

БЕСПЛОДИЕ ПРИ ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ БОЛЕЗНИ

Алехина А.Г.¹, Блесманович А.Е.¹, Петров Ю.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: alehina.anzhela1995@yandex.ru

Показано, что бесплодие в наше время - это достаточно распространенная проблема. Невозможность зачать ребенка является симптомом многих гинекологических заболеваний. К таковым относятся эндометриоз, частота встречаемости которого на современном этапе находится на высоком уровне. За 10 лет распространенность эндометриоза выросла почти на 73%. Многие авторы связывают данную тенденцию с феноменом эколого-репродуктивного диссонанса. Подчеркнуто, что данная патология приводит к бесплодию различными механизмами в зависимости от локализации гетеротопических очагов. Доказано, что при эндометриозе может нарушаться транспортная функция маточных труб, снижаться рецептивность эндометрия, который становится функционально неполноценным, также повышается активность макрофагов, что приводит к инактивации сперматозоидов, увеличивается локальная продукция простагландинов, что может явиться причиной невынашивания беременности, наблюдается яичниковая недостаточность и др. Упомянуто, что эндометриоз является эстрогензависимым заболеванием и протекает с гиперэстрогемией. Показано, что лечение данной патологии у пациенток репродуктивного возраста с бесплодием отличается от такового у женщин, не планирующих беременность. Проводится хирургическое лечение, после чего назначаются препараты гестагенного ряда, не подавляющие овуляцию. Данная схема лечения должна привести к наступлению беременности, что помогает в решении проблемы бесплодия при эндометриозе.

Ключевые слова: эндометриоз, аденомиоз, бесплодие, гиперэстрогемия, невынашивание.

INFERTILITY WITH ENDOMETRIAL DISEASE

Alekhina A.G.¹, Blesmanovich A.E.¹, Petrov Yu.A.¹

¹FGBOU VO «Rostov State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: alehina.anzhela1995@yandex.ru

It is shown that infertility in our time is a fairly common problem. Inability to conceive a child is a symptom of many gynecological diseases. These include endometriosis, the frequency of which at the present stage is at a high level. For 10 years, the prevalence of endometriosis increased by almost 73%. Many authors associate this trend with the phenomenon of ecological and reproductive dissonance. It is emphasized that this pathology leads to infertility by various mechanisms depending on the localization of heterotopic foci. It is proved that endometriosis can disrupt the transport function of the fallopian tubes, reduce the receptivity of the endometrium, which becomes functionally defective, also increases the activity of macrophages, which leads to inactivation of sperm, increases local production of prostaglandins, which can cause miscarriage, ovarian insufficiency is observed, etc. It is mentioned that endometriosis is an estrogen-dependent disease and proceeds with hyperestrogenemia. It is shown that treatment of this pathology in patients of reproductive age with infertility differs from that in women who do not plan pregnancy. Surgical treatment, after which prescribers progestin, suppress ovulation. This treatment regimen should lead to the onset of pregnancy, which helps in solving the problem of infertility in endometriosis.

Keywords: endometriosis, adenomyosis, infertility, hyperestrogenemia, miscarriage.

Бесплодный брак - на сегодняшний день, к сожалению, очень частая проблема. Неспособность партнеров зачать ребенка встречается в Европе у 10% супружеских пар, в США - у 8-15%. В Российской Федерации на бесплодные пары приходится 8-21% [1; 2]. Чаще всего причинами бесплодного брака бывают воспалительные заболевания женских половых органов [3-5], особенно хронический эндометрит, который всесторонне изучается врачами [6-9]. Но бесплодие - частый симптом и других гинекологических заболеваний. Одним из таковых является эндометриоз, который на современном этапе является достаточно частой патологией. Среди всей женской популяции эндометриозом болеет около

10%. Во всем мире эндометриоз занимает пятое место в рейтинге самых распространенных гинекологических нарушений. В США данное заболевание диагностируется у 5,5 миллионов женщин, в Европе - у 16 миллионов [10]. В России по сравнению с 2000 годом заболеваемость эндометриозом за 10 лет выросла на 72,9%. Среди женщин с эндометриозом 40% страдают бесплодием.

Впервые заговорили об эндометриозе в 1860 году, когда патологоанатом из Австрии Карл фон Рокитанский обнаружил железы эндометрия при микроскопии гистологических препаратов опухолевидных образований органов репродуктивной системы. С тех пор прошло почти 160 лет, но даже на современном этапе развития медицины для специалистов данное заболевание остается загадочным [11].

Ткань эндометрия может распространяться в мышечный слой матки, и тогда речь идет об аденомиозе (внутреннем эндометриозе), а может выходить за пределы матки, что называется наружным эндометриозом, который в свою очередь подразделяется на генитальный и экстрагенитальный.

Выделяют несколько теорий развития эндометриоза:

1) имплантационная - клетки функционального слоя эндометрия во время менструаций по маточным трубам достигают брюшной полости (так называемая ретроградная менструация) и имплантируются в брюшину при благоприятных иммунологических условиях. В пользу данной теории говорит тот факт, что у женщин с аменореей эндометриоз встречается редко, а также то, что выскабливание полости матки, при котором отделяется множество клеток эндометрия, часто ассоциируется с развитием эндометриоза, а его очаги большей частью располагаются вблизи маточных труб, в полости малого таза и области сигмовидной кишки;

2) теория метаплазии - данная теория объясняет эндометриоз метаплазией клеток мюллеровых протоков. Этим можно объяснить экстраперитонеальную локализацию очагов эндометриоза (во влагалище);

3) теория гематогенной диссеминации - в ее пользу говорит выявление эндометриозных очагов редкой локализации, например в легких;

4) иммунологическая теория - подкрепляется фактом повышенной частоты аутоиммунных и злокачественных заболеваний (рак яичника эндометриозного и светлоклеточного типа) у женщин, больных эндометриозом;

5) генетическая теория - повышенная частота эндометриоза у сестер и дочерей женщин, больных данной патологией, говорит о возможной роли генетического фактора в ее происхождении.

Выделяют факторы риска, которые могут способствовать развитию эндометриоза. Таковыми являются: обструкция путей оттока менструальной крови (например, при

рудиментарном роге матки, не сообщающемся с ее полостью), воздействие эстрогенов в течение длительного времени и в высоких дозах (при раннем наступлении менархе, поздней менопаузе), эндогенная гиперэстрогемия, а также ановуляторные циклы при синдроме склерополикистозных яичников [12; 13].

Установлены три основных фактора, которые влияют на вероятность инвазии эндометриоидных клеток, попавших во время ретроградного заброса менструальной крови в брюшную полость:

1) наличие воспаления, так как повышается активность металлопротеиназ, которые разрушают эпителий брюшины, увеличивается количество интерлейкина-1, фактора некроза опухоли- α и трансформирующего фактора роста- β , что создает благоприятные условия для имплантации клеток внутреннего слоя матки;

2) длительность менструации, состояние канала шейки матки (при уменьшении его просвета увеличивается количество забрасываемой крови) и просвета фаллопиевой трубы определяют объем крови в полости матки во время менструации и вероятность эндометриоидной болезни;

3) клетки эндометрия, заброшенные в брюшную полость, обладают различной способностью к инвазии в окружающие ткани.

Сто лет назад было замечено, что эндометриоидные гетеротопии обладают способностью к регрессии, что часто наблюдалось у женщин, реализовавших свой репродуктивный потенциал. Позже нашлось объяснение данному феномену. Ключевым звеном была аменорея, наличие которой снижало активность эндометриоидных очагов. Был проведен эксперимент, в ходе которого у испытуемых было вызвано отсутствие менструации искусственным путем с помощью применения агонистов гонадотропин-релизинг-гормона. В результате у женщин наблюдался регресс очагов эндометриоза. Эффективность данного подхода была объяснена тем, что развивался эстрогеновый дефицит, который лишал клетки эндометрия способности к пролиферации (в т. ч. и эктопированного).

В развитии аденомиоза ключевым звеном является так называемая переходная зона, находящаяся в базальном слое миометрия и состоящая из продольных мышечных волокон. Толщина данной зоны колеблется в пределах 2-8 мм. Существует мнение, что развитию внутреннего эндометриоза способствуют некоординированные сокращения внутреннего миометрия, повышенная сократительная активность матки, вследствие чего облегчается внедрение клеток внутреннего слоя матки в переходную зону, которая имеет отличительные особенности в строении по сравнению с внешним миометрием. G. Kunz установлено, что увеличение толщины переходной зоны способствует и предшествует развитию аденомиоза. Причиной такой гиперплазии может являться беспорядочное деление миоцитов или изменения в процессе образования спиральных маточных артериол. Также имеется другое

мнение, которое указывает на то, что возможным звеном развития аденомиоза является повреждение переходной зоны миометрия у женщин вследствие хирургических аборт или родов путем кесарева сечения [1; 14; 15].

Чаще всего эндометриоз выявляется при обращении женщины к гинекологу по поводу бесплодия. Выделяют множество причин, которые могут приводить к стерильности, при данной патологии.

Если очаг эндометриоза локализуется в маточной трубе, то это может нарушать ее транспортную функцию. Продвижение яйцеклетки по фаллопиевой трубе может нарушаться по органическим причинам: обтурация ее просвета вследствие экзофитного роста эндометриоидных опухолей или же вследствие развития спаечного процесса. Функциональная активность маточных труб снижается из-за развития дискоординированной сократительной деятельности и снижения показателя соотношения ПГЕ и ПГФ2-а. Также развивается хроническая воспалительная реакция, что приводит к утолщению стенки фаллопиевых труб и повреждению реснитчатого эпителия [16; 17].

Отдельная роль отводится ангиогенезу, который необходим для выживания новых гетеротопических очагов эндометрия. Соколовым И.Д. и соавт. было выяснено, что при эндометриозе в эндометрии и перитонеальном экссудате повышается количество интерлейкина-1 β , интерлейкина-6 и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [18]. Первая из перечисленных молекул приводит к трансформации базальной мембраны эндотелиоцитов, усиливает синтез макрофагами и эндотелиальными клетками различных факторов роста: фактора роста фибробластов, сосудистого эндотелиального фактора роста, инсулиноподобного фактора роста, тромбоцитарного, гранулоцитарного, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего факторов роста. Интерлейкин-6 индуцирует образование новых сосудов через усиление экспрессии эндотелиального сосудистого ростового фактора, который, в свою очередь, стимулирует размножение, миграцию и протеолитическую активность эндотелиоцитов. Все перечисленное приводит к изменению баланса между делением клеток и их гибелью.

Также при эндометриозе наблюдается яичниковая недостаточность, которая чаще всего сопровождается лютеиновой недостаточностью, в меньшей части случаев - отсутствием овуляции. При этом у женщин наблюдается гиперэстрогемия и недостаток прогестерона в крови во вторую фазу менструального цикла. Определяют три основных источника эстрогенов: их продукция фолликулярными клетками яичников, превращение андрогенов в эстрогены путем их ароматизации в коже, жировой ткани (в связи с повышенной активностью ароматазы); синтез данных гормонов в эндометриоидных очагах. Последнее было подтверждено во время исследования, в котором удалось выявить большую концентрацию эстрогенов в перитонеальной жидкости у женщин, больных эндометриозом,

чем в контрольной группе. Рецепторы к эстрогену бывают двух видов - альфа и бета. В эндометриоидных клетках за пределами матки преобладают бета-рецепторы к эстрогену. В связи с чем чувствительность к эстрогенам выше даже при нормальных его концентрациях. По данным Е.А. Михниной, при эндоскопическом обследовании пациенток с эндометриозом у большей части из них (около 60%) была выявлена персистенция незрелого фолликула, а у меньшей (около 40%) - зрелого, у 1,5% обнаружили атрезию фолликулов, что может свидетельствовать о нарушении синтеза стероидных гормонов в яичниках. Также было выявлено, что при эндометриозе снижается экспрессия рецепторов к эстрогену и прогестерону. Но есть данные некоторых авторов, которые показывают, что экспрессия рецепторов к прогестерону во второй фазе менструального цикла, наоборот, повышена, но их функциональная активность снижена, что в итоге приводит к прогестеронорезистентности [19].

Эндометрий при данном заболевании функционально неполноценный. Было выяснено, что у пациенток с эндометриоидной болезнью задерживается трансформация эндометрия из пролиферативной фазы в секреторную, нет сочетанной секреции желез, изменено содержание и распределение гликогена.

В ряде исследований было выяснено, что у больных эндометриозом часто наблюдается гиперпролактинемия, которая находится в прямой связи с количеством эндометриоидных гетеротопий. Это предположение было выдвинуто как еще одна из теорий, объясняющих бесплодие при эндометриозе. Но другие авторы говорят о том, что никакой достоверной зависимости между гиперпролактинемией и наличием у пациентки эндометриоза нет [20].

Эндометриоз в своем развитии протекает с хроническим воспалением, сопровождается нарушением функции клеток иммунитета. Существуют исследования, которые показали, что у пациенток с эндометриозом развиваются аутоиммунные реакции [21]. В связи с этим у таких женщин повышено количество фагоцитов в перитонеальной жидкости, а также повышена функциональная активность их ферментов, что приводит к инактивации сперматозоидов и невозможности оплодотворения яйцеклетки. При проведении сравнения активности макрофагов по отношению к сперматозоидам у трех групп женщин: с эндометриозом, здоровых и пациенток с диагнозом бесплодие, причиной которого не являлся эндометриоз, было выяснено, что у первой группы женщин фагоциты поглощали большее количество мужских половых гамет, чем в двух других группах. Также R. Burke доказал, что перитонеальные смывы от женщин, страдающих эндометриоидной болезнью, *in vitro* вызывали астенозооспермию (количество подвижных сперматозоидов снижалось до 15%) [22; 23].

Эндометриоидные очаги характеризуются локальной продукцией простагландинов,

что повышает их концентрацию в перитонеальной жидкости. Простагландины вызывают сокращение эндометрия, что может послужить причиной прерывания беременности на ранних сроках. Концентрация простагландинов в перитонеальной жидкости находится в прямой зависимости от количества эндометриoidных очагов. Так, у пациенток с распространенными формами эндометриоза имело место быть увеличение простагландинов в 10 раз [24; 25].

Было доказано, что у женщин, болеющих эндометриозом, имеется избыточное количество железа в эндометриoidных очагах, перитонеальной жидкости, брюшине. Данная особенность снижает фертильность, так как нарушает локальное разрушение блестящей оболочки яйцеклетки и, как следствие, слияние женской половой гаметы со сперматозоидом. Также железо является веществом, которое легко окисляется и образует свободные радикалы, усиливая воспалительную реакцию при эндометриозе.

При наличии эндометриoidных очагов на яичниках нарушается работа этих органов вследствие повреждения их ткани, снижается овариальный резерв, а также яичники изолируются спайками.

В норме на 19-й день менструального цикла начинают появляться рецепторы к альфа- и бета-интегринам, которые принимают участие в имплантации эмбриона. А экспрессия интегринов наблюдается с началом «окна имплантации». При эндометриозе экспрессия интегринов снижена, а может и вовсе отсутствовать, что приводит к нарушению процесса внедрения эмбриона в слизистую оболочку матки [26].

В 2013 году был принят новый консенсус по ведению пациенток с эндометриозом. Если ранее приоритет отдавался хирургическому лечению - удалению гетеротопических очагов, то в новом консенсусе на первое место выступает консервативное лечение длительностью в 6 месяцев, а в случае его неэффективности по согласованию с пациенткой следует прибегнуть к оперативному лечению во вторую очередь.

В качестве консервативного лечения наиболее часто и оправданно используются гестагены, что приводит к снижению продукции эстрогенов яичниками, активации фермента, переводящего эстрадиол в эстрон, активность которого менее выражена [27]. Также снижается синтез простагландина E₂, и ингибируются провоспалительные цитокины, приводящие к образованию спаек. Наиболее часто используют диеногест, так как он обладает высокой избирательностью и не активирует дополнительно рецепторы к глюкокортикостероидам, андрогенам или эстрогенам [28]. Но данный препарат не подходит для терапии у женщин репродуктивного возраста с бесплодием, желающих забеременеть, так как имеет ановуляторный эффект. Поэтому для такой группы женщин используют дидрогестерон. Он очень близок по структуре к эндогенному прогестерону. Обладает высоким сродством к рецепторам прогестерона, устраняет недостаточность лютеиновой

фазы, усиливает синтез противовоспалительных цитокинов, уменьшает болевые симптомы эндометриоза, при этом не происходит подавления овуляции. Также у женщин репродуктивного возраста, по мнению некоторых авторов, в первую очередь, необходимо произвести удаление гетеротопий. Таким образом, схема лечения женщин фертильного периода, планирующих беременность, такова: сначала проводится хирургическое лечение, затем консервативная терапия в виде приема дидрогестерона в течение 6 месяцев. Во время второго периода лечения должна наступить беременность. Если этого не происходит, то существует мнение, что лучше на данном этапе направить пациентку в клинику вспомогательных репродуктивных технологий [29-31].

По мнению многих авторов, эндометриоз относится к числу тех заболеваний, причина которых скрывается в феномене эколого-репродуктивного диссонанса. Физиологическое предназначение женской репродуктивной системы - беременность, вынашивание и рождение ребенка. Но в настоящее время огромная часть овуляторных циклов женщины не приводит к деторождению в связи с нежеланием иметь детей и наличием других приоритетов в жизни у современных женщин. Эндометриоз - как раз одно из тех заболеваний, которое развивается вследствие длительного «использования» репродуктивной системы женщины не по ее прямому назначению. Поэтому на сегодняшний день распространенность данного патологического состояния настолько высока. Более того, «коварность» эндометриоза в том, что при его наличии у пациентки путем влияния множества различных факторов это заболевание приводит к бесплодию. А, следовательно, значительно может изменить судьбу семейной пары, женщины в частности, и демографическую ситуацию в стране в целом.

Список литературы

1. Меджидова А.М., Эседова А.Э. Актуальные вопросы диагностики и лечения бесплодия у женщин с внутренним генитальным эндометриозом // Исследования и практика в медицине. - 2017. - № 4 (4). - С. 89-98.
2. Агаркова Т.А. Полиморфизм гена TGFB при эндометриоз-ассоциированном бесплодии // Фундаментальные исследования. - 2013. - № 3. - С. 241-244.
3. Петров Ю.А. Аспекты микробиологической и иммунной диагностики хронического эндометрита // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - № 4. - С. 9.
4. Петров Ю.А. Информативность гистероскопии в диагностике хронического эндометрита при ранних репродуктивных потерях // Фундаментальные исследования. - 2011. - № 1. - С. 85.
5. Радзинский В.Е., Петров Ю.А. Патогенетические особенности макротипов хронического эндометрита // Казанский медицинский журнал. - 2017. - Т. 98. - № 1. - С. 27-

34.

6. Петров Ю.А. Возможности таргетной терапии хронического эндометрита с учетом патоморфотипа // Медицинский вестник Юга России. - 2015. - № 4. - С. 71-75.
7. Петров Ю.А. Роль микробного фактора в генезе хронического эндометрита // Кубанский научный медицинский вестник. - 2016. - № 3. - С. 113-118.
8. Петров Ю.А. Эффективность сонографической диагностики хронического эндометрита // Вестник Российского университета дружбы народов. Сер.: Медицина. - 2011. - № S5. - С. 248-253.
9. Петров Ю.А. Микробиологические детерминанты хронического эндометрита // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Сер.: Естественные науки. - 2011. - № 6 (166). - С. 110-113.
10. Клиника и диагностика генитального эндометриоза / М.И. Ярмолинская [и др.] // Актуальные проблемы здравоохранения. - 2016. - № 5. - С. 4-21.
11. Шестакова И.Г., Ипастова И.Д. Эндометриоз: новый консенсус - новые решения. Глобальный консенсус по ведению больных эндометриозом как первый шаг к созданию отраслевых стандартов. Информационный бюллетень. - М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. - 16 с.
12. Вольфф М. фон, Шгуте П. Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина. - М.: МЕДпресс-информ, 2017. - 511 с.
13. Barbieri R.E. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. Am J Obstet Gynecol, 2002, no. 12, pp. 740-745.
14. Kunz G., Veil D., Huppert P. Adenomyosis in endometriosis prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. Hum Reprod, 2005, vol. 20, no. 8, pp. 2309-2316.
15. Особенности кровотока матки и яичников при диффузной форме аденомиоза / И.А. Семенов [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. - 2004. - № 4. - С. 33-37.
16. Коган А.Е., Акопова Е.О., Унанян А.Л. Бесплодие при эндометриозе: краткий очерк современных представлений // Пространство и время. - 2017. - № 1 (27). - С. 251-259.
17. Унанян А.Л. Эндометриоз и репродуктивное здоровье женщин // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2010. - № 3 (4). - С. 6-10.
18. Соколов И.Д. Нарушение баланса цитокинов при наружном генитальном эндометриозе // Russian Journal of immunology. - 2005. - № 9. - С. 73-78.
19. Гормональные и иммунологические нарушения в формировании патологии эндометрия у женщин с наружным генитальным эндометриозом / Е.А. Михнина [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. - 2006. - № 4. - С. 87-100.
20. Ярмолинская М.И., Денисова В.М. Значение генитального эндометриоза в патогенезе

бесплодия // Журнал акушерства и женских болезней. - 2013. - № 6. - С. 67-77.

21. Смирнова П.В., Бресский А.Г., Лысенко О.В. Эндометриоз-ассоциированное бесплодие // Охрана материнства и детства. - 2011. - № 1-17. - С. 63-65.

22. Особенности регуляции гуморального иммунного ответа на системном и локализованном уровнях при эндометриозе / А.К. Красильникова [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. - 2017. - № 2. - С. 58-62.

23. Burke R.K. Effect of peritoneal washings from women with endometriosis on sperm velocity. J. Reprod. Med, 1987, vol. 32, no. 10, pp. 743-746.

24. Репродуктивные нарушения у больных эндометриозом: этиология, патогенез, возможности коррекции / А.М. Маржевская [и др.] // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. - 2014. - № 3. - С. 1-15.

25. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриозная болезнь. - СПб., 2012. - 452 с.

26. Агаркова Т.А. Неудачи лечения бесплодия, ассоциированного с эндометриозом: иммуногенетические аспекты // Кубанский научный медицинский вестник. - 2012. - № 3. - С. 12.

27. Сонова М.М. Клинико-морфологические, молекулярно-биологические и лечебные факторы генитального эндометриоза // АГ-инфо. - 2010. - № 2. - С. 24-35.

28. Сравнительная оценка комбинированного лечения пациенток, страдающих эндометриозом и бесплодием, с применением агонистов гонадотропин-релизинг-гормона и диеногеста / Н.В. Артымук [и др.] // Проблемы репродукции. - 2017. - № 2 (23). - С. 61-65.

29. Леваков С.А., Шешукова Н.А., Большакова О.В. Эндометриоз и беременность: время на вес золота // StatusPraesens. - 2015. - № 1. - С. 48-55.

30. Апетов С.С., Апетова В.В. Этиопатогенетические аспекты терапии эндометриоза // StatusPraesens. - 2017. - № 3. - С. 91-98.

31. Крутова В.А. Восстановление репродуктивной функции у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием // Журнал акушерства и женских болезней. - 2008. - № 3. - С. 79.