

Особливості патогенезу безплідності у жінок з ендометріозом

В.Д. Воробій

Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України

Мета дослідження: вивчення нових аспектів патогенезу зовнішнього генітального ендометріозу і безплідності.

Матеріали та методи. Було обстежено 100 пацієнок із зовнішнім генітальним ендометріозом і безплідністю і 20 практично здорових жінок. Розподіл пацієнок на групи проводили з урахуванням ступеня поширення зовнішнього генітального ендометріозу, виявленого під час виконання хірургічної лапароскопії.

Результати. Зміни активності протеїназ мають велике значення у патогенезі розвитку зовнішнього ендометріозу. У результаті зниження катепсинової активності ендометрія апоптотична активність слизової оболонки матки знижується, і не відбувається запрограмованої загибелі десквамованих клітин ендометрія. Потрапляючи у результаті ретроградної менструації у черевну порожнину, патологічно змінений ендометрій також не гине у зв'язку з пригніченням проапоптотичних агентів перитонеальної рідини.

Заключення. Отримані результати необхідно використовувати при розробленні діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Ключові слова: зовнішній генітальний ендометріоз, безплідність, патогенез.

Генітальний ендометріоз – одна з найбільш актуальних проблем гінекології, оскільки його частота складає до 10–15% у загальній популяції, 25–30% – у жінок з безплідністю і 80% – у хворих з синдромом тазового болю [1–7]. Незважаючи на багаточисленні дослідження патогенез захворювання до кінця не вивчений і є багатofакторним. Кожна теорія (імплантація, метапластична, дизонтогенетична, імунологічна, генетична і ін.) намагається пояснити походження тієї або іншої форми ендометріозу, тому є логічною і має право на існування.

Причини безплідності при зовнішньому генітальному ендометріозі (ЗГЕ) також є предметом подальших досліджень. На думку більшості авторів [1–7], вони зводяться до зміни складу перитонеальної рідини за рахунок функціонування гетеротопічного ендометрія; до порушення імунологічної і автоімунної регуляції і, як наслідок, порушення нормального процесу фолікулогенезу, овуляції, запліднення та імплантації ембріона.

До сьогодні залишаються спірними питання патогенезу зовнішнього генітального ендометріозу і, зокрема, пов'язаної з ним безплідності. Особливо щодо активності і вмісту протеаз і їхніх інгібіторів у сироватці крові і в перитонеальній рідині (ПР). Відзначимо, що проблема безплідності у хворих із зовнішнім генітальним ендометріозом дотепер залишається не вирішеною, тому вивчення особливостей патогенезу даної патології зберігає свою актуальність.

Мета дослідження: вивчення нових аспектів патогенезу зовнішнього генітального ендометріозу і безплідності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети було обстежено 100 пацієнок із зовнішнім генітальним ендометріозом і безплідністю і 20 практично здорових жінок.

Розподіл пацієнок на групи виконували з урахуванням ступеня поширення ЗГЕ, виявленого під час проведення хірургічної лапароскопії:

- 1-й ступінь – дрібні точкові ендометріодні утворення на поверхні яєчників, очеревині прямокишково-маткового простору без утворення кістозних порожнин;
- 2-й ступінь – ендометріодна кіста одного яєчника розміром не більше 5–6 см з дрібними ендометріодними включеннями на очеревині малого таза. Незначний спайковий процес в області придатків матки без залучення кишечника;
- 3-й ступінь – ендометріодні кісти обох яєчників (різної величини – діаметр кісти одного яєчника більше 5–6 см і невелика ендометріома іншого). Ендометріодні гетеротипії невеликих розмірів на серозному покриві матки, маткових труб і парієтальній очеревині малого таза. Виражений спайковий процес в області придатків матки з частковим залученням кишечника;
- 4-й ступінь – двосторонні ендометріодні кісти яєчників великих розмірів (більше 6 см) з переходом патологічного процесу на сусідні органи – сечовий міхур, пряму і сигмовидну кишки. Поширений спайковий процес.

Було виділено три основні групи пацієнок із ЗГЕ і група контролю.

У I групу увійшли 38 пацієнок (38% від загального числа хворих) із ЗГЕ 1-го ступеня поширення. Тривалість безплідності – від 2 до 6 років, в середньому 4,1±1,2 роки. Вік пацієнок варіював від 18 до 35 років і складав в середньому 26,3±1,5 року.

У II групу увійшли 34 пацієнтки (34% від загального числа хворих) із ЗГЕ 2-го ступеня поширення. Тривалість безплідності – від 2 до 10 років, в середньому 6,2±1,9 року. Вік пацієнок варіював від 24 до 36 років і склав в середньому 27,3±1,5 року.

У III групу увійшли 28 пацієнок (28% від загального числа хворих) із ЗГЕ 3–4-го ступеня поширення. Тривалість безплідності – від 5 до 10 років, в середньому 8,3±1,5 року. Вік пацієнок варіював від 27 до 39 років, склавши в середньому 28,3±2,2 року.

У IV групу – контрольну – увійшли 20 практично здорових жінок. Середній вік – 26,1±0,8 року.

У ході дослідження вивчали анамнез захворювання, скарги пацієнок, проводили лабораторні та інструментальні методи дослідження.

Функцію яєчників оцінювали за тестами функціональної діагностики: вимірювання базальної температури, визначення передовуляторного піка лютеїнізуючого гормону індивідуальним сечовим тестом, а також за ультразвуковим моніторингом фолікулогенезу.

Оцінювання вмісту гормонів у сироватці крові про-

водили перед виконанням хірургічної лапароскопії на 3–5-й день менструального циклу. Воно включало визначення вмісту статевих стероїдів (естрадіолу, прогестерону, тестостерону), кортизолу, пролактину, гонадотропних гормонів (ЛГ, ФСГ) за допомогою імуноферментного аналізу. Отримані результати порівнювали з даними обстеження контрольної групи.

Ультразвукове дослідження органів малого таза проводили у процесі обстеження усім хворим перед призначенням хірургічної лапароскопії і через 3, 6, 12 міс після неї, а також під час моніторингу фолікулогенезу.

З метою оцінювання активності і вмісту протеаз і їхніх інгібіторів проводили вивчення наступних показників у периферійній крові і перитонеальній рідині: активності катепсину D, антитромбіну (АТ) III, концентрації плазміногену D-димеру, протеїну С, α_2 -макроглобуліну, α_1 -антитрипсину, тромбінового часу і протромбінового індексу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основною причиною, що спонукала пацієнок звернутися у клініку, було порушення генеративної функції. Усіх 100 обстежених пацієнок із ЗГЕ непокоїла відсутність вагітності, тобто безплідність (первинна – 79%, вторинна – 21%). Крім того, вони скаржилися на біль у нижніх відділах живота і поперекової області різної інтенсивності (56%); дисменорею (68%); диспареунію (10%); менорагії (10%).

Під час аналізу репродуктивної функції відзначено: одні пологи в анамнезі були у 2 пацієнок (5,3%) I групи, у 4 (11,8%) – II групи, у 4 (21,45%) – III групи і у 5 (25%) пацієнок групи контролю. У 17 (14,17%) від загального числа пацієнок, включаючи групу контролю, в анамнезі були штучні аборти. Частота мимовільних викиднів у I групі – 3 (3,6%), у II і III групах – 1 (3%) і 1 (5,36%) відповідно, що достовірно вище ($p > 0,05$), ніж у групі контролю (викиднів не відзначено).

Уже на етапі клінічного обстеження виділені найбільш типові прояви ЗГЕ у пацієнок репродуктивного віку: безплідність (як правило, первинна, рідше – вторинна); ехографічні ознаки ендометріїдних кіст; тазовий біль; дисменорея; диспареунія і високий інфекційний індекс.

У результаті ультразвукового трансвагінального сканування виявлені найбільш достовірні ознаки наявності ендометріїдних кіст, які на 90% підтвердилися під час проведення лапароскопії; ретроцервікальний ендометріоз виявлений у 4 пацієнок III групи, у пацієнок I групи (ЗГЕ 1-го ступеня поширення) за даними ультразвукового трансвагінального сканування патології не виявлено.

Отримані дані свідчать більше про вторинність порушень у системі гормонального гомеостазу, які виникли на тлі основного захворювання. Підсумовуючи результати гормонального дослідження, можна констатувати, що:

- незначні гормональні порушення є вторинними і мають функціональний характер;
- порушень процесу овуляції у пацієнок із ЗГЕ різного ступеня поширення не виявлено;
- найбільш частим гормональним порушенням у пацієнок із ЗГЕ і безплідністю було незначне підвищення концентрацій пролактину і відповідно ДГЕА-с, що не корелювало зі ступенем поширення ЗГЕ і виявилося наслідком основного захворювання;
- до ПЛФ призводить функціонування гетеротопних вогнищ ендометрія, що зумовлює зміну складу перитонеальної рідини і, як наслідок, лютеоліз,

функціональну гіперпролактинемію і хронічний стрес чекання вагітності.

Отримані результати свідчать, що адекватна корекція гормональних порушень сприятиме зниженню частоти ранніх втрат вагітності, що підвищить результати лікування безплідності.

У жінок з ЗГЕ мають місце виражені порушення в активності протеаз і їхніх інгібіторів як на системному, так і на локальному рівні.

У сироватці крові відзначено зниження (у порівнянні з контрольною групою) вмісту плазміногену ($p < 0,01$) при одночасному підвищенні активності АТ III ($p < 0,001$) і вмісту α_2 -макроглобуліну ($p < 0,001$). У порівнянні з цим показники активності катепсину D у сироватці крові достовірно не відрізнялися від контролю ($p > 0,05$), також, як і параметри D-димеру, протеїну С α_1 -антитрипсину, тромбінового і протромбінового часу.

Під час аналізу зв'язку показників протеазної і антипротеазної активності сироватки крові зі стадією ендометріїдного пошкодження було виявлено, що найсуттєвіше реагують на тяжкість процесу такі показники, як катепсин D ($r = 0,43$ і $p < 0,05$), плазміноген ($r = 0,51$ і $p < 0,05$), D-димер ($r = 0,48$ і $p < 0,05$), протеїн С ($r = 0,58$ і $p < 0,05$), α_2 -макроглобулін ($r = -0,73$ і $p < 0,05$) та α_1 -антитрипсин ($r = -0,49$ і $p < 0,05$).

У перитонеальній рідині мають місце суттєвіші порушення з боку активності протеаз і їхніх інгібіторів. У порівнянні з групою контролю у ПР у жінок з ЗГЕ і безплідністю значно знижена катепсинова активність ($p < 0,001$), вміст плазміногену ($p < 0,001$), протеїну С ($p < 0,001$), активність АТ III ($p < 0,001$), вміст гаптоглобіну ($p < 0,001$) і α_1 -антитрипсину ($p < 0,001$). Крім того, значно підвищені показники концентрації D-димеру ($p < 0,001$) і α_2 -макроглобуліну ($p < 0,001$). Без достовірних змін був лише вміст тромбінового і протромбінового часу ($p > 0,05$).

Під час аналізу зв'язку показників активності протеаз і їхніх інгібіторів зі стадією ЗГЕ кореляційні зв'язки відзначені лише з активністю плазміногену ($r = 0,55$ і $p < 0,05$), АТ III ($r = 0,61$ і $p < 0,05$), α_1 -антитрипсину ($r = 0,32$ і $p < 0,05$), D-димеру ($r = 0,34$ і $p < 0,05$) і гаптоглобіну ($r = 0,53$ і $p < 0,05$).

Дослідження активності катепсину D в ендометрії засвідчили, що в цій тканині є суттєві порушення активності даного показника. Під час вивчення гістологічної структури ендометрія у групі жінок із ЗГЕ і безплідністю були виявлені, у переважному числі спостережень, прояви виражених гормональних порушень: у 66,0% спостережень виявлені прояви дисонансу у гормональному рівні і рецепції статевих гормонів, мають місце прояви відносної або абсолютної гіперестрогенії різного ступеня вираженості, прогестеронова недостатність, невідповідність стадій у стромальних епітеліальних елементах залоз ендометрія і відсутність переддецидуальної реакції.

ВИСНОВКИ

Отже, як засвідчили результати проведених досліджень, зміни активності протеїназ мають велике значення у патогенезі розвитку зовнішнього ендометріозу. У результаті зниження катепсинової активності ендометрія апоптотична активність слизової оболонки матки знижується, і не відбувається запрограмованої загибелі десквамованих клітин ендометрія. Потрапляючи у результаті ретроградної менструації у черевну порожнину, патологічно змінений ендометрій також не гине у зв'язку з пригніченням проапоптотичних агентів перитонеальної рідини. Отримані результати необхідно використовувати при розробленні діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Особенности патогенеза бесплодия у женщин с эндометриозом

В.Д. Воробий

Цель исследования: изучение новых аспектов патогенеза наружного генитального эндометриоза и бесплодия.

Материалы и методы. Было обследовано 100 пациенток с наружным генитальным эндометриозом и бесплодием и 20 практически здоровых женщин. Разделение пациенток на группы проводили с учетом степени распространения наружного генитального эндометриоза, выявленного при выполнении хирургической лапароскопии.

Результаты. Изменения активности протеиназы имеет большое значение в патогенезе развития наружного эндометриоза. В результате снижения катепсиназной активности эндометрия апоптотическая активность слизистой оболочки матки снижается, и не происходит запрограммированной гибели десквамированных клеток эндометрия. Попадая в результате ретроградной менструации в брюшную полость, патологически измененный эндометрий также не гибнет в связи с угнетением проапоптотических агентов перитонеальной жидкости.

Заключение. Полученные результаты необходимо использовать при разработке диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, бесплодие, патогенез.

Features patogenesis of barrenness at women with an endometriosis

V.D. Voroby

The objective: to study new aspects patogenesis of external genital endometriosis and barrenness.

Patients and methods. 100 patients with external genital endometriosis and barrenness and almost healthy 20 women have been surveyed. Division of patients into groups was made taking into account degree of distribution external genital endometriosis, revealed at carrying out of a surgical laparoscopy.

Results. Activity changes protease is of great importance in patogenesis developments of an external endometriosis. As a result of decrease katepsin activity endometrium apoptosis activity of a mucous membrane of a uterus decreases and desquamation cages endometrium are not exposed to the programmed destruction. Getting as a result retrograde menses in a belly cavity pathologically changed endometrium also is not exposed to destruction in connection with oppression proapoptosis agents peritoneal liquids.

Conclusion. Received result it is necessary to use by working out of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions.

Key words: external genital endometriosis, barrenness, patogenesis.

Сведения об авторе

Воробий Владимир Дмитриевич – Кафедра акушерства и гинекологии Ивано-Франковского национального медицинского университета МЗ Украины, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (0342) 78-41-94

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адамьян Л.В., Бобкова М.В. Современные подходы к лечению эндометриоза // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 3. – С. 10–14.
2. Адамьян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы. – М.: Медицина, 2013. – 317 с.
3. Баскаков В.П. Клиника и лечение эндометриоза. Изд.4. – Л.: Медицина, 2014. – 240 с.
4. Давыдов А.И., Пашков В.М. Генитальный эндометриоз / Клинические лекции по акушерству и гинекологии / Под ред. Н. Стрижакова, А.И. Давыдова, Л.Д. Белоцерковцевой. – М.: Медицина, 2010. – С. 241–261.
5. Коханевич Е.В., Дудка С.В., Судома И.О. Современные методы диагностики и лечения генитального эндометриоза // Зб. наук. праць асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Фенікс, 2001. – С. 340–342.
6. Audebert A.J.M. formes occultes et minimes de l'endometriose: strategie therapeutique // Rev. Franc. Gynecol. Obstet. – 2010. – V. 85, № 2. – P. 79–84.
7. Barbieri R.L. Etiology and epidemiology of endometriosis // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2012. – V. 162, № 2. – P. 565–567.

Статья поступила в редакцию 18.07.2016