

©С. В. Хміль, І. І. Кулик, А. С. Хміль

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ЖІНОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ НА ФОНІ ГЕНІТАЛЬНОГО ЕНДОМЕТРІОЗУ ПЕРЕД ПРОГРАМАМИ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ЖІНОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ НА ФОНІ ГЕНІТАЛЬНОГО ЕНДОМЕТРІОЗУ ПЕРЕД ПРОГРАМАМИ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ. У даній статті наведено дані огляду літератури щодо тактики лікування жінок із безпліддям на фоні генітального ендометріозу залежно від стадії вираження процесу перед програмами допоміжних репродуктивних технологій.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ НА ФОНЕ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА ПЕРЕД ПРОГРАММАМИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ. В данной статье приведены данные обзора литературы по тактике лечения женщин с бесплодием на фоне генитального эндометриоза в зависимости от стадии выражения процесса перед программами вспомогательных репродуктивных технологий.

CURRENT APPROACHES TO THE TREATMENT OF INFERTILITY IN WOMEN WITH ENDOMETRIOSIS BACKGROUND PROGRAMS TO ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES. This article presents data review of the literature regarding treatment strategy for infertile women with endometriosis background depending on the stage of the expression process before the program assisted reproductive technologies.

Ключові слова: ендометріоз, ДРТ, безпліддя.

Ключевые слова: эндометриоз, ВРТ, бесплодие.

Key words: endometriosis, IVF, infertility.

Генітальний ендометріоз є однією з найбільш актуальних проблем у сучасній гінекології, оскільки дане захворювання зустрічається практично у кожній третій жінки [2, 8]. Після запальних захворювань геніталій і лейоміоми матки ендометріоз займає третє місце в структурі гінекологічних захворювань і уражує 15–50 % жінок репродуктивного віку, 30–40 % хворих на ендометріоз мають безпліддя [8, 9, 11]. Медичні аспекти генітального ендометріозу визначаються значним поширенням та тенденцією до збільшення частоти цієї патології, прогресуючим перебігом захворювання, його тяжкістю, порушенням функції статевих органів та інших систем організму [23].

За даними досліджень, проведених під егідою Всесвітнього фонду досліджень Ендометріоз (WERF). Серед жінок репродуктивного віку ендометріоз зустрічається від 6,2 до 50 % жінок. При цьому середній вік пацієнок становить 28 років. Час від моменту появи симптомів до виставлення заключного діагнозу становить більше 6 років. У третини пацієнок діагностовано ендометріоз-асоційоване безпліддя [11, 14, 16].

Поширеність ендометріозу при безплідді становить від 25 до 50 % [27].

Незважаючи на сучасні методи діагностики та численні експериментальні дослідження, етіопатогенез ендометріозу до кінця невідомий. Проте виділяють наступні теорії виникнення ендометріозу: імплантаційну, метастатичну, генетичну, імунну та гормональну. Провокуючим фактором ендометріозу можуть служити як екзогенні (речовини, що стимулюють виникнення вільних радикалів), так і ендогенні (генетичні, імунологічні, гормональні) фактори [1, 2, 26].

На сьогодні сучасна наука не в змозі дати остаточної відповіді, чому ендометріоз призводить до безпліддя, проте К. G. Waller та співавтори схиляються до думки, що пусковим механізмом розвитку безпліддя на фоні ендометріозу є генетичні фактори [27].

Дослідження L. Prieto показали, що при ендометріозі порушується баланс між активними формами кисню (АФК) та антиоксидантною системою. У жінок з ендометріоз-асоційованим безпліддям рівень супероксиддисмутази нижчий, ніж у здорових жінок, що може призводити до пошкоджень мембрани, цитоскелету та ДНК клітини, порушень адгезивних властивостей яйцеклітин та як наслідок розвиток дегенеративно змінених яйцеклітин [18, 21].

Безпліддя на фоні ендометріозу характеризується також запальними змінами в тазовій очеревині, що активізують утворення макрофагів, які володіють фагоцитарною властивістю. Певну роль при ендометріоз-асоційованому безплідді відіграють простагландини, секреція яких у тазовій очеревині зростає завдяки запальній реакції в тканинах навколо ендометріодних імплантантів. Підвищення рівня простагландинів сприяє порушенню функції жовтого тіла (лютеоліз), збільшує скоротливу функцію маткових труб і матки. Всі ці явища негативно впливають на процес овуляції та імплантацію заплідненої яйцеклітини [4, 5, 8, 18, 20].

Отже, основними механізмами, що пояснюють безпліддя при ендометріозі: порушений фолікулогенез, неповноцінна секреторна фаза, порушення запліднення, зниження ймовірності імплантації, зміна властивостей перитонеальної рідини, розвиток злукового процесу [6,



9, 21]. На основі вищевказаних даних В. М. Запорожан та співавтори побудували схему факторів та наслідків, до яких вони призводять при безплідді на фоні генітального ендометріозу.

Безпліддя на фоні генітального ендометріозу характеризується низкою специфічних особливостей, які необхідно врахувати при виборі методів лікування. У кожному конкретному випадку лікування має бути індивідуальним, повністю враховувати всі клінічні фактори, а також вплив захворювання та ефекту лікування на якість життя жінки [17]. Лікування пацієнок із зовнішнім генітальним ендометріозом передбачає не тільки відновлення репродуктивної функції, але і профілактику поширених форм ендометріозу, які вимагають виконання органозберігаючих, реконструктивно-пластичних операцій, поліпшення якості життя жінок, особливо репродуктивного віку [3].

На сьогодні оптимального методу лікування даної категорії жінок немає. Тактика лікування жінок із генітальним ендометріозом залежить від багатьох факторів, зокрема від: віку пацієнтки, локалізації та ступеня поширеності, клінічних проявів, наявності фертильності і необхідності відновлення репродуктивної функції при безплідді, від супутніх гінекологічних захворювань, характеру і ступеня порушень функції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниково-маткової системи, стану інших органів та систем, що забезпечують гомеостаз, індивідуальну чутливість до гормональних препаратів [11, 25].

Для відновлення репродуктивної функції у жінок із генітальним ендометріозом при порушенні прохідності труб та/або при наявності чоловічого фактора безпліддя застосовується стимуляція фолікулогенезу, метою якої є отримання великої кількості фолікулів, вилучення з них яйцеклітин, та їх використання у програмах допоміжних репродуктивних технологій. Використання методів ДРТ також ефективно у жінок після 35 років. При вивченні

літератури встановлено, що вагітність після ЕКЗ у жінок із генітальним ендометріозом настає значно рідше, ніж у жінок з іншими факторами жіночого безпліддя, що, у свою чергу, пов'язано зі зниженим відсотком запліднених клітин, імплантацією, малою кількістю отриманих ооцитів [10, 11, 26]. Ймовірність настання вагітності залежить від ступеня поширення процесу, зокрема у жінок із тяжкою формою ендометріозу вагітність настає рідше, ніж у жінок із легкою формою даного захворювання [12].

До сьогодні дискусійним залишається питання щодо вибору тактики лікування жінок з ендометріоз-асоційованим безпліддям перед програмами ДРТ, проте більшість схиляється до того, що:

- при вперше виявленому ендометріозі рекомендована медикаментозна терапія перед проведенням ЕКЗ;
- при рецидивуючому ендометріозі та кістах розмірами 30 – 40 мм можливе проведення ЕКЗ без попереднього хірургічного втручання;
- при рецидивуючих кістах та кістах розмірами більше 40 мм рекомендується оперативне лікування з подальшою оцінкою оваріального резерву;
- післяопераційна медикаментозна терапія не ефективна і не покращує показники частоти настання вагітності.

Хірургічне видалення ендометріом розміром менше 4 см не має переваг порівняно з вичікувальною тактикою. З метою консервативної терапії ендометріозу та збільшення результативності ЕКЗ перед програмами ДРТ можливе використання оральних контрацептивів та агоністів ГнРГ.

Застосування оральних контрацептивів перед протоколами стимуляції полегшує лише симптоми ендометріозу, проте погіршує функцію яєчників, та як наслідок це призводить до поганої відповіді на стимуляцію овуляції [10].

Супресія функції яєчників агНРГ у безперервному режимі за 3–4 місяці до проведення ДРТ підвищує частоту настання вагітності та пригнічує вогнища ендометріозу [19]. Це підтверджено даними рандомізованих досліджень кохранівського огляду.

Дискусійним залишається питання необхідності видалення ендометріоїдних кіст перед застосуванням ДРТ, оскільки після проведеного хірургічного лікування ендометріом значно знижується оваріальний резерв яєчника та відповідь жінки на стимуляцію овуляції. Як альтернативний метод лікування при легких формах ендометріозу R. Rabuzzi у 2004 році запропонував аспірацію ендометріоїдних кіст. Даний метод лікування дозволяє:

- зберегти овуляторний резерв;
- отримати кращу відповідь під час стимуляції овуляції;
- отримати більшу кількість яйцеклітин, під час пункції фолікулів.

Попри це після аспірації покращується доступ до фолікулів під час пункції яйцеклітин, забирається токсичний вміст, що має негативний вплив як на якість яйцеклітин так і на подальший розвиток ембріона.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адамьян Л. В. Генитальный эндометриоз: клиника, диагностика, лечение : метод. рекомендации / Л. В. Адамьян, Е. Н. Андреева // Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии. – М., 2007. – 30 с.
2. Куперт А. Ф. Лечение эндометриозных кист яичников / А. Ф. Куперт, М. А. Шарифуллин // Гинекология. – 1999. – Т. 1, № 3. – С. 72–73.
3. Кучерина Н. С. Оптимізація лапароскопічного лікування хворих з апоплексією яєчника : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / Н. С. Кучерина. – Харків, 2009. – 21 с.
4. Прилепская В. Н. Эндометриоз и контрацептивные гормоны / В. Н. Прилепская // Гинекология. – 2006. – Т. 8, № 5-6. – С. 4–7.
5. Титова А. А. Оценка воздействия факторов окружающей среды на репродуктивную функцию женщин : автореф. дисс. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук / А. А. Титова. – Казань : Казан. гос. мед. ун-т. – 2001. – 25 с.
6. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – М., 1998. – 347 с.
7. Фролова О. Г. Медико-социальные аспекты проблемы репродуктивного здоровья женщины / О. Г. Фролова // Вестн. РАМН. – 1997. – № 2. – С. 7–9.
8. Фролова О. Г. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы и репродуктивного здоровья / О. Г. Фролова, З. З. Токова // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 1. – С. 3–6.
9. Ярославцев А. С. Состояние репродуктивного здоровья населения в условиях социально-экономического кризиса: комплексное социально-гигиеническое исследование по материалам Астраханской области : автореф. дисс. на соиск. уч. степ. д-ра мед. наук. / А. С. Ярославцев. – М. : Рос. гос. мед. ун-т, 2002. – 41 с.
10. Laparoscopic endometriosis treatment: is it better / G. D. Adamson, S. J. Hurd, D. J. Pasta, B. D. Rodriguez // Fertil. Steril. – 1993. – Vol. 59. – P. 35–44.
11. Time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of

Endometriosis in a cohort study of Brazilian women / Arruda M. S., Petta C. A., Abrao M. S., Benetti-Pinto C. L. // Hum Reprod. – 2003. – Vol. 18. – P. 756–759.

При традиційному хірургічному лікуванні використаня цистектомії ефективніше для відновлення фертильності, ніж дренажування та коагуляція кісти. У жінок після цистектомії рівень настання вагітності в протоколах КОС вищий [15].

ВИСНОВКИ. На підставі ретроспективних досліджень встановлено :

1. Медикаментозна супресивна терапія на I–II стадіях ендометріозу збільшує шанси жінки на вагітність.
2. Ендометріоми розміром до 4 см доцільніше аспірувати, ніж проводити хірургічне лікування, оскільки завдяки аспірації зберігається овуляторний резерв яєчників.
3. При ендометріомах більше 4 см та рецидивуючому ендометріозі показане оперативне лікування з подальшими оцінками оваріального резерву та методиками ДРТ.

endometriosis in a cohort study of Brazilian women / Arruda M. S., Petta C. A., Abrao M. S., Benetti-Pinto C. L. // Hum Reprod. – 2003. – Vol. 18. – P. 756–759.

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

13. Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched, case-control study / J. A. Garcia-Velasco, N. G. Mahutte, J. Corona [et al.] // Fertil Steril. – 2004. – Vol. 81. – P. 1194–1197.

14. Hadfield R. Delay in the diagnosis of endometriosis: a survey of women from the USA and the UK / R. Hadfield, H. Mardon, D. Barlow, S. Kennedy // Hum Reprod. – 1996. – Vol. 11. – P. 878–880.

15. Hart R. J. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata / R. J. Hart, M. Hickey, P. Maouris // Cochrane Database. Syst. Rev. – 2005. – Vol. (3):CD004992.

16. Husby G. K. Diagnostic delay in women with pain and endometriosis / G. K. Husby, R. S. Haugen, M.H. Moen // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2003. – Vol. 82. P. 649–53.

17. Komada H. Benefit of in vitro fertilization treatment for endometriosis associated infertility / H. Komada, J. Fukuda, H. Karube [et al.] // Fertil Steril. – 1996. – Vol. 66. – P. 974–979.

18. Mai F.M.M. Psychiatric and interpersonal Factors in infertility / M.M. Mai F // Australian and New Zealand Journal of Psychiatry. – 1992. – Vol. 3. – P. 31.

19. Miller J. D. Historical prospective cohort study of the recurrence of pain after discontinuation of treatment with danazol or a gonadotropin-releasing hormone agonist / J. D. Miller, R. W. Shaw, R. F. Casper [et al.] // Fertil. Steril. – 1998. – Vol. 70. – P. 293–296.

20. Miyazawa K. Incidence of endometiosis among Japanese women / K. Miyazawa // Obstetrics and Gynecology. – 1995. – Vol. 48. – P. 408.

21. Nachtigall R.D. International disparities in access to infertility services / R. D. Nachtigall // Fertil Steril. 2006. – Apr; 85(4) – P. 871–875.

22. Role of laparoscopy in the treatment of endometriosis-

associated infertility / Y. Osuga, K. Koga, O. Tsutsumi [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2002. – Vol. 53(Suppl 1). – P. 33–39.

23. Senapati S. Managing endometriosis associated infertility / S. Senapati, K. Barnhart // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 54 (4). – P. 720–726.

24. Somigliana E. Does laparoscopic excision of endometriotic ovarian cysts significantly affect ovarian reserve. Insights from IVF cycles / E. Somigliana, G. Ragni, F. Benedetti [et al.] // *Hum Reprod.* – 2003. – Vol. 18. – P. 2450–2453.

25. Schneider M. Associations of psychosocial factors with the stress of infertility treatment / M. Schneider, M. Forthofer // *Health Soc Work.* – 2005. – All; 30 (3). – P. 183–191.

26. 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. Barbicri]. – New York : Elsevier, 2009. – P. 577–595.

27. 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.

Отримано 02.03.16