

Ароматазы (роль в патогенезе заболеваний репродуктивной системы и возможности терапии ингибиторами ароматаз)

З. М. Дубоссарская

Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Государственного учреждения «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Резюме

В статье представлен современный взгляд на роль ароматаз в возникновении основных пролиферативных заболеваний гениталий и состояний, проведен анализ зарубежных публикаций. Приведены примеры лечения селективными ингибиторами фермента ароматаз эндометриоза как фактора эндокринного бесплодия.

Ключевые слова: ароматазы, эндометриоз, лейомиома матки, бесплодие.

AROMATASE (IMPORTANCE IN THE PATHOGENESIS OF DISEASES OF THE REPRODUCTIVE SYSTEM AND THE POSSIBILITY AROMATASE INHIBITOR THERAPY)

Z. M. Dubossarskaya

Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Faculty of Postgraduate Education of the State Establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine"

Summary

In the article we described the modern view of the role of the aromatase in the occurrence of major proliferative diseases and conditions, conducted an analysis of foreign publications. Examples of the treatment of selective inhibitors of the enzyme aromatase endometriosis as a factor of endocrine infertility were reported.

Keywords: aromatase, endometriosis, uterine leiomyoma, infertility.

“*Врач-философ: ведь нет большой разницы между мудростью и медициной.*”

Гиппократ

Основным источником эстрогенов у женщин репродуктивного возраста вне беременности являются яичники. Кроме того, эстрогены образуются экстрагандулярно из андрогенных предшественников, в основном, в жировой ткани и фибробластах кожи благодаря наличию в них достаточно высокой активности специфического цитохрома P-450 ароматазы.

До недавнего времени полагали, что в репродуктивном возрасте эстрогены, локально образующиеся из андрогенов как яичникового, так и надпочечникового происхождения, не имеют большого клинического значения, поскольку «маскируются» их высокой продукцией в яичниках. В настоящее время доказана важная роль интракринального эффекта

эстрогенов, который заключается в биологическом ответе на гормон в том же органе или ткани, где он образуется. В частности, этот механизм играет роль в патогенезе миомы матки и эндометриоза. Эстрогены, образующиеся под влиянием ароматаз, в цитоплазме гладкомышечных клеток миомы матки и стромальных клеток эндометриоидных гетеротопий оказывают свое влияние через связывание с ядерными эстрогеновыми рецепторами (ЭР) этих клеток. В «здоровом» эндо- и миометрии экспрессия ароматаз чрезвычайно низка. Пара- и интракринальный механизмы влияния эстрогенов, в определенной мере, ответственны за развитие гормональнозависимого рака молочных желез в постменопаузе, несмотря на прекращение продукции эстрогенов яичниками [3].

Эндометриоз

В экстраовариальных эндометриоидных имплантатах и эндометриомах обнаружен высокий уровень ароматазной матричной РНК. К потенцирующим факторам увеличения активности этого фермента относятся различные факторы роста, цитокины, простагландины E2 (ПГ E2) и др. С другой стороны, эстрогены способствуют повышению образования ПГ E2 благодаря их стимулирующему влиянию на фермент циклооксигеназу 2-го типа, широко представленный в клетках стромы эндометрия. Итак, происходит локальная продукция как эстрогенов, так и ПГ, что во многом объясняет пролиферативные и воспалительные процессы, характерные для эндометриоза. Доказательством значимой роли экстрагандулярной продукции эстрогенов в генезе



ендометриоза служить возможность рецидива заболевания у некоторых пациенток после успешно выполненной гистерэктомии и овариоэктомии, а также в постменопаузе. Более того, в постменопаузе эндометриоз, который всегда считался заболеванием женщин репродуктивного возраста, может принимать агрессивное течение и характеризуется резистентностью к прогестинам.

Безусловно, эндометриоз является мультифакторным заболеванием, и повышение ароматазной активности является лишь одним звеном в цепи сложных патогенетических механизмов его развития. Выявление роли повышения ароматазной активности в патогенезе эндометриоза имеет большую клиническую значимость, поскольку позволяет использовать новые методы лечения при тяжелых рецидивирующих формах этого заболевания [5, 7].

Лейомиома матки

Результаты иммуногистохимических исследований свидетельствуют о высокой экспрессии ароматаз в гладкомышечных клетках миомы матки и во внутренней оболочке артериол, «питающих» опухоль. Безусловно, эстрон (E1), образующийся из андростендиона (A) под воздействием ароматаз, является «слабым» эстрогеном, но в миоматозных узлах благодаря высокому содержанию фермента 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы (17 β -ГСД) типа I происходит интенсивное превращение E1 в «сильный» эстрадиол (E2). Благодаря паракринному/аутокринному/интракринному механизму действия эстрогены, образующиеся *in situ*, в значительной мере способствуют росту опухоли. Возможно, именно с этим связано отсутствие быстрой регрессии опухоли после овариоэктомии и в первые 6 месяцев после наступления менопаузы, несмотря на резкое снижение уровня эстрогенов в крови. Уменьшение размеров опухоли в постменопаузе происходит постепенно, по мере возрастного снижения продукции андрогенов надпочечниками. При использовании агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) отмечается снижение продукции эстрогенов как в яичниках, так и в миометрии до значений, недостаточных для роста миомы, в связи с чем на их фоне проис-

ходит более выраженное уменьшение размеров миомы по сравнению с естественной менопаузой [9].

Таким образом, локально образующиеся эстрогены играют важную роль в процессах роста миомы матки. Снижение их концентрации ниже «критических» значений, например, на фоне аГнРГ или после наступления менопаузы, способствует уменьшению размеров лейомиомы матки.

Постменопауза

После наступления менопаузы у женщин, как и у мужчин любого возраста, жировая ткань и, в меньшей степени, кожа становятся основными источниками образования эстрогенов путем конверсии из A, образующегося в надпочечниках. В постменопаузе продукция A в яичниках, хотя и не резко, но снижается и, в конечном счете, осуществляется только в надпочечниках, составляя примерно 50% от тех значений, которые определялись в репродуктивном возрасте. В поздней постменопаузе снижение уровня A и эстрогена происходит параллельно. После овариоэктомии в любом возрасте основным предшественником эстрогенов становится A надпочечникового происхождения. В периферических тканях A превращается сначала в E1, а затем в E2, поскольку фермент 17 β -ГСД типа I представлен в тех же областях, где определяется высокая экспрессия ароматаз [1, 3].

В 70-х годах прошлого века P. C. McDonald et al. было сделано важное открытие, согласно которому экспрессия ароматаз в жировой ткани с возрастом значительно увеличивается (при наличии ожирения — в 10 раз). Возможно, это играет компенсаторную роль в женском организме и смягчает клинические проявления эстрогенного дефицита, поскольку с возрастом отмечается уменьшение мышечной, костной массы, и параллельно повышаются жировые отложения. Постепенная прибавка веса на 2,5–5 кг и более наблюдается у 64% женщин с нормальным весом и у 96% — с избыточным весом и может начаться уже в возрасте от 38 до 47 лет.

До недавнего времени считали, что эстрогены, образующиеся в экстра-

гонадных областях после наступления менопаузы, осуществляют свое влияние на репродуктивные органы-мишени через классический «эндокринный» механизм, попадая в них с током крови и связываясь с ЭР. В связи с этим у женщин в постменопаузе, особенно при наличии ожирения, концентрация эстрогенов в крови может достигнуть значений, достаточных для развития гиперплазии, и даже рака эндометрия. К настоящему времени установлено, что в отличие от яичников в экстрагонадных областях биологическая активность эстрогенов осуществляется с помощью паракринного или интракринного механизма действия. Более того, поскольку фермент был обнаружен в остеобластах и хондроцитах, эндотелии сосудов, гладкомышечных клетках аорты, структурах головного мозга, регулирующих когнитивную функцию и др., полагают, что это может играть защитную роль в отношении потери костной ткани и профилактике возрастных когнитивных нарушений [3].

С другой стороны, эти же механизмы, как уже было отмечено выше, ответственны за развитие эндометриоза и гормональнозависимого рака молочных желез в постменопаузе.

Рак молочных желез

Примерно в 2/3 случаев у женщин в постменопаузе рак молочных желез является гормональнозависимым. В этом случае эстрогены способствуют росту и пролиферации эпителиальных раковых клеток, а также индуцируют образование и секрецию некоторых ростовых факторов в линиях раковых клеток молочной железы (MCF-7, T47D и др.). До недавнего времени антиэстрогены, в частности Тамоксифен, Ралоксифен, считались «золотым стандартом» лечения пациенток с раком молочных желез в постменопаузе с положительными гормонорецепторами. Назначение этих препаратов в качестве адьювантной терапии, направленной на предупреждение рецидива и повышение выживаемости пациенток, в течение 5 лет после первичного этапа (хирургического и/или химиотерапии) снижает риск рецидива заболевания на 47%, а риск смерти — на 26% в последующие 10 лет. Определение ЭР и/



или рецепторов к прогестерону (ПР) в опухлях молочной железы позволяет предположить чувствительность их к гормональной терапии: при наличии обоих видов рецепторов этот показатель достигает 80%, одного вида — 40%, даже в случае рецептор-отрицательной опухоли эта терапия может быть успешной в 10% случаев.

В последние годы появились данные о роли ароматаз в развитии рака молочных желез. Было показано, что экспрессия ароматаз в жировой ткани молочных желез, как правило, более выражена в тех областях, где чаще развиваются новообразования, и где выше соотношение стромальных клеток к адипоцитам, содержащим жир. Это понятно, поскольку высокий уровень фермента коррелирует с повышенной концентрацией эстрогенов на местном уровне. Установлено, что при наличии опухоли молочной железы локальная экспрессия ароматаз в окружающей жировой ткани усиливается в 3–4 раза, что эквивалентно уровню, определяемому в самой опухоли. Кроме того, опухолевая ткань продуцирует факторы, стимулирующие пролиферацию мезенхимальных клеток в окружающей ткани, что, в свою очередь, потенцирует образование ароматаз. Одним из таких факторов является ПГ E2, который образуется в эпителиальных раковых клетках молочной железы и макрофагах в области опухоли. Уровни эстрогенов в опухолевой ткани значительно превышают таковые в крови, что, возможно, является одной из причин того, почему МГТ лишь незначительно повышает риск рака молочных желез. Таким образом, при возникновении опухоли молочной железы развивается патологический замкнутый круг, который усугубляет ситуацию и способствует дальнейшему росту [3, 6].

В последние годы развиваются два основных направления в предотвращении стимулирующего эффекта эстрогенов при раке молочных желез:

- I. Предупреждение связывания эстрогенов со специфическими рецепторами (использование антиэстрогенов, например, Тамоксифена или Ралоксифена);
- II. Применение ингибиторов ароматаз, блокирующих превращение андрогенов в эстрогены в ткани молочной железы.

Ингибиторы ароматаз

В настоящее время новые достижения и перспективы гормональной терапии рака молочных желез, а также других патологических состояний, характеризующихся гиперпродукцией эстрогенов на местном уровне, связаны с использованием ингибиторов ароматаз (ИА) [10].

Современные ИА третьего поколения делятся на две группы препаратов: I типа — стероидные и II типа — нестероидные. Специфическим общим свойством препаратов обеих групп является значительное снижение на их фоне уровня эстрогенов. По сути, ИА I типа являются аналогами андрогенов, при этом их связь с молекулой ароматазы необратима, поэтому их еще называют «стероидными инактиваторами» [2].

Основные преимущества ИА третьего поколения: высокая активность в ингибировании ароматазной активности; высокая специфичность, отсутствие выраженного влияния на другие процессы стероидогенеза; оральный прием; 100% биодоступность после орального приема; быстрое выведение из организма (короткий период полураспада ~ 45 часов); отсутствие аккумуляции препаратов и/или их метаболитов; отсутствие активных метаболитов; хорошая переносимость при ежедневном приеме в течение многих лет; незначительное число и выраженность побочных эффектов; безопасность и отсутствие серьезных противопоказаний.

Мощные селективные ИА третьего поколения применяются в качестве второй линии гормонотерапии распространенного рака молочной железы при прогрессировании заболевания после лечения Тамоксифеном. В настоящее время они твердо заняли позицию прогестагенов, ранее применявшихся для этой цели, благодаря не только большей эффективности, но и меньшей токсичности; первой линии терапии у женщин в постменопаузе с ЭР+ и/или ПР+ опухолями молочной железы; адъювантной терапии при ранних стадиях рака молочной железы у женщин в постменопаузе, особенно в случае

безуспешной терапии антиэстрогенами.

Результаты рандомизированных двойных слепых исследований с высокой степенью достоверности (1-й уровень) свидетельствуют о том, что ИА обладают преимуществами перед Тамоксифеном в отношении местного рецидива, метастазирования, рака второй молочной железы и длительности безрецидивного периода. Известно, что побочными эффектами при длительном использовании Тамоксифена (оптимальная продолжительность терапии должна составлять 5 лет) могут быть приливы жара, кровянистые выделения из половых путей, повышение риска рака эндометрия и саркомы матки, а также тромбозов и, возможно, цереброваскулярных заболеваний. Основным побочным эффектом ИА являются боли в мышцах и суставах, а также, что особенно важно, повышение риска переломов.

Таким образом, активное внедрение в клиническую практику ИА расширяет возможности онкологов при лечении больных раком молочных желез в постменопаузе. Тем не менее, до сих пор остаются неясными многие вопросы: не определена оптимальная длительность адъювантного лечения; последовательность их комплексного использования с тамоксифеном; четко не очерчены группы больных, у которых предпочтительно использование ИА в зависимости от рецепторного статуса опухоли; не проведено сравнительное исследование отдельных препаратов между собой; не определены возможные «поздние» побочные эффекты (тромботические, когнитивные нарушения) и ряд других.

К сожалению, ИА для лечения рака молочных желез не применяют у молодых женщин, поскольку не «выключены» яичники. Однако у них возможно использование этих препаратов на фоне аГНРГ, в настоящее время ведутся такие исследования.

В последние годы появились работы, свидетельствующие об успешном использовании ИА при тяжелых рецидивирующих формах эндометриоза в качестве монотерапии или в комбинации с другими средствами у женщин



в менопаузе. Так, в случае комбинированного использования ИА и гестагенов (норэтинодрона ацетат) в течение 6 месяцев у женщин с рецидивирующей формой эндометриоза и тяжелым болевым синдромом после безуспешного консервативного и хирургического лечения у большинства из них прекратились боли, а проявления эндометриоза при контрольной лапароскопии исчезли или значительно уменьшились. По-видимому, в ближайшем будущем ИА представят новое поколение средств для успешного лечения тяжелых рецидивирующих форм эндометриоза, будут разработаны режимы и дозы препаратов для такой терапии [4].

ИА и стимуляция овуляции

В последние годы ИА стали применяться для индукции овуляции вместо кломифена цитрата (КЦ). Известно, что эстрогены, образуемые в яичниках и, локально, в других органах и тканях, по типу отрицательной обратной связи ингибируют секрецию гонадотропинов (ГТ). Блокирование образования эстрогенов на всех уровнях способствует повышению секреции ГТ, стимуляции роста овариальных фолликулов и, в конечном счете, овуляции. Главным преимуществом ИА по сравнению с КЦ является отсутствие ингибирующего влияния на ЭР не только в регулирующих центрах, но и на периферии — в яичниках и эндометрии. В результате, не подавляется начальный рост фолликулов, повышается концентрация эстрогенов и ингибина, что, в свою очередь, по принципу обратной связи приводит к снижению уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Это служит профилактикой синдрома гиперстимуляции и многоплодной беременности. Напротив, при применении КЦ, несмотря на достаточно высокий уровень эстрогенов, механизмы обратной связи не функционируют должным образом, поскольку ЭР в регулирующих центрах «заняты» КЦ. Что касается эндометрия, то после прекращения действия ИА, обладающих коротким периодом полураспада и назначаемых в раннюю фолликулиновую фазу, сразу восстанавливается продукция эстрогенов, повышается чувстви-

тельность к ним эндометрия и отмечается его быстрый рост. Необходимая толщина эндометрия для полноценной nidации оплодотворенного плодного яйца и нормального развития беременности на ранних сроках достигается к началу лютеиновой фазы цикла. Как известно, при применении КЦ отмечается достаточно высокий уровень овуляций (57–91%), однако частота наступления беременности гораздо ниже (20–40%). Полагают, что неудачи при использовании КЦ во многом определяются его антиэстрогенным влиянием на эндометрий (толщина может составлять $\leq 0,5$ см). Кроме того, примерно 20–25% женщин с ановуляцией не чувствительны к КЦ. ИА обладают определенными преимуществами перед другими препаратами не только при лечении бесплодия у пациенток с гормональными нарушениями (СПКЯ, ановуляция), но и при эндометриозе [2].

Приведем пример из клинической практики: пациентка Д., 34 лет, наблюдалась по поводу наружного эндометриоза придатков матки, первичного бесплодия. После лапароскопии и подтверждения диагноза ей был назначен препарат из группы селективных ингибиторов фермента ароматаз – Летрозол (Teva) по 2,5 мг 1 раз в день в течение 3 месяцев, после чего была восстановлена овуляция, клинически наступила ремиссия эндометриоза? и пациентка забеременела. Исход беременности, несмотря на группу высокого риска невынашивания, был благоприятный, кесаревым сечением было произведено родоразрешение доношенным плодом мужского пола, массой 3250 г, длиной 53 см.

Итак, применение ИА (Летрозол) для индукции овуляции обеспечивает контролируемую овариальную гиперстимуляцию (можно использовать только ИА или в комбинации с ФСГ и аГнРГ); снижение дозы ФСГ, необходимой для адекватной овариальной гиперстимуляции; улучшение ответа у женщин, у которых перед этим отмечался «бедный» ответ; повышение уровня имплантации; снижение риска развития тяжелого синдрома гиперстимуляции яичников; предупреждение эндогенного раннего выброса ЛГ. В результате, к преимуществам ис-

пользования ИА для индукции овуляции по сравнению с другими препаратами можно отнести: высокую частоту наступления беременности; монофолликулярную овуляцию; безопасность вследствие короткого периода полураспада и низкую частоту побочных эффектов; снижение частоты многоплодной беременности; снижение риска тяжелого синдрома гиперстимуляции яичников; относительно низкую стоимость; удобство применения — оральная форма, различные режимы, включая возможность использования однократной дозы.

Таким образом, согласно данным литературы, ИА являются более эффективной, относительно недорогой и безопасной альтернативой КЦ для индукции овуляции. Тем не менее, необходимы рандомизированные проспективные исследования для того, чтобы ИА рутинно использовались вместо КЦ, который до настоящего времени успешно применялся с этой целью. Необходима разработка оптимальных протоколов (монотерапия или комбинация с другими средствами) с указанием адекватных доз и четкой характеристикой пациенток, для которых эти средства предпочтительны (нарушение овуляции, бесплодие неясного генеза, «бедный» ответ при использовании вспомогательных репродуктивных технологий).

Основным недостатком длительного использования ИА является подавление активности ароматаз во всех областях, включая те, где активность эстрогенов крайне важна, например, для поддержания нормальных процессов минерализации костной ткани. В связи с этим, при назначении этих препаратов следует учитывать индивидуальный и семейный риск развития остеопороза, при необходимости определить исходный уровень минеральной плотности костной ткани и назначить адекватное лечение. Кроме того, показано динамическое наблюдение за величиной этого показателя методом денситометрии.

По-видимому, научные исследования в будущем будут направлены на поиск тканеспецифических ингибиторов ароматаз по типу селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов



Литература

1. Александрова Н. В. Влияние ЗГТ дивисеном на состояние органов репродуктивной системы у женщин с преждевременной недостаточностью яичников / Н. В. Александрова, Л. А. Марченко // Климатерий. — 2006. — № 1. — С. 19–22.
2. Ефименко А. Ф. Индукция овуляции при синдроме поликистозных яичников. Слово ингибиторам ароматазы / А. Ф. Ефименко // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2007. — № 3. — С. 48–54.
3. Информационный материал разрешен нам для публикации д. мед. н. Л. А. Марченко и к. мед. н. Л. М. Ильиной, основан на исследованиях, которые изложены в научных журналах — РМЖ ; Онкология, 2005. — Т. 13, № 10; Seminars Reproductive Medicina, Carcer Control и др. 2004–2005 гг, за что выражаем глубокую благодарность.
4. Современные подходы к лечению пролиферативных заболеваний гениталий / Ф. Карр, Х. Рициотти, К. Фройнд [и др.] // Акушерство, гинекология и здоровье женщины. — Москва : Медпресс-информ, 2005. — С. 38–40.
5. Кузнецова И. В. Эндометриоз и тазовая боль: что мы лечим? / И. В. Кузнецова // Status praesens. — 2015. — № 4 (27). — С. 50–54.
6. Леванов С. А. Эндометриоз: мировой прорыв в медикаментозном лечении / С. А. Леванов, М. Б. Хамошина. — Москва : Редакция журнала Status praesens, 2012. — 16 с.
7. Наказ МОЗ України № 319 від 06.04.2016 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при генітальному ендометріозі».
8. Наказ МОЗ України № 396 від 30. 06. 2015 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при раку молочної залози».
9. Наказ МОЗ України № 353 від 13. 04. 2016 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при аномальних маткових кровотечах».
10. Allfn C. Nonsteroidae anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis / C. Allfn, S. Hopewell, A. Prentice // Cochrane collaboration. — 2009. — Vol. 2. — P. 19–25.

Поступила 19.05.2016

Сведения об авторе

Дубоссарская Зинаида Михайловна, д. мед. н., Заслуженный деятель науки и техники Украины, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования Государственного учреждения «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

Адрес: ул. Космическая, 17, г. Днепр, 49100

e-mail: perinat.dma@gmail.com

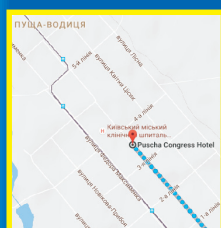
ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України»,
ГО «Асоціація анестезіологів України»,
Асоціація акушерських анестезіологів Ізраїлю.

Ізраїльсько-Український
науковий симпозіум

«Невідкладні стани
та анестезіологічне забезпечення
в акушерстві та гінекології»

Запрошуються лікарі
анестезіологи,
акушери-гінекологи,
неонатологи
та усі зацікавлені фахівці

4-5 листопада
2016 року



Конгрес-отель «Пуца»,
м. Київ,
вул. М. Юнкерова 20

e-mail: akushanest_conf@ukr.net