ОГЛЯДОВІ СТАТТІ

УДК 618. 145-002:618.177

ГЕНІТАЛЬНИЙ ЕНДОМЕТРІОЗ ЯК ПРИЧИНА ЖІНОЧОГО БЕЗПЛІДДЯ

О.С. Захаренко, О.М. Юзько, Л.В. Захаренко

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України
Медичний центр лікування безпліддя
(м. Чернівці, Україна)

Ключевые слова: *ендометріоз, безпліддя, овариальний резерв, перитонеальна рідина, лікування.*

Резюме. *наведені дані огляду літератури щодо ролі зовнішнього генітального ендометріозу в структурі гінекологічної захворюваності в репродуктивному періоді і тактика лікування безпліддя, асоційованого з генітальним ендометріозом.*

В структурі гінекологічної захворюваності ендометріоз займає третє місце після запальних захворювань і лейоміоми матки. Епідеміологічні дослідження вказують, що у 90-99% хворих ураження виявляються у віці від 20 до 50 років, причому найбільш часто в репродуктивному періоді, незалежно від етнічної приналежності й соціально-економічних умов. За даними різних авторів, ендометріоз зустрічається в популяції у 5–50% всіх жінок з первинним і вторинним безпліддям [1,2,7].

Поширеність ендометріозу при безплідді у межах від 25 до 50% [3], а частота його у жінок з порушеною фертильністю складає 5% [4,7]. Патогенез безпліддя при ендометріозі до кінця не вивчений і причинно – наслідковий взаємозв'язок між ними достовірно до кінця не встановлений. У жінок з ендометріозом частота настання вагітності знижена до 2–10% [5,8,11] в місяць на відміну від здорових жінок, у яких вона досягає 15–20% [4,10]. По результативності внутрішньоматкових інсемінацій у жінок з ендометріозом і без нього отримані найбільш достовірні дані. За даними Tummon I.S. і співавт. у пацієнток з ендометріозом вірогідність вагітності, розрахована на цикл, склала 3,6% в порівнянні з 12% у жінок групи контролю.

До теперішнього часу сучасна наука не в змозі дати об'єктивну відповідь на питання, чому ендометріоз веде до виникнення безпліддя. В останні десятиріччя численні клінічні і молекулярно-біологічні дослідження вітчизняних і зарубіжних вчених присвячені вивченню різних патогенетичних ланок ендометріозу.

Найбільш поширеними теоріями, які пояснюють причини порушення фертильності при даному захворюванні, є наступні [7]:

Порушення анатомії органів тазового дна. Розвиток злукового процесу в малому тазу часто викликає ендометріоз. Утворення злук може перешкоджати виходу яйцеклітини, її захвату фімбріями маткової труби і в подальшому транспорту в порожнину матки [3,8]. На думку Адамян Л.В. і співавт. (2003р.) при розвитку ендометріозу на яєчниках можливий негативний вплив на овариальний резерв і частоту овуляції.

Порушення функції тазового дна

Виявлено, що у жінок з ендометріозом є порушення складу перитонеальної рідини: підвищення концентрації макрофагів, простогландинів, протеаз, фактора непрозу пухлин, інтерлейкіну-α, що може негативно впливати на якість ооцитів, сперматозоїдів, ембріонів, а також на функціональну властивість фаллопієвих труб [10,11,13].

Імунні порушення

Зниження концентрації IgG у жінок із безпліддям і ендометріозом, може бути пояснено процесом утворення імунних комплексів і підвищенням рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у кровоносному руслі. Рівень ЦІК є одним із критеріїв оцінки імунного статусу організму, що, у свою чергу, свідчить про наявність аутоімунного процесу, корелює з тяжкістю захворювання і відображає стан мононуклеарно-фагоцитарної системи (МФС). Коли утворення ЦІК виходить з-під контролю і набуває прогресуючого характеру, виникає те чи інше аутоімунне захворювання. Крім того, комплекси антиген-антитіло також погіршують функцію Т-супресорів. Підвищення ЦІК відбувається за рахунок включення в імунні комплекси переважно IgG. Концентрація Ig G і Ig A, лімфоцитів в ендометрії у жінок з ендометріозом знижена,

що може впливати на процес імплантації. За даними Варданян Л.Х. 2005 р. аутоантитіла до ендометріальних антигенів переважають у жінок з ендометріозом порівняно із здоровими жінками.

Ендокринні та овуляторні порушення

У жінок з ендометріозом частіше виявляються ендокринні порушення: синдром лютеїнізації неовулюючого фолікула, дисфункція лютеїнової фази, що приводить до порушення овуляції й імплантації. Але до теперішнього часу ця інформація до кінця не підтверджена [5,12].

Порушення імплантації

Зниження ендометріальної експресії молекул клітинної адгезії описано у деяких жінок з ендометріозом описано Taylor R.N. і Lebovic D.I. 2009р. Ендометрій у жінок з даним захворюванням характеризується підвищеною продукцією естрадіолу, підвищеним рівнем простогландинів Е2, а також резистентністю до прогестерону. Функціональні порушення ендометрію можуть призводити до порушення імплантації у жінок з ендометріозом. Аналіз результатів досліджень, присвячених проблемам ДРТ у жінок з ендометріозом, дозволяє виділити три можливі причини порушеної імплантації: зміни «ооцит-ембріон», дефекти ендометрію, комбіновані порушення «ендометрій-ембріон».

Виходячи з механізмів порушення фертильності при ендометріозі, вироблена тактика ведення даної категорії пацієнток, незважаючи на її складність та дискусійність. Для більш детальної систематизації наукових даних відносно даної патології Waller K.G. і співавт. наводять класифікацію рівнів доказовості:

Ia – мета-аналіз/ систематичний огляд.

Iб – рандомізоване плацебо-контролююче дослідження.

IIа – контролююче дослідження без рандомізації.

IIб – квазіекспериментальне дослідження.

III – порівняльні, кореляційні дослідження і опис випадків.

IV – висновок комітету експертів або заключення авторитетних лікарів, які мають клінічний досвід.

На основі класифікації рівнів доказовості розроблені наступні рекомендації щодо лікування ендометріозу при безплідді:

1. Супресія функції яєчника як монотерапія для покращення фертильності при малих формах ендометріозу – неефективна (Ia).

2. Супресія функції яєчника перед проведенням ДРТ із використанням а-ГнРГ(Ia) або КОК в безперервному режимі за 3-4 міс. (IIа) до проведення ЕКЗ підвищує частоту настання вагітності.

3. Супресія функції яєчника після проведення хірургічного втручання з приводу ендометріозу з наступною вичікувальною тактикою не має позитивного впливу на частоту настання вагітності (Ia).

4. Проведення індукції овуляції і внутрішньоматкової інсемінації при малих формах ендометріозу збільшує частоту настання вагітності (Iб).

5. Використання методів ДРТ ефективне при ендометріозі та є методом вибору при наявності трубного, чоловічого факторів безпліддя, а також у жінок після 35 років(III).

6. Лапароскопічна абляція ендометріоідних інфільтратів і адгезіолізис є ефективним методом лікування безпліддя при I-II стадіях ендометріозу (Ia).

7. Ефективність хірургічного лікування середніх і важких форм ендометріозу з метою покращення фертильності невідома (III).

8. Лапароскопічне видалення при наявності яєчникових ендометріом має більше переваг над дренуванням і коагуляцією (Ia).

9. До проведення ЕКЗ рекомендоване хірургічне висікання оваріальних ендометріом діаметром більше 3–4 см (III).

Монотерапія і вичікувальна тактика. Не рекомендована для лікування безпліддя, асоційованого з ендометріозом. У кохранівському огляді E. Hughes і співавт. 2007 р. досліджувалось використання супресивної терапії для лікування ендометріозу I–II стадії. Виявлено, що дана тактика не покращує настання вагітності. Медикаментозна супресія перед застосуванням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) – агоністи ГнРГ. Із результатів метаналізу трьох рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), застосування у жінок з ендометріозом II–IV стадій, а-ГнРГ на протязі 3–6 міс. перед ДРТ привело до значного збільшення частоти настання вагітності [15,16, 17].

Альтернативою може стати застосування КОК. D. De Ziegler і співавт. в результаті відкритого контролюючого дослідження без рандомізації показали, що застосування КОК в безперервному режимі у жінок з ендометріозом впродовж 6–8 тижнів перед ДРТ дозволяє досягнути таких же результатів, як і у жінок тієї ж вікової групи, які не хворіють ендометріозом.

Роль індукції овуляції і внутрішньоматкової інсемінації

Tummon I.S. і співавт. підтверджують ефективність результату овариальної стимуляції з послідуючою внутрішньоматковою інсемінацією в лікуванні безпліддя, ассоційованого з ендометріозом, так як ізольоване застосування інсемінації не дало бажаного ефекту.

Роль методів ДРТ

На думку Wright V.C. 2007р. і Leyland N. 2010р методи ДРТ однозначно підвищують частоту настання вагітності у жінок з ендометріозом, але їх результативність є дещо нижчою, ніж в групі жінок з трубним фактором. Проведений мета-аналіз у пацієнток з ендометріозом показав більш низьку результативність ДРТ при III-IV стадії ендометріозу, яка склала 13,8% порівняно з групою контролю – 27,7% [25]. У канадському і американському керівництвах [26,27,28] відмічено, що вибір тактики лікування безпліддя повинен базуватися на комплексній оцінці стану подружжя, врахуванні додаткових факторів безпліддя (наявності трубного, чоловічого, вікового). У жінок старших 35 років застосування методів ДРТ є першою лінією терапії.

Роль хірургічного лікування ендометріозу при безплідді

Хірургічне лікування ендометріозу I–II стадії.

Результатами кохранівського огляду доказана ефективність абляції і ексцизії ендометріоїдних гетеротопій при ендометріозі I–II стадії. При наявності больового синдрому у пацієнток з порушенням фертильності видалення ендометріоідних гетеротопій дозволяє покращити результат лікування як больового синдрому, так і безпліддя [29].

Хірургічне лікування ендометріозу III–IV стадії.

Базуючись на результатах досліджень без рандомізації, відмічено, що хірургічне лікування ректовагінального ендометріозу не покращує фертильність [30].

Хірургічне лікування ендометріоми у пацієнток з безпліддям в анамнезі.

При наявності ендометріом розмірами більше 3 см традиційне хірургічне лікування включає дренування з коагуляцією або цистектомію. Використання цистектомії показало кращі результати у відновленні фертильності у безплідних пар [31]. Ексцизія ендометріом ассоційована з більш низькою частотою рецедивів, ніж при дренуванні і коагуляції, ризик малігнізації після застосування даної хірургічної техніки також менший [31].

Дискусійним залишається питання необхідності видалення ендометріоідних кіст перед застосуванням ДРТ. Систематичний огляд [31,32] показав, що хірургічне видалення ендометріом розміром менше 3 см не має переваг в порівнянні з вичікувальною тактикою настання вагітності. Існує думка, що хірургічне лікування може знизити відповідь яєчників на стимуляцію [30]. Ретроспективне дослідження [30,32] виявило в 13% випадків наявність поганої відповіді на стимуляцію яєчників в циклах ДРТ. Ендометріоми розміром більше 4 см підлягають видаленню. Це необхідно робити в звязку з ризиком малігнізації (1%), з метою покращення доступу при пункції фолікулів в програмах ДРТ. У Канадському керівництві по ендометріозу згідно рекомендацій 2010 р. всі ендометріоми розглядаються як такі, що малігнізуються і в зв`язку з цим підлягають видаленню [31,32].

Питання повторного хірургічного втручання при рецидиві ендометріозу у жінок з безпліддям мало вивчено. Якщо у жінки є ендометріома більше 4 см і наявний больовий синдром, то повторне хірургічне лікування є виправданим [32].

Література

1. Адамян Л.В. Современные подходы к лечению эндометриоза / Л.В.Адамян; [ред. Е.В.Коханевич]. – М.: Триада Х, 2006. – С. 346-373.

2. Варданян Л.Х. Иммунологические аспекты наружного генитального эндометриоза / Л.Х.Варданян, Л.В.Адамян, М.В.Бобкова //Акуш. и гинек. – 2005. – № 3. – С. 38-43.

3. Адамян Л.В. Эндометриозы / Л.В.Адамян, В.И.Кулаков. – М.: Медицина, 2003. – 230 с.

4. Варданян Л.Х. Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и репродуктологии / Л.Х.Варданян, Т.Я.Пшеничникова, Н.И.Волков // Акуш. и гинекол. – 2002. – № 2. – С. 6-9.

5. Вдовиченко Ю.П. Лікування ановуляторного безпліддя за наявності гормонально-імунологічних порушень / Ю.П.Вдовиченко, А.Д.Вітюк // Здоровье женщины.– 2011. – №8 (64). – С. 180-183.

6. Гормональная и иммуноориентированная терапия генитального эндометриоза : пособие для врачей / В.С.Корсак, С.А.Сельков, М.А.Тарасова [и др.] : [под ред. Э.К.Айламазяна]. – СПб.: ОО «Издательство Н-Л», 2002.

7. Waller K.G. The prevalence of endometriosis in women with infertile partners / K.G.Waller, P. Lindsay, R.W.Curtis / Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 1993. –Vol. 48. – P.135-139.

8. Bulun S.E. Endometriosis / S.E.Bulun // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 268-279.

9. Endometriosis and infertility. Practice bulletin no. 114: management of endometriosis // Fertil. Steril. – 2006. – Vol. 86, № 5, Suppl. 1. – P.156-160.

10. Etiology of infertility in monkeys with endometriosis: luteinized unruptured follicles, luteal phase defects, pelvic adhesions and spontaneous abortions / R.S.Schenken, R.H.Asch, R. F.Wiliams [et al.] // Fertil. Steril. – 1984. – Vol.41. – P.122-130.

11. Taylor R.N. Endometriosis. In: Yen and Jafi' e's reproductive endocrinology: physiology and clinical management (6th edn) /

R.N.Taylor, D.I.Lebovic. – [eds. J.F.Strauss, R.Barbieri]. – New York: Elsevier, 2009. – P.577-595.

12. Lebovic D.I. Immunobiology of endometriosis / D.I.Lebovic, M.D.Mueller, R.S.Taylor // Fertil. Steril. – 2001. – Vol. 75. – P.1-10.

13. Trophoblast L-selectin-mediated adhesion at the maternal-fetal interface / O.D.Genbacev, A.Prakobphol, R.A.Foulk [et al.] // Science. – 2003. – Vol. 299. – P.405.

14. Ovulation suppression for endometriosis / E.Hughes, D.Fedorkow, J.Collins [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. - 2007. – N 3:CD000155.

15. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis / H.N.Sallam, J.A.Garcia-Velasco, S.Dias [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. - 2006. – N 1:CD004635.

16. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis / B.A.Lessey, A.J.Castelbaum, S.W.Sawin [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1994. - Vol. 79. - P.643-649.

17. The impact of IVF procedures on endometriosis recurrence / L.Benaglia, E.Somigliana, P.Vercellini [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. - 2010. – Vol.1481. – P.49-52.

18. A randomized study comparing triptorelin or expectant management following conservative laparoscopic surgery for symptomatic stage III -IV endometriosis / G.Loverro, C.Carriern, A.C.Rossi [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2008. – Vol. 136, №2. – P.194-198.

19. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis / I.S.Tummon, L.J.Asher, J.S.Martin [et al.] // Fertil. Steril. – 1997. – Vol. 68. – P.8-12.

20. Superovulation with human menopausal gonadotropins in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a controlled andomized study / I.Fedele, S.Bianchi, M.Marchini [et al.] // Fertil. Steril. – 1992. - Vol. 58. - P. 28-31.

21. Barnhart K. Effect of endometriosis on in vitro fertilization / K.Barnhart, R.Dunsmoor-Su, C.Coutifaris // Fertil. Steril. - 2002. – Vol. 77. – P.1148-1155.

22. Assisted reproductive technology surveillance / V.C.Wright, J.Chang, G.Jeng [et al.] // MMWR Surv. Summ. 2007. – Vol. 56, №6. – P.1-22.

23. Rate of severe ovarian damage following surgery for endometriomas / L.Benaglia, E.Somigliana, V.Vighi [et al.] // Hum. Reprod. – 2010. - Vol. 25, № 3. – P.678-682.

24. Endometriosis: diagnosis and management endometriosis / N.Leyland, R.Casper, P.Laberge [et al.] // J. Obstet. Gynaec. (Canada). – 2010. Vol. 244, Suppl. 2. – P.1-32.

25. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis / T.Z.Jacobson, J.M.Duffy, D.Barlow [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – N 1 :C D001398.

26. Prediction of pregnancy in infertile women based on the American Society for Reproductive Medicine's revised classification of endometriosis / D.S.Guzick, N.P.Silliman, G.D.Adamson [et al.] // Fertil. Steril. – 1997. – Vol. 67. – P.822-829.

27. Role of laparoscopy in the treatment of endometriosis-associated infertility / Y.Osuga, K.Koga, O.Tsulsumi [et al.] // Gynecol. Obstet. Inv. - 2002. – Vol. 53, Suppl. 1. – P.33-39.

28. Laparoscopic endometriosis treatment: is it better? / G.D.Adamson, S.J.Hurd, D.J.Pasta [et al.] // Fertil. Steril. – 1993. – Vol. 59. – P.35-44.

29. Reproductive performance in infertile women with rectovaginal endometriosis: is surgery worthwhile? / P.Vercellini, G.Pietropaolo, O.De Giorgi [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 195, №5. - P.1303-1310.

30. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata / R.J.Han, M.Hickey, P.Maouris [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2008. – Vol. 2:CD004992.

31. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology L.Benschop, C.Farquhar, N.van der Poel [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – N11:CD008571.

32. IVF-ICSI outcome in women operated on for bilateral endometriomas / E.Somigliana, M.Arnoldi, L.Benaglia [et al.] // Hum. Reprod. – 2008. - Vol. 23, №7. – P.1526-1530.

ГЕНИТАЛЬНЫЙ ЭНДОМЕТРИОЗ КАК ПРИЧИНА ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ

О.С. Захаренко, О.М. Юзько, Л.В. Захаренко

ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет» МЗ Украины
Медицинский центр лечения бесплодия
(г. Черновцы, Украина)

Резюме. Приведены данные обзора литературы относительно роли внешнего генитального эндометриоза в структуре гинекологической заболеваемости в репродуктивном периоде и тактика лечения бесплодия, ассоциируемого с генитальным эндометриозом.

Ключевые слова: эндометриоз, бесплодие, овариальный резерв, перитонеальная жидкость, лечение.

GENITAL ENDOMETRIOSIS AS A CAUSE OF FEMALE INFERTILITY

O.S. Zakharenko, O.M. Yuzko, L.V. Zakharenko

Bukovyna State Medical University
Medical Center of Treatment of Sterility
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary. Cited data review of literature in relation to the role of external genital endometriosis in the structure of gynaecological morbidity in a reproductive period and tactician of treatment of the sterility associated with a genital endometriosis.

Keywords: endometriosis, sterility, ovarian reserve, peritoneal liquid, treatment.

Рецензент: *Заслужений діяч науки і техніки України, професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» д.м.н., професор Дубоссарська З.М.*