

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	5
Список сокращений и условных обозначений	7
Введение	9
Наружный генитальный эндометриоз	11
Патогенез	11
Вопросы, которые в настоящее время продолжают обсуждаться ведущими исследователями	16
Клиническая симптоматика	19
Причины бесплодия при наружном генитальном эндометриозе	20
Диагностика наружного генитального эндометриоза	21
Лечение	23
Литература	28
Клинические примеры	31
Аденомиоз	34
Патогенез	35
Диагностика	37
Лечение	38
Литература	39
Трубно-перитонеальное бесплодие	41
Дистальная непроходимость маточных труб	41
Проксимальная непроходимость маточных труб	43
Литература	45
Клинические примеры	46
Эндокринные причины женского бесплодия	49
Синдром поликистозных яичников	49
Метаболический синдром	92
Врожденная дисфункция коры надпочечников	122
Синдром гиперпролактинемии	134

Заболевания щитовидной железы и репродуктивная функция.....	151
Другие причины женского бесплодия	164
Патология эндометрия и матки	164
Литература	171
Предимплантационная подготовка и профилактика ранних потерь беременности	173
Литература	176
Вспомогательные репродуктивные технологии	177
Последовательность этапов экстракорпорального оплодотворения.....	179
Внутриматочная инсеминация спермой мужа или донора	181
Донация яйцеклеток	182
Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида	183
Синдром гиперстимуляции яичников.....	184
Литература	189
Клинические примеры	190

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы проблема восстановления репродуктивного здоровья становится все более актуальной в связи с ухудшением демографических показателей. Это во многом обусловлено социально-экономическими факторами. Известно, что внешние (эпигенетические) факторы играют важную роль в нарушении нейроэндокринного контроля не только репродуктивной, но и функции других эндокринных желез. Кроме того, манифестация большинства генетически обусловленных заболеваний также происходит в результате воздействия различных факторов (экология, особенно урбанизированных городов; психические и физические стрессы; высокий инфекционный индекс, необоснованная лекарственная терапия и, как следствие, прогрессирующая иммуносупрессия населения).

В мире частота бесплодного брака 8–14%, в среднем составляя 9% [Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), 2014], в России — до 18% (Шмидт А.В. и др., 2019). В России частота бесплодного брака с 1995 по 2013 г. возросла в 1,9 раза (Бурлев В.А., 2012).

Частота женского фактора бесплодия составляет 35–40%, мужской фактор в структуре бесплодного брака доходит до 30%.

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) с каждым годом совершенствуются. Ежегодно в мире с помощью ВРТ рождаются более 300 000 детей (Афанасьева Г.А., 2016). В России новорожденных после ВРТ — 0,93%; ср. с Испанией — 3,79%, где ранее сдержанно относились к искусственному оплодотворению по религиозным причинам (Бурлев В.А. и др., 2008).

Многочисленные работы посвящены усовершенствованию ВРТ (применение прогностических моделей, модификация протоколов стимуляции овуляции, предимплантационный генетический скрининг, сегментация протоколов стимуляции, криоконсервация и накопление эмбрионов, донорские программы) (Ottosen L.D. et al., 2007). Несмотря на это, многие женщины сдержанно относятся к ВРТ, считая эту процедуру неестественной.

Бесплодие — это болезнь репродуктивной системы, которая выражается в отсутствии клинической беременности после 12 мес регулярной половой жизни без контрацепции. По рекомендациям ВОЗ, женщинам старше 30 лет диагноз бесплодия устанавливается после 6 мес регулярной половой жизни.

Первичное бесплодие — неспособность женщины забеременеть в течение 6 мес регулярной половой жизни без контрацепции.

Вторичное бесплодие — неспособность женщины забеременеть, доносить и родить живого ребенка уже после того, как у нее были беременности, закончившиеся родами или абортами, в том числе самопроизвольными на любом сроке гестации, неразвивающиеся беременности.

Практикующие врачи со стажем помнят, что до внедрения эндоскопических методов лечения бесплодия на первом месте были трубно-перитонеальные (гидросальпинксы) факторы. По нашим данным, в последнее десятилетие среди причин бесплодия лидирующее место занимает наружный генитальный эндометриоз — 48,2%, трубно-перитонеальный фактор занимает второе место, составляя 22,4%, эндокринные причины — 21,5%, другие гинекологические заболевания — 3,3%, иммунологические — 1,1%, неустановленные причины — 0,8%.

НАРУЖНЫЙ ГЕНИТАЛЬНЫЙ ЭНДОМЕТРИОЗ

Эндометриоз — дисгормональное, иммунозависимое, генетически обусловленное заболевание, характеризующееся доброкачественным разрастанием ткани, сходной по морфологическому строению и функции с эндометрием, но находящейся за пределами полости матки.

Внимание исследователей привлекает проблема наружного генитального эндометриоза (НГЭ), поскольку аденомиоз рассматривается как органическое заболевание в пределах матки.

Частота НГЭ переменная, поскольку верификация диагноза некоторых форм (перитонеальных без формирования кист) возможна только при лапароскопии и составляет примерно 10% в популяции, 46–49% при эндометриоз-ассоциированном бесплодии и до 70–75% при синдроме тазовых болей (Адамян Л.В. и соавт., 2011).

По данным Adamson et al. (2010), до 176 млн женщин в возрасте от 15 до 49 лет болеют эндометриозом, 117 млн — до 30 лет и 35 млн — до 19 лет. 20% случаев этого заболевания приходится на возраст от 11 до 18 лет, 64% женщин были в возрасте моложе 30 лет [Global Study of Women's Health — поперечное исследование с проспективным набором участниц (16 клинических центров в 10 странах, 1418 женщин с подтвержденным лапароскопически эндометриозом в возрасте 18–45 лет)]. Становится очевидным, что проблема эндометриоза не только медицинская, но и социальная, отрицательно влияющая на здоровье, качество жизни и трудоспособность.

Патогенез

Более 100 лет многочисленные исследования посвящены вопросам патогенеза эндометриоза. Наиболее значимыми являются работы Karl Rokitansky (1860), T.S. Cullen (1896), J.A. Sampson (1921), Gruenwald P. (1942), Batt R. Yen J. (2013): метапластическая, дизонтогенетическая, транслокационная (импланта-

ционная) теории. В дальнейшем были выдвинуты другие гипотезы: гематогенная — объясняет развитие экстрагенитальных форм эндометриоза, иммунологическая — на фоне снижения функции NK-клеток, экспрессии провоспалительных цитокинов — IL 6, 8, 1 β , TNF α .

Но ни одна из этих теорий не объясняет механизмов имплантации и превращения эндометриальной клетки в эндометриоидную гетеротопию.

Одна из последних гипотез предполагает наличие белка α B-cristallin теплового шока, который предотвращает необратимое скопление денатурированных белков, относится к онкогенным белкам, подавляет апоптоз, стимулирует ангиогенез в опухолевой ткани.

Содержание α B-cristallin в крови было в 10 раз выше у пациенток с НГЭ. Полагают, что определение экспрессии α B-cristallin является прогностически значимым для наступления беременности.

В 2018 г. Kachn K. предложил новую гипотезу возникновения эндометриоза — бактериальная контаминация. По этой теории важная роль отводится врожденной иммунной системе.

Исследования врожденной иммунной системы показали, что микробные патогены распознаются Toll-подобными рецепторами (TLR). Они экспрессируются на макрофагах, дендритных клетках, нейтрофилах, натуральных киллерах и эпителиальных клетках органов репродуктивного тракта. Лигандами к TLR4 являются эндотоксины и липополисахариды грамотрицательных бактерий. Активация TLR4 способствует экспрессии ряда цитокинов, хемокинов, факторов роста (Kachn K., 2008). Развитие и прогрессирование эндометриоза запускается и поддерживается путем повышения концентрации липополисахаридов, что сопровождается ежемесячной активацией врожденного иммунитета.

Под влиянием генетических и эпигенетических факторов клетки эндометрия, попадая в брюшную полость, развиваются как очаги эндометриоза (Koninckx P., 2018). Современная теория (Koninckx P. и соавт., 2019): эндометриоз запускается совокупностью генетически-эпигенетических инцидентов, кофактором которых является инфекция, усиливающая окислительный стресс

и изменяющая иммунные реакции как в эутопическом, так и эктопическом эндометрии.

Одним из механизмов развития эндометриоза может быть рефлюкс менструальной крови с клетками эндометрия, содержащими популяцию взрослых стволовых клеток. Очаги эндометриоза могут иметь клональное происхождение из популяции взрослых стволовых клеток.

Показано, что эндометриоз — эстроген-зависимое заболевание (Bulun et al., 2002). Эстрогены являются мощными стимуляторами ангиогенеза, который осуществляется путем прямого повышения экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (Hyder et al., 2000; Mueller et al., 2000). Существует несколько путей накопления эстрогенов в эндометриоидной ткани, большинство которых повышают ангиогенез. Важная роль отводится экспрессии ароматазы, которая обусловлена стимуляцией PGE2.

В нормальной эутопической ткани эндометрия два фермента определяют конверсию эстрогенов:

- 17-гидроксидегидрогеназа 1-го типа превращает эстрон в эстрадиол;
- 17-гидроксидегидрогеназа 2-го типа превращает эстрадиол в эстрон.

В эндометриоидной ткани экспрессия фермента, который превращает эстрадиол в эстрон, снижена или отсутствует, поэтому уровень эстрадиола выше, чем в эутопическом эндометрии. Локальная гиперэстрогения — дополнительная стимуляция пролиферации эндометриоидных очагов (Balan S.E., 2007).

Сохранение овариального резерва у больных эндометриозом — очень важный аспект проблемы.

Потенциал функции яичников, отражающий количество и качество фолликулов, называют овариальным резервом. Наиболее информативным является определение в сыворотке крови антимюллеровского гормона (АМГ). АМГ продуцируется максимально в клетках гранулезы и малых антральных фолликулах и минимально в конечных стадиях фолликулогенеза. АМГ теснее связан с количеством антральных фолликулов [по ультразвуковому исследованию (УЗИ)] чем с уровнем ингибина В и фолликулостиму-

лирующего гормона (ФСГ). Определение уровня АМГ прогнозирует успех ВРТ, а также является предиктором преждевременной недостаточности яичников.

Хирургические вмешательства повреждают не только кору яичников, но и нарушают кровоток, что приводит к преждевременной недостаточности яичников (Somigliana E. et al., 2006). Даже при 1–2-й стадии эндометриоза у бесплодных женщин отмечено достоверное снижение уровня АМГ по сравнению с женщинами с трубным бесплодием.

В крупном исследовании (313 женщин с диагностированным эндометриозом и контроль — 413) достоверное снижение уровня АМГ отмечено в группе женщин, оперированных по поводу эндометриом яичников (Streuli I. et al., 2012).

Большинство исследователей рекомендуют комбинированное лечение: хирургическое и супрессивную терапию агонистами гонадотропного рилизинг-гормона (аГнРГ) или диеногестом в послеоперационном периоде. Механизмы сохранения овариальных резервов на фоне аГнРГ: прекращение секреции ФСГ, снижение маточно-яичниковой перфузии, подавление антиапоптотических молекул (сфингозин-1 фосфат) и протекция недифференцированных стволовых клеток (Del Mastro L. et al., 2011).

Применение аГнРГ в течение 6 мес после удаления эндометриом увеличивало частоту наступления беременности до 57,1% по сравнению с пациентками, не получавшими аГнРГ после хирургического удаления эндометриом яичников, — 36,8% (Yang X.H. et al., 2014).

Одной из теорий возникновения является **нарушение рецептивности эндометрия**.

Рецептивность эндометрия является необходимым фактором для функциональной полноценности эндометрия в период «имплантационного окна», что обеспечивает успешную имплантацию бластоцисты удовлетворительного качества (Kliman H.J. et al., 2019).

Полноценность морфологических изменений в эндометрии зависит от количества прогестероновых (ПР) и эстрогеновых рецепторов в строме и железах. Известно, что абсолютное содержание половых стероидов в плазме крови не гарантирует полно-

ценной реализации их биологического действия на эндометрий (Аганезов С.С. и соавт., 2017).

Показано, что при эндометриозе имеет место абсолютная и относительная гиперэстрогения и «прогестерон-резистентность» в результате снижения общего числа ПР. Экспрессия ПР происходит в виде двух функционально различных изоформ: ПР-А и ПР-В. ПР-А являются основными в фертильности и могут ингибировать активность эстрогеновых рецепторов (Marquardt R.M. et al., 2019).

ПР-В имеют решающее значение для развития молочных желез, морфогенеза во время беременности и могут активировать эстрогеновые рецепторы (Mousazadeh S. et al., 2019).

Таким образом, дисбаланс изоформ ПР также играет важную роль в патофизиологии резистентности к прогестерону.

Известно, что при эндометриозе повышена экспрессия эстрогеновых рецепторов в эпителии и строме эндометрия (Парамонова Н.Б. и соавт., 2018).

Нарушение рецептивности преимущественно вызывает хронический эндометрит (ХЭ), эндометриоз способствует в большей степени функциональным нарушениям.

Механизмы негативного влияния на рецептивность эндометрия обусловлены изменением функций иммунных, эпителиальных и стромальных клеток. В основе эндометриальной дисфункции при ХЭ лежит аномальная экспрессия стероидных рецепторов, цитокинов, хемокинов и других факторов. Отмечается также нарушение межклеточных взаимодействий, повреждение экстрацеллюлярного матрикса, изменение ангиоархитектоники тканей, наличие микроорганизмов, что создает невозможные условия для имплантации (Сухих Г.Т., 2013). Успешная имплантация происходит при взаимодействии стероидогенеза, ангиогенеза и иммуногенеза. При ХЭ и сочетании ХЭ с эндометриозом снижается экспрессия рецепторов (Толибова Г.Х., 2019). В эутопическом эндометрии при эндометриозе была выявлена aberrantная экспрессия рецепторов (Rayan M. et al., 2019).

ХЭ при эндометриозе является эстрогениндуцированным воспалением. Высокие уровни эстрогенов способствуют повышенной экспрессии ароматазы и циклооксигеназы-2, поддерживающих

синтез эстрадиола и простагландина E2, который стимулирует экспрессию стероидогенных генов (Оразова М.Р., 2020, Bulun S. et al., 2019). В эутопическом эндометрии формируется резистентность к прогестерону на фоне локальной гиперэстрогении.

ХЭ при эндометриоз-ассоциированном бесплодии может быть как причиной (теория бактериальной контаминации), так и следствием эндометриоза, при котором эстрогениндуцированное воспаление еще больше дисрегулирует местный иммунитет эндометрия. Это приводит к активации условно-патогенной флоры.

Таким образом, изменение микробиоты эндометрия при эндометриозе — важная причина нарушений рецептивности эндометрия и, соответственно, нормальной имплантации и развития эмбриона.

В патогенезе хронического эндометрита (ХЭ) является взаимодействие между микробиотой эндометрия и его иммунитета, а не просто присутствие микроорганизмов в эндометрии.

При эндометриозе имеются особенности бактериальной контаминации эндометрия и брюшной полости, которая становится триггером генетически-эпигенетических модификаций клеток, запуская каскады реакций, нарушающих репродуктивную функцию.

Вопросы, которые в настоящее время продолжают обсуждаться ведущими исследователями

Всемирное общество по эндометриозу (World Endometriosis Society) подготовило первый Консенсус по современному ведению пациенток с эндометриозом после окончания 11-го Всемирного конгресса по эндометриозу (2011). Документ был опубликован в 2013 г. и включал 69 заявлений, отражающих результаты воздействия лечения на пациенток, эффективность и потенциальный вред отдельных методов терапии, их стоимость и доступность.

Совещание по выработке второго Консенсуса World Endometriosis Society по вопросам классификации эндометриоза состоялось в 2014 г. в рамках 12-го Всемирного конгресса по эндометриозу. Работа проведена с участием 55 представителей

29 национальных и международных медицинских и общественных организаций (Johnson N.P., Adamson G.D. et al., 2016).

Длительное время применялась пересмотренная классификация Американского общества по репродуктивной медицине (American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996).

Одним из ее недостатков являлась невозможность оценки степени поражения при глубоком инфильтративном эндометриозе.

Эндометриоз остается загадочной болезнью вследствие невозможности представить поэтапное развитие клинических симптомов по мере прогрессирования заболевания, чтобы повысить эффективность лечения. Разработка легко применимой на практике классификации предпринимается в течение более чем 100 лет и во многом затруднена из-за существования нескольких клинических форм заболевания.

Для описания тяжелых инвазивных форм заболевания в дополнение к r-ASRM хирургами-эндоскопистами была разработана классификация ENZIAN (Keckstein J. et al. 2005).

Показатель ENZIAN (ENZIAN score) позволяет описать локализацию и оценить тяжесть глубокого инвазивного эндометриоза в баллах. Позволяет составить план будущей операции, предположить, потребуется ли частичная или полная резекция участка кишки, а также предсказать ее продолжительность.

Поддержку клиницистов получил также индекс фертильности при эндометриозе, позволяющий прогнозировать вероятность наступления беременности в естественном цикле у больных с хирургически подтвержденным эндометриозом (Chapron et al., 2003).

Американская ассоциация гинекологов-лапароскопистов (American Association of Gynecological Laparoscopists) закончила разработку новой классификации, которая сфокусирована на характеристике боли (Adamson G.D., Pasta D.J., 2010).

Эта классификация сможет в будущем заменить классификацию r-ASRM, поскольку при ее использовании выше корреляция с бесплодием, степенью выраженности боли и трудностями хирургического лечения (Johnson N.P., Adamson G.D. et al., 2016).

В последние годы активно проводятся исследования в области визуализации с использованием биомаркеров, гистологических и генетических методов.

Наши исследования выработали простую классификацию НГЭ по степени тяжести (данные лапароскопии):

• **Малые формы эндометриоза или I ст.**

- Единичные очаги на брюшине.
- Единичные очаги на яичниках.
- Без спаек и рубцов.

• **Эндометриоз средней тяжести (II–III ст.)**

- Очаги на поверхности одного или обоих яичников с образованием мелких кист.
- Спаечный процесс без нарушения проходимости труб.
- Очаги на брюшине дугласова пространства с образованием рубцов и смещением матки.

• **Тяжелая форма эндометриоза (III–IV ст.)**

- Эндометриоз яичников с образованием кист более 5 см.
- Ректовагинальный (глубокий тазовый) эндометриоз.
- Выраженный спаечный процесс с нарушением проходимости труб.
- Вовлечение в процесс мочевыводящих путей и/или кишечника.

Факторы, способствующие развитию заболевания, всем хорошо известны:

- Экологические (диоксин, РСВ, продукты сгорания топлива).
- Снижение иммунитета.
- Стресс.
- Злоупотребление алкоголем.
- Ранние, обильные, длительные, частые менструации.
- Дисменорея.
- Обструктивные пороки развития.
- Спонтанные и искусственные аборты.
- ВМС (медьсодержащие).
- Генетические — частота НГЭ в 7 раз выше у родственников 1-й линии родства.

Факторы, препятствующие развитию заболевания:

- Дефицит эстрогенов при гипогонадотропных формах аменореи.
- Физические упражнения, здоровый образ жизни.

- Гормональная контрацепция (в России непопулярна).
- Олигоаменорея при синдроме поликистоза яичников (СПКЯ), метаболическом синдроме (МС). Хотя у нас были единичные случаи сочетания НГЭ с СПКЯ, при этом после ЛСК беременность наступила и НГЭ не явился причиной бесплодия.
- Уменьшение стрессов.
- Курение.

Клиническая симптоматика

Для НГЭ характерно:

- Прогрессирующее, рецидивирующее течение.
- *Хроническая тазовая боль* (основной симптом).
- Нарушения менструальной функции — аномальные маточные кровотечения (АМК), меноррагии, метроррагии, дисменорея.
- Бесплодие.
- Диспареуния, дисхезия.
- Психозэмоциональные нарушения — депрессия.

Причины боли при эндометриозе

При эндометриозе брюшины:

- выделение биологически активных субстанций, раздражающих брюшину;
- провоспалительные изменения перитонеальной среды;
- поражение нервных волокон.

При эндометриоидных кистах:

- микроперфорации;
- значительные размеры, нарушающие тазовую анатомию;
- спаечный процесс.

При глубоком тазовом эндометриозе:

- спаечный процесс;
- иммобилизация тазовых органов и позадиматочного пространства;
- поражение нервных сплетений.

Гамма психозэмоциональных симптомов связана с постоянными изнуряющими болями, которые приводят к социальной

дезадаптации, конфликтам в семье. Бесплодие также способствует ощущению неполноценности, несостоятельности стать матерью и т.д. Все это приводит к нарушениям функций в центральной нервной системе (ЦНС). В условиях патологического функционирования ЦНС механоволокна замыкаются на телах сенсорных нейронов дорсальных рогов спинного мозга, что приводит к «ошибочному» восприятию таких раздражителей как боль.

Причины бесплодия при наружном генитальном эндометриозе

Анатомические нарушения

При 3–4-й стадии — обширный спаечный процесс. При 1-й и 2-й стадии — патология фимбриального отдела (Abuzeid M.I., 2007). Может быть формирование гидро-гематосальпинкса. Важная роль принадлежит составу перитонеальной жидкости в патологии труб (Lyons R.A., 2002). Воспалительная перитонеальная жидкость характеризуется экспрессией макрофагов, интерлейкина 6, 8, фактора некроза опухоли α (ФНО- α) (Piva M., 2001). Секреция эстрадиола и прогестерона в гетеротопии активируется экспрессией сосудистого эндотелиального фактора роста. Повышенные концентрации макрофагов способствуют иммобилизации и фагоцитозу сперматозоидов. Оксидантный стресс и апоптоз, посредством которых ФНО- α разрушает ДНК сперматозоидов, и они погибают в проксимальном отделе труб (Reeve L. et al., 2005).

Овариальная микросреда

Фолликулярная жидкость содержит множество провоспалительных цитокинов, экспрессия апоптоза. Поражается ткань яичника, снижается качество ооцита, подавляется овуляция. Отмечены более низкие значения АМГ при эндометриозах и после цистэктомии (Hwu Y.M. et al., 2011).

Рецептивность эндометрия

Одним из факторов функциональной неполноценности эндометрия при эндометриозе является дисбаланс гормональных рецепторов, проявляющийся нарушением соотношения ПР

и эстрогеновых рецепторов в середине секреторной фазы, в норме составляющего от 2 до 4.

При эндометриозе снижена рецептивность эндометрия, что нарушает процесс имплантации. Концентрации эстрадиола и прогестерона в норме, но за счет воспаления локально повышается секреция эстрадиола и снижена чувствительность к прогестерону как в эндометрии, так и в миометрии. В норме специфические интегрины стимулируют синтез гомеобокса А 10, который экспрессируется в нормальном эндометрии. У женщин с эндометриозом синтез этого интегринина отсутствует.

Диагностика наружного генитального эндометриоза

К сожалению, несмотря на современные технологии, наблюдается задержка постановки диагноза. Средний возраст при установлении диагноза: $27,2 \pm 7,5$ года, средний возраст начала заболевания: $20,1 \pm 6,8$ года.

Задержка постановки диагноза эндометриоза (David G.D. et al., 2013):

10,4 года — в Германии и Австрии, 8 лет — в Великобритании и Испании, 6,7 года — в Норвегии, 7–10 лет — в Италии, 4–5 лет — в Ирландии и Бельгии, в России?

Возможные причины задержки постановки диагноза эндометриоза:

- периодическое применение КОК, которые маскируют симптомы эндометриоза;
- неправильный диагноз, наиболее часто ставится диагноз воспаления ОМТ;
- неиспользование специфических методов диагностики;
- обращение к непрофильным специалистам, семейным врачам, а также консультации с подругами и родственниками — попытки «нормализовать менструации и уменьшить боль».

Девушки-подростки с эндометриозом предъявляют жалобы на: боль внизу живота во время менструации — 100%, циклическую боль — 67%, нециклическую боль — 39%, запоры/диарею — 67%, иррадиирующую боль — 31%.

Существующие на данный момент возможности лечения подходят не всем пациенткам.