

**К.В.Краснопольская, Т.А.Назаренко,  
А.А.Попов, А.А.Федоров**

**ЭКО  
В СОВРЕМЕННЫХ  
АЛГОРИТМАХ  
ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ  
ПРИ АДЕНОМИОЗЕ**

УДК 618.177-089.888.11

ББК 57.12

К78

*Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.*

*Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.*

*Информация для врачей. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.*

*Книга предназначена для медицинских работников.*

### **Краснопольская К.В.**

К78 ЭКО в современных алгоритмах лечения бесплодия при аденомиозе / К.В.Краснопольская, Т.А.Назаренко, А.А.Попов, А.А.Федоров. – М. : МЕД-пресс-информ, 2019. – 72 с. : ил.

ISBN 978-5-00030-619-2

В настоящем издании рассматривается актуальная проблема современной репродуктивной медицины – использование ЭКО для лечения бесплодия при аденомиозе.

Представлены современные данные об этиологии, эпидемиологии, патогенезе, гистоморфологических и клинических проявлениях аденомиоза. Дается исчерпывающая характеристика существующих диагностических методов, применяемых при выявлении аденомиоза, с оценкой их достоинств и недостатков. Приводятся алгоритмы лечения бесплодия при аденомиозе с применением фармакологических и хирургических средств и с помощью процедуры ЭКО. Даны практические советы по ведению пациенток с аденомиозом с учетом тяжести заболевания, оцениваемой по ультразвуковым критериям.

Предназначено для врачей акушеров-гинекологов, занимающихся проблемой бесплодного брака.

УДК 618.177-089.888.11

ББК 57.12

ISBN 978-5-00030-619-2

© Краснопольская К.В., Назаренко Т.А.,  
Попов А.А., Федоров А.А., 2019

© Оформление, оригинал-макет, иллюстрации.  
Издательство «МЕДпресс-информ», 2019

## СОДЕРЖАНИЕ

---

Сокращения .....	4
1. Нозологическая дефиниция понятия «аденомиоз» и патогенез типичной для него клинической триады – бесплодия, альгоменореи и гиперполименореи .....	5
2. Этиология аденомиоза и его отличительные особенности от других форм эндометриоза .....	12
3. Гистоморфологическая классификация аденомиоза .....	18
4. Эпидемиологические аспекты аденомиоза .....	21
5. Диагностика аденомиоза при обследовании женщин с бесплодием .....	25
6. Лечение бесплодия при аденомиозе .....	46
Заключение .....	58
Литература .....	59

# 1. НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ ДЕФИНИЦИЯ ПОНЯТИЯ «АДЕНОМИОЗ» И ПАТОГЕНЕЗ ТИПИЧНОЙ ДЛЯ НЕГО КЛИНИЧЕСКОЙ ТРИАДЫ – БЕСПЛОДИЯ, АЛЬГОМЕНОРЕИ И ГИПЕРПОЛИМЕНОРЕИ

Термин «аденомиоз» в настоящее время используется для обозначения заболевания, морфологическим проявлением которого является инвазия (внедрение) железистого и стромального компонентов базального слоя эндометрия в подлежащий миометрий. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) в разделе **эндометриоз** (код N80) отдельным пунктом представлен «*эндометриоз матки*» (код N80.0), который можно рассматривать как полный аналог понятия «аденомиоз». В некоторых отечественных классификациях эндометриоза для обозначения его локализации в теле матки используют также словосочетание «*внутренний эндометриоз*» (Адамян Л.В. и др., 2006; Стрижаков А.Н. и др., 2011). Включение в МКБ-10 аденомиоза, как и других (по локализации гетеротопий) форм эндометриоза, в одну нозологическую группу подчеркивает общность их гистологических особенностей – наличие эндометриоидоподобных желез и цитогенной основы в патологических очагах.

Глубина проникновения в миометрий эндометриоидных гетеротопий при аденомиозе варьирует и в наиболее тяжелых случаях может достигать до серозного покрова. Прогрессирование аденомиоза всегда индуцирует в той или иной мере выраженную хроническую воспалительную реакцию и приводит к появлению триады весьма типичных для этого заболевания клинических симптомов, проявляющихся в виде **бесплодия**, **альгоменореи** (связанных с менструациями болей) и **гиперполименореи**, которая может обуславливать признаки анемизации (рис. 1). Данные симптомы могут присутствовать одновременно (в виде описываемой триады или в парных сочетаниях), или каждый из них может выступать в качестве единственного проявления аденомиоза. Во всех случаях при выявлении любого из таких

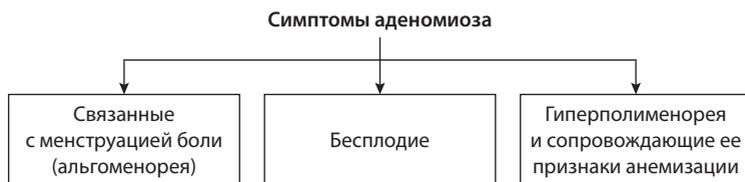


Рис. 1. Триада основных клинических проявлений аденомиоза.

симптомов, и тем более при их сочетании, следует подозревать наличие у пациентки аденомиоза и в обязательном порядке верифицировать это предположение, т.е. подтвердить или опровергнуть его с помощью соответствующих диагностических методов (см. раздел 5).

## 1.1. Аденомиоз и бесплодие

Потенциально провоцировать **субфертильность**, т.е. ухудшать условия для наступления беременности в *естественных циклах* при аденомиозе могут следующие факторы.

- **Снижение рецептивности эндометрия.** Успешной имплантации при аденомиозе препятствуют:
  - 1) изменения в популяции эндометриальных лейкоцитов, сопровождаемые запуском аутоиммунных процессов и усиленным образованием цитотоксических субстанций (реактивных соединений кислорода, перфоринов, фактора некроза опухоли и др.), повреждающих структуры, ответственные за nidацию оплодотворенной яйцеклетки (Iboga A. et al., 2000; Minici F. et al., 2007);
  - 2) нарушения нормальных процессов децидуализации и секреторной трансформации эндометрия, а также уменьшение образования пиноподий на фоне типичного для хронического воспаления дисбаланса в продукции цитокинов, регулирующих эндометриальный гомеостаз (Klemmt P. et al., 2006; Minici F. et al., 2008; Salamansen L. et al., 2007);
  - 3) сбои в течении естественных циклических превращений эндометрия, вызванные гормональными отклонениями, к которым приводят:
    - возрастание локальной ароматазной активности (усиливающей образование эстрогенов) в эндометриоидных очагах (Brosens J. et al., 2004);
    - нарушения экспрессии рецепторов к эстрогенам (ER- $\alpha$  и ER- $\beta$ ) и прогестерону (PR-A и PR-B) (Franco H. et al., 2008; Lessey B. et al., 2006; Mehasseb M. et al., 2010);
    - изменения в балансе эстрогены/прогестерон, вызванные нарушением цирхорального ритма секреции гипоталамического ГнРГ в случаях сочетания аденомиоза с гипоталамо-гипофизарной дисфункцией, проявляемой в виде хронической ановуляции или недостаточности лютеиновой фазы (Кулаков В.И. и др., 2011).
- **Инактивация сперматозоидов и повреждение эмбрионов** перитонеальными макрофагами, которые чрезмерно усиливают свою активность под влиянием паракринных регуляторов и цитокинов, избыточно образующихся в очагах хронического воспаления, сопровождающего аденомиоз (Ota H. et al., 1998; Yang J. et al., 2004).
- **Повышенная сократительная активность матки** (препятствующая имплантации бластоцисты) и **динамическая непроходимость**

маточных труб при нарушении их перистальтики (затрудняющая транспорт мужских гамет), вызванные отклонениями в простагландиновом обмене в гетеротопических очагах (Kunz G. et al., 2002; Mehaseb M. et al., 2010).

- **Овуляторные нарушения в виде хронической ановуляции или недостаточности лютеиновой фазы**, к которым могут приводить сбои в функционировании системы гипоталамус–гипофиз–яичники. Гипоталамо-гипофизарную дисфункцию у женщин с аденомиозом способны провоцировать:
  - изменения в ЦНС, связанные с **хроническим стрессом**, порождаемым **болевым синдромом** (Адамян Л.В. и др., 2006);
  - нарушения механизма обратной связи в системе гипоталамус–гипофиз–яичники из-за относительной гиперэстрогении, сопровождающей **автономное образование эстрогенов** в очагах эндометриоза (Кулаков В.И. и др., 2011);
  - гиперпролактинемия – при возрастании общего уровня эстрогенов за счет их «эндометриальной» фракции (образуемой в гетеротопических очагах) возможно **усиление секреции пролактина** как за счет непосредственной стимуляции эстрогенами пролактофоров в гипофизе, так и путем блокирования ими образования дофамина и его агонистов, ограничивающих в норме синтез пролактина (Кулаков В.И. и др., 2011).
- **Нарушение половой функции из-за выраженной диспареунии**, затрудняющей регулярную половую жизнь и/или обеспечение полноценного полового акта (Адамян Л.В. и др., 2006).

Важно отметить, что бесплодие при аденомиозе ассоциируется не только со снижением вероятности успешного зачатия в естественных циклах, но и с **привычным невынашиванием беременности**. Невынашиванию при аденомиозе способствуют следующие факторы.

- **Нарушения гомеостаза и васкуляризации в тканях матки и плаценты** под влиянием цитокинов и ростовых факторов, усиленно образующихся в эндометриоидных очагах (Tremellen K. et al., 2012).
- **Повышенная сократительная активность матки в гестационном периоде**, вызываемая относительной прогестероновой недостаточностью, дисбалансом в продукции простагландинов и увеличением маркеров окислительного стресса (Mehaseb M. et al., 2010).
- **Недостаточная способность матки к растяжению по мере прогрессирования беременности** из-за повышенной ригидности ее стенок при выраженной инфильтрации миометрия гетеротопическими элементами и из-за избыточного разрастания соединительной ткани в участках хронического воспаления (Tremellen K. et al., 2011).

Последствием перечисленных нарушений в гестационном периоде является развитие фетоплацентарной недостаточности, возрастание частоты самопроизвольных выкидышей, неразвивающейся беременности и преждевременных родов.

## 2. ЭТИОЛОГИЯ АДЕНОМИОЗА И ЕГО ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОТ ДРУГИХ ФОРМ ЭНДОМЕТРИОЗА

---

*Lis litem generat! – Спор рождает спор!  
(старая латинская истина, вполне подходящая  
для констатации состояния современных  
представлений об этиологии аденомиоза)*

Истинные причины аденомиоза, как и любых других форм эндометриоза, не установлены и до настоящего времени являются предметом нескончаемых дискуссий. Приходится констатировать, что в литературе при обсуждении вопросов этиологии эндометриоза его, как правило, рассматривают как единое заболевание с учетом общих гистологических особенностей его наружной и внутренней форм, заключающихся в наличии в выявляемых патологических очагах элементов, типичных для нормального эндометрия (Адамян Л.В. и др., 2015).

Все многочисленные теории, объясняющие этиологию эндометриоза, по нашему мнению, можно условно разделить на две группы. Первая группа (имплантационная, диссеминационная, дизонтогенетическая и метапластическая концепции) акцентирует внимание на источниках появляющихся эндометриоидных гетеротопий. Вторая группа (иммунная, гормональная, генетическая, сосудистая, апоптоз-ассоциированная и экологическая концепции) рассматривает факторы, которые облегчают формирование, выживание и прогрессирование эктопических очагов.

Существуют четыре «классические» теории, анализирующие именно **происхождение** обнаруживаемых патологических образований.

- **Имплантационная теория** допускает вероятность развития эндометриоидных гетеротопий из «перемещающихся» элементов исходно нормального эндометрия при ретроградных забросах менструальной крови в брюшную полость. Следует сразу же подчеркнуть, что эта теория более или менее подходит для объяснения развития перитонеального, но никак не внутреннего эндометриоза. Кроме того, можно напомнить, что ретроградный заброс менструальной крови встречается у 75–90% женщин репродуктивного возраста, тогда как эндометриоз (все его формы) поражает не более 10–15% из них, что ставит под вопрос степень обоснованности этой теории в объяснении возникновения эндометриоза (Dhesi A. et al., 2015).

### 3. ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ АДЕНОМИОЗА

---

*Aperientur oculi vestri! – Да откроются глаза ваши!*  
(любимое латинское изречение  
специалистов-патоморфологов)

Описание гистоморфологической картины аденомиоза впервые представил более 100 лет назад (в 1896 г.) венский патанатом V.Recklinghausen, который, однако, рассматривал эту патологию не как форму эндометриоза с пенетрационным поражением тела матки, а как доброкачественную опухоль, состоящую из элементов слизистой оболочки и мышечных волокон. Собственно сам термин «аденомиоз» предложил позднее (в 1925 г.) O.Frankl. Этот исследователь акцентировал внимание на структурном сходстве обнаруживаемых гетеротопических очагов, располагающихся в толще миометрия, с эндометрием. Современное определение аденомиоза, сформулированное С.Bird и соавт. в 1972 г., представляет эту патологию как «доброкачественную инвазию эндометрия в миометрий, приводящую к диффузному увеличению матки и микроскопически представленную эктопическими, не неопластическими железами и стромой, окруженной гипертрофичным и гиперпластичным миометрием».

В настоящее время выделяют 4 гистоморфологические стадии диффузной формы аденомиоза в соответствии с глубиной распространения гетеротопических очагов в теле матки (Адамян Л.В., Кулаков В.И., 1998) (рис. 2):

- стадия I – инвазия железисто-стромальных структур эндометрия ограничена подслизистой оболочкой тела матки;
- стадия II – проникновение гетеротопических очагов в мышечные слои до середины миометрия;
- стадия III – распространение эндометриоидных элементов за середину миометрия до серозного покрова;
- стадия IV – вовлечение в патологический процесс, помимо матки, париетальной брюшины малого таза и соседних органов.

Помимо диффузного аденомиоза отдельно выделяют его очаговую и узловую формы, которые представляют собой объемные образования. Общими гистопатологическими характеристиками этих образований являются присутствие эндометриальных стромальных и эпителиальных клеток, персистирующие геморрагии внутри очага и признаки воспаления.

Основное визуально определяемое морфологическое различие этих двух форм между собой состоит в том, что при очаговом аденомиозе границы

## 6. ЛЕЧЕНИЕ БЕСПЛОДИЯ ПРИ АДЕНОМИОЗЕ

---

*Quid dubitas, ne feceris! –  
В чем сомневаешься, того не делай!*

В отношении лечения бесплодия при аденомиозе следует сразу же подчеркнуть, что пока не существует какого-либо одного терапевтического алгоритма, который признавался бы всеми специалистами эталонным. Описываемые в литературе подходы к лечению бесплодия при аденомиозе могут включать:

- хирургические методы (органосохраняющие операции на матке);
- консервативное лечение (гормональная терапия);
- ЭКО.

При этом хирургическое и/или консервативное лечение, традиционно ставящее главной целью устранение болевого синдрома и гиперполименореи, в общей стратегии лечения аденомиоз-ассоциированного бесплодия может выступать либо как основное средство его преодоления (за счет создания условий для восстановления естественной фертильности), либо как подготовительный этап к проведению ЭКО. Таким образом, в одних случаях у больных аденомиозом ЭКО может предшествовать хирургическая и/или консервативная терапия, применяемая либо в надежде достижения спонтанной беременности, либо для подготовки к ургентному ЭКО. В других ситуациях ЭКО может быть назначено больным аденомиозом и без какой-либо подготовительной хирургической или гормональной терапии. Ниже мы представляем свой взгляд на рациональное использование в лечении аденомиоз-ассоциированного бесплодия хирургических методов, гормонотерапии и ЭКО, рассматривая каждый из этих подходов с учетом формы заболевания (узловая/очаговая или диффузная).

### 6.1. Хирургические методы и ЭКО в лечении бесплодия при узловом/очаговом аденомиозе

Хирургическое лечение аденомиоза, ставящее целью, помимо купирования эндометриоз-ассоциированных болей и гиперполименореи, создание условий для спонтанной беременности после произведенного вмешательства, подразумевает выполнение щадящих операций на матке. При этом следует подчеркнуть, что *любой из существующих вариантов органосберегающего хирургического лечения при аденомиозе может быть рекомендован только*

*при его узловой/очаговой, но не диффузной форме.* Для этого используют различные по технике выполнения щадящие операции на матке, рассчитанные на возможность последующей спонтанной реализации репродуктивной функции:

- механическое иссечение или электроэксцизия узлов аденомиоза в сочетании с метрорпластикой (Гаврилова Т.Ю. и др., 2005; Линде В.А. и др., 2010; Takeuchi H. et al., 2006);
- электродеструкция пораженного участка миометрия с параллельной гистерорезектоскопической аблацией эндометрия (Стрижаков А.Н. и др., 2011; Wood et al., 1994);
- лазерный или электрохирургический дриллинг матки с перевязкой внутренних подвздошных артерий (Ищенко А.И. и др., 2008);
- высокоинтенсивная фокусированная УЗ-абляция очагов аденомиоза (Rabinovici J. et al., 2006);
- биполярная коагуляция восходящих ветвей маточной артерии (Chen Y.J. et al., 2002);
- эмболизация маточных артерий, питающих область расположения аденомиозных узлов (Kim M.D. et al., 2005, 2007; Siskin G.P. et al., 2001).

Пока, однако, представляется неясным, какая из предлагаемых хирургических методик является наиболее эффективной по критерию возможности реализации репродуктивной функции после выполненной операции как в естественных циклах, так и (при сохранении бесплодия) в программах ЭКО. На практике выбор того или иного из перечисленных выше методов определяется индивидуальными предпочтениями хирурга, имеющего опыт их использования, а также зависит от оснащения конкретного операционного блока, где выполняется такое вмешательство.

***Традиционный алгоритм лечения бесплодия при узловом аденомиозе*** с применением хирургических манипуляций, гормонотерапии и, при необходимости, ЭКО (рис. 3) выглядит следующим образом.

После удаления аденомиозных узлов с помощью тех или иных хирургических методик предусматривается 6-месячное ожидание формирования полноценного рубца. В этот период для предотвращения нежелательной беременности, а также для профилактики рецидива аденомиоза считается полезным назначать гормональную эстрогенсупрессивную терапию, чаще всего с использованием агонистов ГнРГ (Kennedy S. et al., 2005; Salam H.N. et al., 2006). После завершения полугодичного восстановительного периода ожидают наступления спонтанной беременности в течение 1 года. Для повышения вероятности успешного естественного зачатия (для гарантированного обеспечения овуляции) могут быть использованы индукторы фолликулогенеза (кломифена цитрат или препараты ФСГ), назначаемые по стандартным схемам. Факт овуляции может подтверждаться на основе данных теста «Клиаплан», которые помогают определить наиболее благоприятное для зачатия время. И только при сохранении бесплодия в течение указанного срока рассматривают вопрос о целесообразности использования ЭКО.



**Рис. 3.** Место хирургических методов и ЭКО в лечении бесплодия при узловом аденомиозе при сохраненном овариальном резерве.

Очевидно, что при описанной этапности лечения бесплодия при узловом аденомиозе переход к использованию ЭКО оказывается достаточно отсроченным. Это может привести к снижению эффективности ЭКО из-за усугубляющегося неблагоприятного влияния на овариальный резерв возрастного фактора, начинающего заметно проявлять себя после 36 лет. Поэтому мы считаем более оправданным *предлагаемый нами алгоритм лечения бесплодия при узловом аденомиозе* (см. рис. 3), в особенности для лиц старше 36 лет. Его главное отличие от традиционного алгоритма состоит в том, что приступать к выполнению ЭКО следует сразу же по завершении периода, необходимого для формирования состоятельного рубца после произведенного вмешательства. При этом в ближайшие полгода после выполненной операции мы предпочитаем назначать не агонисты ГнРГ, позиционируемые многими специалистами как «золотой стандарт» противорецидивного лечения эндометриоза в послеоперационном периоде (Kennedy S. et al., 2005), а диеногест (Визанна).

Диеногест характеризуется мощным прогестагенным действием, которое препятствует прогрессированию возможно неудаленных очагов аденомиоза (Strowitzki T. et al., 2010). При этом, в сравнении с агонистами ГнРГ, диеногест вызывает не слишком выраженный гипоестрогенный эффект,