

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ РЕАЛИЗАЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ГЛУБОКИМ ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

© М.И. Ярмолинская^{1,2}, Е.И. Дурнева¹

¹ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Минздрава РФ, Санкт-Петербург

Для цитирования: Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 1. – С. 77–81. doi: 10.17816/JOWD66177-81

Поступила в редакцию: 23.11.2016

Принята к печати: 27.01.2017

■ Общеизвестно, что эндометриоз является заболеванием, оказывающим негативное влияние на фертильность. Факторы, приводящие к снижению фертильности при эндометриозе, крайне разнообразны: перитонеальные факторы, включая изменения в перитонеальной жидкости, спайки, изменения тазовой анатомии и нарушенные свойства брюшины, которые могут приводить в том числе и к трубному фактору бесплодия; овариальные факторы, которые связаны с эндокринными и овуляторными изменениями и приводят к нарушениям качества ооцитов и эмбрионов; факторы, приводящие к нарушениям имплантации. Существуют различные типы стратегий для лечения бесплодия, связанного с эндометриозом: медикаментозная терапия, хирургическое лечение и/или методы искусственного оплодотворения. В данной статье представлены клинические случаи, которые не могут считаться рутинной практикой и, скорее всего, являются исключением, но служат примером возможности наступления беременности у женщин со сниженным овариальным резервом из собственных ооцитов при гипергонадотропной недостаточности яичников с тяжелыми формами инфильтративного и экстрагенитального эндометриоза после длительного комбинированного лечения при неординарном подходе к выбору медикаментозной терапии заболевания.

■ **Ключевые слова:** эндометриоз; бесплодие; невынашивание беременности; сниженный овариальный резерв; гипергонадотропная недостаточность яичников; методы вспомогательных репродуктивных технологий; ингибиторы ароматазы; мелатонин; диеногест.

MODERN CAPABILITIES OF REPRODUCTIVE FUNCTION REALIZATION FOR PATIENTS AFFECTED BY DEEP INFILTRATIVE ENDOMETRIOSIS

© M.I. Yarmolinskaya^{1,2}, E.I. Durneva¹

¹FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”, Saint Petersburg, Russia;

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women’s Diseases. 2017;66(1):77-81. doi: 10.17816/JOWD66177-81

Received: 23.11.2016

Accepted: 27.01.2017

■ It is agreed that endometriosis is a disease that has a negative impact on fertility. Factors causing decrease in fertility in patients with endometriosis are very diverse: peritoneal factors, including changes in peritoneal fluid, adhesions, changes in anatomy of pelvis and impaired properties of peritoneum which may also lead to the tubal factor of infertility; ovarian factors which are linked with endocrine and ovulatory changes and lead to disturbance in oocyte quality and quality of embryos; factors leading to implantation disturbances. There are different types of strategies for overcoming infertility, caused by endometriosis: medication therapy, surgical treatment and/or methods of IVF. Cases that are presented in this article are not a routine practice and most likely are an exclusion, but they serve as examples of conceiving of women with hypergonadotropic ovarian insufficiency and reduced ovarian reserve with the use of their own oocytes after longtime and combined treatment of severe forms of infiltrative and extragenital endometriosis with unordinary approach to drug therapy.

■ **Keywords:** endometriosis; infertility; miscarriage; reduced ovarian reserve; hypergonadotropic ovarian insufficiency; assisted reproductive technologies; aromatase inhibitors; melatonin; dienogest.

Согласно общепризнанному определению эндометриоз — патологический процесс, формирующийся на фоне нарушенного гормональ-

ного и иммунологического гомеостаза и характеризующийся ростом и развитием ткани, идентичной по структуре и функции эндоме-

трию за пределами границ нормальной локализации слизистой оболочки тела матки [1]. У больных эндометриозом имеется ряд нарушений, включающих изменения различных регуляторных молекул (гормонов, цитокинов, олигопептидов, биогенных аминов и факторов транскрипции) и их механизмов, приводящих к изменениям рецептивности эндометрия и экспрессии гормонов, иммунологическим нарушениям, которые могут не только снижать фертильность у этой группы больных, но и быть причиной невынашивания и патологического течения беременности [2].

Кроме того, оперативные вмешательства в связи с эндометриозом (часто неоднократные) могут приводить к уменьшению объема ткани яичников и/или к их удалению, а следовательно, являются причиной снижения овариального резерва и нередко способствуют развитию гипергонадотропной недостаточности яичников. В этом случае единственной возможностью реализации репродуктивной функции становятся методы вспомогательных репродуктивных технологий с донорскими ооцитами, что для многих пациенток является неприемлемым (по этическим и материальным соображениям).

Нам бы хотелось поделиться случаями, которые, конечно, не могут считаться рутинной практикой и более того, скорее всего, являются исключением, но служат примером возможности наступления беременности у женщин со сниженным овариальным резервом из собственных ооцитов при гипергонадотропной недостаточности яичников с тяжелыми формами глубокого инфильтративного и экстрагенитального эндометриоза после длительного комбинированного лечения с применением нескольких схем терапии.

Пациентка Ж., 31 год, вес 67 кг, рост 165 см, обратилась на прием в поликлинику ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» в июле 2014 г. с жалобами на болезненные менструации с периода менархе, периодические тянущие боли внизу живота, не связанные с менструальным циклом, в течение последних двух лет, отсутствие наступления беременности в течение 8 лет регулярной половой жизни без контрацепции.

Из анамнеза известно: менструации с 13 лет по 4–6 дней через 27–28 дней, болезненные, умеренные, регулярные. Половая жизнь с 16 лет. Беременностей не было. Из перенесенных гинекологических заболеваний: микоплазменная инфекция в анамнезе (проведено лечение).

В 2009 г. проведена операционная лапароскопия. Выполнена резекция левого яичника. Разделение спаек. Установлен диагноз: «НГЭ IV степени. Эндометриодная киста левого яичника. Спаечный процесс органов малого таза». По данным гистологического исследования подтверждена эндометриодная киста. После операции пациентка в течение 6 месяцев принимала препарат «Жанин». Далее до 2014 г. лечения по поводу эндометриоза не получала.

Соматические заболевания пациентка отрицает, аллергический и эпидемиологический анамнез спокойный, наследственность неотягощена.

По данным УЗИ органов малого таза, выполненного в июне 2014 г. (на 22-й день менструального цикла): матка 45 × 35 × 46 мм, эндометрий — 9,5 мм, в правом яичнике визуализируется образование 49 × 44 мм с наличием взвешенных частиц, левый яичник — 16 × 14 мм.

При осмотре в зеркалах: слизистая влагалища без воспалительных изменений, шейка матки покрыта неизменной слизистой. Выделения слизисто-беловатые умеренные.

По данным влагалищного осмотра: матка в *retroflexio versio*, обычных размеров, ограниченно подвижная, безболезненная. Отмечается выраженная болезненность при пальпации заднего свода. Придатки с обеих сторон в сращениях, справа увеличены до 5 см в диаметре, безболезненные, слева не увеличены. Инфильтратов нет.

В связи с появлением образования в правом яичнике и возобновлением болевого синдрома в октябре 2014 г. в ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» выполнена повторная операционная лапароскопия. Произведены: адгезиолизис. Двухсторонний сальпингоовариолизис. Цистэктомия справа. Иссечение очагов эндометриоза. Иссечение позадишеечного эндометриодного инфильтрата и инфильтрата левой крестцово-маточной связки. Аппендэктомия. Установка противоспаечного барьера. Хромогидротубация. Дренирование малого таза. Гистероскопия. Биопсия эндометрия.

После гистологической верификации установлен диагноз: «НГЭ IV степени, рецидив. Эндометриодная киста правого яичника. Позадишеечный эндометриодный инфильтрат. Эндометриоз аппендикса. Спаечная болезнь органов малого таза III степени».

После оперативного лечения было проведено определение овариального резерва на 3-й день

менструального цикла: ФСГ — 34,9 мМЕ/мл, АМГ — 0,1 нг/мл. Пациентке назначен препарат «Визанна» на 6 месяцев. На фоне 1-го месяца приема «Визанны» по данным УЗИ у пациентки выявлено анэхогенное образование в правом яичнике 30 мм. На фоне второго цикла приема «Визанны» образование в правом яичнике увеличилось до 45 мм, в связи с чем пациентке было рекомендовано отменить препарат и принимать только «Оргаметрил» по 1 таблетке (5 мг) 2 раза в сутки с 5 по 25-й день менструального цикла в течение двух месяцев с последующим контролем по УЗИ за образованием в правом яичнике. Через 2 месяца после выполнения контрольного ультразвукового исследования также визуализируется анэхогенное образование в правом яичнике без тенденции к уменьшению. С учетом гипергонадотропной недостаточности яичников, наличия кисты правого яичника, сохраняющейся на фоне приема прогестагенов, рекомендован курс агонистов ГнРГ (3 инъекции) с последующим вступлением в протокол ЭКО с применением ооцитов донора. За 1 месяц до вступления в протокол ЭКО рекомендовано начать прием препарата «Мелаксен» по 1,5 мг за 30 мин до сна через день. После окончания курса терапии агонистами ГнРГ образование в правом яичнике не визуализировалось, болевой синдром отсутствовал, и пациентка настаивала на попытке проведения ЭКО с собственными ооцитами.

На 2-й день менструального цикла было повторно проведено гормональное обследование: ФСГ — 41,6 мМЕ/мл, АМГ — 0,26 нг/мл, пролактин — 456 мМЕ/л, ТТГ — 2,3 мМЕ/л. При проведении протокола ЭКО дважды в естественном цикле ооциты получены не были. Пациентка категорически настаивала на проведении стимуляции суперовуляции в протоколе ЭКО с собственными ооцитами, с ней неоднократно проводились беседы о неэффективности данной процедуры. Однако после стимуляции овуляции «Клостильбегитом» 100 мг ежедневно в течение 12 дней удалось получить ооциты и провести криоконсервацию трех эмбрионов. В следующем менструальном цикле пациентка вступила в криопротокол, был осуществлен перенос 1 эмбриона, в результате которого была диагностирована маточная беременность. Беременность протекала с явлениями угрозы прерывания. При сроке беременности 10/11 недель пациентка находилась на стационарном лечении, где получала сохраняющую беременность терапию. Маркеры хромо-

сомной патологии плода, а также скрининговые УЗИ на протяжении беременности не выявили какой-либо патологии. На протяжении второго и третьего триместров сохранялась угроза прерывания беременности, в связи с чем пациентка продолжала получать сохраняющую терапию в виде депо-форм прогестерона, блокаторов кальциевых каналов и β -адреномиметиков. Последний визит в поликлиническое отделение ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» беременной был в 37/38 недель беременности.

В октябре 2016 г. в перинатальном центре ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» данная беременность завершилась срочными родами путем операции кесарева сечения в связи с тазовым предлежанием крупного плода. Родился живой доношенный мальчик массой 3760 г, длиной 56 см с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов.

В настоящее время продолжается лактация, жалоб пациентка не предъявляет, ребенок здоров.

Второй клинический пример также представляет несомненный интерес.

Пациентка К., 28 лет, обратилась на прием в научно-поликлиническое отделение ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» в октябре 2012 г. с жалобами на выраженные боли внизу живота, не связанные с менструальным циклом, которые беспокоили в течение последних 1,5 года, а также болезненные менструации в течение 2,5 года. Планирует беременность, регулярная половая жизнь без контрацепции 2,5 года.

Из анамнеза известно, что в 2007 г. пациентке проводилось оперативное лечение — лапароскопия в г. Кирове по поводу распространенного генитального эндометриоза (инфильтративной формы), эндометриозной кисты левого яичника и эндометриоза левой маточной трубы. Было произведено удаление левых придатков матки, коагуляция очагов эндометриоза. Пациентке были назначены агонисты ГнРГ — «Диферелин» 3,75 мг один раз в 28 дней продолжительностью 3 цикла, после чего она получала комбинированный контрацептив «Жанин» до апреля 2011 г. Без гормональной терапии пациентка находилась в течение 1,5 года, проведение гормонального обследования ни до, ни после операции рекомендовано не было.

При осмотре в зеркалах: шейка матки с небольшой эктопией в диаметре 1 см, выделения слизисто-беловатые умеренные.

При влагалищном осмотре обнаружено: матка в *retroflexio versio*, обычных размеров, плотная, подвижная, безболезненная. Придатки с обеих сторон отчетливо пропальпировать не удается. Признаки грубого рубцово-спаечного процесса в малом тазу. В заднем своде слева пальпируется позадишеечный эндометриоидный инфильтрат размером 2,5 × 2,0 см, резко болезненный при исследовании. Пациентке рекомендовано углубленное дообследование (МРТ органов малого таза с контрастированием, колоноскопия, гормональное обследование). По данным МРТ: визуализируется крупный эндометриоидный инфильтрат в левых отделах малого таза, связанный с сигмовидной кишкой и левым яичником, матка с признаками аденомиоза. По данным колоноскопии: слизистая кишки отечна, визуализируются очаги эндометриоза.

Данные гормонального обследования на 4-й день менструального цикла: АМГ — 0,54 нг/мл, ФСГ — 11,3 Ме/мл, ЛГ — 4,12 Ме/мл, E₂ — 164,7 пмоль/л.

С учетом наличия рецидива НГЭ, болевого синдрома, позадишеечного эндометриоидного инфильтрата и эндометриоза кишечника пациентке была выполнена повторная лапароскопия.

31.12.2012 в клинике «Ава-Петер» выполнена лапароскопическая резекция толстой кишки в связи с наличием эндометриоидного инфильтрата толстой кишки со стенозом. Диагностическая гистероскопия.

Принимая во внимание сниженный овариальный резерв, пациентке назначена терапия препаратом «Визанна» на 6 месяцев. Вновь в НПО «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» пациентка обратилась в ноябре 2014 г. после 3-го оперативного вмешательства, проведенного в МЧС им. А.М. Никифорова в июне 2014 г.: иссечение очагов инфильтративного эндометриоза с резекцией мочевого пузыря с одномоментной пластикой пораженного органа с использованием лапароскопического доступа. Цистоскопия, двухстороннее стентирование мочеточников. Разъединение спаек и сращений органов малого таза. Резекция стенки мочевого пузыря. Был установлен диагноз: «экстрагенитальный эндометриоз. Эндометриоидный инфильтрат стенки мочевого пузыря». Пациентке было рекомендовано начать прием «Фемары» 2,5 мг 1 раз в сутки в сочетании с «Оргаметрилом» 1 таблетка (5 мг) 2 раза в сутки на 4–6 месяцев. Пациентка получала данный вид терапии

5 месяцев. Затем в течение 2 месяцев получала «Мелаксен» 3 мг 2 раза в сутки. Через 1 месяц после отмены мелатонина было рекомендовано проведение повторного гормонального обследования, а также обследование мужа. Результаты гормонального обследования (на 3-й день менструального цикла): ФСГ — 24,3 Ме/мл, ЛГ — 9,7 Ме/мл, АМГ — 0,31 нг/мл, E₂ — 83,9 пмоль/л, Прол — 192,6 Ме/мл, по данным спермограммы мужа — тератозооспермия. На основании вышеизложенных результатов пациентке рекомендована консультация специалистов ЭКО с применением ооцитов донора. Однако пациентка настаивала на проведении протокола ЭКО с собственными ооцитами. В результате проведения ЭКО/ИКСИ с собственными ооцитами у пациентки наступила беременность, которая протекала с явлениями угрозы прерывания на протяжении всего периода беременности. Пациентка дважды госпитализировалась в стационар при сроке 12/13 и 27/28 недель беременности для проведения сохраняющей терапии. На основании биохимического скрининга для исключения хромосомной патологии плода, а также динамического ультразвукового скрининга патологии плода выявлено не было. Пациентка получала депо-формы прогестерона, м-холинолитик «Метацин», а также β-адреномиметики совместно с блокаторами кальциевых каналов.

Данная беременность завершилась срочными родами путем операции кесарева сечения в связи с поперечным положением плода 19.12.16 в ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». Родился живой доношенный мальчик весом 2750 г, длиной 47 см, с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов. Послеоперационный период протекал без осложнений, в настоящее время пациентка продолжает лактацию.

Заключение

Таким образом, описанные клинические случаи подчеркивают прогрессирующий, рецидивирующий и инвазивный характер течения генитального эндометриоза и необходимость использования эффективных схем медикаментозной терапии для реализации репродуктивной функции пациенток. Однако современные методы вспомогательных репродуктивных технологий и неординарный подход к выбору медикаментозной терапии эндометриоза и схем стимуляции позволяют добиться успеха даже в таких сложных и малоперспективных случаях, как представленные выше.

Литература

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: руководство для врачей. – 2-е изд. – М.: Медицина, 2006. [Adamyant LV, Kulakov VI, Andreeva EN. Endometriosis: rucovodstvo dlya vrachei. 2nd ed. Moscow: Meditsina; 2006. (In Russ.)]
2. Ярмолинская М.И., Денисова В.М. Роль регуляторных молекул в патогенезе нарушений репродуктивной функции у больных наружным генитальным эндометриозом // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 64. – № 3. – С. 81–91. [Yarmolinskaya MI, Denisova VM. The role of regulatory molecules in patogenesis of disorders of reproductive function in patients with pelvic endometriosis. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2015;64(3):81-91. (In Russ.)]. doi: 10.17816/JOWD64381-91.

■ Адреса авторов для переписки (*Information about the authors*)

Мария Игоревна Ярмолинская — д-р мед. наук, профессор РАН, ведущий научный сотрудник отдела эндокринологии репродукции, ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; руководитель центра «Диагностики и лечения эндометриоза», профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

Елена Игоревна Дурнева — аспирант, ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** elenadurneva1303@gmail.co.

Mariya I. Yarmolinskaya — professor of Russian Academy of Sciences, leading research assistant of department of endocrinology of reproduction, Doctor of medical sciences, head of center “Diagnostics and treatment of endometriosis”. FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”; prof. Department of obstetrics and gynecology North-Western state medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

Elena I. Durneva — PhD student. FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** elenadurneva1303@gmail.co.