

УДК 618.3/.4/.145-007.415

*Наджмитдинова Дилбархон Абдуллажон кизи*

*Кафедра акушерства и гинекологии №1*

*Андижанский государственный медицинский институт*

## **НАРУЖНЫЙ ГЕНИТАЛЬНЫЙ ЭНДОМЕТРИОЗ: ВЗГЛЯД РЕПРОДУКТОЛОГА**

**Резюме:** В статье представлены данные о проведении комплексного обследования 80 беременных женщин, ранее леченных по поводу генитального эндометриоза и длительно получавших гормональное лечение в догестационном периоде.

Контрольную группу составили 50 здоровых беременных женщин. Применялись иммуноферментный анализ, иммунолюминесцентный и биохимический методы, морфологическое исследование последов. Все пациентки проживали в экологически неблагоприятном регионе с высокой техногенной нагрузкой.

В результате выделены факторы, отягощающие течение беременности и родов, критические сроки гестации, патофизиологические механизмы осложненного течения беременности, что позволяет обосновать методы профилактики и лечения у данного контингента.

**Ключевые слова:** наружный генитальный эндометриоз, бесплодия, эндометрий, репродуктивная система.

*Najmitdinova Dilbarkhon Abdullazhon kizi*

*Department of Obstetrics and Gynecology No. 1*

*Andijan State Medical Institute*

## **EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS: THE VIEW OF A REPRODUCTOLOGIST**

**Resume:** The article presents data on a comprehensive examination of 80 pregnant women who were previously treated for genital endometriosis and who received hormonal treatment for a long time in the pre-pregnancy period.

The control group consisted of 50 healthy pregnant women. Enzyme immunoassay, immunoluminescent and biochemical methods, morphological examination of the afterbirth were used. All patients lived in an ecologically unfavorable region with a high technogenic load.

As a result, the factors that aggravate the course of pregnancy and childbirth, critical gestation periods, pathophysiological mechanisms of the complicated course of pregnancy are identified, which makes it possible to justify methods of prevention and treatment in this contingent.

**Keywords:** external genital endometriosis, infertility, endometrium, reproductive system.

**Актуальность.** Связь между ЭМ и бесплодием продолжает активно изучаться и обсуждаться. Исследования на животных [3] и некоторые клинические исследования [5] свидетельствуют о неблагоприятном влиянии ЭМ на репродуктивную функцию. Так, показатель ежемесячной фертильности у женщин с ЭМ ниже, чем у женщин без ЭМ (0,02–0,10 и 0,15–0,20 соответственно) [4].

Подтверждена более высокая распространенность этого заболевания среди женщин с бесплодием по сравнению с женщинами, которым проведена добровольная хирургическая стерилизация [8].

Пока отсутствует полное понимание механизмов, лежащих в основе бесплодия, связанного с ЭМ. При более распространенных формах ЭМ бесплодие может быть связано с нарушением анатомии органов малого таза вследствие спаечного процесса, приводящего к механической окклюзии маточных труб, нарушением процессов выхода яйцеклетки из яичника в момент овуляции. Болевой синдром, возникающий при половых актах (глубокая диспареуния), также может являться причиной бесплодия, т. к. затрудняет регулярную половую жизнь.

При минимальном или умеренном ЭМ связь со снижением фертильности менее очевидна, и до настоящего времени нет никаких убедительных доказательств, подтверждающих наличие точного биологического механизма бесплодия у таких пациенток [1]. Большинство данных о связи между ранними стадиями ЭМ и бесплодие получено в ходе проспективных исследований с использованием внутриматочной инсеминации спермой донора, при которой показатель ежемесячной фертильности составил 0,12 у женщин без ЭМ и 0,036 у пациенток с минимальными проявлениями болезни [7].

Важную роль в этих нарушениях отводят абсолютной или относительной гиперэстрогении, характерной для ЭМ, которая может приводить к функциональной неполноценности маточных труб, нарушениям процессов овуляции, к формированию синдрома неовулировавшего фолликула, недостаточности лютеиновой фазы цикла. Недавно проведенный обзор литературных данных указывает на возможную роль локального воспаления, нарушения иммунного ответа и неоангиогенеза в сложных механизмах, ведущих к нарушению фертильности при ЭМ [6].

Известно, что у женщин с эндометриозной болезнью имеется значительное количество перитонеальной жидкости [2], которая характеризуется высоким содержанием активированных макрофагов, продуцирующих цитокины: фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), ИЛ-6, ИЛ-8 [3], а также высоким содержанием фактора роста эндотелия сосудов, фактора роста фибробластов, инсулиноподобного фактора роста-1 и трансформирующего фактора роста- $\beta$  [5]. Эти факторы роста проявляют абсолютно разные биологические свойства, играют важную роль в миграции, пролиферации и дифференцировке мезенхимальных клеток в процессе эмбриогенеза и влияют на жизнеспособность эмбриона. Неадекватная продукция факторов

роста и медиаторов воспаления приводит к дисбалансу процессов пролиферации и апоптоза [1]. Высокие концентрации цитокинов, факторов роста и активированных макрофагов, содержащихся в перитонеальной жидкости, являются токсичными для сперматозоидов [9].

Считается, что одной из причин повышенной выработки различных воспалительных медиаторов при ЭМ является активация толл-подобных рецепторов 4-го типа (Toll-like receptor-4, TLR4). В 1985 г. при исследовании различных мутаций у мушкидрозофилы знаменитый немецкий биолог К. Нюсляйн-Фольхард обнаружила личинки-мутанты с недоразвитой вентральной частью тела. Ее немедленная реплика была: “Das war ja toll!” (“Вот это класс!”). Эпитет толл (классный) был позднее дан соответствующему гену в качестве его названия. В 1996 г. выяснилось, что этот ген отвечает не только за дорзо-вентральную поляризацию при эмбриональном развитии, но и за устойчивость дрозофилы к грибковой инфекции. Это открытие французского ученого Ж. Хоффмана было удостоено Нобелевской премии 2011 г. В настоящее время известно 13-подобных рецепторов млекопитающих, обозначенных аббревиатурами от TLR1 до TLR13, которые связывают различные лиганды и продуцируются в организме различными типами клеток. У человека существует 10 толл-подобных рецепторов (от TLR1 до TLR10). Было показано, что TLR4 играет важную роль в патогенезе ЭМ. В эктопическом эндометрии экспрессия TLR4 гораздо выше, чем в нормальном.

Появляется все больше данных о влиянии ЭМ на состояние эндометрия и его роль в нарушении имплантации, что также может выступать в качестве причины бесплодия. Пока неясно, является ли это следствием нарушения васкуляризации эндометрия, или связано с иммунными нарушениями. У женщин с ЭМ в эндометрии можно выявить повышенные уровни

аутоантител к антигенам эндометрия (иммуноглобулинам G – IgG и IgA) и лимфоцитов. Недавно было показано, что у таких пациенток значительно снижается синтез лигандов эндометрия к L-селектину – белку, который расположен на поверхности бластоцисты и обеспечивает удержание и nidацию эмбриона в эндометрий [4]. Также накапливаются сведения о мутациях и изменении экспрессии некоторых генов как в эктопическом, так и в нормальном эндометрии в различные фазы цикла.

Мета-анализ по оценке эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) показал, что у пациенток с ЭМ частота наступления беременности почти в 2 раза ниже, чем у женщин с трубноперитонеальным бесплодием [7]. Невысокие показатели экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) при ЭМ связывают с более низким овариальным резервом, худшим качеством ооцитов и эмбрионов и нарушениями имплантации [2].

После проведения контролируемых проспективных исследований не было выявлено доказательств того, что ЭМ связан с привычным невынашиванием беременности [3], или того, что гормональное лечение ЭМ или оперативное вмешательство снижают частоту выкидышей [8].

**Цель исследования.** Повысить эффективность восстановления репродуктивной функции у больных с генитальным эндометриозом за счет дифференцированного подхода к лечебной тактике в зависимости от иммунореактивности, а также разработать принципы ведения беременности и родов.

**Материалы и методы исследования.** В исследование были включены 125 женщин в возрасте от 20 до 62 лет (средний возраст  $43,1 \pm 5,9$  лет) с клиническим диагнозом «генитальный эндометриоз», проходивших обследование и лечение в АОПЦ в 2021-2022 гг.

**Результаты исследования.** При наружном генитальном эндометриозе на первом этапе лечения проводилась органосохраняющая

эндоскопическая операция (коагуляция очагов эндометриоза, вылушивание эндометриоидных кист яичников с коагуляцией ложа, рассечение спаек). На втором этапе все женщины получали гормонотерапию (антигонадотропины, агонисты гонадолиберина, диеногест) в сочетании с корректорами метаболизма, иммуномодуляторами, антиоксидантами, антиагрегантами, использовалась светотерапия видимым инфракрасным поляризованным светом лампы Биоптрон (Швейцария). При внутреннем генитальном эндометриозе пациентки получали лечение, аналогичное второму этапу у женщин с наружными формами заболевания. Беременность наступила через 3–10 месяцев после отмены гормонотерапии.

Учитывая, что контроль гестационного процесса может осуществляться путем определения состояния процессов апоптоза, клеточной пролиферации, энергообмена, гормонального статуса, сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза [4, 8, 10], всем беременным, наряду с общепринятыми клиническими и лабораторно-инструментальными (исследование крови, мочи, УЗИ, УЗДГ, КТГ) методами, проводилось определение в крови уровней маркеров апоптоза (лимфоциты CD95+; ФНО $\alpha$ ), концентрации фактора роста плаценты (ФРП), плацентарной щелочной фосфатазы (ПЩФ), эстриола, кортизола, адгезивных свойств и индуцированной коллагеном агрегации тромбоцитов. Использовались иммунолюминесцентный, иммуноферментный, радиоиммунный методы исследования. ФРП и ФНО $\alpha$  определяли иммуноферментным методом с помощью наборов реагентов «P&Dsystems» (Великобритания) и ООО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург), ПЩФ на биохимическом анализаторе «Ультра» с использованием реагентов фирмы «КОНЕ» (Финляндия), идентификацию фенотипа лимфоцитов (Л CD95+) осуществляли стандартным методом иммунофлюоресцентного анализа с использованием моноклональных

антител к поверхностному антигену CD95+ лимфоцитов человека и меченных FITCFab-фрагментов антимышинных иммуноглобулинов производства НПФ «МедБиоСпектр» (Россия). Уровень гормонов определялся радиоиммунным методом (стандартные наборы «Kit», Германия). Оценка тромбоцитарного звена осуществлялась с применением автоматического счетчика «Trombocounter» (Франция), агрегометра Rayton (США). В работе применялись статистические методы дескриптивной статистики, корреляционного анализа. Определение статистической разницы между данными в основной и контрольной группах проводилось с использованием критерия Стьюдента и дисперсионного анализа по Фишеру – Снедекору, U-критерия Манна – Уитни.

У беременных, ранее пролеченных по поводу генитального эндометриоза, гестационный процесс был осложнен в 100 % наблюдений. Угроза раннего и позднего выкидыша в сроках 6–9 нед. и 18–22 нед. отмечена у 50 % и 30 % соответственно. Преждевременные роды в 32–36 нед. имели место у 25 % женщин. Плацентарная недостаточность различной степени тяжести выявлена у всех обследованных беременных, причем компенсированная у 65 %, субкомпенсированная у 25 %, декомпенсированная у 10 %. Нарушение маточно-плацентарного кровотока IA степени выявлено у 20 % женщин, плодово-плацентарного IB степени – у 15 %, нарушения II степени – у 10 %, нарушений III степени выявлено не было. Хроническая гипоксия плода отмечена у 35 % беременных, задержка роста плода – у 20 %, в том числе сочетание гипоксии и задержки роста плода – у 15 %. Ультразвуковое исследование в динамике с ранних сроков беременности (I триместр) показало, что из 16 наблюдений задержки роста плода в 12 (75 %) имело место отставание гестационного возраста плода (эмбриона) на 1–2 недели. Следовательно, задержка роста плода может быть прогнозируемой с ранних сроков гестации и диагностируется в 75 % наблюдений у женщин с

иммунопатологическими и дисгормональными процессами в догестационном периоде.

В родах аномалии родовой деятельности были диагностированы у 60 % рожениц основной группы. Общая кровопотеря в родах превышала данные контрольной группы на  $108 \pm 30$  мл. Операция кесарева сечения в группе женщин, ранее леченных по поводу генитального эндометриоза, составила 35 %. Показаниями к оперативному родоразрешению являлись: длительное бесплодие, плацентарная недостаточность (гипоксия и задержка роста плода) с другими отягчающими обстоятельствами, несостоятельность зоны предыдущего разреза на матке, нарастание степени тяжести преэклампсии, упорная слабость родовой деятельности.

Оценка новорожденных основной группы по шкале Апгар при рождении через естественные родовые пути в среднем составила  $7 \pm 1,1$  балла, путем кесарева сечения –  $6,6 \pm 0,8$  балла, что свидетельствует, с одной стороны, о том, что данные женщины относятся к группе высокого перинатального риска, а с другой стороны, о своевременной и адекватно выбранной тактике родоразрешения в интересах плода.

В ходе исследования нами выявлены некоторые патогенетические механизмы развития осложнений периода гестации у данного контингента женщин. Так, несмотря на проведение гормональной (Дюфастон, Утрожестан) и иммунокорректирующей терапии (Неовир, Виферон), лечения, направленного на улучшение реологических свойств (Курантил), окислительно-восстановительного и коагуляционного потенциала крови (витамин Е, низкие дозы ацетилсалициловой кислоты), у беременных основной группы было отмечено повышение уровня маркеров апоптоза и отличная от контрольной группы динамика маркеров клеточной пролиферации и клеточного энергообеспечения в сроки беременности, определенные нами по клиническим данным как критические – 6–12 нед., 18–22 нед., 30–34 нед.



**Вывод.** Эндометриоз – сложное заболевание, влияние которого на фертильность неоднозначно. В практической деятельности можно встретить пациенток со спонтанной беременностью на фоне тяжелых инфильтративных форм ЭМ, и в то же время лечение бесплодия с минимальной формой ЭМ может закончиться многократными попытками ЭКО.

Тактика ведения таких пациенток также очень вариабельна. В нашей стране приветствуется индивидуальный подход к лечению той или иной нозологии, но в то же время нельзя терять драгоценное время, которое так важно, когда речь идет о репродуктивной функции женщины.

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: Руководство для врачей. – 2-е изд. – М., 2006. – 416 с.
2. Богуславская Д.В., Лебович Д.И. Эндометриоз и бесплодие (обзор литературы) // Проблемы репродукции 2011. № 2. С. 69–73.
3. Гинекология. Национальное руководство / Под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. М., 2011. 1120 с.
4. Allhorn S, Böing C, Koch AA, et al. TLR3 and TLR4 expression in healthy and diseased human endometrium. *Reprod Biol Endocrinol* 2008;6:40.
5. Charles O, Omwandho A, Konrad L, et al. Role of TGF- $\beta$ s in normal human endometrium and endometriosis. *Human Reproduction* 2010;25:1:101–9.
6. De Wilde RL, Trew RG. Postoperative abdominal adhesions and their prevention in gynaecological surgery. Expert consensus position. Part 2-step to reduce adhesions. *Gynecol Surg* 2007;4:243–53.
7. Sacco K, Portelli M, Pollacco J, et al. The role of prostaglandin E2 in endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2012;28(2):134–38.
8. Wu Y, Kajdacsy-Balla A, Strawn E, et al. Transcriptional characterizations of differences between eutopic and ectopic endometrium. *Endocrinology* 2006;147:232–46.

9. Yamanaka K, Xu B, Suganuma I, et al. Dienogest inhibits aromatase and cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production in human endometriotic stromal cells in spheroid culture. *Fertil Steril* 2012;97(2):477–82.