

УДК 618.177-039.2:618.145-007-036.8-001-08

ЧАЙКА В.К., ЛУЦИК В.В., ПОПОВА М.В.,
ВУСТЕНКО В.В., ШУТЬКО А.И., МЯГКИХ И.И.
Донецкий республиканский центр охраны материнства и детства

ВЗГЛЯД РЕПРОДУКТОЛОГА НА ПРЕОДОЛЕНИЕ БЕСПЛОДИЯ У ПАЦИЕНТОК С ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

РЕФЕРАТ. В предлагаемом литературном обзоре рассматриваются основные принципы медикаментозного и хирургического лечения бесплодия, обусловленного генитальным эндометриозом. Подчеркивается необходимость функционального подхода и бережного отношения к ткани яичника при хирургическом лечении, чтобы снизить репродуктивные риски оперативного вмешательства. Гормональная терапия должна проводиться по показаниям в зависимости от симптомов, возраста, овариального резерва и репродуктивных планов пациентки. Важно оценивать шансы наступления беременности и своевременно обращаться к вспомогательным репродуктивным технологиям.

Ключевые слова: бесплодие, эндометриоз, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, антимюллеров гормон, беременность.

Эндометриоз, патологический процесс, характеризующийся ростом и развитием ткани, подобной по структуре и функциям эндометрию, за пределами границ нормальной локализации (слизистой оболочки тела матки), является одной из актуальных проблем современной медицины [1, 2].

Известно более 10 теорий происхождения эндометриоза, но ни одна из них не объясняет полностью многообразие форм проявления и локализации этой патологии. Ведущими клиническими проявлениями эндометриоза являются болевой синдром (дисменорея, диспареуния, дисхезия и др.) и бесплодие [3, 4].

Генитальный эндометриоз поражает от 12 до 50% женщин репродуктивного возраста, приводя к бесплодию в 50-80% случаев. При этом на долю эндометриоза приходится от 27 до 53% наблюдений. Причинами такого разброса данных являются использование различных диагностических критериев, а также сложность в клинической постановке диагноза ввиду неспецифичности симптоматики данного заболевания [4].

Согласно данным мировой статистики, эндометриоз вошел в пятерку самых распространенных гинекологических нарушений – сразу за доброкачественными заболеваниями шейки матки, расстройствами менструального цикла, воспалительными болезнями урогенитального тракта и бесплодием. В наши дни им болеет в среднем каждая 10-я женщина репродуктивного возраста, а это 176 млн человек во всем мире [5, 6].

У женщин с первичным бесплодием частота эндометриоза отмечается в 30-40 %, тогда как у рожавших – в 27% [4].

Несмотря на разнообразие показаний для гормонотерапии при эндометриозе (их используют как для профилактики рецидивов заболевания, так и при предположительном диагнозе), основным методом лечения, позволяющим эффективно купировать болевой синдром и восстановить фертильность, остается хирургический.

Безусловно, важнейшая задача при хирургическом лечении эндометриоза – сохранить овариальный резерв. Это особенно актуально при билатеральном поражении яичников [7]. Бережное отношение к ткани яичника считается основными принципами эндоскопии при наружном генитальном эндометриозе, поскольку могут снизить репродуктивные риски оперативного вмешательства [8, 9]. Это касается, например, способа или метода хирургического воздействия. Так, в некоторых исследованиях показано, что эксцизия капсулы эндометриомы менее травматична по сравнению с диатермоаблацией и не только увеличивает в последующем частоту наступления беременности, но и снижает частоту рецидива эндометриомы [11].

В отношении оценки овариального резерва наиболее информативными считаются два показателя:

- число антральных фолликулов в обоих яичниках при ультразвуковом исследовании;
- содержание антимюллерова гормона в сыворотке крови.

Что касается такого показателя овариального резерва, как базальный уровень фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови (второй-третий день цикла), то его повышение (более 12 мМЕ/л), сначала периодическое, затем стойкое, свидетельствует о значительном снижении овариального резерва, развитии гипергонадотропной недостаточности яичников [10]. У таких пациенток отмечается также укорочение менструального цикла. В этом случае большей эффективностью будут обладать протоколы с использованием донорских ооцитов, поскольку если при стимуляции собственных яичников и будут получены ооциты, а затем эмбрионы, их «качество» будет крайне низким, а результативность протокола будет стремиться к нулю [11].

В физиологических условиях овариальный резерв снижается с возрастом (наиболее интенсивно после 37 лет). Часто преждевременное, значительное уменьшение резерва вызвано оперативными вмешательствами, в том числе по поводу эндометриоза. Именно поэтому чрезвычайно важно знать уровень антимюллера гормона до операции [12].

При уровне антимюллера гормона, свидетельствующем о снижении овариального резерва, – менее 1,0 нг/мл – нужно оценить риски предстоящей операции. Более того, целесообразно поставить вопрос о необходимости и эффективности самой операции в плане преодоления бесплодия, возможности перехода на методы вспомогательной репродукции (попытка экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), криоконсервация ооцитов с целью их использования в будущем). Эффективность протоколов ЭКО при уровне антимюллера гормона менее 0,5 нг/мл низкая (частота беременности на цикл составляет менее 10%), и в этом случае женщины должны быть информированы о перспективах программы с использованием ооцитов донора [1-4].

После операции также важно оценить состояние овариального резерва. Уровень антимюллера гормона целесообразно определять через несколько месяцев, поскольку в течение первых недель после операции возможно «ложное» снижение уровня антимюллера гормона, обусловленное временным нарушением фолликулогенеза и снижением количества преантральных и малых антральных фолликулов в связи с операционной травмой, воспалением, формированием гематомы, нарушением кровообращения [13]. У оперированных больных определение числа антральных фолликулов имеет

меньшую диагностическую ценность в плане оценки овариального резерва [14, 15].

С позиций риска снижения овариального резерва остается спорной необходимость повторных операций, в том числе перед протоколом ЭКО. Более того, как правило, они сложнее в техническом плане и имеют большую частоту осложнений. Исследования по оценке эффективности повторного хирургического вмешательства единичны и проведены на небольших выборках больных [16].

Оперативный метод лечения эндометриоза, несмотря на совершенствование техники, не обеспечивает полной ликвидации эндометриодных очагов и не предотвращает рецидивирования заболевания [16, 17]. Частота рецидивов имеет тенденцию к росту в зависимости от давности хирургического лечения [18]:

- Через 1-2 года у 21% женщин
- Через 5 лет у 47 % женщин
- Через 5-7 лет у 55 % женщин.

Приоритетным направлением в лечении эндометриоза является органосохраняющая тактика, при котором ведущая роль принадлежит консервативной терапии, основу которой составляет гормональная коррекция.

По общепризнанному мнению, гормональная терапия эндометриоза подразумевает включение в комплекс лечебных мероприятий лекарственных препаратов, действие которых направлено на подавление факторов стимуляции роста и развития патологических имплантатов. Основным принципом медикаментозной терапии с применением любого гормонального агента является подавление секреции эстрадиола яичниками. Вид гормональной терапии, дозировка, продолжительность, длительность интервалов между курсами определяются индивидуально в зависимости от клинической симптоматики, возраста, эффективности ранее проведенной терапии, переносимости препарата, общего состояния. Основой гормональной терапии является применение прогестагенов, антигестагенов и агонистов гонадолиберина [19].

Согласно современным представлениям имеется несколько вариантов гормональной терапии наружного генитального эндометриоза у больных с бесплодием:

- эмпирическая (у больных с подозрением на наружный генитальный эндометриоз, перед выполнением первого оперативного вмешательства);
- адыювантная после операции;
- адыювантная перед протоколом ЭКО;

– противорецидивная (для профилактики рецидива) – при изменении репродуктивных планов, «откладывании» планирования беременности по тем или иным причинам.

При планировании беременности, а также в случае установленного диагноза бесплодия, вероятно, лучше использовать более эффективные средства (прогестины, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона) [20, 21].

У пациенток с наружным генитальным эндометриозом и бесплодием в послеоперационном периоде применяется трипторелин 3,75 мг один раз в 28 дней внутримышечно (агонист гонадотропин-рилизинг-гормона) в течение трех-шести месяцев до наступления спонтанной беременности либо с последующим переходом в цикл ЭКО и ПЭ [16, 17].

Известно, что ЭКО позволяет преодолеть такие причины бесплодия, как нарушение анатомии органов малого таза и функции яичников, негативное воздействие перитонеальной жидкости у больных с наружным генитальным эндометриозом на гаметы, процесс оплодотворения и ранние этапы развития эмбриона [22]. Однако слабым звеном здесь по-прежнему остается нарушение рецептивности эндометрия.

Известно, что при наружном генитальном эндометриозе в эутопическом эндометрии наблюдается сложное сочетание патологических ассоциаций как на микроскопическом (снижение развития пиноподий), так и на молекулярном уровне (снижение экспрессии НОХА-10, интегрин α - γ - β -3, L-селектина, муцина MUC 1, лейкемия ингибирующего фактора, экспрессии ароматазы цитохрома P450, а также нарушение соотношения изоформ прогестероновых и эстрогеновых рецепторов) [22, 23]. В частности, уменьшается соотношение прогестероновых рецепторов типа В/А и увеличивается соотношение эстрогеновых рецепторов бета/альфа, что обеспечивает так называемую прогестероновую резистентность эндометрия [24].

Эффективность реализации программы ЭКО и ПЭ у женщин с бесплодием, обусловленным эндометриозом, зависит от полноценности проведения всех предшествующих этапов лечения. Факторами, повышающими вероятность наступления беременности, являются:

– Двухэтапное комбинированное (оперативное и последующее медикаментозное) лечение заболевания вне зависимости от стадии его распространения до проведения программы ЭКО и ПЭ.

– Отказ от выжидательной тактики и проведение ЭКО и ПЭ непосредственно после завершения лечения у женщин старше 37 лет, со сниженными функциональными резервными возможностями яичников, при сочетании с аденомиозом.

– Использование метода ИКСИ при заведомо сложной клинической ситуации [3].

Выводы

Таким образом, преодоление бесплодия у больных с эндометриозом представляет собой комплексную проблему, успех решения которой определяется эффективным взаимодействием гинекологов общей практики, отделений оперативной гинекологии и репродуктологов, конструктивным информированным диалогом с супружеской парой. Рассматривая эндометриоз как заболевание, угрожающее реализации репродуктивных планов женщины, следует минимизировать риски на каждом из этапов лечения. Одной из основных задач является ранняя диагностика, основанная на тщательном сборе анамнеза, использовании дополнительных неинвазивных методов исследования.

При хирургическом лечении функциональный подход и бережное отношение к ткани яичника может снизить репродуктивные риски оперативного вмешательства. Гормональная терапия должна проводиться по показаниям в зависимости от симптомов, возраста, овариального резерва и репродуктивных планов пациентки. Важно оценивать шансы наступления беременности и своевременно обращаться к вспомогательным репродуктивным технологиям.

Главный подход при эндометриозе: на выбор между хирургической тактикой или ВРТ не должна оказывать влияние специализация врача, который первый диагностировал патологию. Совместная работа и сотрудничество врача хирурга и репродуктолога должны быть направлены на сохранение овариального резерва и перспективы рождения женщиной генетически родного ребенка.

Список литературы

1. Основы репродуктивной медицины: Практическое руководство / издание второе, исправленное и дополненное / Под ред. чл.-корр. НАМН Украины, профессора В.К. Чайки. Донецк: ЧП «Лавис», 2011. 896 с.
2. Бесплодный брак: Практическое руководство / Под. ред. чл.-корр. НАМН Украины, профессора В.К. Чайки. Донецк: ЧП «Лавис», 2012. 384 с.

3. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии / под ред. В.И. Кулакова. М.: МИА, 2005. 592 с.
4. Anichkov N.M., Pechenikova V.A., Kostyuchek D.F. Clinicopathologic Peculiarities of Sickness: Adenomyosis, Oothesa Endometriosis, Extragenital Endometriosis //Pathology records. 2011. No. 4 P. 5-10.
5. Основные показатели деятельности службы охраны здоровья матери и ребенка в РФ. М., 2013.
6. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system / G.D. Adamson [et al]. // Fertil. Steril. 2010. Vol. 94, N 5. P. 1609–1615.
7. Postsurgical ovarian failure after laparoscopic excision of bilateral endometriomas / M. Busacca [et al]. // Am. J. Obstet. Gynecol. 2006. Vol. 195, № 2. P. 421–425.
8. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata / Hart R.J., Hickey M., Maouris P., Buckett W. //Cochrane Database Syst. Rev. 2008. Vol. 2. CD004992.
9. Coagulation or excision of ovarian endometriomas? /P. Vercellini [et al] // Am. J. Obstet. Gynecol. 2003. Vol. 188, № 3. P. 606–610.
10. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: руководство для врачей. М.: Медицина, 2006.
11. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996 // Fertil. Steril. 1997. Vol. 67. № 5. P. 817–821.
12. Экстракорпоральное оплодотворение / Кей Элдер, Браун Дэйл; Пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 304 с.
13. Chang H.J., Han S.H., Lee J.R. Impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve: serial changes of serum anti-Mullerian hormone levels // Fertil. Steril. 2010. Vol. 94, № 1. P. 343–349.
14. Raffi F., Metwally M., Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97, № 9. P. 3146–3154.
15. Opoien H.K., Fedorcsak P., Byholm T. Complete surgical removal of minimal and mild endometriosis improves outcome of subsequent IVF/ICSI treatment // Reprod. Biomed. Online. 2011. Vol. 23, № 3. P. 389–395.
16. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М., 2013.
17. Endometriosis and infertility / The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine // Fertil. Steril. 2006. Vol. 86, № 5. Suppl. P. 156–160.
18. The effect of surgery for symptomatic endometriosis, the other ude of the story / P. Versellini [et al]. // Hum. reprod. Update. 2009.
19. Barbieri R.L. Hormon treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis // Am. J. Obstet. Gynecol. 1992. Vol. 166, № 2. P. 740–745.
20. ESHRE guideline: management of women with endometriosis / G.A. Dunselman //Hum. Reprod. 2014. Vol. 29, № 3. P. 400–412.
21. Endometriosis and infertility: a committee opinion // Fertil. Steril. 2012. Vol. 98, № 3. P. 591–598.
22. Lebovic D.I., Mueller M.D., Taylor R.N. Immunobiology of endometriosis // Fertil. Steril. 2001. Vol. 75, № 1. P. 1–10.
23. Рецептивность эндометрия у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием / Е.А. Калинина, А.В. Колотовкина, Е.А. Коган, Л.В. Адамян // Проблемы репродукции. 2012. № 4. С. 55–62.
24. Dienogest increases the progesterone receptor isoform B/A ratio in patients with ovarian endometriosis / A. Hayaishi [et al.] // J. Ovarian Res. 2012. Vol. 5, № 1. P. 31.

24.10.2017

CHAYKA V.K., LUTSIK V.V., POPOVA M.V.,
VUSTENKO V.V., SHUTKO A.I., MIANKYKH I.I.
Donetsk Republican Center of Maternal and Child Care

POINT OF VIEW OF A FERTILITY SPECIALIST UPON OVERCOMING INFERTILITY IN PATIENTS WITH GENITAL ENDOMETRIOSIS

SUMMARY. In the proposed literature review we describe the basic principles of medical and surgical treatment of infertility in case of genital endometriosis. The necessity of functional approach and careful attitude to the tissues of the ovary at surgical treatment in order to reduce reproductive risks of surgical intervention is shown. Hormonal therapy should be conducted according to the indications depending on symptoms, age, ovarian reserve and reproductive plans of the patient. It is important to evaluate the chances of pregnancy and timely think about assisted reproductive technologies.

Key words: infertility, endometriosis, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization, antimullerian hormone, pregnancy.