Введение

Эндометриоз – патологический процесс, при котором определяется наличие ткани по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию вне полости матки. Часто его называют эстрогензависимым, генетически и иммунологически обусловленным, хроническим заболеванием. В мире эндометриозом страдают более 80 млн женщин.

Существует стереотип, что эндометриоз это проблема репродуктивного возраста и его активность угасает к менопаузе. Не удивительно, ведь история научных публикаций об эндометриозе начинается с 1690г, когда Д.К. Шпон (в своей диссертации «Disputatio Inauguralis Medica de Ulceribus Ulceri») впервые описал макроскопические признаки пораженных органов. Первое же упоминание клинического случая эндометриоза у женщины в постменопаузальном периоде появилось 250 лет спустя в 1942г. в работе Edgar Haydon. [1,2]

Именно с этого момента в научном мире постепенно нарастает количество клинических случаев, ретроспективных анализов, гистологических исследований эндометриоза в постменопаузе. Это позволяет утверждать, что проблема эндометриоза в постменопаузальном периоде остается актуальной и необходимой для исследований.

Эпидемиология

Распространенность эндометриоза у женщин репродуктивного возраста оценить сложно. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ от 2020г гласят, что эндометриозом страдает примерно 10% женщин, в основном, репродуктивного возраста. [3] Umit Inceboz в работе «Endometriosis after menopause» приводит цифру распространенности 6-10%, такой же процент в своем обзоре приводят Gemmell, L. C., et al. [2, 13] Ladanyi, Camille, et al. указывают, что эндометриозом страдают 5–15% женщин репродуктивного возраста и до 35–40% женщин с хронической тазовой болью. [11] По другим источникам частота встречаемости колеблется от 3 до 59%. [4] Такое широкое варьирование объясняется разностью изучаемых популяций и методов исследований.

Еще сложнее оценить распространенность постменопаузального эндометриоза, поскольку такие исследования не многочисленны. Данные, которые удалось получить, свидетельствуют о частоте встречаемости от 2 до 4 или 5% [1,2,4, 6, 7]. В обзоре D. A. Tan и M. J. G. Almaria распространенность составляет менее 3%, так же они приводят данные ретроспективного исследования Naas D. et al. 2012г: при оценке возрастной структуры 42 079 немецких женщин с гистологически подтвержденным эндометриозом выявлено, что в постменопаузе (возраст 55–95 лет) находились 2,55% женщин. [12]

Исследование Matalliotakis M. et al. Показало, что из 1100 изученных медицинских карт с диагнозом эндометриоз или эндометриома, 184 (16,7%) пациентки находились в перименопаузальном периоде (возраст 45–54 года), а 46 (4,2%) в постменопаузальном (55–80 лет). [16]

Этиопатогенез

Несмотря на длительное изучение эндометриоза, существует множество теорий его развития: ретроградная (теория имплантации Сэмпсона); целомической метаплазии; иммунологическая; лимфатического и сосудистого распространения; генетическая (эпигенетическая). Однако истинная этиология его до сих пор не ясна.[18]

С постменопаузальным эндометриозом все еще сложнее, поскольку в основе его патогенеза может лежать, как рецидив уже существовавшей патологии (на фоне гормональной терапии или без нее), так и впервые возникшие очаги. [2] Учитывая такое разнообразие причин, следует разобрать теорию патогенеза каждого варианта отдельно.

Наименее изучена ситуация возникновения эндометриоза впервые в постменопаузе, поскольку в исследованиях постменопаузального эндометриоза редко указывается, имелись ли признаки заболевания в репродуктивном возрасте. Приемлемой в данной ситуации могла быть теория целомической метаплазии, однако она не объясняет экстраперитонеальный эндометриоз в постменопаузе. [1] В качестве примера можно привести клинический случай, описанный И.С. Захаровым: у пациентки 58 лет с длительностью менопаузы 5 лет выявлено объемное образование, расположенное справа от матки, забрюшинно размерами 8*8 см. Лапароскопически и гистологически был выставлен диагноз: забрюшинная эндометриома малого таза. [4]

Рецидив эндометриоза у женщин в постменопаузальном периоде, не получающих гормональную терапию объясняется теорией эстрогенового порога. Известно, что в постменопаузу уровень эстрогена снижается. Однако может наблюдаться его локальное повышение за счет эстрогена в периферических тканях (жировая ткань, кожа) и его накопления в эндометриоидной ткани посредством каскада биологических реакций с участием 17 β -гидроксистероида (HSD17B), стероидогенного острого регуляторного белка (StAR) и ароматазы. [6, 11, 12] У женщин с

невывявленными или «преходящими» очагами эндометриоза при повышении порогового уровня эстрогена в постменопаузу, данные очаги могут быть активированы, произойдет рецидив. [2] Также о наличии биологически активных эндометриоидных поражений у пациентов в постменопаузе (при уровне эстрогена менее чем в репродуктивном возрасте) свидетельствуют гистологические данные: соотношение эпителия и стромы, плотность рецепторов к эстрогену, прогестерону при иммуногистохимическом окрашивании эквивалентны у женщин в пременопаузе и постменопаузе. [11, 12]

Рандомизированные исследования возникновения рецидивов эндометриоза на фоне заместительной или менопаузальной гормональной терапии крайне важны, поскольку данная терапия влияет на продолжительность и качество жизни женщин. Данные исследования показали, что риск рецидива выше при назначении монотерапии эстрагенами или высоких доз эстрогенов при комбинированной МГТ. Fedele и соавторы выявили, что у 5 из 21 исследованной пациентки случился рецидив тазовой боли, из них 4 получали трансдермальный эстрадиол в дозе в 50 мг два раза в неделю и медроксипрогестерона ацетат 10 мг в день 12 дней в месяц; а одна - тиболон в дозе 2,5 мг в день. А в рандомизированном исследовании Rattanachaiyanont M и соавторов из 123 пациенток, перенесших тотальную гистерэктомию с придатками по поводу эндометриоза, разделенных на 4 группы: 17 – контроль без ЗГТ, 50 – монотерапия эстрогенами, 16 – комбинированная терапия в циклическом режиме, 24 – комбинированная терапия в непрерывном режиме, рецидив выявлен в 4х (8%) случаях и только в группе, получавшей монотерапию эстрогенами. [8] В то время как исследование Asien P. et al. показало, что у 11 женщин, перенесших хирургическую менопаузу и принимающих в последующем комбинированную ЗГТ с низкими дозами эстрогена в течение 1-2 лет рецидив эндометриоза не случился.[11]

В обзоре Gemmell et al. представлены данные о рецидиве эндометриоза у женщин в постменопаузе, получавших ЗГТ: 17 пациенток в возрасте от 30 до 75 лет (средний возраст: 52 года), из них 12 получали монотерапию эстрогеном, а оставшиеся 5 комбинированную ЗГТ.[13] В рандомизированном контролируемом исследовании со 172 пациентами, поделенными на группы, получающие и не получающие ЗГТ, выявлено следующее: рецидив выявлен в 4х случаях (то есть у 2,3%), один случай эндометриоза не доказан (нет гистологического подтверждения), если учитывать и его, частота рецидива составляет 2,9%; из них у 22,2% женщин после нерадикального хирургического лечения возник рецидив эндометриоза во время приема ЗГТ; у женщин после радикального хирургического вмешательства рецидив эндометриоза во время приема ЗГТ составил 1,9%. [11,12]

Также риск рецидива повышается и составляет 9,1% при назначении МГТ (ЗГТ) пациенткам с нерадикальным объемом выполненного оперативного вмешательства и/или значительной степенью распространенности перитонеального эндометриоза. [9]

В работе Core A.G. et al приведен клинический случай возникновения у 54-летней женщины в постменопаузе эндометриоза (при отсутствии эндометриоза в анамнезе), после 1,5 лет от начала заместительной гормональной терапии. [7]

Еще один интересный случай рецидива эндометриоза на фоне МГТ описан в работе Snyder B. M. et al. 2018г. 60-ти летняя пациентка получала ГТ (пероральный эстрадиол) после гистрэктомии с придатками по поводу эндометриоза и миомы матки в репродуктивном возрасте. При проведении колоноскопии (показанием была стойкая железодефицитная анемия) у данной пациентки обнаружено узловое образование в толстом кишечнике. Проведена частичная резекция узла (из-за технических трудностей эндоскопии). Гистологическое исследование биоптата показало наличие эндометриоза, проникающего на всю толщу стенки толстого кишечника,

вплоть до подслизистого слоя. Данная гистологическая картина позволила поставить диагноз глубокого инфильтративного эндометриоза толстого кишечника. В дальнейшем пациентке отменена МГТ, назначена терапия эстрагеном-базедоксифеном (CE/BZA; Duavee: 0.45–20 mg, Pfizer, New York, NY) с положительным эффектом (уменьшение оставшегося очага эндометриоза). [19]

Отдельно стоит выделить группу женщин принимающих тамоксифен в качестве терапии рака молочной железы и его противорецидивного лечения. Доказано, что тамоксифен оказывает антиэстрогеновое действие на ткани молочной железы и эстрогеноподобное действие на эндометрий. Как это действие связано с возникновением эндометриоза до конца не ясно, но описанные клинические случаи убедили экспертов сделать вывод, что увеличивается риск развития не только эндометриоза, но и эндометриоидной карциномы. [2, 7]

Особенности лечения

Терапия эндометриоза в постменопаузе зависит от 2х основных рисков, характерных для женщин в этом периоде, повышающихся в связи с возрастными, гормональными и иммунными изменениями.

Первый и наиболее важный фактор – высокий риск малигнизации. Анализ существующих исследований показал, что наиболее злокачественная трансформация аденомиоза происходит у пожилых людей или пациентов в постменопаузе. [10]

Исследования малигнизации очагов эндометриоза и эндометриом у женщин в постменопаузальный период выявили связь с риском развития эндометриоидной карциномы и рака яичников (в большей степени светлоклеточного и эндометриоидного). [2, 14, 15] Установить процентную вероятность такого исхода, пока не представляется возможным, так как количество подобных исследований мало и в большей степени представлены в виде отчетов и серий случаев.

Tan et al. сообщили о 62 случаях злокачественной трансформации эндометриоза в период менопаузы. Половина женщин использовали ЗГТ (71% монотерапия эстрогенами); средняя продолжительность ЗГТ составляла десять лет; большинство поражений имели гистологию эндометриоидной аденокарциномы (67,7%). [12]

В упомянутом выше обзоре Gemmell et al. идентифицировали 25 пациенток в постменопаузе, принимавших ЗГТ, в возрасте от 38 до 75 лет, у которых была выявлена злокачественная трансформация эндометриоидных поражений. Из этих 25 женщин у 22 была хирургическая менопауза. Один интересный случай злокачественной карциносаркомы мочеточника у 75-летней женщины был связан с 5-летним приемом фитоэстрогенов (высококонцентрированный изофлавоноид сои). [13]

Высокий риск малигнизации подтверждает и сходство между клетками эндометриоза и злокачественными клетками, заключающееся в быстрой

пролиферации, способности к метастазированию и выживанию во внутриматочной среде.

Поэтому первой линией терапии в постменопаузе является оперативное лечение. Его объем определяется индивидуально для каждой женщины, как и в пременопаузальный период. Однако большинство авторов рекомендуют радикальный хирургический подход (гистерэктомия с двусторонней сальпингофорэктомией или без нее, удаление всех эндометриоидных инфильтратов). [14, 17]

Второй фактор – риски связанные с оперативным вмешательством, ввиду наличия различных сопутствующих патологий, иногда находящихся в стадии декомпенсации и предыдущих операций. Это требует поисков других вариантов лечения и применение медикаментозной терапии.

Прогестерон (перорально или внутриматочно) может использоваться в качестве надежного альтернативного лечения у пациентов с противопоказаниями к хирургическому вмешательству, но на сегодняшний день отсутствуют обширные данные, и необходимы дальнейшие исследования относительно его использования при постменопаузальном эндометриозе. [17]

В 2019г. Калинкина О.Б. и соавторы провели исследование применения диеногеста у пациенток с впервые выявленным эндометриозом в период менопаузального перехода и в постменопаузе. Исследование показало эффективность применения диеногеста в дозе 2 мг в течение 6 месяцев (отсутствие клинических проявлений и снижение степени выраженности аденомиоза при ультразвуковом исследовании органов малого таза) и возможность его длительного приема за счет хорошей переносимости и отсутствия побочных эффектов.[5]

Другим прогестагеном, который может использоваться для лечения эндометриоза в постменопаузе, является внутриматочная система левоноргестрела (ЛНГ-ВМС). Однако достоверных сообщений об использовании ЛНГ-ВМС в этой группе не было.[6, 12]

Также возможно использование ингибиторов ароматаз, в частности летрозолола и анастрозолола. Эта группа препаратов не только купирует симптомы, но и уменьшает размеры очагов поражения. Их механизм действия осуществляется путем ингибирования ароматазы P450, фермента, катализирующего превращение андостендиона и тестостерона в эстрон и эстрадиол, что позволяет им снижать уровень эстрогена в эндометриоидных очагах. [6, 11] В обзорной статье Polyzos и соавторов описаны пять клинических случаев успешного применения ингибиторов ароматаз у женщин с рецидивирующим эндометриозом в постменопаузе: устранение симптомов, уменьшение размеров очагов. [6] Однако применение подобных препаратов ограничивается побочными эффектами, такими как развитие остеопороза, приливы, сухость во влагалище, артралгии, а также отсутствием в инструкции к препаратам показаний к применению при эндометриозе в постменопаузу.

Заключение

Благодаря данным научной литературы последних лет эндометриоз больше не считается исключительно проблемой репродуктивного возраста. Количество исследований постменопаузального эндометриоза постепенно увеличивается, хотя и остается на данный момент недостаточным.

Распространенность эндометриоза в постменопаузе составляет 2-5%.

В основе этиопатогенеза постменопаузального эндометриоза лежат три причины рецидив уже существовавшей патологии на фоне гормональной терапии или без нее и *de novo* возникшие очаги.

У пациенток с эндометриозом в постменопаузе высок риск малигнизации очагов, однако установить процентную вероятность такого исхода, пока не представляется возможным.

Основным методом лечения является хирургический, альтернативой может служить применение ингибиторов ароматаз или прогестагенов.

Пациенткам с эндометриозом в анамнезе рекомендован непрерывный комбинированный режим МГТ с ультранизкими и низкими дозами эстрогенов. Это поможет снизить риск рецидива заболевания и малигнизации оставшихся очагов эндометриоза

Список литературы:

1. Балан В.Е., Ермакова Е.И., Тихомирова Е.В., Царькова А.В. Эндометриоз в постменопаузе. Российский вестник акушера-гинеколога. 2020;20(1):39-43. <https://doi.org/10.17116/rosakush20202001139>
2. Umit Inceboz. Endometriosis after menopause. Women's Health. 2015;11:5:711-715.
3. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации 2020г. https://roag-portal.ru/recommendations_gynecology
4. Захаров И. С. и др. Клинический случай эндометриоза у женщины в постменопаузальном периоде //Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – Т. 2. – №. 3. Doi 10.23946/2500-0764-2017-2-3-88-92.
5. О.Б. Калинкина, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, О.Р. Аравина, Н.С. Мартынова. Клинико-диагностические и терапевтические аспекты эндометриоза, впервые выявленного в период менопаузального перехода и в постменопаузе. Акушерство и гинекология. Наука и инновации в медицине Т.4(1)/2019:4-7.
6. Streuli I, Gaitzsch H, Wenger JM, Petignat P (2017) Endometriosis after menopause: physiopathology and management of an uncommon condition. Climacteric, 20 (2): 138-143. DOI: 10.1080/13697137.2017.1284781
7. Cope A. G., VanBuren W. M., Sheedy S. P. Endometriosis in the postmenopausal female: clinical presentation, imaging features, and management //Abdominal Radiology. – 2020. – Т. 45. – №. 6. – С. 1790-1799.
8. Ермакова Е.И., Юренева С.В. Ведение женщин в менопаузе с эндометриозом в анамнезе. Акушерство и гинекология. 2020; 2: 62-66 <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.2.62-66>
9. Ярмолинская М.И., Шалина М.А., Сейидова Ч.И. Особенности назначения менопаузальной гормональной терапии у больных с эндометриозом в анамнезе. Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2020;14(6):675–684. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.165>.

10. Yuan, H., Zhang, S. Malignant transformation of adenomyosis: literature review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet 299, 47–53 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4991-2>
11. Ladanyi, Camille, et al. "Postmenopausal endometriosis, where are we now?." Current Opinion in Obstetrics and Gynecology 31.4 (2019): 267-278.
12. D. A. Tan & M. J. G. Almaria (2018): Postmenopausal endometriosis: drawing a clearer clinical picture, Climacteric, DOI: 10.1080/13697137.2018.1450855
13. Gemmell, L. C., et al. "The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review." Human reproduction update 23.4 (2017): 481-500.
14. Ozyurek, E. S., T. Yoldemir, and U. Kalkan. "Surgical challenges in the treatment of perimenopausal and postmenopausal endometriosis." Climacteric 21.4 (2018): 385-390.
15. Giannella, L.; Marconi, C.; Di Giuseppe, J.; Delli Carpini, G.; Fichera, M.; Grelloni, C.; Giuliani, L.; Montanari, M.; Insinga, S.; Ciavattini, A. Malignant Transformation of Postmenopausal Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. Cancers 2021, 13, 4026. <https://doi.org/10.3390/cancers13164026>
16. Matalliotakis M. et al. Keeping an eye on perimenopausal and postmenopausal endometriosis //Diseases. – 2019. – Т. 7. – №. 1. – С. 29.
17. Secosan C. et al. Endometriosis in menopause—renewed attention on a controversial disease //Diagnostics. – 2020. – Т. 10. – №. 3. – С. 134.
18. Эл-Джефут М., Артымук Н. В. Новое о теориях патогенеза эндометриоза //Фундаментальная и клиническая медицина. – 2019. – Т. 4. – №. 3.
19. Snyder B. M. et al. Postmenopausal deep infiltrating endometriosis of the colon: rare location and novel medical therapy //Case reports in gastrointestinal medicine. – 2018. – Т. 2018.