

ЕНДОМЕТРИОЗА И БОЛКА

ЗАПОЧВАМЕ ЛИ ДА ОСЪЗНАВАМЕ СЛОЖНОСТТА НА ПРОБЛЕМА?



г-р Ангел
Налбански, гм

СБАЛАГ „Майчин
дом“, гр. София

Увод

Ендометриозата се определя като наличие на тъкан, подобна на вътрешния слой на матката (ендометриум), извън кухината на матката. Заболяването се диагностицира консервативно (образна диагностика) и/или хирургично (лапаротомия, лапароскопия). Хирургичната интервенция и диагнозата обаче обикновено са предшествани от пристъпи на хронична коремна болка и/или хронична тазова болка, което кара пациентките да се обърнат към лекуващия лекар. Повече от 60% от жените, диагностицирани с ендометриоза, съобщават за хронична тазова болка. Въпреки това механизмите, чрез които ендометриозата предизвиква състояние на хронична болка, остават слабо разбрани. Хирургичното отстраняване на ендометриални лезии и/или ендометриални кисти може да

постигне известен успех за облекчаване на болката при пациентки с ендометриоза. Няма и съответствие в съотношението между тежестта на болката и големината и разпространението на ендометриалните лезии. Освен това в голям брой от случаите хроничната тазова болка често се появява отново в рамките на около година след операцията, дори при липса на регенерация на лезиите. Очевидно се наблюдава разминаване между сегашната ни представа, че болката, свързана с ендометриоза, зависи единствено от лезиите и реалността, с която се сблъскват пациентките с ендометриоза по целия свят. Този факт се подкрепя допълнително от наблюдението, че жени с ендометриоза често страдат от редица съпътстващи субективни оплаквания и клинични изяви. Ендометриозата не рядко се диагностицира по повод оп-

лаквания, свързани с пикочния мехур и дебелото черво; те се характеризират със сензорна дисфункция като синдром на свръхактивен пикочен мехур и синдром на раздразнените черва. Тези субективни и клинични прояви предполагат по-сложна патофизиология на болката, предизвикана от ендометриоза, която не може да се обясни само с ендометриални лезии. Много изследвания в последните години показват, че хронично ремоделиране на нервната система възниква в споделени сензорни невронни пътища, за да предизвика състояние на продължителна периферна и централна сенсибилизация и хронична болка при пациенти с ендометриоза.

Предполагаеми механизми на болката при ендометриоза

По-голямата част от изследванията на механизмите, лежащи в основата на болката при ендометриоза, са фокусирани върху ендометриалните лезии и срастванията в малкия таз като основен източник на болка. Въпреки че болката, специфична за лезията, е очевидна и несъмнено е от съществено значение за индуцирането на болка, предизвикана от ендометриоза, отстраняването на лезията не гарантира облекчаването ѝ във всички случаи, като различни клинични проучвания показват,

че над 30% от пациентите нямат облекчаване на болката след операция. Освен това много често няма положително съотношение между стадия на ендометриоза (дефиниран от морфологията на лезията) и тежестта на тазовите симптоми, което предполага, че в генезата на болката са включени допълнителни механизми. Съвременните разбирания водят до извода, че в процеса са включени цикличното кървене от лезии и последващото възпаление както на местата на лезията, така и в перитонеалната кухина. След това тези възпалителни реакции водят до създаване и активиране на сензорни влакна и променено активиране на ноцицептивните пътища.

Възпаление

В матката естественото разрушаване и елиминиране на ендометриалната тъкан по време на менструация се контролира от спадащите нива на естроген и прогестерон, при което се унищожават менструалните остатъци от матката, за да се създаде възможност за започване на следващия цикъл на регенерация на ендометриума. Този процес включва участието на голям брой клетки на имунната система: неутрофили, макрофаги и клетки-убийци. Ендометриумът претърпява апоптоза и некроза и накрая отпада. Програмираната клетъчна смърт по време на менструация освобождава множество клетъчни продукти – желязо, реактивни кислородни валентности, простагландини и семейство молекулярни модели, свързани с увреждане на околната тъкан. При наличие на ретроградна менструация фрагменти от отпаднащия ендометриум се „залепват“ и

образуват лезии върху перитонеума, където остават ендометриодни по природа, проявявайки естрогенна зависимост и съответно имат възможността да претърпяват циклични възпалителни и менструални промени. Циклично кървене в отговор на половите хормони, което естествено се появява в матката по време на менструация, може също да се наблюдава в перитонеалната кухина, като се активира имуноен отговор на половите хормони, което естествено се появява в матката по време на менструация, може също да се наблюдава в перитонеалната кухина, като се активира имуноен отговор, подобен на случващото се в матката по време на менструация със съответното повишение на възпалителни растежни фактори (цитокини/хемокини), неутрофили и простагландини. В перитонеалната течност на жени с ендометриоза имаме повишени нива на PGE2, фактор на туморна некроза- α (TNF α), фактор на растежа на нервите (NGF), експресирани и секретирани с регулиране на активирането на нормални Т-клетки и интерлевкени. От физиологична гледна точка е важно, че всички тези медиатори са способни директно да активират сензорните нервни окончания, което предполага, че възпалителните механизми играят сериозна роля при свързаната с ендометриоза хронична тазова болка. Допълнителни изследвания водят до предположението, че дългосрочното въздействие на хроничното възпаление активира и повишава чувствителността на сетивните нерви в ендометриозните лезии, като дава начало на прехвърляне на болка към централната нервна система. Активирането на сетивните нервни влакна за генериране и предаване на болка към ЦНС е последващ етап в пътя за обработка на болката и допринася за развитието на хронична висцерална болка. Така цикличното възпаление може да влоши болката по време на

менструация, но към него се добавя и нецикличната болка, която също се изпитва от много жени с ендометриоза. Това доказва, че с развитието на заболяването се появяват допълнителни механизми, независими от цикличните събития, които допринасят за хроничната тазова болка при ендометриоза.

Невроангиогенеза и неврогенно възпаление

Болката се основава на съществуването на пътища за сензорно предаване, свързващи периферните стимули с гръбначния мозък за обработка и главния мозък за възприятие. Нормалният ендометриум няма сензорно нервно хранване, свързано с тези пътища. За да могат ендометриодните лезии да предизвикат хронична болка, е необходимо развитието на нови сензорни нерви, които да предават тези сигнали. В последните години резултатите от хистологични проучвания показват, че след като ендометриалните фрагменти се прикрепят към перитонеума и се превърнат в ендометриодни лезии, започва процес на невроангиогенеза: едновременно се създава собствено кръвоснабдяване чрез генериране на нови кръвоносни съдове за подпомагане на растежа и оцеляването (ангиогенеза) и синхронизирано развитие на нервни влакна. Невроангиогенезата се регулира от естрогена и имунни клетки, включително макрофаги, които са важен източник на съдов ендотелен растежен фактор и нервни растежни фактори, като и двата се увеличават при ендометриоза. Макрофагите засилват локалното възпаление, уле-

сняват растежа на ектопични ендометриодни лезии и участват пряко в ангиогенезата, освобождавайки хемокини и цитокини, които допълнително стимулират растежа на ендометриодната тъкан. Ангиогенните фактори засилват кръвоснабдяването и поддържат растежа и разпространението на перитонеалните лезии, докато невротрофичните фактори са от съществено значение за развитието както на автономните неврони, така и на сензорните аферентни неврони, които предават ноцицептивни стимули. Повишена плътност на малки, немиелинизирани нервни влакна, сензорни, симпатикови и парасимпатикови еференти са открити в ендометриодни лезии и ендометриума на жени с ендометриоза. По-голямата част от тези немиелинизирани нервни влакна са идентифицирани като сензорни аференти на С-влакна, немиелинизирани нерви, обикновено функциониращи като ноцицептори, което ги поставя в основата на генериране на хронична тазова болка при ендометриоза. Увеличаването на невроангиогенните маркери усилва действието на нервните влакна в лезиите и е тясно свързано със симптомите на хронична тазова болка при жени с ендометриоза. Маркерите за адренергичните и холинергичните неврони (невропептид Y), както и за немиелинизирани С-влакна (субстанция P: SP, пептид, свързан с ген на калцитонин: CGRP), са значително по-високи в ендометриума на пациенти с ендометриоза. Повишени нива на невротрофини и техните рецептори, включително NGF и неговия рецептор тирозинкиназа А, също се наблюдават в ендометриални биопсии на жени с ендометриоза. NGF насърчава образуването на нови нервни

влакна и действа директно върху съществуващите сензорни нервни влакна, за да предизвика болка. Тези ефекти се влошават от повишените нива на циркулиращия естроген при жени с ендометриоза, тъй като този хормон подобрява NGF активирането на тирозинкиназа А. Увеличаването на плътността на нервните окончания в лезиите и повишената възбудимост на нервите осигурява основата за повишена ноцицепция в местата на лезията. Установено е също, че предизвиканият от увреждане на нервите протеин 1 (Ninj1), който насърчава израстването на неврит, се експресира в ендометриодните импланти по яйчиците и перитонеума. От разгледаните най-общо процеси дотук се преминава към следващото ниво в генезата на хронична тазова болка при жени с ендометриоза – неврогенното възпаление. Вече създадената про-ноцицептивна среда, предизвикана от ендометриодните лезии в перитонеалната кухина, натрупването на разградени тъканни странични продукти, включително ROS, PGE2 и понижаването на нормалната за перитонеалната кухина киселинност, директно действат върху сетивните нервни влакна чрез рецептори на ноцицептивните аферентни нерви, разположени вътре в лезиите. Активирани сензорни нервни влакна поддържат възпалението чрез положителна обратна връзка, наречена „неврогенно възпаление“. Възбуждането на тези нервни влакна води до освобождаване на допълнителни провъзпалителни модулатори. Това включва невропептиди като SP и CGRP, и двата от които се намират във и около ендометриодните лезии при жени с болка, свързана с ендометриоза. Освен това, активирането на сензорните аферентни нерви

иницира натрупването на мастни клетки и последващото освобождаване на провъзпалителни цитокини, включително TNF α , NGF, PGE2 и различни интерлевкини като IL-1 β , което допринася за хронифициране на неврогенното възпаление.

Периферна сенсублизация

Физиологичното развитие на всички патологични промени, описани дотук при жени с ендометриоза, водят до следващото ниво на промени, които допринасят за развитието на хроничната тазова болка. Настъпват структурни, синаптични и вътрешни промени, които довеждат функцията на невроните до по-чувствително състояние – спадане на прага за невронно активиране и възникване на болка от стимул, който при здрави жени не провокира болка (алодиния) или засилване на съществуващата болка (хипералгезия). Този механизъм осигурява защита от по-нататъшно увреждане след развитието на възпаление от съществуващо нараняване. Ако възпалението продължава (наличие на ендометриоза) или се появи неправилно адаптиране към първоначалните сенсублизиращи стимули, ноцицепторите могат да станат хронично свръхчувствителни дори след като възпалението отшуми и хистологията изглежда нормална. Тази периферна свръхчувствителност на ноцицептивните влакна в местата на ендометриодните лезии може да играе роля в алодиния и хипералгезия, наблюдавани при пациенти с ендометриоза. Предполага се, че хроничната сенсублизация на периферните сензорни нервни влакна на свой ред води до следващото

патофизиологично ниво – сенсibiliзация на централната нервна система при ендометриоза. Последните проучвания също показват, че излагането на хроничен стрес в ранна възраст може да увеличи вероятността от хронична тазова болка по-късно в живота, докато пристъпите на остър стрес могат да я предизвикат или влошат.

Сенсibiliзация на ЦНС

Доказано е, че хроничната свърхвъзбудимост на периферната нервна система индуцира дългосрочни промени в сигнализирането на централната нервна система. Тези състояния допринасят за повишаване чувствителността на невроните в ЦНС, което води до дълготрайна хипервъзбудимост в отсъствието на вредни стимули. Централната сенсibiliзация може да предизвика дългосрочни промени в обработката на болката, подобно на генерирането на „памет.“ Това може да е особено важно при ендометриоза, тъй като много жени изпитват постоянна болка въпреки лечението или отстраняването на ендометриозните лезии. Освен това жените с дисменорея (менструална болка) имат повишено активиране на ЦНС към вредни стимули в сравнение с жени, които не изпитват менструална болка. Съответно, централната сенсibiliзация на пътищата на болката може да помогне да се обясни защо хроничната болка продължава при някои пациенти след отстраняване на лезиите или защо диагностицираните резултати от лезии нямат положителна връзка с интензитета на болката. Въпреки че са докладвани промени в обра-

ботката на централната болка при ендометриоза, не е ясно дали те обострят хроничната тазова болка или тези жени вече са сенсibiliзирани и имат повишен отговор към заболяването. Тъй като забавянето между началото на болката и диагнозата и лечението на ендометриозата обикновено е между осем до 12 години, има достатъчно възможности за тези лезии да доведат до хроничните промени, необходими за предизвикване на централна сенсibiliзация. Въпреки че понастоящем не е известно дали по-ранното диагностика и отстраняване на лезиите може да предотврати тези промени при пациентите, някои клинични проучвания при животински модели показват, че отстраняването на ендометриозните лезии в ранен етап на прогресия може да намали или може би изцяло да предотврати развитието на хронична тазова болка, докато отстраняването им на по-късни етапи няма ефект.

Заклучение

Болката е един от основните симптоми при ендометриозата. В много случаи тя продължава въпреки консервативното или оперативно лечение на заболяването. В последните години различни изследвания водят до извода, че множество механизми са в основата на свързаната с ендометриозата болка: възпалителната компонента на заболяването, ноцицепцията (сложно взаимодействие на нервни стимули, които водят до болка поради механични, химични или термични стимули в чувствителните към болка човешки тъкани), както и промени в обработката на болката в периферната и централната нервна система. Както се наблюда-

ва и при други хронични състояния, болката при ендометриоза често пъти е свързана с психологически стрес и умора, като и двете могат да усилят болката. Надяваме се, че в бъдеще ще бъдат разработени методи за фенотипизиране на жените на базата на основните механизми на болка. Оптималното облекчаване на болката за пациента е по-вероятно, ако неговите специфични допринасящи механизми за болка са идентифицирани и се намери подходящ индивидуален подход. Такива методи могат също така да подобрят подбора на пациенти за клинични изпитвания, потенциално увеличават вероятността за идентифициране на нови лечения за много жени с ендометриоза, за които не е постигната приемлива аналгезия. ■

Книгопис:

1. Anaf, V., Chapron, C., El Nakadi, I., De Moor, V., Simonart, T., and Noel, J. C. (2006). Pain, mast cells, and nerves in peritoneal, ovarian, and deep infiltrating endometriosis. *Fertil. Steril.* 86, 1336–1343. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.03.057.
2. Anaf, V., El Nakadi, I., De Moor, V., Chapron, C., Pistofigli, G., and Noel, J. C. (2011). Increased nerve density in deep infiltrating endometriotic nodules. *Gynecol. Obstet. Invest.* 71, 112–117. doi: 10.1159/000320750.
3. Arnold, J., Barcena De Arellano, M. L., Ruster, C., Vercellino, G. F., Chiantera, V., Schneider, A., et al. (2012). Imbalance between sympathetic and sensory innervation in peritoneal endometriosis. *Brain Behav. Immun.* 26, 132–141. doi: 10.1016/j.bbi.2011.08.004.
4. Asante, A., and Taylor, R. N. (2011). Endometriosis: the role of neuroangiogenesis. *Annu. Rev. Physiol.* 73, 163–182. doi: 10.1146/annurev-physiol-012110-142158.
5. Bajaj, P., Bajaj, P., Madsen, H., and Arendt-Nielsen, L. (2003). Endometriosis is associated with central sensitization: a psychophysical controlled study. *J. Pain* 4, 372–380. doi: 10.1016/s1526-5900(03)00720-x.
6. Burney, R. O., and Lathi, R. B. (2009). Menstrual bleeding from an endometriotic lesion. *Fertil. Steril.* 91, 1926–1927. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.125.
7. Dmowski, W. P., Gebel, H., and Braun, D. P. (1998). Decreased apoptosis and sensitivity to macrophage mediated cytolysis of endometrial cells in endometriosis. *Hum. Reprod.* 4, 696–701. doi: 10.1093/humupd/4.5.696.
8. Guo, S. W. (2009). Recurrence of endometriosis and its control. *Hum. Reprod.* 15, 441–461. doi: 10.1093/humupd/dmp007.
9. Husby, G. K., Haugen, R. S., and Moen, M. H. (2003). Diagnostic delay in women with pain and endometriosis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 82, 649–653. doi: 10.1034/j.1600-0412.2003.00168.x.
10. Kajilani, T., Maruyama, T., Asada, H., Uchida, H., Oda, H., Uchida, S., et al. (2013). Possible involvement of nerve growth factor in dysmenorrhea and dyspareunia associated with endometriosis. *Endocr. J.* 60, 1155–1164. doi: 10.1507/endocrj.ej13-0027.
11. Li, T., Mamillapalli, R., Ding, S., Chang, H., Liu, Z. W., Gao, X. B., et al. (2018). Endometriosis alters brain electrophysiology, gene expression and increases pain sensitization, anxiety, and depression in female mice. *Biol. Reprod.* 99, 349–359. doi: 10.1093/biolre/iy035.
12. Patel, B. G., Lenk, E. E., Lebovic, D. I., Shu, Y., Yu, J., and Taylor, R. N. (2018). Pathogenesis of endometriosis: interaction between endocrine and inflammatory pathways. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 50, 50–60. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.006.
13. Ray, K., Fahrman, J., Mitchell, B., Paul, D., King, H., Crain, C., et al. (2015). Oxidation-sensitive nociception involved in endometriosis-associated pain. *Pain* 156, 528–539. doi: 10.1097/01.j.pain.0000460321.72396.88.
14. Sutton, C. J., Ewen, S. P., Whitelaw, N., and Haines, P. (1994). Prospective, randomized, double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild, and moderate endometriosis. *Fertil. Steril.* 62, 696–700. doi: 10.1016/s0015-0282(16)56990-8.