

УДК 618.14-006.5:612.018.2]-07-08(045)

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКИХ, ГОРМОНАЛЬНЫХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ

Столярова У.В., Хворостухина Н.Ф., Тарламазян А.В.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздрава РФ, Саратов, e-mail: stolyarova.ulyana@yandex.ru

В статье рассмотрены особенности клинического течения различных форм наружного генитального эндометриоза в репродуктивном возрасте в зависимости от возраста больных и степени тяжести заболевания, менструальной функции, болевого синдрома, результатов гистологических исследований. Обследовано 160 женщин репродуктивного возраста с различной степенью распространенности наружного генитального эндометриоза. Выявлены особенности гонадотропной функции гипофиза и гормональной функции яичников у женщин с эндометриозом. При гистологическом исследовании эндометрия было выявлено, что для 65% больных с НГЭ характерными оказались изменения в эндометрии, соответствующие недостаточности второй фазы менструального цикла. У 25% пациенток эндометриоз протекал на фоне гиперпластических процессов в эндометрии. В зависимости от вышеуказанных данных проведен анализ проводимой больным послеоперационной гормональной терапии генитального эндометриоза у женщин в репродуктивном возрасте и проведено сравнение эффективности различных методов послеоперационного гормонального лечения данной патологии.

Ключевые слова: эндометриоз, гормональная терапия, репродуктивный возраст

PRINCIPLES ENDOMETRIOSIS TREATMENT DEPENDING ON THE CLINICAL, HORMONAL AND MORFOLOGICAL TESTS

Stolyarova U.V., Khvorostukhina N.F., Tarlamazyan A.V.

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: stolyarova.ulyana@yandex.ru

The article describes the clinical features of the various forms of external genital endometriosis during their reproductive years, depending on the age of patients and the severity of the disease, menstrual function, pain, results of histological studies. Surveyed 160 women of reproductive age with varying degrees of prevalence of external genital endometriosis. The features of pituitary gonadotrophic function and hormonal function of the ovaries in women with endometriosis. Histological examination of the endometrium was found that 65% of patients with EGE were characteristic changes in the endometrium, the corresponding failure of the second phase of the menstrual cycle. In 25% of patients endometriosis occurring against the backdrop of hyperplastic processes in the endometrium. Depending on the above data, the analysis carried out by the patient postoperative hormonal treatment of endometriosis in women of reproductive age and compared the effectiveness of different methods of postoperative hormonal treatment of this pathology.

Keywords: endometriosis, hormonal therapy, reproductive age

Эндометриоз является хроническим, гормонозависимым, прогрессирующим и рецидивирующим заболеванием, поражающим 12–60% женщин репродуктивного возраста, которое характеризуется эктопическим разрастанием эндометрия [1, 6, 8, 15].

В настоящее время существует множество нерешенных аспектов, касающихся этиологии, патогенеза, патофизиологии и, следовательно, тактики ведения больных генитальным эндометриозом. «Эндометриоз остается феноменом, который, как Мона Лиза, обладает способностью скрывать свое настоящее лицо, и нет ничего удивительно в том, что исследователи этого заболевания продолжают высказывать по поводу него различные точки зрения» [2, 3, 16].

Эндометриоз является одной из самых распространенных причин болевого синдрома, проявляется дисменореей, диспареунией и приводит к бесплодию [5, 9, 13, 14].

Известно, что развитие различных форм эндометриоза происходит на фоне наруше-

ний функционирования «гипоталамо-гипофизарно-яичниковой» системы. Кроме того, обнаружено, что чувствительность рецепторов стероидных гормонов в эктопических очагах снижена или изменена, что проявляется резистентностью некоторых очагов эндометриоза к действию гормональных препаратов [7, 10, 11].

Цели и задачи исследования

1. Охарактеризовать особенности клинического течения различных форм наружного генитального эндометриоза в репродуктивном возрасте (в зависимости от возраста больных и степени тяжести заболевания, менструальной функции, болевого синдрома, результатов гистологических исследований).

2. Изучить особенности гонадотропной функции гипофиза и гормональной функции яичников у женщин с эндометриозом.

3. Проанализировать проводимую больным послеоперационную гормональную терапию генитального эндометриоза у женщин в репродуктивном возрасте и сравнить

эффективность различных методов после операционного гормонального лечения НГЭ.

Материалы и методы исследования

В ходе настоящей работы в МУЗ «ПЦ» г. Энгельса было обследовано 160 женщин репродуктивного возраста с различной степенью распространенности наружного генитального эндометриоза (НГЭ). Диагноз у всех больных был подтвержден во время лапароскопии или чревосечения, а также результатами гистологического исследования. Степень распространенности процесса определяли в баллах по пересмотренной классификации Американского Общества Фертильности (R-AFS), оценивающей глубину инвазии, площадь эндометриозных очагов и выраженность спаечного процесса.

I степень эндометриоза – минимальная (1–5 баллов), II степень заболевания – легкая (6–15 баллов), III степень – средняя (16–40 баллов) и IV степень – тяжелая (более 40 баллов).

Для составления клинической характеристики изучали жалобы больных, акушерско-гинекологический и соматический анамнез. Всем пациенткам проводилось общеклиническое и гинекологическое обследование, выполнялось УЗИ органов малого таза, больные перед операцией осматривались терапевтом и анестезиологом, по показаниям – эндокринологом.

Гормональное обследование включало определение в сыворотке крови уровней фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, пролактина, эстрадиола на 5–7 дни менструального цикла.

Определение уровней ФСГ, ЛГ, пролактина, прогестерона производилось иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов («Алкор-Био», Россия). Определение уровня эстрадиола выполнялось иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов «Adaltis».

Результаты исследования и их обсуждение

Была выявлена следующая степень распространенности наружного генитального эндометриоза: I степень была обнаружена у 64 (40%) больных, II степень – у 40 (25%), III степень – у 24 (15%), IV – у 32 (20%) пациенток. Возраст обследованных больных находился в пределах от 19 до 45 лет (в среднем $31,4 \pm 2,3$ лет). Анализ возраста обследованных пациенток показал, что максимальное их количество приходилось на интервал 31–35 лет (59 больных – 37%) и 26–30 лет (51 больная – 32%). 34 пациентки (21%) находились в возрастном интервале 19–25 лет, 10 пациенток (6%) были в возрасте от 36 до 40 лет и 6 женщин (4%) – в возрасте от 41 до 45 лет. При распределении больных НГЭ по возрасту в зависимости от степени распространенности эндометриоза было отмечено, что более тяжелые формы заболевания чаще встречались у пациенток старших возрастных групп. Полученные результаты подтверждают данные литературы о том, что эндометриоз является прогрессирующим заболеванием.

Время наступления менархе у больных НГЭ находилось в пределах от 10 до 16 лет (в среднем $11,6 \pm 1,2$). Средняя продолжительность менструального цикла составила $26,8 \pm 1,4$ дней. Продолжительность менструального кровотечения в среднем была $5,4 \pm 2,3$ дней. У 101 больной НГЭ (63%) отмечена дисменорея. Регулярный менструальный цикл преобладал у большинства больных 123 (77%), нарушения менструального цикла были выявлены у 37 пациенток (23%). Пройоменорея отмечена у 6 (4%) женщин, нарушения менструального цикла по типу опсоменореи – у 8 (5%), межменструальные кровянистые выделения у 23 больных (14,4%). Гипоменорея отмечена у 4 (2,5%) пациенток, умеренные менструации наблюдались у 100 (62,5%) больных, гиперменорея выявлена у 56 (35%) женщин. Мажущие кровянистые выделения до и/или после менструации наблюдались у 104 больных с НГЭ (65%). Не было выявлено достоверной разницы между временем наступления менархе, средней продолжительностью менструального цикла и длительностью менструального кровотечения у больных с различной степенью распространенности эндометриоза. Возрастание болезненности и обильности менструаций отмечено по мере прогрессирования заболевания, оно достигло наиболее высоких значений при III степени распространенности эндометриоза.

Болевой синдром различной степени выраженности отмечался у 69 (43%) больных. Из 64 пациенток с I-й степенью НГЭ болевой синдром присутствовал у 23 (36%), из 40 больных со 2-й степенью эндометриоза жалобы на боли предъявляли 16 женщин (40%), в группе пациенток с 3-й степенью распространенности процесса, которая состояла из 24 человек, болевой синдром был выявлен у 12 больных (50%), из 32 пациентки с 4-й степенью НГЭ тазовые боли отмечали 24 женщины (75%). Приведенные данные показывают, что с увеличением тяжести заболевания возрастает число больных, предъявляющих жалобы на тазовые боли. Боли во время половых контактов (диспареуния) отмечены у 115 (72%) больных. Не было найдено закономерности между увеличением тяжести эндометриоза и интенсивностью болевого синдрома. Из 69 пациенток с тазовыми болями большинство 55 женщин (80%) отмечали тупые боли тянущего или ноющего характера и только 14 (20%) больных предъявляли жалобы на сильные схваткообразные боли, причем в эту группу входили также пациентки с I и II стадиями заболевания. Четкую связь между болевым синдромом и менструальным циклом отметили 26 пациенток (38%).

Согласно результатам гормонального обследования больных НГЭ репродуктивного периода у 51% отмечалась нормогонадотропная недостаточность яичников, у 49% женщин – полноценный овуляторный менструальный цикл. Нормогонадотропная овариальная недостаточность у 78% больных проявлялась недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла, у 22% женщин – ановуляцией. У пациенток с НГЭ ФСГ составило $4,54 \pm 0,6$ МЕ/мл, ЛГ – $5,81 \pm 0,4$ МЕ/мл, эстрадиол – $510,2 \pm 0,4$ пмоль/л, пролактин – $584,3 \pm 22,1$ мМЕ/л, прогестерон – $3,7 \pm 0,6$ нмоль/л.

Был проведен анализ гистологического исследования 120 образцов эндометрия, полученных у больных НГЭ во время оперативных вмешательств. У 65 из обследованных 120 (54%) больных наблюдалась гистологическая картина отставания секреторных превращений эндометрия от дня менструального цикла. У 19 (16%) пациенток состояние эндометрия соответствовало дню менструального цикла. У 30 (25%) женщин эндометриоз протекал на фоне гиперпластических процессов в эндометрии: у 42 больных (35%) обнаружена картина железистой гиперплазии, у 36 (30%) – железисто-кистозная гиперплазия, у 30 (25%) пациенток выявлены полипы эндометрия. У 6 (5%) больных на основании результатов гистологического исследования был обнаружен хронический эндометрит. При гистологическом исследовании эндометрия было выявлено, что для 65% больных с НГЭ характерными оказались изменения в эндометрии, соответствующие недостаточности второй фазы менструального цикла. У 25% пациенток эндометриоз протекал на фоне гиперпластических процессов в эндометрии.

Оценка проводимой послеоперационной терапии и ее эффективности

Выбор гормонального препарата, дозы и длительности лечения определялся многими факторами – возрастом больной, локализацией и распространенностью эндометриоза, клиническими проявлениями заболевания, переносимостью и наличием побочных эффектов препаратов. Лечебная тактика, кроме того, зависела от репродуктивных планов, особенностей хирургического лечения, состояния внутренних органов, свертывающей системы крови, центральной нервной системы. Важным аспектом выбора метода гормональной терапии является ее эффективность.

Послеоперационное гормональное лечение проводилось гестагенами, агонистами Гн-РГ, препаратами КОК:

1 группа пациенток: 40% (64 женщины) – принимали агонисты Гн-РГ (бусерелин, Люкрин-Депо 3,75 мг 1 раз в 28 дней № 6). Побочные эффекты на фоне применения агнРГ больных НГЭ беспокоили «приливы» – 70% (45 женщин), потливость отмечена у 44% (28 женщин), сухость во влагалище у 24% (15 женщин).

2 группа: 35% (56 женщин) – принимали комбинированный оральный контрацептив «Жанин» по трехцикловой схеме. Побочные эффекты на фоне применения КОК: головные боли – у 16% (9 женщин), альгоменорея – у 9% (5 женщин), тошнота у 25% (14 женщин)

3 группа 25% (40 женщин) – получали гестагены (дюфастон, утрожестан с 15 по 25 день цикла в стандартных дозах). Побочные эффекты повышение массы тела наблюдалось у 40% (16 женщин), эффекты «андрогенного характера» 25% (10 женщин).

Через 6 месяцев после проводимого лечения в исследуемых группах проводилось контрольное обследование, включающее УЗИ в 100% случаев. В первой группе по результатам УЗИ улучшение наблюдалось в 70% (45 женщин), во второй группе в 60% (34 пациенток), в третьей группе – в 68% (27 пациенток).

Выводы

1. При распределении больных НГЭ по возрасту в зависимости от степени распространенности эндометриоза было отмечено, что более тяжелые формы заболевания чаще встречались у пациенток старших возрастных групп.

2. При изучении менструальной функции не было выявлено достоверной разницы между временем наступления менархе, средней продолжительностью менструального цикла и длительностью менструального кровотечения у больных с различной степенью распространенности эндометриоза. При этом было отмечено увеличение интенсивности менструальных выделений у больных НГЭ, причем эти различия у пациенток с II, III и IV степенями эндометриоза носили достоверный характер. Также наблюдалось возрастание болезненности и обильности менструаций по мере прогрессирования заболевания, достигающее наиболее высоких значений при III степени распространенности эндометриоза.

3. При оценке болевого синдрома у пациенток было выявлено, что с увеличением тяжести заболевания возрастает число больных, предъявляющих жалобы на тазовые боли. Боли во время половых контактов (диспареуния) отмечены у 115 (72%) больных. Не было найдено закономерности между увеличением тяжести эндометриоза и интенсивностью болевого

синдрома, не была выявлена взаимосвязь болевого синдрома с менструальным циклом.

4. По результатам гормонального обследования больных НГЭ репродуктивного периода у 51% отмечалась нормогонадотропная недостаточность яичников, у 49% женщин – полноценный овуляторный менструальный цикл. Нормогонадотропная овариальная недостаточность у 78% больных проявлялась недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла, у 22% женщин — ановуляцией.

5. Результаты гистологического исследования эндометрия также подтверждали, что для 65% больных с НГЭ характерными оказались изменения в эндометрии, соответствующие недостаточности второй фазы менструального цикла. У 25% пациенток эндометриоз протекал на фоне гиперпластических процессов в эндометрии.

6. Выбор препарата для послеоперационной гормональной терапии требует индивидуального подхода. Препаратами выбора для женщин репродуктивного возраста являются агНРг, обладающие наибольшей клинической эффективностью, однако применение этой группы препаратов вызывает большое количество побочных эффектов. В то же время КОК с диеногестом в качестве гестагенного компонента по эффективности сравнимы с агНРг и имеют минимальные побочные эффекты от их применения. Прогестагены для лечения эндометриоза могут быть препаратами выбора для больных, заинтересованных в наступлении беременности и имеющих гормональную недостаточность яичников, проявляющуюся неполноценностью лютеиновой фазы (сниженный уровень секреции прогестерона во вторую фазу цикла, признаки НЛФ по тестам функциональной диагностики и данным гистологического исследования).

Список литературы

1. Столярова У.В., Хворостухина Н.Ф., Характеристика прогестинов и агонистов гонадотропин-релизинг гормонов при наружном генитальном эндометриозе, *Materialy IX mezinarodni vedecko-prakticka conference «Veda a vznik – 2012/2013»*, 27.12.2012 – 05.01.2013. – Dil 29 Lekarstvi. – Praga, 2013.
2. Allen C., Hopewell S., Prentice A., Gregory D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2009. – № 2. – P. CD004753.
3. Ballard K., Lowton K., Wright J. What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis // *Fertil Steril.* – 2006. – № 86. – P. 1296–1301.
4. Bischoff F.Z., Simpson J.L. Heritability and molecular genetic studies of endometriosis // *Hum Reprod Update.* – 2000. – № 6. – P. 37–44.
5. Eskenazi B., Warner E.L. Epidemiology of endometriosis // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 1997. – № 21. – P. 235–258.
6. Farquhar C. Endometriosis // *BMJ.* – 2007. – № 334. – P. 249–253.
7. Hummelshøj L., Prentice A., Groothuis P. Update on endometriosis // *Women's Health.* – 2006. – № 2. – P. 53–56.
8. Kennedy S., Bennett S., Weeks D. Genetics and infertility II: Affected sib-pair analysis in endometriosis // *Hum Reprod Update.* – 2001. – № 4. – P. 411–418.

9. Kennedy S., Bergqvist A., Chapron C., et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis // *Hum Reprod.* – 2005. – № 20. – P. 2698–2704.

10. Mounsey A.L., Wilgus A., Slawson D.C. Diagnosis and management of endometriosis // *Am Fam Phys.* – 2006. – № 74. – P. 594–600.

11. Nnoaham et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries // *Fertil Steril.* – 2011. – № 96. – P. 366–73.

12. Nouri K., Ott J., Krupitz B., Huber J.C., Wenzl R. Family incidence of endometriosis in first-, second-, and third-degree relatives: case-control study // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2010. – № 8. – P. 85–91.

13. Sinaii N., Plumb K., Cotton L. et al. Differences in characteristics of 1,000 women with endometriosis based on extent of disease // *Fertil Steril.* – 2008. – № 89. – P. 538–545.

14. Taylor M.M. Endometriosis – a missed malady // *AORN J.* – 2003. – № 77. – P. 298–303.

15. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis // *Fertil Steril.* – 2008. – № 90. – P. S260–S269.

16. Winkel C. Evaluation and Management of Women With Endometriosis // *Obstet Gynecol.* – 2003. – № 102. – P. 397–408.

References

1. Stoljarova U.V., Hovorostuhina N.F., Charakteristika progestinov i agonistov gonadotropin-relezing hormonov pri naruzhnom genital'nom jendometrioze, *Materialy IX mezinarodni vedecko-prakticka conference «Veda a vznik – 2012/2013»*, 27.12.2012 – 05.01.2013. Dil 29 Lekarstvi. Praga, 2013
2. Allen C., Hopewell S., Prentice A., Gregory D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2): CD004753.
3. Ballard K., Lowton K., Wright J. What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2006; 86:1296-1301.
4. Bischoff F.Z., Simpson J.L. Heritability and molecular genetic studies of endometriosis. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 37–44.
5. Eskenazi B., Warner E.L. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 21: 235–258.
6. Farquhar C. Endometriosis. *BMJ* 2007; 334: 249–253.
7. Hummelshøj L., Prentice A., Groothuis P. Update on endometriosis. *Women's Health* 2006; 2: 53–56.
8. Kennedy S., Bennett S., Weeks D. Genetics and infertility II: Affected sib-pair analysis in endometriosis. *Hum Reprod Update* 2001; 4: 411–418.
9. Kennedy S., Bergqvist A., Chapron C., et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20: 2698–2704.
10. Mounsey A.L., Wilgus A., Slawson D.C. Diagnosis and management of endometriosis. *Am Fam Phys* 2006; 74: 594–600.
11. Nnoaham et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril* 2011; 96: 366–73.
12. Nouri K., Ott J., Krupitz B., Huber J.C., Wenzl R. Family incidence of endometriosis in first-, second-, and third-degree relatives: case-control study. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 8: 85–91.
13. Sinaii N., Plumb K., Cotton L. et al. Differences in characteristics of 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. *Fertil Steril* 2008; 89: 538–545.
14. Taylor M.M. Endometriosis – a missed malady. *AORN J* 2003; 77: 298–303.
15. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 2008; 90: S260–S269.
16. Winkel C. Evaluation and Management of Women With Endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2003; 102: 397–408.

Рецензенты:

Василенко Л.В., д.м.н., профессор кафедр акушерства и гинекологии ФПК и ППС, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения РФ, г. Саратов;

Глухова Т.Н., д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения РФ, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 04.06.2014.