

Эффективность лечения пациенток с бесплодием и эндометриозом яичников

Т.В.Клиньщикова¹, О.Н.Перфильева²

¹ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздрава России;

²ООО «Клиника доктора Шаталовой. Гинекологическая эндокринология и репродукция», Омск

Резюме

В исследование включены 59 пациенток репродуктивного возраста с эндометриозом яичников и бесплодием. В зависимости от дифференцированной тактики ведения с учетом наличия рецидивирующей формы эндометриоза яичников, состояния овариального резерва, размера эндометриомы пациентки разделены на 2 группы: в 1-й (n=13) проводилась эмпирическая терапия, во 2-й (n=46) – хирургическое лечение с последующей гормональной терапией, частота наступления беременности оценивалась после завершения лечения через 6 и 12 мес соответственно. У инфертильных пациенток с эндометриозом яичников частота наступления беременности после завершения эмпирической терапии и двухэтапной схемы лечения составила 30,8 и 43,5% случаев соответственно.

Ключевые слова: эндометриоз яичников, бесплодие, частота наступления беременности, эмпирическое лечение.

Infertility and ovarian endometriosis patients: treatment efficacy

T.V.Klimysbkova, O.N.Perfilieva

Summary

The study included 59 patients of reproductive age with ovarian endometriosis and infertility. Depending on differentiated tactics, taking into account the availability of relapsing forms of ovarian endometriosis, ovarian reserve status, size endometrioma, patients were divided into 2 groups. In group 1 (n=13) conducted an empirical therapy, in group 2 (n=46) – surgery followed by hormone therapy, pregnancy rate after treatment was assessed at 6 and 12 months, respectively. In infertile patients with endometriosis ovarian pregnancy rate after completion of empirical therapy and two-step regimen was 30,8 and 43,5%, respectively.

Key words: ovarian endometriosis, infertility, pregnancy rate, empirical therapy.

Сведения об авторах

Клиньщикова Татьяна Владимировна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии ПДО ГБОУ ВПО ОмГМА.

E-mail: klin_tatyana@mail.ru

Перфильева Ольга Николаевна – соискатель каф. акушерства и гинекологии ПДО ГБОУ ВПО ОмГМА, врач акушер-гинеколог ООО «Клиника доктора Шаталовой. Гинекологическая эндокринология и репродукция». E-mail: olya55perf@mail.ru

Проблема женского бесплодия, несмотря на современные инновации репродуктологии, сохраняет статус ведущей медико-социальной проблемы [1, 2]. По данным Росстата, заболеваемость женским бесплодием выросла с 524 на 100 тыс. женщин в 2009 г. до 672 в 2013 г. К числу наиболее сложных форм бесплодия с позиции восстановления фертильности относится генитальный эндометриоз [3–5]. Несмотря на многочисленные исследования, в литературе последних лет обсуждаются вопросы сочетания разных методов лечения и их эффективности в плане восстановления фертильности при эндометриозо-ассоциированном бесплодии. Отсутствуют убедительные доказательства преимуществ хирургического лечения эндометриоза в восстановлении фертильности, нет единого мнения об использовании гормональных препаратов, их рациональном сочетании, длительности применения при разных формах заболевания [6, 7]. В соответствии с Международным консенсусом по эндометриозу (2013 г.) признается целесообразность эмпирической терапии без лапароскопической верификации диагноза, поскольку она позволяет отменить или даже избежать хирургического вмешательства. Не менее актуальным является изменение подходов в отношении эмпирической терапии у пациенток с бесплодием при эндометриомах яичников до 3 см с целью сохранения овариального резерва [8].

Согласно данным литературы частота наступления спонтанной беременности при эндометриозоассоциированном бесплодии после хирургического лечения варьирует от 8,9 до 74% случаев [2, 9]. По мнению одних авторов, восстановление фертильности при эндометриозе яичников может зависеть как от размера очага эндометриоза, так и от стадии заболевания [10–13], по мнению других, эта зависимость не установлена [14, 15]. Поскольку в отечественной и зарубежной литературе активно обсуждается эффективность разных методов лечения при эндометриозоассоциированном

бесплодии, то частота восстановления фертильности при этом заболевании представляет огромный интерес.

Цель исследования – оценить результаты дифференцированной лечебной тактики ведения инфертильных пациенток с эндометриозом яичников (ЭЯ) с позиции восстановления фертильности.

Материалы и методы

Методом целенаправленного отбора в исследование включены 59 пациенток репродуктивного возраста с ЭЯ на фоне бесплодия. В зависимости от дифференцированной тактики ведения пациентки с ЭЯ на фоне бесплодия разделены на 2 группы: 1-я (n=13) – пациентки, у которых применялась эмпирическая терапия, 2-я группа (n=46) – двухэтапная схема лечения (хирургическое лечение с последующей гормональной терапией). В зависимости от исходов восстановления репродуктивной функции после завершения лечения пациентки с ЭЯ и бесплодием разделены на 2 группы: I (n=24) – пациентки с наступившей беременностью, II (n=35) – пациентки с отсутствием беременности.

Критериями включения в исследование являлись:

- репродуктивный возраст;
- ЭЯ на фоне бесплодия;
- оценка базального уровня гормонов (на 3-й день менструального цикла – МЦ);
- проведение ультразвукового исследования органов малого таза в фолликулярную фазу цикла;
- отсутствие сочетанных факторов бесплодия (трубно-перитонельный, маточный, мужской);
- информированное согласие.

Критерии исключения из исследования:

- отсутствие эндометриоза;
- наличие сочетанных факторов бесплодия (трубно-перитонельный, маточный, мужской).

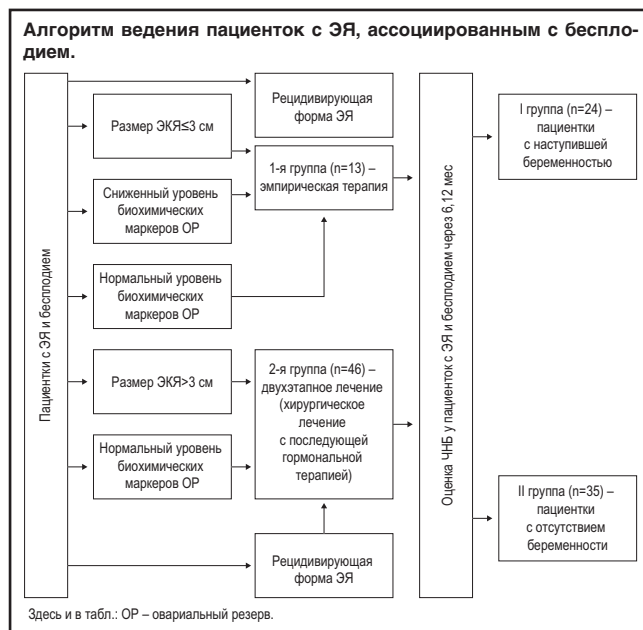
Критерии включения в 1-ю группу: первичные и рецидивирующие эндометриомы размером до 3 см, сниженные показатели биохимических маркеров овариального резерва, отказ от хирургического лечения.

Критерии включения во 2-ю группу – первичные и рецидивирующие эндометриомы, превышающие 3 см, нормальные показатели биохимических маркеров овариального резерва.

В комплекс обследования входили результаты оценки анамнестических данных, эхографического исследования органов малого таза, исследования базального уровня фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ), антимюллерова (АМГ) гормонов, эстрадиола, ингибина В в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ELISA) до хирургического лечения. Для определения уровня АМГ использовалась тест-система для АМН Gen II ELISA (USA); уровня ингибина В – тест-система Inhibin B Gen II ELISA (USA); уровня ФСГ – тест-система Architect FSH (Abbott Ireland Diagnostics Division, Ireland); уровня ЛГ – тест-система Architect LH (Abbott Laboratories Diagnostics Division, USA). Полученные данные сопоставлялись с референсными значениями для женщин репродуктивного возраста в фолликулярную фазу МЦ; АМГ – 1,00–10,60 нг/мл (независимо от возраста); ингибин В для женщин старше 18 лет – 45–255 пг/мл; ФСГ – 3,03–8,08 мМЕ/мл, ЛГ – 2,39–6,6 мМЕ/мл.

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось в фолликулярную фазу МЦ (5–7-й день от начала менструации) в режимах 3D и 4D с использованием аппаратов Voluson E8 (USA), Hitachi-Aloka ProSound SSD-3500 SX (Япония), относящихся к системе контактного сканирования, с использованием трансабдоминального и трансвагинального датчиков с частотой 3,5 и 5,0 МГц.

Биометрический анализ осуществлялся с использованием пакета Statistica-6, возможностей программы Microsoft Excel. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости $p=0,05$.



Результаты и обсуждение

На момент включения в исследование возраст пациенток с ЭЯ на фоне бесплодия колебался от 23 до 39 лет с преобладанием женщин 25–35 лет (84,6%). Средний возраст пациенток составил $30,53 \pm 0,59$ года ($M \pm SE$). При изучении репродуктивной функции установлено, что длительность бесплодия колебалась от 1 до 13 лет, средний стаж бесплодия составил 2,0 [1,0; 5,0] года [P50 (P25; P75)] с преобладанием первичного бесплодия – 44/59 (74,6%) больных. Каждая 5-я (19,2%) пациентка с ЭЯ на фоне бесплодия в про-

Характеристика восстановления репродуктивной функции у пациенток с ЭЯ и бесплодием				
Показатель	I группа, беременность «+» (n=24)	II группа, беременность «-» (n=35)	Критерий χ^2	p
Возраст >30 лет	7	23	5,53	0,019
Длительность бесплодия более 2 лет	9	14	0,04	0,847
Рецидивирующая форма ЭКЯ	2	13	6,23	0,013
Сниженный ОР*	5	11	0,81	0,369
*ФСГ>8,08 мМЕ/мл, ингибин В<45 пг/мл, АМГ<1нг/мл.				

шлом имела хирургическое лечение по поводу эндометриозной кисты яичника (ЭКЯ), из них 13 (86,7%) женщин были с первичным бесплодием. Длительность периода между оперативным лечением в анамнезе и рецидивом ЭЯ на этапе включения в исследование колебалась от 1 года до 18 лет, средний стаж ЭЯ с учетом анамнеза (рецидивы) составил 2,5 [1,0; 6,0] года [P50 (P25; P75)].

Поскольку удаление эндометриом яичников может отрицательно влиять на овариальный резерв [16–18], не все женщины с эндометриозассоциированным бесплодием должны быть подвержены хирургическому лечению. В зависимости от наличия рецидивирующей формы ЭЯ, состояния овариального резерва, размера эндометриомы проведена дифференцированная тактика ведения инфертильных пациенток с ЭЯ (см. рисунок).

Пациенткам 1-й группы назначалась монотерапия диеногестом в дозе 2 мг/сут в непрерывном режиме в течение 6 мес. У пациенток 1-й группы односторонние ЭКЯ установлены у подавляющего большинства женщин (11/13), двусторонние – в 2/13 случаев. Медиана и интерквартильный размах диаметра ЭКЯ на стороне поражения составили 20,0 [17,0; 28,5] мм. В данной группе рецидивирующая форма ЭЯ выявлена в 6/13 случаев (5 односторонних ЭКЯ, 1 двусторонняя ЭКЯ). Эффективность лечения оценивалась по частоте наступления беременности (ЧНБ) в течение 6 мес после окончания консервативной терапии ввиду более активной тактики ведения с учетом снижения овариального резерва и возраста женщин. Кумулятивная ЧНБ после консервативного лечения составила 4/13 (30,8%) случаев. Спонтанная беременность наступила у 2/13 пациенток, у 2 пациенток, сохраняющих инфертильность в течение 6 мес после консервативного лечения, диагностирована беременность после проведения одного цикла экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Пациенткам 2-й группы проводилось хирургическое лечение с гистологической верификацией диагноза: односторонняя и двусторонняя цистэктомия, деструкция поверхностных очагов эндометриоза на контралатеральном яичнике и очагов эндометриоза на тазовой брюшине. Состояние полости матки и эндометрия оценивалось при проведении гистероскопии, биопсии эндометрия, в соответствии с рекомендациями ведения больных с бесплодием. Для уточнения проходимости маточных труб выполнялась хромогидротубация. У пациенток 2-й группы преобладали односторонние ЭКЯ – 36/47 (76,6%) случаев, медиана и интерквартильный размах диаметра которых составили 50,0 [40,0; 70,0] мм. При этом рецидивирующая форма ЭКЯ наблюдалась в 9/46 (19,5%) случаев.

В соответствии с позицией Международного общества по эндометриозу (WES, 2013) постоперационная гормонотерапия целесообразна для профилактики рецидивов эндометриоза и не имеет преимуществ в лечении бесплодия. Гормональная терапия пациенткам II группы проводилась в очередном МЦ после операции с использованием депозитной формы агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в течение 3 мес, диеногеста в дозе 2 мг/сут в непрерывном режиме в течение 6 мес, комбинированных оральных контрацептивов в непрерывном режиме 6 мес. Эффективность лечения оценивалась по ЧНБ в естественном цикле в течение 12 мес после окончания комбинированного лечения. Кумулятивная ЧНБ у прооперированных пациенток после комбинированного лечения составила 20/46 (43,5%) случаев: беременность возникла у 12 пациенток в естественном цикле и 7 из 20 пациенток, направленных на проведение ЭКО, что не имело различий с 1-й группой ($\chi^2=0,68$;

$p=0,410$). ЧНБ среди пациенток с рецидивирующей формой ЭЯ наблюдалась в 1/3 случаев, что составило 3/20 наступивших беременностей во 2-й группе.

Таким образом, у инфертильных пациенток с ЭЯ, 79,7% из которых имели односторонний процесс, кумулятивная ЧНБ после завершения лечения составила 24/59 (40,7%) случаев. Частота спонтанной беременности составила 15/59 (25,4%) случаев. ЧНБ после ЭКО составила 9/59 (15,3%) случаев.

По данным литературы, применяемые на современном этапе методы хирургического и/или гормонального лечения, позволяют осуществить репродуктивную функцию в 20 (58,5%) случаях [2, 13, 19]. По результатам исследования А.С.Гаспарова и соавт. (2013 г.), кумулятивная ЧНБ (включая вспомогательные репродуктивные технологии) в течение 1 года составила 58,5% в группе пациенток после оперативного лечения ЭКЯ и 40% – у больных с эндометриомами до 2 см без оперативных вмешательств на яичниках в анамнезе. В исследовании К.В.Краснопольской и соавт. (2012 г.) установлена зависимость ЧНБ от тяжести эндометриоза. Так, ЧНБ при односторонних ЭКЯ была выше в сравнении с тяжелыми проявлениями перитонеального эндометриоза и двусторонних ЭКЯ (31,4% против 4,2% случаев). Согласно данным других исследований не отмечается зависимость восстановления фертильности от стадии эндометриоза и указывается ЧНБ после цистэктомии от 30 до 67% случаев [5]. По результатам исследования Н.Лее и соавт. (2013 г.), частота наступления спонтанной беременности у бесплодных женщин с эндометриозом (без других факторов бесплодия) составила 41,9% в течение первого года после хирургического лечения и не была связана с тяжестью эндометриоза.

Восстановление репродуктивной функции у инфертильных пациенток с ЭКЯ проанализировано в зависимости от распространенности ЭЯ и размера эндометриомы. ЧНБ у пациенток с односторонними ЭКЯ (n=47) на фоне бесплодия составила 19/47 (40,4%) случаев, частота спонтанной беременности была выше в сравнении с диагностированной беременностью после проведения ЭКО, составила 11/47 (23,4%) случаев и 8/47 (17%) случаев соответственно. У пациенток с двусторонними эндометриомами (n=12) ЧНБ составила 5/12 (41,7%) случаев, спонтанная беременность диагностирована в 33,3% случаях, беременность после проведения ЭКО – 8,3% случаев. Итак, у инфертильных пациенток с ЭКЯ не установлено различий по ЧНБ в зависимости от степени распространения эндометриоза ($\chi^2=0,01$; $p=0,938$).

В зависимости от размеров эндометриомы ЧНБ у пациенток с бесплодием и односторонней эндометриомой размером менее 3 см (n=30) и превышающей 3 см (n=17) практически не отличалась ($\chi^2=0,01$; $p=0,937$): 12/30 и 7/17 случаев (40 и 41,2%) соответственно. У пациенток с эндометриомой размером менее 3 см наступление спонтанной беременности (6/30) и после проведения ЭКО (6/30) наблюдалось с одинаковой частотой (20%), в отличие от пациенток с эндометриомой, превышающей 3 см: частота наступления спонтанной беременности была в 2,5 раза выше в сравнении с ЧНБ в результате ЭКО: 5/17 и 2/17 (29,4 и 11,8% случаев соответственно).

Проведен сравнительный анализ исходов восстановления репродуктивной функции после завершения лечения в зависимости от возраста, наличия рецидивирующей формы ЭЯ, уровня биохимических маркеров овариального резерва, длительности бесплодия у изучаемого контингента женщин (см. таблицу).

Пациентки I и II группы были сопоставимы по возрасту, медиана и интерквартильный размах возраста составили 30,0 [27,5; 34,0] и 30 [28,25; 34,75] лет соответственно. Наблюдалось двукратное преобладание пациенток старше 30 лет во II группе (65,7% против 29,2% случаев I группы; $p=0,019$). Средний стаж бесплодия в I и II группах составил 2,0 [1,0; 4,25] года и 2,0 [1,0; 5,0] года соответственно. Бесплодие более 2 лет установлено у 37,5% пациенток I группы и 40% пациенток II группы. Рецидивирующая форма ЭЯ встречалась в 4,4 раза чаще у пациенток II группы в сравнении с I группой с частотой 37 и 8,3% соответственно ($p=0,013$). Снижение биохимических показателей овариального резерва (уровень ФСГ > 8,08 мМЕ/мл, уровень ингибина В < 45 пг/мл, уровень АМГ < 1 нг/мл) отмечалось чаще в 1,5 раза у пациенток II группы в сравнении с больными I группы (31,4% против 20,8% случаев).

При сравнительном анализе исходов в зависимости от тяжести ЭЯ и размера ЭКЯ не установлено статистически значимых различий у пациенток I и II групп. По результатам исследования отмечалось доминирование односторонних ЭКЯ в I и II группах: 79,2 и 80% случаев соответственно ($\chi^2=0,01$; $p=0,934$). Аналогичная тенденция в обеих группах прослеживалась относительно эндометриом размером менее 3 см: 50 и 51,4% случаев соответственно ($\chi^2=0,01$; $p=0,914$).

Заключение

Таким образом, кумулятивная ЧНБ среди инфертильных пациенток с ЭЯ (79,7% из которых имели односторонний процесс и 19,2% – рецидивирующую форму) после завершения лечения составила 40,7%. В зависимости от тактики ведения пациенток восстановление фертильности после завершения эмпирической терапии установлено в 30,8%, после двухэтапной схемы лечения – в 43,5% случаев. Выявлена зависимость результатов восстановления репродуктивной функции от возраста женщин и наличия рецидивирующей формы ЭЯ ($p < 0,05$).

Литература

1. Клиньщикова Т.В. Трубно-перитонеальное бесплодие на фоне восходящей хламидийной инфекции. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2007; 7 (2): 35–7.
2. Gandhi AR et al. Determining the fertility benefit of controlled ovarian hyperstimulation with intrauterine insemination after operative laparoscopy in patient with endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21 (1): 101–8.

3. Аксененко Д.В. Комплексное лечение бесплодия при наружном генитальном эндометриозе с использованием цитокиновых препаратов. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов н/Д, 2010.
4. Богуславская Д.В., Лебовик Д. Эндометриоз и бесплодие (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2011; 17 (2): 69–73.
5. De Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet* 2010; 376 (9742): 730–8.
6. Ruiz-Flores FJ, Garcia-Velasco JA. Is there a benefit for surgery in endometrioma-associated infertility? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012; 24 (3): 136–40.
7. Kennedy S et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20: 2698–704.
8. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации. М., 2013; с. 86.
9. Dechanet C et al. Endometriosis and fertility: Results after surgery and Assisted Reproductive Technology (ART). *Gynecol Obstet Fertil* 2011; 39 (1): 3–7.
10. Kiran H et al. Does ovarian endometrioma affect the number of oocytes retrieved for in vitro fertilization? *Bratisl Lek Listy* 2012; 113 (9): 544–7.
11. Горбунова Е.М. Повышение эффективности лечения бесплодия у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.
12. Краснополянская К.В. и др. Эффективность лечения бесплодия, ассоциированного с перитонеальным и яичниковым эндометриозом. *Акуш. и гинекол.* 2012; 8 (1): 46–50.
13. Hou Z, Mao YD, Liu GY. Study on the factors associated with clinical pregnancy rate of in-vitro fertilization in endometriosis related infertility. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2013; 48 (1): 6–10.
14. Lee HJ et al. Natural conception rate following laparoscopic surgery in infertile women with endometriosis. *Clin Exp Reprod Med* 2013; 40 (1): 29–32.
15. Fujisbita A et al. Influence of pelvic endometriosis and ovarian endometrioma on fertility. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 53 (Suppl. 1): 40–5.
16. Almog B et al. Effects of excision of ovarian endometrioma on the antral follicle count and collected oocytes for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010; 94: 2340–2.
17. Garcia-Velasco JA, Somigliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. *Hum Reprod* 2009; 24 (3): 496–501.
18. Benadlía L et al. Unoperated ovarian endometriomas and responsiveness to hyperstimulation. *Hum Reprod* 2011; 26: 1356–61.
19. Гаспаров А.С., Дубинская Е.Д., Дмитриева Н.В., Яковенко С.А. Отдаленные результаты лечения бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с эндометриозом и кистами яичников. Тезисы VI Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контрверсии». М.: Status Praesens, 2013; с. 248.

————— * —————