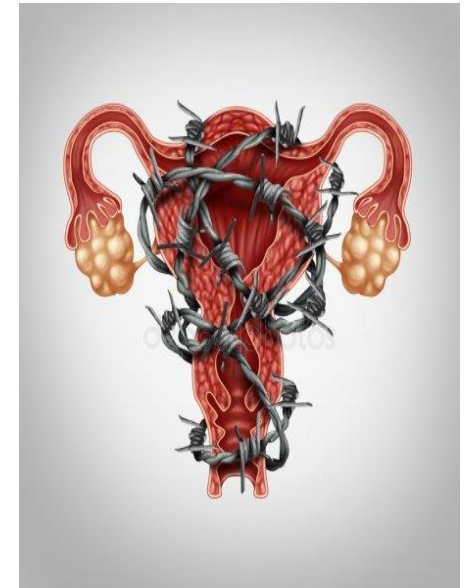


Эндометриоз в контексте преодоления бесплодия

Т.А.Обоскалова —
Зав. каф. акушерства и гинекологии
ФГБОУ ВО
Уральский государственный
медицинский университет
МЗ России
2018г.

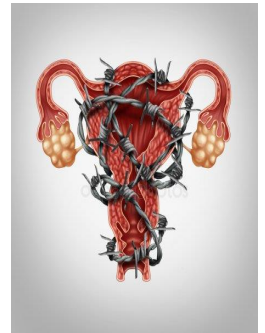


Лекция проводится при поддержке компании «Эбботт»
Информация предназначена для медицинских и фармацевтических
работников

RUDFS182858 01.10.2018

Патогенез эндометриоза

- Нарушение метаболизма эстрогенов и прогестерона
- Нарушение процессов пролиферации и апоптоза
- Нарушение ангиогенеза
- Патологические иммунные реакции





**Во всем мире эндометриозом
страдают около **176 млн.** женщин
репродуктивного возраста.**

Роль эндометриоза в развитии бесплодия (20-40%)

- Трубно-яичниковые спайки
- Деформация труб
- Дисфункция яичников
- Эндометриома яичников
- Нарушение созревания яичников
- Синдром лютеинизации неовулирующего фолликула
- Недостаточность лютеиновой функции
- Нарушение среды брюшной полости (иммунологические изменения)
- Отсутствие имплантации и раннее прерывание беременности
- Нарушение оогенеза и эмбриогенеза
- Отсутствие причины (случайная связь)

Факторы, влияющие на формирование бесплодия при НГЭ

- Факторы, вызывающие нарушение транспорта сперматозоидов
- Факторы, вызывающие нарушение оплодотворения
- Факторы, нарушающие развитие эмбриона
- Факторы, вызывающие нарушение имплантации и развитие беременности

Бесплодие у женщин с эндометриозом¹

- У многих женщин с эндометриозом с минимальными, незначительными или выраженными изменениями наблюдаются сложности с наступлением и сохранением беременности, что нельзя объяснить анатомической обструкцией
- Установлено, что у **50 % пациентов** есть недостаточность репродуктивной функции
- Эндометриоз, по-видимому, поражает каждую часть репродуктивного тракта и характеризуется нарушениями репродуктивной функции:
 - Гипофизарно-яичниковая обратная связь
 - Фолликулогенез
 - Овуляция
 - Функция желтого тела
 - Качество ооцита
 - Развитие эмбриона
 - Имплантация
 - Готовность матки
 - Матка: риск невынашивания

У большинства женщин, страдающих бесплодием, наблюдался эндометриоз с минимальными или незначительными изменениями

1. Stilley JA, *et al.* Cellular and molecular basis for endometriosis-associated infertility. *Cell Tissue Res*, 2012; 349 (3): 849–862

Эндометриоз: время до естественного зачатия и рождения живого ребенка

В ретроспективном исследовании изучались различия во времени наступления естественного зачатия между женщинами с бесплодием неясного генеза ($n = 117$) и бесплодными женщинами с малой формой эндометриоза ($n = 75$)¹

- По сравнению с женщинами с бесплодием неясного генеза у женщин с эндометриозом наблюдались:
 - низкая установленная вероятность беременности за 3 года (35,5 % *против* 54,6 %, $P = 0,048$);
 - низкая установленная вероятность рождения живого ребенка за 3 года (33,3 % *против* 48,0 %, $P = 0,105$)
- Только 25,3 % женщин с эндометриозом забеременели в течение 3-летнего периода по сравнению с 36,8 % женщин с бесплодием неизвестного генеза

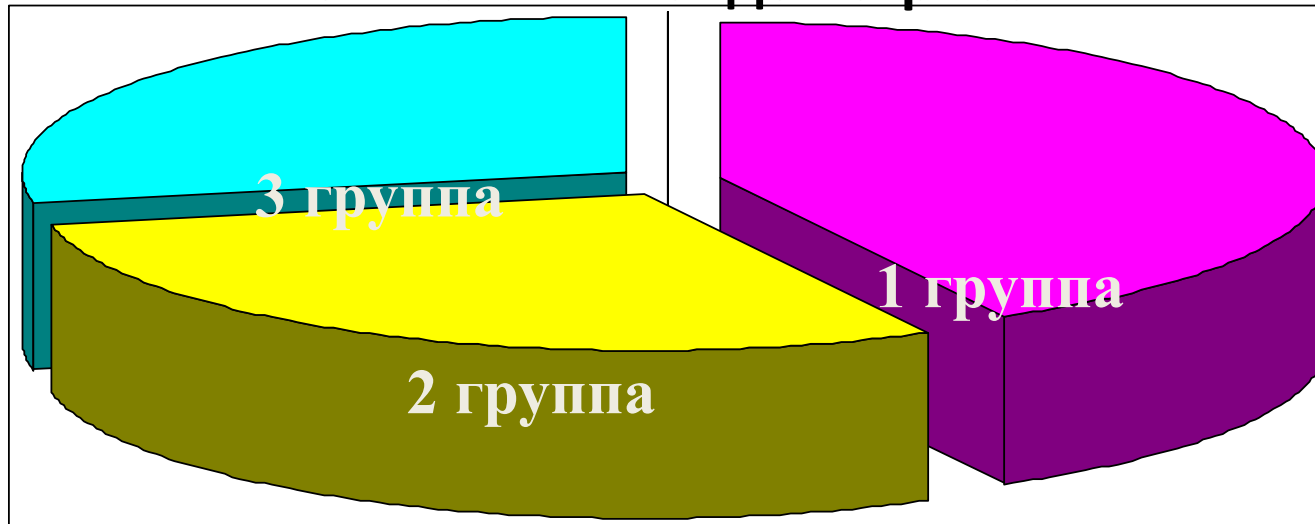
Вероятность наступления беременности снижалась у бесплодных женщин с малой формой эндометриоза по сравнению с бесплодными женщинами с нормальным состоянием органов малого таза

Механизмы влияния наружного генитального эндометриоза (НГЭ) на эффективность ЭКО

- Сложный доступ к яичникам (дислокация, спайки)
- Эмбриотоксическое влияние среды
- Повышенная экспрессия перитониальных цитокинов
- Уменьшение количества потенциально развивающихся ооцитов
- Уменьшение экспрессии гена VEGF (эндотелиальный фактор роста сосудов)
- Увеличение апоптозов клеток гранулезы
- Снижение экспрессии эндометриальных интегринов

ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЯ:

285 пациенток с бесплодием, имеющих
генитальный эндометриоз



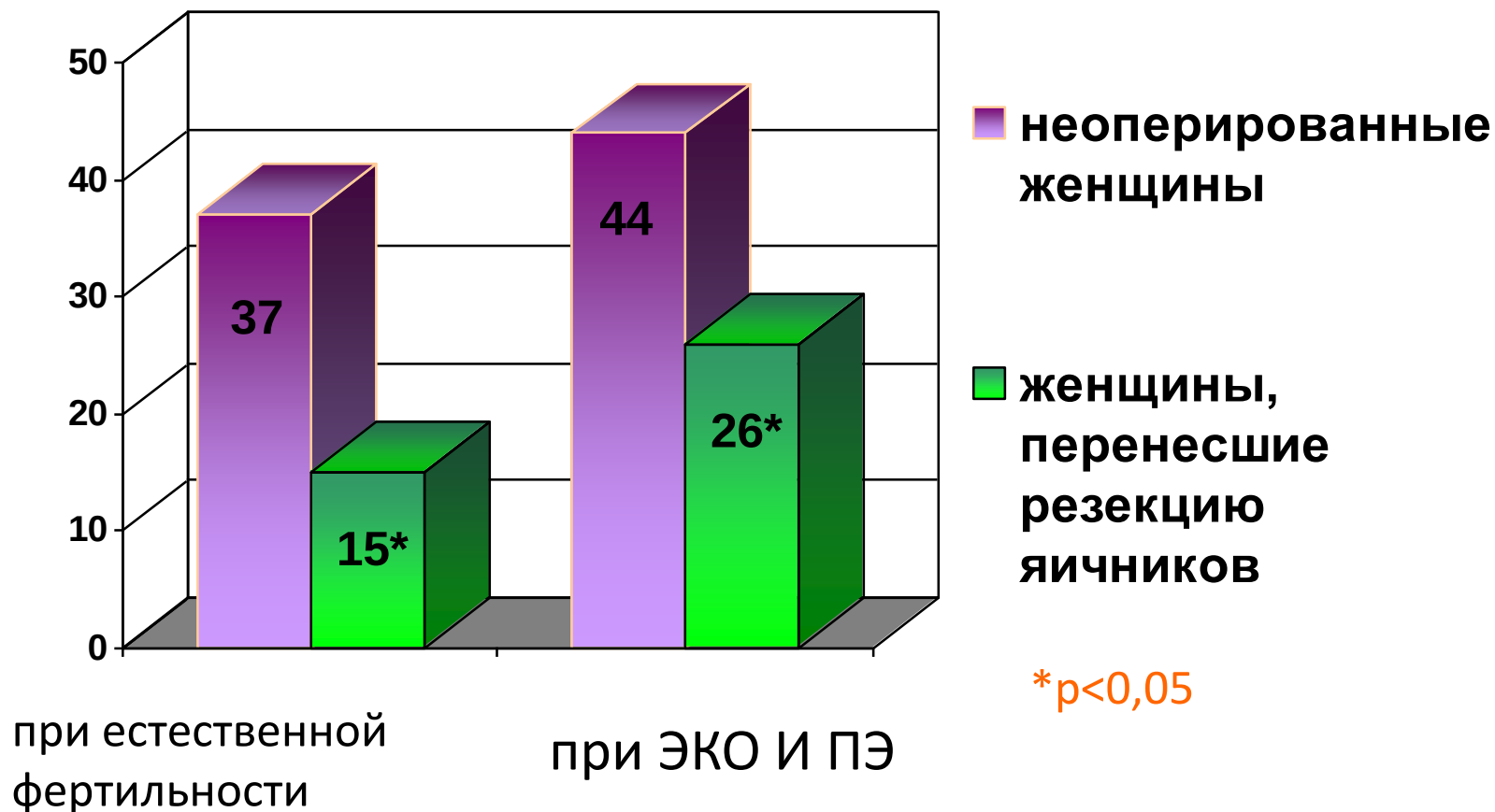
1 группа (n=120), имеющие эндометриоидные кисты

2 группа (n=85), имеющие аденомиоз

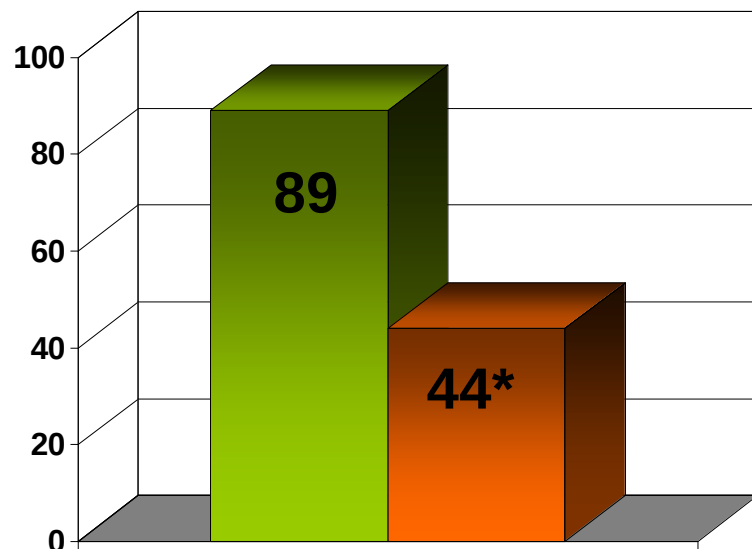
3 группа (n=80), имеющие эндометриоидные кисты и
аденомиоз

Овариальный резерв и эндометриоз

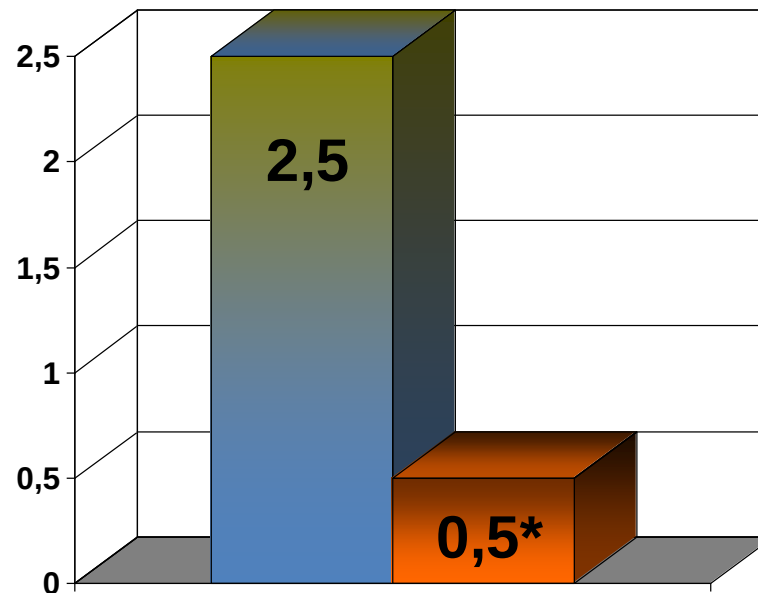
Частота наступления беременности (%):



Уровни ингибина-В и антимюллера гормона у женщин с оперированными яичниками и без операций



Ингибин-В, пг/мл



АМГ, нг/мл

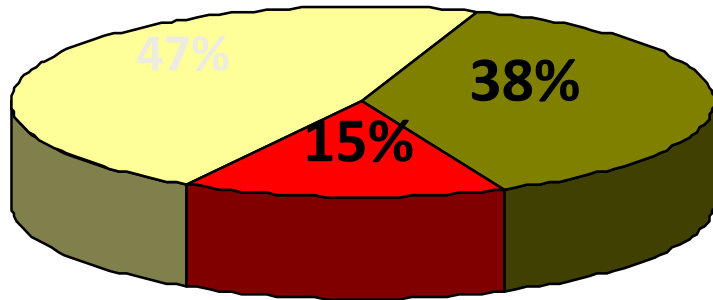
■ Неоперированные женщины

■ Женщины с оперированными яичниками

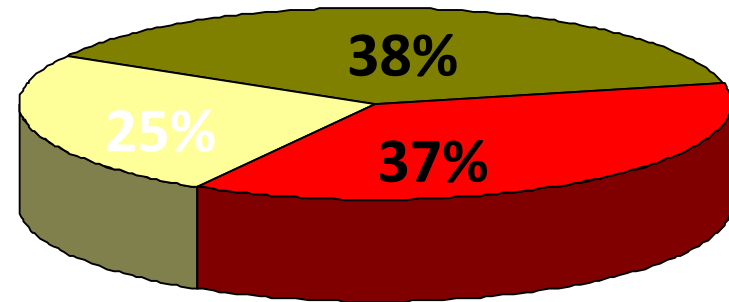
* $p < 0,05$

Овариальный резерв

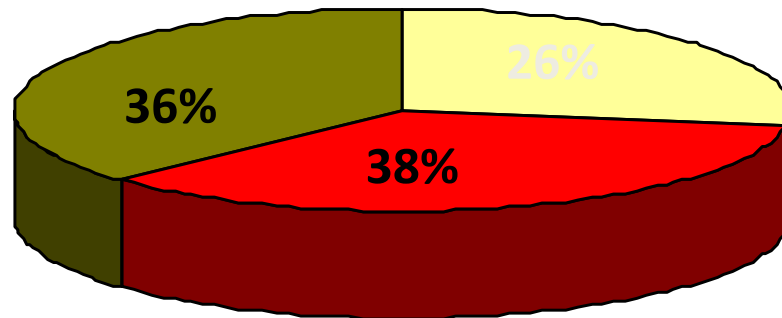
I группа



2 группа



3 группа



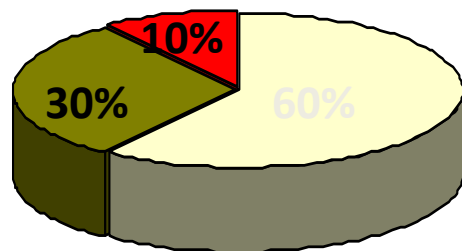
-  нормальный овариальный резерв
-  сниженный овариальный резерв
-  крайне низкий овариальный резерв

Пациентки с эндометриоидными кистами (n=120)

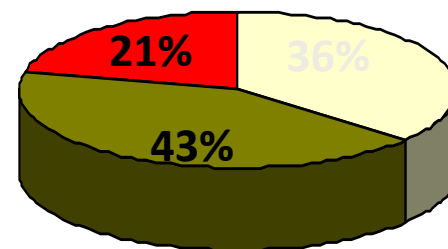
1а кисты в обоих яичниках <3см (n=72)

1б в одном яичнике киста 5-7 см, другой яичник – интактный (n=28)

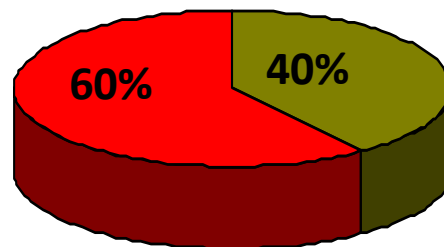
1в в одном яичнике киста >3см, в другом яичнике киста 1-5см (n=20)



1а группа



1б группа



1в группа



нормальный овариальный резерв



сниженный овариальный резерв



крайне низкий овариальный резерв

Программа ВРТ

- Двухэтапное комбинированное (оперативное и последующее медикаментозное) лечение вне зависимости от стадии его распространения до проведения программы ЭКО
- Отказ от выжидательной тактики и проведение ЭКО непосредственно после завершения лечения у женщин старше 37 лет, со сниженным овариальным резервом, при сочетании НГЭ с аденомиомами
- Использование метода ИКСИ при заведомо сложной клинической ситуации

Смольникова В.Ю., 2005

Тактика лечения пациенток с бесплодием и НГЭ



Т.А. Назаренко, н. Н.Г. Мишиева.
Современные подходы к
медикаментозному лечению
бесплодия, обусловленного
эндометриозом (презентация,
2016г.

Тактика лечения бесплодия пациенток с аденомиозом



Лечение эндометриоза (J. L. Pouly, 1997)



Лечение эндометриоза: смена парадигмы

- Вышли **новые клинические рекомендации ESHRE¹ (2014)** и **РОАГ² (2016)** по ведению больных эндометриозом: .
- Полностью **вылечить эндометриоз невозможно**: заболевание можно лишь приостановить и облегчить симптомы.
- Новая стратегия — **терапия по возможности должна быть консервативной**. Лишь при отсутствии положительного эффекта на протяжении 6 мес решать вопрос о целесообразности оперативного вмешательства.
- Препараты **первой линии лечения**:
 - **чистые прогестины** (и в российских протоколах, и в ESHRE);
 - нестероидные противовоспалительные средства, анальгетики;
 - комбинированные гормональные контрацептивы (только ESHRE, в российских рекомендациях **их нет**).

1. Dunselman GA, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*, 2014; 29 (3): 400–412 RUDFS182858 01.10.2018

2. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Эндометриоз. 2016. ID: KP259

Задачи лечения эндометриоза: протокол 2016

- удаление очага эндометриоза;
- уменьшение интенсивности болей;
- лечение бесплодия;
- предотвращение прогрессирования;
- профилактика рецидивов заболевания, что уменьшает необходимость выполнения радикального оперативного вмешательства и позволяет сохранить репродуктивную функцию женщин.

1. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Эндометриоз. 2016. ID: KP259

Консервативное лечение

- Рекомендуется использовать при лечении эндометриоза медикаментозную терапию в течение 3 мес. при отсутствии противопоказаний и побочных эффектов, после чего оценивать ее эффективность и в случае необходимости производить замену препарата или выполнить оперативное лечение [7-10].
- Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

1. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Эндометриоз. 2016. ID: KP259

Консервативное лечение

- Рекомендуется применять нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) кратковременно для лечения боли, связанной с эндометриозом, в том числе в ходе ожидания купирования симптомов после назначения целенаправленных методов медикаментозного или хирургического лечения. (УУР А, УДД – 3)
- Комментарии: НПВП могут быть также с успехом применены на время проведения обследования по поводу дисменорея, но не более 3 мес. из-за большого количества побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

1. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Эндометриоз. 2016. ID: KP259

Консервативное лечение

Рекомендуется использовать гормональную терапию в качестве:

- эмпирической терапии для лечения пациенток при отсутствии кистозных (овариальных) форм;
- адъювантной терапии для профилактики рецидивов после лапароскопического подтверждения эндометриоза и/или удаления видимых очагов, капсулы эндометриоидной кисты либо удаления эндометриоза при инфильтративной форме заболевания (ретроцервикальной локализации, мочевого пузыря и др. локализаций)

(УУР А, УДД – 1b)

Место гормональной терапии при эндометриозе^{1,2}

Терапия длительная – до наступления беременности, менопаузы, или стойкой ремиссии (>6 мес без симптомов).

В этих условиях **безопасность и качество жизни** выходит на первый план.

1. Консервативное лечение:

- при наличии симптомов у пациенток с эндометриозом;
- как эмпирическая терапия при наличии симптомов, с высокой вероятностью

2. Аджьювантная терапия – для предоперационной подготовки и профилактики рецидивов после хирургического лечения эндометриоза.

1. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Эндометриоз. 2016 (пересмотр 2021 г.)

2. Dunselman GJA et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*, 2014; 29 (3): 400–412
RUDFS182858 01.10.2018

Консервативное лечение

- Рекомендуется монотерапия прогестагенами (принимаемые внутрь, вводимые внутримышечно или подкожно) в качестве терапии первой линии (УУР А, УДД – 1b)
- В настоящее время для лечения эндометриоза применяют пероральные прогестагены: медроксипрогестерона ацетат** (МПА), дидрогестерон**, диеногест, а также парентеральные формы прогестагенов: МПА, вводимые внутримышечно, и внутриматочная система с левоноргестрелом.
- В наиболее низкой эффективной дозе используют диеногест (2 мг/сут. перорально) и левоноргестрел (внутриматочно в составе внутриматочной системы 20 мг/сут.).
- Дидрогестерон (относится к прогестагенам третьего поколения) при пероральном применении селективно воздействует на эндометрий, тем самым предотвращая повышенный риск развития гиперплазии эндометрия и/или онкологии в условиях избытка эстрогенов.

1. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Эндометриоз. 2016. ID: KP259

Консервативное лечение

- Рекомендуется использовать аГн-РГ или ВМС-ЛНГ в качестве терапии второй линии лечения эндометриоза (УУР А, УДД 1).
- Рекомендуется ограниченное назначение ингибиторов ароматаз (ИА), преимущественно для лечения женщин в постменопаузе (УУР В, УДД 2)

1. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Эндометриоз. 2016. ID: KP259

Лечение эндометриоза прогестагенами: обзор рекомендаций

- Рекомендуется монотерапия прогестагенами (принимаемые внутрь, вводимые внутримышечно или подкожно) **в качестве терапии первой линии** эндометриоза^{1,2}
- **Дидрогестерон** (относится к прогестагенам третьего поколения) при пероральном применении **селективно воздействует на эндометрий**, тем самым предотвращая повышенный риск развития гиперплазии эндометрия и/или онкологии в условиях избытка эстрогенов¹.

1. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Эндометриоз. 2016 (пересмотр каждые 3 года). ID: KP259

2. Dunselman GA, *et al.* ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*, 2014; 29 (3): 400–412

Связывание прогестагенов с рецепторами^{1,2}

Биологическая активность	Дидрогестерон	Прогестерон	Норэтистерон	МПА
Прогестагенный	+	+	+	+
Блокирование овуляции	— ^a	+	+	+
Термогенность	—	+	+	+
Антигонадотропный	—	+	+	+
Антиэстрогенный	+	+	+	+
Эстрогенный	—	—	+	—
Андрогенный	—	—	+	±
Антиандрогенный	± ^b	±	—	—
Глюкокортикоидный	—	+	—	+
Антиминералкортикоидный	±	+	—	—

Дидрогестерон селективен к прогестероновым рецепторам, снижает вероятность побочных эффектов, связанных с другими рецепторами¹⁻³

^a В терапевтической дозе. ^b Дидрогестерон проявляет меньше антиандрогенных эффектов по сравнению с прогестероном⁴

+ — эффективен. ± — менее эффективен; — — неэффективен. МПА, медроксипрогестерона ацетат

1. Schindler AE. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium. Maturitas 2009; 65(Suppl 1):S3–S11

2. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Classification and pharmacology of progestins. Maturitas 2008;61:171–80.

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Дюфастон RU.45.018.2015 01.10.2018

Прогестины – блокирование овуляции^{1,2}

Гестагены	Дозы гестагенов, подавляющие овуляцию, (мг) ²
Дюфастон® (дидрогестерон)	>30
Микронизированный прогестерон	300
Медروксипрогестерона ацетат	10
Норэтистерон	0,5
Левоноргестрел	0,05
Диеногест	1,0

1. Schindler AE. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium. Maturitas 2009; 65(Suppl 1):S3–S11

2. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Classification and pharmacology of progestins. Maturitas 2008;61:171–80.

Лечение эндометриоза, связанного с бесплодием^{1,2}

- Лекарственная терапия и выжидательная тактика (до 1 года)
- Хирургическое лечение
- Вспомогательные репродуктивные технологии

Нельзя назначать гормоны, которые подавляют функцию яичников, для улучшения репродуктивной функции ²

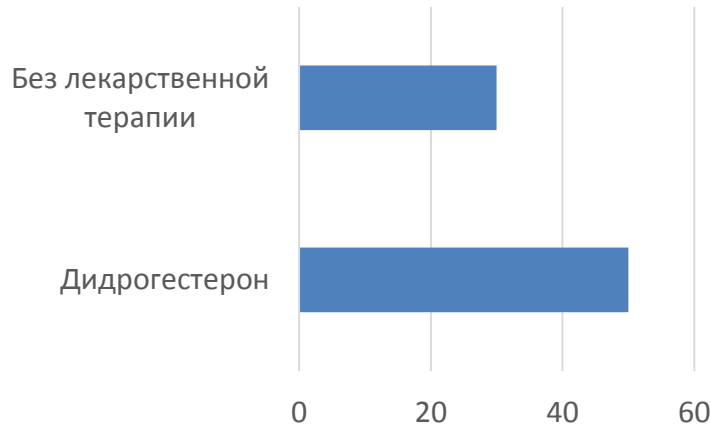
1. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012; 39 (4): 535–549.

2. Dunselman GA, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*, 2014; 29 (3): 400–412

Частота беременности после послеоперационной терапии прогестагенами

- **Лекарственная терапия по сравнению с только коагуляцией очагов**
Всего 300 бесплодных пациенток с эндометриозом перенесли диагностическую и оперативную лапароскопию¹

Частота наступления беременности



- Дидрогестерон 10 мг один раз в сутки с 5-го по 25-й день цикла в течение 6 месяцев
- Коагуляция очагов, без лекарственной терапии

Последующее наблюдение до 12 месяцев после окончания исследования.

Беременность наступила у 20 % пациенток в течение терапии, и у 30% - в период последующего наблюдения

Частота беременности при приёме дидрогестерона составила 50 %

1. Makhmudova GM, *et al.* Efficacy of duphaston treatment in women with endometriosis after reconstructive surgery. *Akush Ginekol (Sofiia)*, 2003; 42 (4): 42–46

Рекомендуемые режимы терапии

Лечение эндометриоза с выраженным болевым синдромом у женщин, не планирующих беременность в настоящее время^{1,2}

Дюфастон® по 30 мг ежедневно без перерыва – не менее 3-6 мес

Лечение эндометриоза с бесплодием и/или нарушениями менструального цикла (дисменореей, АМК и пр.)^{1,2}

Дюфастон® по 30 мг ежедневно с 5-го по 25-й день менструального цикла – до наступления беременности (по показаниям – продолжать терапию у беременных)

1. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Эндометриоз. 2016. ID: KP259
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Дюфастон® от 26.07.2017

Преимущества Дюфастона® при эндометриозе

- Является препаратом первой линии лечения эндометриоза (в дозе 20-30 мг/день с 5 по 25-й день цикла или непрерывно)^{1,2,9}.
- Хороший профиль безопасности: высокоселективный для прогестероновых рецепторов, а его метаболиты обладают прогестогенными эффектами – отсутствуют побочные эффекты, связанные со стимуляцией эстрогенных и других рецепторов^{3,4}.
- Эффективно устраняет боль в малом тазу, диспареунию и дисменорею³.
- Не подавляет овуляцию яичников в терапевтических дозах⁴.
- Показан для прегравидарной подготовки (при недостаточности лютеиновой фазы, она у всех при эндометриозе)^{8,9}.
- Частота беременности составляет ~50 % после лечения эндометриоза^{6,7}.

— 1. Dunselman GA, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod, 2014; 29 (3): 400–412

2. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Эндометриоз. 2016. ID: KP259

3. Trivedi P, et al. *Gynecol Endocrinol*, 2007; 23(Suppl 1): S73–S76; 4. Schindler AE, et al. *Maturitas*, 2009; 65 (Suppl 1): S3–S11; 5. Bishop PM, et al. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1962; 40: 203–216; 6. Makhmudova GM, et al. *Akush Ginekol (Sofiia)*, 2003; 42 (4): 42–46; 7. Tumasian KP, et al. *Lik Sprava*, 2001; (3): 103–105 8. Гинекология. Национальное руководство / Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, И.Б. Манухина, В.Е. Радзинского. — 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 1048 с. 9. Инструкция по медицинскому применению препарата Дюфастон® от 26.07.2017

ении

Частота беременности после лечения дидрогестероном с 5-го по 25-й день цикла

- **Лечение эндометриоза дидрогестероном у женщин, страдающих бесплодием¹**

Пациенты: женщины с эндометриозом, страдающие первичным бесплодием (n = 6)

или вторичным бесплодием (n = 10).

- Лечение: дидрогестерон с 5-го по 25-й день цикла в течение 6 месяцев
- После лечения у всех пациенток отмечалось улучшение общего состояния

Частота наступления беременности после лечения дидрогестероном составила 44 %

Рекомендуемые режимы терапии

Лечение эндометриоза с выраженным болевым синдромом у женщин, не планирующих беременность в настоящее время^{1,2}

Дюфастон[®] по 30 мг ежедневно без перерыва – не менее 3-6 мес

Лечение эндометриоза с бесплодием и/или нарушениями менструального цикла (дисменореей, АМК и пр.)^{1,2}

Дюфастон[®] по 30 мг ежедневно с 5-го по 25-й день менструального цикла – до наступления беременности (по показаниям – продолжать терапию у беременных)

1. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Эндометриоз. 2016. ID: KP259
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Дюфастон[®] от 26.07.2017

ВИТАМИН Д – ДОПОЛНЕНИЕ К ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЭНДОМЕТРИОЗА

1. Витамин D вовлечен в регуляцию иммунного ответа (локальное угнетение иммунитета и развитие эндометриоза?)
2. Развитие эндометриоза ассоциировано с полиморфизмом витамин-D связывающего белка (VDBP) и высоким уровнем VDR и 1-альфа-гидроксилазы в эндометрии.^{2,3}
3. Витамин D обладает антипролиферативными, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами.

1000 МЕ
ВИТАМИНА D
ДЕТРИМАКС

Уровень витамина D у женщин с эндометриозом НИЖЕ, чем у здоровых женщин.¹

**ОБЩЕПРИЗНАННАЯ БЕЗОПАСНАЯ
СУТОЧНАЯ ДОЗА, НЕ ТРЕБУЮЩАЯ
КОНТРОЛЯ АНАЛИЗА КРОВИ⁸**

1. Vitamin D in endometriosis: A causative or confounding factor? Lamia Sayegha, GhadaEl-Hajj Fuleihanb, Anwar H. Nassar 2014
2. SomiglianaE, Panina-BordignonP, MuroneS, Di Lucia P, VercelliniP & ViganoP. Vitamin D reserve is higher in women with endometriosis. Human Reproduction 2007.
3. Agic A., Xu H., Altgassen C., Noack F., Wolfler M.M., Diedrich K., Friedrich M., Taylor R.N., Hornung D. Relative expression of 1,25-dihydroxyvitamin D₃receptor, vitamin D 1α-hydroxylase, vitamin D 24-hydroxylase, and vitamin D 25-hydroxylase in endometriosis and gynecologic cancers // Reproductive Sciences 2007;14;486-497.

ДЕТРИМАКС

1000 МЕ

ВИТАМИНА D

ОБЩЕПРИЗНАННАЯ БЕЗОПАСНАЯ
СУТОЧНАЯ ДОЗА, НЕ ТРЕБУЮЩАЯ
КОНТРОЛЯ АНАЛИЗА КРОВИ⁸

Выводы

- **Эндометриоз – распространенное заболевание со сложным патогенезом, требующее современных методов диагностики и индивидуальной тактики и стратегии в лечении больных**
- **При выборе тактики следует учитывать произошедшую смену парадигмы в лечении эндометриоза – первой линией терапии стала терапия гестагенами**
- **Хирургическое вмешательство призвано радикально удалить очаги эндометриоза**
- **Терапевтическая тактика включает лечение и профилактику сопутствующих заболеваний и осложнений эндометриоза: анемии, спаечной болезни, синдрома тазовой боли, депрессии, сексуальных расстройств, онкологических заболеваний.**

Благодарю за внимание!

