

ОГЛЯДОВІ СТАТТІ

УДК 618.145-002:618.177

**О.С. Захаренко, О.М. Юзько,
Л.В. Захаренко**ВДНЗ «Буковинський державний медичний
університет» МОЗ України
Медичний центр лікування безпліддя
(м. Чернівці, Україна)**ГЕНІТАЛЬНИЙ ЕНДОМЕТРІОЗ
ЯК ПРИЧИНА ЖІНОЧОГО
БЕЗПЛІДДЯ****Ключевые слова:** ендометріоз, безпліддя,
оваріальний 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 Timmon I.S. і співавт. у пацієнок 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 оваріальний 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 E2, 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.

Ib – рандомізоване плацебо-контролююче дослідження.

IIa – контролююче дослідження без рандомізації.

IIb – 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 прове-

денням ДРТ із використанням а-ГнРГ (Ia) або КОК в безперервному режимі за 3-4 міс. (IIa) 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 (Ib).

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

6. Лапароскопічна абляція ендометріюїдних 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 ендометріюїдних мас має більше переваг над дренажуванням і коагуляцією (Ia).

9. До проведення ЕКЗ рекомендоване хірургічне висікання оваріальних ендометріюїдних 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 оваріальної стимуляції з послідуною внутрішньоматковою інсемінацією в лікуванні безпліддя, асоційованого 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 пацієнок 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 ендометріюїдних гетеротопій при ендометріозі I–II стадії. При наявності больового синдрому у пацієнок з порушенням фертильності видалення ендометріюїдних 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 ендометріюїди у пацієнок з безпліддям в анамнезі.

При наявності ендометріюїди 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 ендометріюїди асоційована з більш низькою частотою рецидивів, ніж при дренуванні і коагуляції, ризик малігнізації після застосування даної хірургічної техніки також менший [31].

Дискусійним залишається питання необхідності видалення ендометріюїдних кіст перед застосуванням ДРТ. Систематичний огляд [31,32] показав, що хірургічне видалення ендометріюїди 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. Ендометріюїди розміром більше 4 см підлягають видаленню. Це необхідно робити в зв'язку з ризиком малігнізації (1%), з метою покращення доступу при пункції фолікулів в програмах ДРТ. У Канадському керівництві по ендометріюїду згідно рекомендацій 2010 р. всі ендометріюїди розглядаються як такі, що малігнізуються і в зв'язку з цим підлягають видаленню [31,32].

Питання повторного хірургічного втручання при рецидиві ендометріюїду у жінок з безпліддям мало вивчено. Якщо у жінки є ендометріюїда 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 гинеко. – 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 гинеко. – 2002. – № 2. – С. 6-9.
5. Вдовиченко Ю.П. Лікування ановуляторного безпліддя за наявності гормонально-імуніологічних порушень / Ю.П.Вдовиченко, А.Д.Вітюк // Здоров'я жінки. – 2011. – №8 (64). – С. 180-183.
6. Гормональная и иммуноориентированная терапия генитального эндометриоза : пособие для врачей / В.С.Корсаков, С.А.Сельков, М.А.Тарасова [и др.] : [под ред. Э.К.Айламазяна]. – СПб.: ООО «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.Williams [et al.] // Fertil. Steril. – 1984. – Vol.41. – P.122-130.
11. Taylor R.N. Endometriosis. In: Yen and Jaffi' e's reproductive endocrinology: physiology and clinical management (6th edn) /

- R.N.Taylor, D.I.Lebovic. – [eds. J.F.Strauss, R.Barbicri]. – 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.Fouk [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 randomized 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.Tsushima [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 ablation surgery for ovarian endometriomas / 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.

ГЕНИТАЛЬНИЙ ЕНДОМЕТРИОЗ 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: Заслуженный 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.