

© В. А. Крутова, С. А. Галустян,
Н. В. Белкина

Кубанский государственный медицинский
университет: базовая акушерско-
гинекологическая клиника, Краснодар

ВОССТАНОВЛЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОЗ- АССОЦИИРОВАННЫМ БЕСПЛОДИЕМ

УДК 618.145-007.415:618.2

■ Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности различных видов лечения эндометриоз-ассоциированного бесплодия для определения оптимальной тактики ведения данного контингента женщин. В разработку были включены 125 инфертильных пациенток с впервые установленным генитальным эндометриозом. Анализируя результаты наблюдений, можно утверждать, что во всех случаях эндометриоз-ассоциированного бесплодия требуется комплексное лечение. Оно должно включать хирургическое вмешательство, как первый этап, и медикаментозную терапию — для коррекции нарушений гипоталамо-гипофизарной системы. Гормональной терапии в комплексном лечении эндометриоз-ассоциированного бесплодия принадлежит важная роль, предпочтение должно отдаваться препаратам последнего поколения. Мы полагаем, что жанин более приемлем по сравнению с другими видами фармакотерапии у пациенток репродуктивного возраста в связи с высокой эффективностью, хорошей переносимостью, наличием менструальноподобной реакции, малым числом побочных реакций, присущих большинству других препаратов и доступной стоимостью.

■ **Ключевые слова:** гистероскопия; гормонотерапия; женское бесплодие; лапароскопия; эндометриоз-ассоциированное бесплодие; беременность

Проблема восстановления репродуктивной функции у больных с эндометриоз-ассоциированным бесплодием остается достаточно актуальной и в настоящее время. Это обусловлено распространенностью данного патологического процесса — именно генитальный эндометриоз повинен в каждом третьем случае женского бесплодия [1, 2, 11, 13–16].

Вопросы этиологии и патогенеза эндометриоза (ЭМ) остаются до конца не изученными, и как следствие — до настоящего времени не существует единых схем терапии этой патологии. Разнообразие теорий возникновения эндометриоза обуславливает полиморфизм клинико-морфофункциональных особенностей отдельных вариантов эндометриоза. В свою очередь, локализация очагов и их морфофункциональные особенности могут обуславливать клиническую картину заболевания и тактику сопровождения женщины [3, 4, 7, 17].

Как известно, ключевыми методами лечения эндометриоза являются хирургический и медикаментозный, каждый из которых имеет свои показания и противопоказания, преимущества и недостатки и в целом цели и место каждого из них в ведении больных определено [1, 5, 6, 9, 10, 14, 17].

Цель исследования

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности различных видов лечения эндометриоз-ассоциированного бесплодия для определения оптимальной тактики ведения данного контингента женщин.

Материал и методы

В разработку были включены 125 инфертильных пациенток с впервые установленным генитальным эндометриозом, со следующими критериями отбора: нормальная (абсолютная) фертильность супруга (нормозооспермия); положительная биологическая совместимость; отсутствие соматических или психических заболеваний, в том числе инфекционных и онкологических. Женщины, подвергшиеся различным гинекологическим операциям и внутриматочным вмешательствам, также не вошли в разработку, так как это могло затруднить дифференциацию основной причины бесплодия. У пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием иные причины инфертильности были исключены.

Первичное бесплодие имело место у 65 (52,0%), вторичное — у 60 (48,0%) женщин. Длительность первичного бесплодия в среднем составила $3,9 \pm 1,6$ года, продолжительность вторичного колебалась от 1 до 8 лет (в среднем $3,5 \pm 1,1$ года). Средний возраст пациенток составил $26,5 \pm 3,2$ года.

Таблица 1

Общий объем проведенных исследований

Методы исследования		Количество обследованных	Количество исследований
Клинический	сбор анамнестических данных	125	125
	оценка гинекологического статуса	125	1129
Лабораторно-диагностический			
гормональный	определение в плазме крови концентрации гормонов	125	174
инфекционный	бактериологический	125	171
	бактериоскопический	125	162
ультразвуковой	эхография, в том числе интраоперационно	125	397
	ультразвуковой мониторинг	27	179
рентгенологический	компьютерная томография	7	7
	магнитно-резонансная томография	6	6
эндоскопический	кольпоскопия	125	211
	гистероскопия	53	114
	лапароскопия	125	197
патоморфологический	гистологическое исследование удаленных тканей.	141	541

В процессе диагностики всем 125 пациенткам выполнялись общепринятые обследования, объем которых представлен в табл. 1.

Анализ анамнестических данных показал, что для бесплодных пациенток характерным был поздний возраст менархе. Средний возраст менархе больных $14,1 \pm 0,4$ лет. Длительность менструальных кровотечений колебалась от 3 до 8 дней, в среднем $6,5 \pm 0,7$ дня. Продолжительность менструального цикла составила $32,0 \pm 1,1$ дня. Менструальный цикл установился не сразу у 43,2 % ($n = 54$) женщин. Альгодисменорея наблюдалась в 51,2 % ($n = 64$) случаев, обильные менструации — в 40,8 % ($n = 51$). При этом без достоверной разницы частоты этих нарушений среди пациенток с первичным и вторичным бесплодием.

Жалобы, характерные для ЭМ, предъявляли 103 (82,4 %) женщины. 78 (62,4 %) пациенток жаловались на появление прогрессивно нарастающих болей, возникающих непосредственно перед менструацией или во время нее. Предменструальные мажущие кровянистые выделения отмечались у 47 (37,6 %) больных, полименорея — у 30 (24,0 %), диспареуния — у 21 (16,8 %), боль над лоном — у 17 (13,6 %), дизурия — у 12 (9,6 %), боль при дефекации — у 9 (7,2 %). У 56 (44,8 %) — было две и более вышеописанных сочетанных жалоб.

Больные отмечали, что обычно боль бывает билатеральной и по интенсивности колеблется от незначительной до крайне выраженной. Нередко она сопровождается ощущением давления в области прямой кишки и может иррадиировать в спину и ногу. В то же время 39 (31,2 %) женщин характеризовали свою практически во всех случаях единственную жалобу как постоянные «неприятные ощущения» на протяжении всего менструального цикла, усиливающиеся перед менструацией или во время коитуса.

В структуре гинекологической патологии ведущее место занимали нарушения менструального цикла (81,5 % — первичное бесплодие и 78,3 % — вторичное) и воспалительные заболевания женской половой сферы (63,1 и 56,7 % соответственно). Высокий процент нарушений менструального цикла, а также приведенные выше особенности становления менструальной функции свидетельствуют о возможной несостоятельности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы у данного контингента больных.

Анализ экстрагенитальной патологии показал, что все обследованные в течение жизни перенесли детские инфекционные заболевания (корь, ветряная оспа и др.). Значительное место в структуре экстрагенитальной патологии также занимали хронические воспалительные заболевания различной локализации. Наиболее часто отмечались хронический пиелонефрит (41,5 и 38,3 %), хронический гастрит (36,9 и 38,3 %) и хронический бронхит (35,4 и 28,3 % соответственно). Достаточно часто как у женщин с первичным, так и со вторичным бесплодием наблюдались сердечно-сосудистые заболевания — артериальная гипертензия (12,3 и 15,0 %) и нейроциркуляторная дистония (13,8 и 13,3 % соответственно). У 34 (27,2 %) бесплодных пациенток было выявлено по два и более экстрагенитальных заболеваний в самых разнообразных сочетаниях. У пациенток с первичным бесплодием частота перенесенных заболеваний была не выше, чем у женщин с вторичным бесплодием.

При бимануальном исследовании у 39 (31,2 %) женщин пальпировалась увеличенная в размерах, шаровидной формы матка, у 52 (41,6 %) пациенток отмечалась болезненность в надлобковой области и в области придатков, у 32 (25,6 %) определялось увеличение одного, а у 14 (11,2 %) — обоих яични-

ков, у 11 (8,8 %) пальпировались плотные образования в заднем своде влагалища, у 7 (5,6 %) — болезненные уплотнения ретроагинальной перегородки. У 21 (16,8 %) пациентки отмечено ограничение подвижности матки и придатков. По данным УЗИ у 61 (48,8 %) женщины диагностирован аденомиоз (АМ), у 11 (8,8 %) — эндометриоз яичников.

Установлено, что при специальном обследовании и по данным УЗИ больных с подозрением на ЭМ имеют место как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты. Затруднения возникали при дифференциальной диагностике узловой формы АМ с миомой матки, особенно в случаях сочетания этих патологических процессов. Поэтому мы считали необходимым для верификации диагноза обязательное применение эндоскопии (ЛС, ГС) в 13 (10,4 %) случаях — компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Окончательный диагноз ставили на основании морфологического исследования биопсийного материала — единственного метода диагностики эндометриоза.

Как ранее было показано, эндоскопия проведена всем 125 пациенткам с бесплодием. Количество и характер эндоскопических пособий отражены в таблице 2.

Таблица 2

Количество и характер эндоскопических пособий при эндометриозе

Вид эндоскопии	Первичное бесплодие (n = 65)		Вторичное бесплодие (n = 60)		Всего (n = 125)	
	ЛС	ГС	ЛС	ГС	ЛС	ГС
Диагностическая	65	31	60	22	125	53
Контрольная	37	37	35	24	72	61
Всего	102	68	95	46	197	114

Из 311 эндоскопических вмешательств, проведенных у пациенток с бесплодием, 178 (57,2 %) эндоскопий выполнено для диагностики и лечения эндометриоза и 133 (42,8 %) в качестве контроля над эффективностью лечения. Из них 197 (63,3 %) лапароскопий и 114 (36,7 %) гистероскопий.

Характерными признаками наружного ЭМ при лапароскопии мы считали темно-коричневые, синюшные узелки или маленькие кисточки с признаками старых или свежих кровоизлияний, окруженные фиброзом различной степени выраженности. Вместе с тем имела место и менее выраженная картина ЭМ — незначительные повреждения в виде петехий, усиления сосудистого рисунка, полиповидных образований, кровоизлияний, а также в виде серозных пузырьков, белых бляшек, рубцов и пятен желто-коричневого цвета. Наличие спаек также считали признаком ЭМ.

Согласно классификации эндометриоза, предложенной Американским обществом фертильности (AFS, 1997) [12] характер распространения выявленного ЭМ в обследованной группе пациенток был следующим: I–II степени у 96 (76,8 %), III–IV степени у 29 (23,2 %) женщин. При этом без достоверной разницы частоты встречаемости I–II и III–IV степени среди больных с первичным и вторичным бесплодием.

Эндометриозидные очаги во время лапароскопии удаляли при помощи биполярной коагуляции и ультразвукового скальпеля. Основными задачами лапароскопического лечения считали: максимальное удаление всех эндометриозидных очагов; устранение спаечного процесса; восстановление нормальной анатомии внутренних половых органов.

Из 125 лапароскопических эндоскопий у больных с эндометриозом 98 (78,4 %) перешли из диагностического режима в хирургический. Характер хирургических пособий представлен в таблице 3.

Таблица 3

Виды и удельный вес хирургических пособий при эндоскопических вмешательствах (абс., %)

Вид хирургического пособия	Первичное бесплодие (n = 65)		Вторичное бесплодие (n = 60)		Всего (n = 125)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Коагуляция очагов ЭМ	38	58,5	29	48,3	67	53,6
Энуклеация кист яичников	16	24,6	21	35,0	37	29,6
Биопсия яичников	8	12,3	10	16,7	18	14,4
Биопсия брюшины	17	26,2	24	40,0	41	32,8

С целью верификации диагноза наружного генитального эндометриоза выполнено 18 (14,4 %) биопсий яичников, 41 (32,8 %) — брюшины малого таза, а при хирургической лапароскопии произведено 67 (53,6 %) коагуляций гетеротопий наружного эндометриоза, 37 (29,6 %) энуклеаций кист яичников.

После операции все пациентки были условно разделены на 4 группы в зависимости от намеченной медикаментозной терапии.

В 1-ю группу вошло 30 пациенток: 21 (70,0 %) с наружным генитальным эндометриозом I–II степени и 9 (30,0 %) с ЭМ III–IV степени. Этим больным назначали агонист гонадотропин-рилизинг-гормонов — 0,2%-й раствор бусерелина ацетата, вводимый интраназально в суточной дозе 900 мкг в течение 6 месяцев.

Во 2-ю группу вошло 35 пациенток: 27 (77,1 %) с наружным генитальным эндометриозом I–II степени и 8 (22,8 %) III–IV степени. Пациентки полу-

чали оральные контрацептивы жанин в пролонгированном режиме (63 дня приема активных таблеток с последующим семидневным перерывом). В состав жанина входит уникальный по структуре и действию прогестиновый компонент — диеногест, максимально подобный по свойствам натуральному женскому гормону прогестерону. Диеногест — первый прогестаген, структурно близкий 19-нортестостерону, обладает клинически значимой антиандрогенной активностью и практически не влияет на метаболизм липидов, что определяет его сходство с производными прогестерона. Подобно 19-норстероидам он обладает высокой биодоступностью, в связи с чем для биологического действия достаточно небольших доз при пероральном введении.

В 3-ю группу вошло 35 пациенток: 28 (80,0 %) с наружным генитальным эндометриозом I–II степени и 7 (20,0 %) — III–IV степени. Консервативная терапия эндометриоза заключалась в использовании прогестагенов. Дюфастон (дидрогестерон) принимали по 20–30 мг в сутки с 5-го по 25-й дни цикла, в течение 6 месяцев.

В 4-ю группу вошло 25 пациенток: 20 (80,0 %) с наружным генитальным эндометриозом I–II степени и 5 (20,0%) III–IV степени. После лапароскопии гормональная терапия им не назначалась.

В наших исследованиях в подавляющем большинстве случаев ($n = 118$, 94,4 %) основные этапы комплексного лечения завершались реабилитационной терапией (иммуномодулирующей, рассасывающей, санаторно-курортной), цель которой — устранение остаточных нарушений, восстановление трудоспособности и репродуктивного здоровья.

Результаты

Мы имели возможность изучить отдаленные результаты комплексного лечения больных бесплодием, ассоциированным с ЭМ, у всех 125 пациенток. Срок наблюдения — не менее трех лет. Рецидивы ЭМ (подтвержденные повторным клиническим обследованием в БАГК КГМУ) наблюдались у 40 (38,4 %) больных в следующем порядке: в 1-й год наблюдения — у 7 (5,6 %), во 2-й год — у 17 (13,6 %), в 3-й — у 24 (19,2 %) человек.

Таким образом, по мере увеличения срока после курса лечения в клинике ежегодно количество рецидивов ЭМ увеличивалось. Анализ каждого случая рецидива показал, что частота возникновения не зависит от вида применявшейся терапии.

Результаты восстановления репродуктивной функции в каждой группе представлены на рисунке.

В 1-й группе после окончания терапии а-ГнРГ у 22 (73,3 %) женщин была зарегистрирована бере-

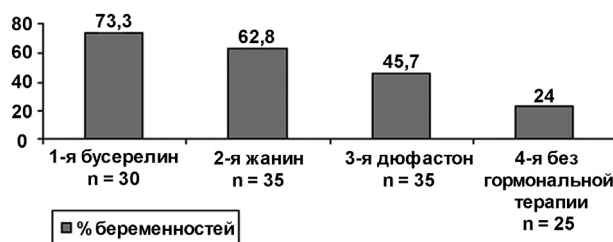


Рис. Доля наступления беременности у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием (%)

менность. У 6 (27,3 %) из них беременность наступила без появления менструальных кровотечений в среднем через $4,12 \pm 0,62$ месяца после окончания приема препарата. Остальные 16 (72,7 %) пациенток отмечали менструальное кровотечение, появившееся через $3,96 \pm 0,45$ месяца после окончания гормонотерапии. Беременность наступила у них в среднем через $8,51 \pm 0,71$ месяца. Побочные эффекты — глубокая гипоэстрогения, вызываемая препаратом, сопровождалась у большинства женщин эмоциональной лабильностью, головной болью, головокружениями, снижением либидо. Эти явления в 83,3 % случаев требовали симптоматического лечения.

Во 2-й группе беременность наступила через $2,15 \pm 0,83$ месяца после последнего приема препарата жанин у 22 (62,8 %) женщин. Было отмечено купирование основных клинических симптомов (исчезновение дисменореи, уменьшение менструальной кровопотери, снижение выраженности болевого синдрома) и хорошая переносимость лечения у большинства пациенток. Основными побочными эффектами терапии были мажущие кровянистые выделения, чаще всего проявляющиеся в первые три месяца приема препарата, однако ни у одной пациентки это не явилось причиной отказа от продолжения проводимой терапии.

В 3-й группе из 35 пациенток, лечившихся дюфастоном, беременность наступила у 16 (45,7 %) больных через $4,66 \pm 0,71$ месяца после окончания лечения. Побочные эффекты в виде повышения массы тела отмечены у 14 (40,0 %) женщин, и лишь 3 (8,6 %) больных считали их «приемлемыми» и предпочитали именно прогестагены, учитывая низкую стоимость препарата.

В 4-й группе из 25 пациенток, не получавших медикаментозную терапию, через $2,5 \pm 0,21$ месяца после лапароскопии беременность наступила у 6 (24,0 %) женщин.

Выводы

Анализируя результаты наблюдений, можно утверждать, что во всех случаях эндометриоз-ассоциированного бесплодия (даже при минимальном распространении процесса) требуется

комплексное лечение. Оно должно включать хирургическое вмешательство как первый этап и медикаментозную терапию — для коррекции нарушений гипоталамо-гипофизарной системы.

Оценив показатели фертильности в первых трех группах, мы пришли к заключению, что количество беременностей у пациенток, лечившихся жанином, достоверно больше ($p < 0,05$), чем у женщин, принимавших прогестаген — дюфастон. В первых двух группах существенных различий в показателях восстановления фертильности не обнаружено ($p < 0,05$). Напротив, у пациенток, не получавших гормональную терапию (4-я группа), этот показатель достоверно ниже по сравнению с группами, где проводилось консервативное лечение ($p < 0,05$). Различия между 1-й, 2-й и 3-й группами мы констатировали также в выраженности побочных эффектов и стоимости лечения.

Таким образом, мы не можем согласиться с выводами ряда авторов о главенствующем значении хирургического вмешательства при лечении всех форм генитального эндометриоза, так как в случаях, когда речь идет о бесплодии, сопряженном с НГЭ, гормонотерапия и хирургическое лечение приобретают равновеликое значение [3, 11, 14]. Послеоперационное применение гормональных препаратов приводит к регрессу оставшихся очагов эндометриоза и предупреждает возникновение рецидива заболевания. Подобный вывод нам позволили сделать результаты наблюдений за пациентками 4-й группы с низким показателем восстановления естественной фертильности.

В заключение следует подчеркнуть, что гормональной терапии в комплексном лечении эндометриоз-ассоциированного бесплодия принадлежит важная роль. Однако при назначении таковой предпочтение должно отдаваться препаратам последнего поколения. Мы полагаем, что жанин более приемлем по сравнению с другими видами фармакотерапии у пациенток репродуктивного возраста в связи с высокой эффективностью, хорошей переносимостью, наличием менструальноподобной реакции, малым числом побочных реакций, присущих большинству других препаратов и доступной стоимостью. Применение перорального контрацептива — жанин, позволяет добиться ребаунд-эффекта после отмены препарата, который в значительной степени увеличивает шансы наступления беременности.

Литература

1. Баскаков, В. П. Состояние репродуктивной функции женщин при эндометриозе / Баскаков В. П. // Пробл. репродукции. — 1995. — № 2. — С. 15–18.
2. Волков, Н. И. Патогенез бесплодия при наружном генитальном эндометриозе / Волков Н. И. // Пробл. репродукции. — 1999. — № 2. — С. 56–58.
3. Волков, Н. И. Сравнительная эффективность различных методов лечения бесплодия у пациенток с наружным генитальным эндометриозом / Волков Н. И., Беспалова Ж. Б., Базанов П. А // Ж. акуш. и жен. болезн. — 2001. — Т. 1, Вып. 3. — С. 25–27.
4. Коновалов, В. И. Эффективность применения препарата «Дюфастон» при эндометриозе у больных репродуктивного возраста / Коновалов В. И. // Акуш. и гин. — 2002. — № 5. — С. 48–49.
5. Куценко, И. И. Ошибки при ведении больных с генитальным эндометриозом / Куценко И. И., Ермошенко Б. Г. // Современные проблемы диагностики и лечения нарушений репродуктивного здоровья женщины: сб. тр. — Ростов н/Д, 1994. — С. 76–77.
6. Магнитно-резонансная томография в диагностике различных форм эндометриоза / Кулаков В. И., Адамян Л. В. [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. — 2003. — № 4. — С. 45–59.
7. Сидорова, И. С. Клинико-патогенетические варианты развития аденомиоза — перспективы таргетной терапии / Сидорова И. С., Унанян А. Л., Коган Е. А. // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. — 2007. — № 3. — С. 38–41.
8. Сидорова, И. С. Клинико-патогенетические особенности эндометриозидных поражений яичников: возможности прогнозирования и профилактики рецидивирования / Сидорова И. С., Унанян А. Л., Коган Е. А., Леваков С. А., Гуриев Т. Д. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2007. — Т. 6, № 1. — С. 18–24.
9. Сидорова, И. С. Некоторые аспекты применения оральных контрацептивов у больных с аденомиозом / Сидорова И. С., Леваков С. А., Унанян А. Л. // Гинекология. — 2005. — № 3 (7). — С. 189–190.
10. Сидорова, И. С. Особенности клиники и послеоперационной терапии больных с эндометриозидными кистами яичников / Сидорова И. С., Леваков С. А., Унанян А. Л. // Гинекология. — 2005. — № 5–6 (7). — С. 282–284.
11. Тихомиров, А. Л. Эндометриоз: этиопатогенез, диагностика и лечение / Тихомиров А. Л., Лубнин Д. М. // Фарматека. — 2004. — № 17. — С. 50–56.
12. American Fertility Society. Revised American Fertility Society classification of endometriosis // Fertil. Steril. — 1985. — Vol. 43. — P. 351.
13. Benefit of in vitro fertilization treatment for endometriosis associated infertility / Kodama H., Fukuda J., Karube H. [et al.] // Fertil. Steril. — 1996. — Vol. 66, N 6. — P. 974–979.
14. Falcone, T. Endometriosis: medical and surgical intervention / Falcone T., Goldberg J. M., Miller K. F. // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. — 1996. — Vol. 8, N 3. — P. 178–183.
15. Gerday, C. IVF in patients with endometriosis: impact of severity of the disease / Gerday C., Jouan C., Demoulin A. // Human Reprod. — 1991. — Vol. 6, Suppl. 1. — P. 263.
16. Place of IVF in the treatment of endometriosis related infertility / Pouly J. L., Zambrano R., Canis M. [et al.] // J. Assisted Reprod. Genetics. — 1997. — Vol. 14, N 5. — P. 55. — (The 10th World Congress on IVF and Assisted Reproduction: abstracts).

17. The pattern of the luteinising hormone surge in spontaneous cycles is related to the probability of conception / Cohlen B. J., Te Velde E. R., Scheffer G. [et al.] // Fertil. Steril. — 1993. — Vol. 60. — P. 413–417.

Статья представлена М. И. Ярмолинской
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

REPRODUCTIVE FUNCTION RECOVERY IN CASES OF ENDOMETRIOSIS ASSOCIATED FEMALE INFERTILITY

Krutova V. A., Galustyan S. A., Belkina N. V.

■ **Summary:** The aim of the present research is to estimate the efficiency of various medical treatment in cases of endometriosis associated female infertility and to determine

an optimal management for the given patients. 125 infertile women with genital endometriosis diagnosed for the first time took part in the research. Observation analysis showed that all cases of endometriosis associated female infertility require a complex treatment. It should include surgery as a first step and medication to correct the hypothalamic-pituitary disorders. Hormonotherapy plays the key role in the endometriosis associated female infertility complex treatment; up-to-date medication is preferable in this case. For patients of reproductive age we suggest «Janine» as an acceptable pharmacotherapy (in comparison with other medication) due to its high efficiency, good tolerance, menstruation-like reaction, minor side effects (that are peculiar to other medication) and reasonable price.

■ **Key words:** hysteroscopy; hormonotherapy; female infertility; laparoscopy; endometriosis associated infertility; pregnancy