

Лечим эндометриоз, а думаем о репродуктивной функции



На XV Научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» Роман Михайлович КОТЕНКО, к.м.н., акушер-гинеколог, репродуктолог медицинского холдинга «СМ-Клиника» и Института усовершенствования медицинских специалистов, представил патогенетическое обоснование применения агонистов гонадотропных рилизинг-гормонов у женщин репродуктивного возраста с эндометриозом для сохранения фолликулярного резерва.

При эндометриозе в силу децентрализации ядра в фолликуле нарушается прежде всего фолликулогенез. Изменяется стероидогенез за счет влияния на гранулезные механизмы клетки яичников, уменьшения экспрессии ароматазы P450 – ключевого фермента эстрогенов. Изменение концентрации эстрогена и прогестерона в фолликуле отражается на созревании ооцитов. Развитие окислительного стресса в фолликулярной жидкости приводит к остановке ооцита в профазе I, нарушению формирования митотического шпинделя (одно из условий нормального созревания ооцита) и, как следствие, отсутствию овуляции. Это сопровождается изменениями в перитонеальной жидкости на фоне значительного повышения уровней провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 4, 8, фактора некроза опухоли альфа), нарушением транспорта и снижением оплодотворяющей функции сперматозоидов за счет увеличения плотности *zona pellucida* в ооците. В итоге нарушается дизэмбриогенез и снижается рецептивность эн-

дометрия. Таков патогенетический механизм, приводящий к бесплодию при эндометриозе.

Около 30–50% женщин с эндометриозом страдают бесплодием. Выбор тактики лечения эндометриоза и аденомиоза зависит от диагностической точности результатов обследования. Основными методами диагностики считаются трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), демонстрирующие сопоставимую диагностическую ценность. При аденомиозе МРТ имеет преимущество перед УЗИ, поскольку получаемые стандартизированные изображения не зависят от наличия фибромы.

Наиболее важным признаком аденомиоза на МРТ служит толщина переходной зоны более 12 мм. Если она менее 8 мм, в большинстве случаев диагноз исключается. При толщине переходной зоны 8–12 мм вторичными критериями являются отношение максимальной толщины переходной зоны к толщине миометрия более 40%, разница между максимальной

и минимальной толщиной переходной зоны более 5 мм, нечеткие границы, мелкоточечные гиперинтенсивные включения.

При хирургическом лечении пациенток репродуктивного возраста с эндометриозом крайне важно максимально сохранить овариальный резерв. Практическое значение после хирургического лечения имеет оценка индекса фертильности эндометриоза с помощью соответствующей таблицы¹. Расчет индекса фертильности позволяет выявить уровень функциональной активности органа и определить длительность выжидательной тактики. К недостаткам относят отсутствие в анализируемых параметрах данных о состоянии овариального резерва. По оценкам, на второй год после хирургического лечения рецидив заболевания имеет место у 15–20% женщин, через 5–7 лет – у 50–55%.

При выявлении у женщин репродуктивного возраста эндометриозной кисты размером 3 см и более решение о ее удалении принимает врач. Хирургическое вмешательство может потребоваться при нали-

¹ Adamson G.D., Pasta D.J. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system // Fertil. Steril. 2010. Vol. 94. № 5. P. 1609–1615.



МИОМА МАТКИ, ЭНДОМЕТРИОЗ: КОГДА ВЫБОР ОЧЕВИДЕН



Бусерелин 3,75 мг

БУСЕРЕЛИН ЛОНГ

ПРОЛОНГИРОВАННОЕ ДЕЙСТВИЕ. ПРОГНОЗИРУЕМЫЙ РЕЗУЛЬТАТ.

- Показан при эндометриозе (пред- и послеоперационный периоды), миоме матки, гиперпластических процессах эндометрия
- Не вызывает обострения сопутствующей хронической патологии
- 1 инъекция/28 дней

1. Клинические рекомендации / под ред. Г.И. Савельевой, В.Н. Серова, Г.Т. Сухих // Акушерство и гинекология. 2015. 2. Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В. Лечение рецидивирующей гиперплазии эндометрия у пациенток пременопаузального возраста // Фарматека. 2012. № 4. С. 48-51. 3. Инструкция по медицинскому применению

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

XV Научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контрверсии»

чии кист, скрывающих растущие фолликулы, особенно при фиксированном яичнике.

Рациональная тактика ведения женщин с эндометриозом предполагает их условное разделение на две группы. Первую группу составляют пациентки в возрасте до 35 лет с впервые установленным эндометриозом, не получавшие лечения, или лапароскопической аблацией гетеротопии в анамнезе, а также с эндометриозом 1–2-й степени. При ведении таких больных показаны выжидательная тактика (не более 12 месяцев) либо хирургическая коррекция с последующим ожиданием беременности в течение шести месяцев. Во вторую группу входят женщины в возрасте старше 35 лет после хирургического и гормонального лечения, у которых после восстановления цикла в течение шести месяцев и более беременность не наступила, с эндометриозом 3–4-й степени. Таким пациенткам назначают лечение с использованием вспомогательных репродуктивных технологий.

Появление в клинической практике агонистов гонадотропных рилизинг-гормонов (аГнРГ) позволило сохранить репродуктивную функцию у больных, отказаться от радикальных операций, повысить эффективность экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Терапия аГнРГ включена в короткий (два-три дня менструального цикла) и длинный (с 21-го дня менструального цикла) протоколы для подготовки к программе ЭКО и снижения активности аденомиоза. Супердлинный протокол, предусматривающий 3–6-месячную терапию аГнРГ, рекомендуется как протокол выбора в программах ЭКО у пациенток с эндометриозом, но решение принимается с учетом овариального резерва. Супердлинный протокол стиму-

ляции яичников может быть рассмотрен при аденомиозе тяжелой стадии.

Высокая биологическая активность аГнРГ обусловлена:

- ✓ подавлением выработки половых стероидов;
- ✓ блокированием выработки ингибиторов апоптоза;
- ✓ угнетением пролиферации эпителиальных и стромальных клеток органов-мишеней (снижается индекс пролиферации Ki-67);
- ✓ деградацией экстрацеллюлярного матрикса и замедлением фиброза;
- ✓ снижением концентрации факторов роста;
- ✓ уменьшением локальной активности ароматазы и синтеза эстрогенов;
- ✓ подавлением экспрессии ряда провоспалительных цитокинов;
- ✓ повышением индекса резистентности в маточных сосудах и снижением кровотока;
- ✓ снижением объема матки на 40,5–52,6%.

В сравнительном исследовании эффективности аГнРГ, комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и гестагена у пациенток с лейомиомой матки малого размера показано преимущество аГнРГ перед КОК и гестагеном в снижении размеров миоматозных узлов. Анализ исследований по снижению гонадотоксичности химиотерапии на фоне применения аГнРГ и оральных контрацептивов продемонстрировал более высокую эффективность аГнРГ в предупреждении преждевременного истощения функции яичников (11,1 против 13,2%). Это связано с тем, что аГнРГ сохраняют большой пул «дремлющих» примордиальных фолликулов, а также снижают синтез примордиального ростового фактора ФСГ (фолликулостимулирующий гормон)-зависимыми фолликулами².

В рекомендациях Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) (2008) сказано, что послеоперационное лечение аГнРГ способствует уменьшению интенсивности боли. Кроме того, при использовании аГнРГ в течение шести месяцев наблюдается отсрочка рецидива болевого синдрома более чем на 12 месяцев (ESHRE-2008).

В последнее время сформировался новый подход к гормональной терапии эндометриоза³. Считается, что трехмесячное применение аГнРГ с последующим длительным назначением диеногеста, ингибиторов ароматазы с прогестагенами (3–5 циклов) и дальнейшим трехмесячным курсом аГнРГ обеспечивает более длительную ремиссию заболевания.

Применяемые в отечественной практике аГнРГ Трипторелин-лонг и Бусерелин-лонг противопоказаны лишь при беременности, в период лактации и при повышенной чувствительности к их компонентам. Агонисты ГнРГ не влияют на углеводный и липидный обмен, систему свертывания крови, что делает возможным их применение при сахарном диабете, ожирении, варикозной болезни, гиперандрогении, артериальной гипертензии, заболеваниях желудочно-кишечного тракта и склонности к тромбообразованию.

Завершая выступление, Р.М. Котенко подчеркнул, что больным эндометриозом, нуждающимся в долговременной терапии аГнРГ, с целью купирования побочных эффектов следует назначать «возвратную» (add-back) терапию небольшими дозами эстрадиола или фитоэстрогенов через две недели (два-три месяца) после начала лечения аГнРГ вплоть до окончания их приема. ❖

² Blumenfeld Z., von Wolff M. GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy // Hum. Reprod. Update. 2008. Vol. 14. № 6. P. 543–552.

³ Сапрыкина Л.В., Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина О.А. Эндометриоз: гормональная терапия с позиции патогенеза // Эффективная фармакотерапия. 2015. № 25. С. 42–47.