

УДК 618.11/.12-007.41:618.177-08-036.8

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН С ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

*АКИМОВА И.К., ПОПОВА М.В*

г. Донецк

Проблема бесплодного брака на сегодняшний день является крайне актуальной во всех развитых странах мира. Согласно результатам эпидемиологических исследований, бесплодие диагностируется у 8-29% пар детородного возраста. В Европе бесплодны около 10% супружеских пар, в США – 8-15%, в Канаде – около 17%, в Австралии – 15,4%, в России – от 8 до 17,5%, в Украине 15-20% и в настоящее время не наблюдается тенденции к его снижению [1].

Одной из основных причин бесплодия у женщин репродуктивного возраста является генитальный эндометриоз. Распространенность эндометриоза при бесплодии варьирует от 25 до 50%, а частота его встречаемости у женщин, не страдающих нарушением фертильности, составляет 5% [2].

Эндометриоз – это хроническое заболевание, сложный патогенез которого остается до конца не раскрытым, хотя достоверно установлено, что в основе заболевания лежит гормональная и иммунная дисрегуляция. В последние годы развитие молекулярной биологии расширило понимание эндометриоза, который сейчас рассматривают как эстрогензависимое заболевание, связанное с процессами хронического воспаления.

Проблема лечения бесплодия при эндометриозе до сих пор является сложной, до конца не решенной с большим количеством дискуссионных вопросов. Трудности с лечением бесплодия у пациенток с эндометриозом зависят от многих факторов. Выбор того или иного метода лечения определяется формой заболевания и его тяжестью, возрастом, риском побочных эффектов, стоимостью и длительностью терапии. Однако ни у кого не вызывает сомнения, что применение методов ВРТ эффективно у больных с эндометриозом и является методом выбора, особенно при наличии трубного и мужского факторов бесплодия, а также при возрасте пациентки старше 35 лет.

До проведения экстракорпорального оплодотворения рекомендуется хирургическое иссечение овариальных эндометриом лапараскопическим доступом, а также лапараскопическая абляция эндометриоидных инфильтратов вместе с адгезиолизисом.

Лапараскопическое вмешательство, изолированно или в сочетании с медикаментозной терапией, остается наиболее применяемым методом лечения эндометриоза на всех стадиях [3-5]. Но, во-первых, во время хирургического вмешательства часто не удается визуализировать и удалить все очаги эндометриоза и, во-вторых, индукция суперовуляции в программе экстракорпорального оплодотворения может стимулировать рост эндометриоидных очагов и способствовать прогрессированию заболевания. В связи с этим применение агонистов и антагонистов РГ после лапароскопического вмешательства значительно сокращает риск рецидивов и повышает эффективность лечения. Именно поэтому индукция суперовуляции у больных с эндометриозом проводится по супердлинному протоколу с использованием а-ГнРГ в течение 3-6 месяцев. Эти препараты вызывают медикаментозную менопаузу путем отрицательной регуляции гипоталамо-гипофизарных ГнРГ-рецепторов, вызывая тем самым снижение секреции гонадотропинов, подавление овуляции и уменьшение секреции эстрогенов. Несмотря на несомненный положительный эффект от применения а-ГнРГ имеют место и некоторые нежелательные явления, обусловленные такой терапией. В частности, пациенты нередко отмечают плохое самочувствие, связанное с приливами, бессонницей, эмоциональной лабильностью, депрессией, исчезновением либидо, вульвовагинальной сухостью и др. Кроме этого, индукция овуляции на фоне длительной супрессии гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы требует, нередко, использования значительно больших доз гонадотропинов.

В настоящее время предложен новый препарат для лечения эндометриоза – диеногест, который является производным прогестерона. Он связывается с рецепторами прогестерона

и обладает сильным прогестагеновым эффектом. Диеногест воздействует на очаги эндометриоза, уменьшая эндогенную продукцию эстрадиола и таким образом угнетая трофическое влияние эстрадиола на эндометрий. При длительном применении диеногест создает гипоэстрогенное и гипергестагенное эндокринное состояние и способствует в начале децидуализации эндометрия, а затем атрофии эндометриоидных очагов. Учитывая значимость процессов неоангиогенеза и иммунных нарушений как ключевых звеньев формирования и развития эндометриоза такие дополнительные свойства диеногеста как иммунологические и антиангиогенные эффекты способствуют его ингибиторному воздействию на пролиферацию клеток.

До сих пор диеногест не применялся у пациенток с бесплодием после оперативного лечения эндометриоза перед проведением экстракорпорального оплодотворения.

**Целью** настоящего исследования стало: проанализировать эффективность традиционного супердлинного протокола ЭКО и ПЭ у больных с генитальным эндометриозом и использования диеногеста в качестве подготовки к ЭКО по длинному протоколу у этой категории больных.

### Материалы и методы исследования

В работу включены результаты лечения 30 больных с генитальным эндометриозом, которым проводилось экстракорпоральное оплодотворение. Всем больным после установления диагноза генитального эндометриоза была произведена лапароскопическая операция. Вид вмешательства зависел от локализации и степени выраженности эндометриоза. У всех больных генитальный эндометриоз верифицирован гистологически. Все пациентки были в возрасте от 26 до 38 лет. Средний возраст составил 34 года. Среди обследованных больных преобладало первичное бесплодие, которое имело место у 16 (53,3%) больных, вторичное наблюдалось у 9 (30,0%) больных. Длительность первичного бесплодия у пациенток с эндометриозом составила от 2 до 15 лет, (в среднем 9), в вторичного от 2 до 12 лет (в среднем 7).

По поводу первичного и вторичного бесплодия 20 (70,0%) больных с генитальным эндометриозом ранее получали противовоспалительную терапию и физиотерапевтическое лечение. 23 (76,7%) больных – гормональную терапию с применением КОК. Возраст менархе колебался от 11 до 14 лет (в среднем  $12,0 \pm 0,5$ ). У 18 больных наблюдались различные нарушения менструального цикла в виде мено- и метроррагии (11 – 36,7%), альгодисменореи (7 – 23,3%).

При проведении лапароскопии было обнаружено, что наиболее частой локализацией эндометриоза были яичники (22 – 73,3%) и крестцово-маточные связки (24 – 80,0%). При проведении хромогидротубации у 6 (20,0%) пациенток трубы были проходимыми с обеих сторон, у 3 (10,0%) с одной стороны, у 16 (53,3%) – непроходимы.

Спаечный процесс в малом тазу установлен в 83% наблюдений.

У 19 (63,3%) больных эндометриоидные кисты сочетались с ретроцervикальным эндометриозом, в 10 (33,3%) случаях произведена органосохраняющая эндоскопическая операция: вылушивание эндометриоидных кист яичников с коагуляцией ложа.

Коагуляция эндометриоидных очагов произведена в 30 (100%) случаев. Гистероскопия выполнена всем больным, что позволило установить, что в большинстве случаев имели место различные гиперпластические процессы эндометрия (полипы, железистая гиперплазия эндометрия).

Всем больным после оперативной лапароскопии и гистероскопии планировалось проведение экстракорпорального оплодотворения с переносом эмбрионов. В зависимости от предполагаемого протокола индукции суперовуляции пациентки были разделены на 2 группы. 1 группу составили 15 пациенток, которым после эндоскопической операции был назначен диеногест в непрерывном режиме в дозе 2 мг в сутки на протяжении 4-6 месяцев, после чего произведена индукция суперовуляции в программе ЭКО с ПЭ по длинному протоколу с использованием дифереллина 3,75 для десенситизации гипофиза и препарата рекомбинантного ФСГ – гонала-Ф.

Вторую группу составили 15 пациенток после оперативной лапароскопии по поводу генитального эндометриоза, которым экстракорпоральное оплодотворение проводилось по

супердлинному протоколу с применением дифереллина 3,75 в течение 3-6 месяцев (в среднем 4 мес.) с последующим назначением рекомбинантного ФСГ-гонала-ф.

### Результаты исследования и их обсуждение

При оценке подготовительного этапа перед проведением ЭКО у пациенток группы А при приеме диеногеста отсутствовали жалобы на болевой синдром, резкую смену настроения, нарушения сна, «приливы», повышенную потливость, несмотря на отсутствие менструации.

Пациентки группы Б отмечали отсутствие болевого синдрома, но предъявляли жалобы на ухудшение общего состояния, связанными с побочными эффектами действия агониста релизинг-гормона.

При ультразвуковом исследовании перед началом проведения стимуляции суперовуляции отмечено, что состояние, количество и размер очагов эндометриоза значительно уменьшились у пациенток обеих групп.

При проведении контролируемой индукции овуляции использовали гонал-Ф через 16-21 день после введения агониста в группе А в дозе 26-30 амп. (1950-2250 МЕ), в а группе Б – в дозе от 32-40 амп. (2400-3000 МЕ).

При ультразвуковом мониторинге обращало на себя внимание, что среднее количество фолликулов у женщин группы А перед пункцией составило  $8 \pm 2$ , а количество фолликулов у пациенток группы Б –  $6 \pm 2$ .

Пункцию фолликулов проводили на 16-19 день стимуляции.

Результат пункции фолликулов у пациенток: в группе А – ооциты хорошего качества составили  $4 \pm 1$ ; в группе Б ответ яичников был таким же – ооциты хорошего качества  $4 \pm 1$ .

Ко дню переноса выведены из цикла 2 пациентки из группы А и 3 пациентки из группы Б, т.к. деление клеток не произошло, что связано с плохим количеством полученных ооцитов.

В группе А перенос эмбрионов (в среднем 2) произведен 13 пациенткам, группе Б провели эмбриотрансфер 12. Через 14-15 дней после переноса по результатам анализа крови на ХГ констатирована биохимическая беременность у пациенток группы А в 3 случаях (23,0% на перенос), а у пациенток группы Б – в 3 (25% на перенос).

### Выводы

Проведенные исследования позволяют сделать следующие выводы.

Использование диеногеста в качестве консервативного лечения после проведенной оперативной лапароскопии для лечения эндометриоза на подготовительном этапе проведения ЭКО оказывает выраженный лечебный эффект, не ухудшая качество жизни пациенток.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Кулаков В.И. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии. – М., 2005.
2. Богуславская Д.В. Эндометриоз и бесплодие / Д.В. Богуславская, Д.И. Лебович // Проблемы репродукции. – 2011. – Т. 17, № 2. – С. 69-74.
3. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology / Benschop L., Farguhar C., van der Poel N., Heineman M.J. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010;11:CD008571.
4. IVF-ICSI outcome in women operated on for bilateral endometriomas / Somigliana E., Arnoldi U., Benaglia L. [et al.] // Hum. Reprod. – 2008. – Vol. 23, № 7. – P. 1526-1530.
5. Use of estrogen antagonists and aromatase inhibitors in endometriosis / Vigano P., Mangioni S., Odorizzi M.P. [et al.] // Curr. Opin. Invest. Drugs. – 2003. - № 4. – P. 1209-1212.