

## А.Р. ИБРАГИМОВА

Самарский государственный медицинский университет  
Кафедра акушерства и гинекологии №2

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ТЕРАПИИ БЕСПЛОДИЯ,  
АССОЦИИРОВАННОГО С ЭНДОМЕТРИОЗОМ ГЕНИТАЛИЙ

Научный руководитель – д.м.н., доцент Р.Б. Балтер

**Аннотация:** в работе рассматриваются результаты исследования факторов роста, альфа 2 микроглобулина фертильности и гормональный профиль у женщин, страдающих эндометриозом. На основании полученных результатов обосновываются подходы к лечению бесплодия, ассоциированного с эндометриозом.

**Ключевые слова:** эндометриоз, эпидермальный фактор роста, сосудисто-эндотелиальный фактор роста, трансформирующий фактор роста, альфа 2 микроглобулин фертильности, бесплодие, эстрадиол, прогестерон.

**Summary:** This report examines the results of the study of growth factors, alpha 2-microglobulin of fertility and hormone profile of women suffering from endometrioid disease. On the basis of the received results, approaches to treatment of infertility associated with endometriosis are substantiated.

**Keywords:** endometrioid disease, epidermal growth factor, vascular endothelial growth factor, transforming growth factor, alpha 2 microglobulin of fertility, infertility, estradiol, progesterone.

Эндометриоз – это заболевание, которое с каждым годом приобретает всё большую актуальность, поскольку частота её у женщин, обследуемых по поводу бесплодия, по данным литературы достигает 23–27%<sup>1, 2</sup>. Патогенез бесплодия, ассоциированного с эндометриозом, особенно с его малыми формами, многие клиницисты рассматривают с точки зрения иммунологических нарушений, в частности с изменениями продукции цитокинов и отдельных факторов роста<sup>3, 4, 5</sup>. Вместе с тем многие вопросы, касающиеся участия факторов роста в формировании и распространении эндометриозных гетеротопий, и, как следствие, терапии забо-

левания, остаются недостаточно изученными<sup>6, 7, 8</sup>.

Таким образом, целью нашего исследования – обоснование тактики лечения бесплодия, ассоциированного с эндометриозом, с учетом изменения содержания факторов роста и АМГФ у женщин.

Для достижения поставленной цели нами было проведено обследование 270 женщин репродуктивного возраста, из которых 128 женщин страдали эндометриозом, ассоциированным с бесплодием – они составили основную группу и 142 практически здоровых женщин, с сохранённым овуляторным менструальным циклом – которые вошли в группу контроля. Диагноз эндометриоза выставлялся на основании: наличия эндометриозных гетеротопий различной локализации, сочетающегося с болевым синдромом различной степени выраженности, нарушениями менструальной и репродуктивной функции.

<sup>1</sup> Баскаков, В.П. Эндометриоз // В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.Ф. Кира / СПб: ООО «Издательство Н-Л», 2002. 452 с.

<sup>2</sup> Богуславская, Д.В. Эндометриоз и бесплодие (обзор литературы) // Д.В. Богуславская, I.V. Lebovic / Проблемы репродукции, 2011 – №2. – С. 69–73.

<sup>3</sup> Анциферова, Ю.С. Роль иммунных факторов в формировании эндометриозных гетеротопий различной локализации у женщин с генитальным эндометриозом // Ю.С. Анциферова, Н.Ю. Сотникова, Д.В. Посисеева, А.Л. Шор // Акушерство и гинекология. 2003. – №2. – С. 41–44.

<sup>4</sup> Сельков, С.А. Уровень цитокинов в перитонеальной жидкости женщин с наружным генитальным эндометриозом // С.А. Сельков, Р.В. Павлов / Журнал акушерства и женских болезней, 2008 – №4. – С. 55–59.

<sup>5</sup> Olovsson M. Immunological aspects of endometriosis: an update // M. Olovsson / Am. J. Reprod. Immunol. 2011. – Vol.66, №1. – P. 101–104.

<sup>6</sup> Беспалова, Ж.В. Оптимизация ранней диагностики наружного генитального эндометриоза у женщин с бесплодием: автореф. дис. . канд.мед.наук // Ж.В. Беспалова – М., 2004.

<sup>7</sup> Сельков, С.А. Особенности планирования и ведения беременности у женщин с генитальным эндометриозом // С.А. Сельков, М.И. Ярмолинская / Журнал акушерства и женских болезней, 2011. – №3. – С. 10–13.

<sup>8</sup> Osuga, Y. Role of laparoscopy in the treatment of endometriosis-associated infertility // Y. Osuga, K. Koga, O. Tsutsumi et al / Gynecol Obstet Inv 2002;53:Suppl 1:33–39.

Критериями включения в основную группу являлось сочетание эндометриозидных гетеротопий с клиническими проявлениями заболеваниями. Критерием исключения из основной группы являлось наличие эндометриозидных гетеротопий, не имеющих клинических проявлений.

Женщины, вошедшие в группы, были сопоставимы по социальному статусу, характеру профессиональной деятельности, экологии места проживания, уровню образования, перенесенной соматической и гинекологической заболеваемости.

Методика обследования женщин включала в себя: сбор анамнеза, осмотр и дополнительные диагностические мероприятия, подтверждающие выставленный диагноз. Для оценки гормонального профиля и иммунологических особенностей, нами проводились тесты функциональной диагностики; исследование факторов роста (ЭФР, СЭФР, ТФР- $\beta$ ) и АМГФ в сыворотке крови иммуноферментным методом на автоматическом биохимическом и иммуноферментном анализаторе CHEM WELL, Chemistry + ELISA/CHEMWELL (Combi). Определение гормонального профиля (содержание эстрадиола и прогестерона в динамике менструального цикла).

Статистическая обработка материала произведена на персональном компьютере IBM PC/AT – Pentium IV в среде Windows XP с использованием статистического программного пакета Statistica версии 6.0.

Проведенная в течение 3-х менструальных циклов сравнительная оценка показателей базальной температуры указывала на то, что менструальные циклы у подавляющего большинства женщин групп были овуляторными: 117 (91,4 $\pm$ 2,5%) в основной и у 137(96,5 $\pm$ 1,6%) в контрольной группе. Следует отметить, что у 16 (11,3 $\pm$ 2,7%) пациенток контрольной группы в одном из трёх менструальных циклов была отмечена недостаточность второй фазы цикла, а у 3 (2,1 $\pm$ 1,2%) – базальная температура была монофазной, что указывало на ановуляторные менструации. В основной группе таких женщин было 12 (9,3 $\pm$ 2,6%) и 5(3,9 $\pm$ 1,7%) соответственно ( $p > 0,05$ ).

Следует отметить, что ановуляторные циклы у женщин обеих групп, несмотря на их присутствие, подтвержденное другими методами диагностики – не имели достоверного влияния на показатели базальной температуры, хотя в группах имелись достоверные различия по индексу КПИ, который указывал достоверно более низкую эстрогенную насыщенность организма женщин с эндометриозидной болезнью.

Определение содержания эстрадиола-17 $\beta$  – как наиболее активной гормональной фракции в репродуктивном периоде и прогестерона в сочетании с показателями тестов функциональной диагностики свидетельствовали о том, что достоверных различий в

средних показателя женщин сравниваемых групп выявлено не было.

Так, в основной группе средние показатели эстрадиола-17 $\beta$  колебались в пределах 20 до 295 пг/мл, при этом средние показатели в первой фазе менструального цикла составляли 39,3 $\pm$ 4,5 пг/мл. На 12-14 дни цикла среднее содержание эстрадиола в группе достоверно увеличивалось и составляло 142,5 $\pm$ 3,1 пг/мл. Во второй половине менструального цикла средние цифры содержания эстрадиола составили 31,2 $\pm$ 5,3 пг/мл.

Те же тенденции в изменении содержания эстрадиола наблюдались нами и в контрольной группе. Так, касаясь индивидуальных колебаний показателей эстрадиола у женщин контрольной группы, следует отметить, что их значения варьировали от 18 до 310 пг/мл. При этом, среднее содержание гормона в первой фазе цикла составило 34,2 $\pm$ 5,3 пг/мл, в середине менструального цикла 158,2 $\pm$ 5,4 пг/мл а во второй фазе – 41,4 $\pm$ 5,8 пг/мл, что существенно не различалось с данными, полученными от пациенток, страдающих эндометриозидной болезнью.

Показатели содержания прогестерона в динамике менструального цикла так же не имели достоверных различий: в основной группе индивидуальные показатели содержания прогестерона в первой половине менструального цикла не выходили за пределы базального уровня и составили 1,8 $\pm$ 0,4 нмоль/л, далее к 12-14 дню – значение немного повысилось и составило 6,2 $\pm$ 1,1 нмоль/л, на 21-23 дни менструального цикла уровень прогестерона в крови составил 49,5 $\pm$ 3,5 нмоль/л. Аналогичные тенденции уровней содержания прогестерона в динамике менструального цикла были получены у женщин контрольной группы: 2,2 $\pm$ 0,6, 7,3 $\pm$ 0,8 и 52,4 $\pm$ 3,7 нмоль/л, соответственно.

Таким образом, проведенное нами исследование гормонального фона женщин с эндометриозидной болезнью указывало на то, что у большинства обследованных была сохранена овуляция, при этом лютеиновая фаза менструального цикла была полноценной.

Далее нами были проведено определение содержания эпидермального (ЭФР), сосудисто-эндотелиального (СЭФР) и b-трансформирующего (ТФР- $\beta$ ) факторов роста, как наиболее значимых в процессах неогенеза и васкуляризации.

Полученные нами данные свидетельствовали о том, что тенденции изменений ЭФР на протяжении менструального цикла в обеих группах были одинаковыми и показатели увеличивались ко второй фазе цикла, что в общем закономерно, исходя из современных представлений о течении нормального менструального цикла.

Вместе с тем, если в контроле – показатели ЭФР составили 218,6 $\pm$ 5,1, 235,4 $\pm$ 5,2 и 254,6 $\pm$ 5,7 пкг/мл, то у женщин с эндометриозидной болезнью увеличение ЭФР ко второй

фазе цикла было достоверно выше и составило:  $224,7 \pm 3,2$ ,  $302,4 \pm 3,7$  и  $334,2 \pm 3,2$  пкг/мл ( $p < 0,001$ ).

Отметим также, что как в основной, так и в контрольной группе женщин в первую фазу цикла содержание ЭФР было достоверно ниже, чем во второй, причем более выражена эта разница была у женщин, страдающих эндометриозом.

В значениях СЭФР в обеих группах сохранялись те же тенденции, что и в показателях ЭФР – наименьшие значения в начале менструального цикла и постепенным повышением его ко второй фазе. В контроле эти показатели составили  $80,5 \pm 10,2$ ,  $83,0 \pm 9,2$  и  $85,4 \pm 9,4$  пг/мл, причем достоверной разницы между начальными и конечными показателями СЭФР в крови на протяжении цикла выявлено не было. Рассматривая содержание СЭФР у женщин с эндометриозом, отметим, что кроме того, что содержание указанного фактора роста было достоверно выше, чем в контрольной группе (особенно ко второй фазе) и повышалось на протяжении цикла, во вторую фазу показатель значения СЭФР был достоверно выше, чем в начале цикла:  $74,8 \pm 5,2$ ,  $102,5 \pm 5,6$  и  $114,6 \pm 5,3$  пг/мл соответственно ( $p < 0,001$ ).

Содержание ТФР- $\beta$  также имело определенные различия, как в обследуемых группах женщин, так и внутри групп на протяжении менструального цикла: у женщин контрольной группы имелась тенденция к снижению содержания ТФР- $\beta$  к концу менструального цикла, причем содержание фактора роста в середине и второй фазе менструального цикла не имели достоверных различий. Те же изменения были и у женщин с эндометриозом. Однако общее содержание фактора роста в основной группе было достоверно ниже, чем в контроле:  $8,4 \pm 0,2$ ,  $7,5 \pm 0,3$  и  $7,1 \pm 0,2$  нг/мл и  $12,3 \pm 0,4$ ,  $11,1 \pm 0,4$  и  $10,4 \pm 0,3$  нг/мл соответственно ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, исследования факторов роста в сыворотке крови женщин с эндометриозом, свидетельствовали о том, что их содержание достоверно отличается от аналогичных показателей контрольной группы здоровых женщин. Причем изменения эти обладают определенной закономерностью, обусловленной биологическим действием рассматриваемых факторов роста.

Исследования содержания АМГФ в сыворотке крови показали, что до середины цикла достоверных различий в группах не наблюдалось. В тоже время, на 21–24 дни цикла у женщин с эндометриозом уровень содержания АМГФ был достоверно ниже, чем в контрольной группе. Так, в основной группе содержание АМГФ по дням цикла составило  $28,6 \pm 4,5$ ,  $2,2 \pm 0,5$  и  $103,6 \pm 5,6$  нг/мл, в то время, как в контроле:  $30,6 \pm 3,9$ ,  $2,8 \pm 0,4$  и  $152,8 \pm 3,7$  нг/мл, соответственно ( $p < 0,001$ ).

Исследование содержания АМГФ в менструальной крови также выявило различия: в

основной группе среднее содержание АМГФ составило  $38578,4 \pm 1325,8$  нг/мл, в контрольной группе  $47420,6 \pm 1520,4$  нг/мл ( $p < 0,01$ ).

Лечение больных с эндометриозом предусматривало не только ликвидацию эндометриозидных гетеротопий, но и восстановление репродуктивной функции женщин.

Эффективность проведенного лечения оценивалась через 6 месяцев после его окончания по восстановлению полноценного менструального цикла, отсутствию признаков тазовых болей, диспареунии и очагов эндометриоза.

Конечной целью проведения терапии являлось наступление и вынашивание беременности без использования вспомогательных репродуктивных технологий.

Отметим, что комплексное лечение (хирургическое удаление гетеротопий, медикаментозное негормональное, медикаментозное гормональное лечение, реабилитация, период ожидания результатов) проводилось всем 128 женщинам основной группы.

В качестве I этапа нами использовалась лапароскопия (коагулирование и рассечение спаек проведение с применением аппаратов Радиокоагулятор ЭХВЧ-200-01 (мод. 0202-3), 300 Вт и LigaSure (США))

В процессе проведения операции женщинам с эндометриозом были выполнены диагностические и лечебные манипуляции: всем 128 женщинам в процессе проведения лапароскопии была осуществлена хромогидротубация и коагуляция очагов эндометриоза. Кроме того, 22,6% женщинам была проведена цистэктомия эндометриозидной кисты, 21,9% пациенткам понадобилась фимбриопластика, 40,6% был проведен фимбриолизис, 14,8% женщинам была удалена маточная труба, 61,7% пациенток было проведено рассечение спаек.

После выписки из стационара все женщины переводились на следующий этап терапии – консервативное лечение, который включал несколько компонентов: немедикаментозное лечение (строгое соблюдение гигиенического режима, предусматривающего дозированную физическую нагрузку, психологическая коррекция, физиолечение – в частности – лазеротерапия, электрофорез с калием и йодом) и медикаментозное негормональное лечение (витаминотерапия, нестероидные противовоспалительные препараты, ферменты, пролонгированные агонисты гонадолиберина). Далее нами использовалась гормональная терапия (короткими курсами в послеоперационном периоде – монофазные гормональные низкодозированные оральные контрацептивы, гестагены).

Выбор медикаментозной коррекции эндометриоза зависел от степени его распространения. В зависимости от этого – пациентки были разделены нами на 2 подгруппы: в первую вошли 54 (42,2%) женщины с I степенью распространения эндометриоза

(1-5 баллов по шкале American Fertility Society (1985)); во вторую – 74 (57,8%) пациентки со II-IV степенью распространения гетеротопий.

Поскольку все вошедшие в исследование женщины планировали беременность, в первой подгруппе в послеоперационном периоде нами использовались синтетические производные прогестерона во вторую фазу менструального цикла (дидрогестерон – 20 мг/сутки, утрожестан – 200 мг/сутки). Препараты назначались с 16-го по 25-й день менструального цикла для коррекции локальных изменений в эндометрии.

Во второй подгруппе в качестве патогенетической терапии эндометриоза и второго этапа в его лечении нами использовались пептидные аналоги гонадотропин-рилизинг гормонов (аГнРГ) – лейпрорелин, диферелин, бусерелин, гозерелин. Препараты применялись в течение 6 месяцев после проведения оперативного лечения.

После отмены аГнРГ в течение последующих 3-х месяцев во вторую фазу менструального цикла нами так же назначались производные прогестерона. В случае отсутствия беременности в течение последующих 3 месяцев после отмены терапии – женщинам рекомендовались вспомогательные репродуктивные технологии.

Следует отметить, что эффективность терапии в первой подгруппе составила 39 (72,2±6,1%), во второй – 32 (43,2±5,6%) ( $p < 0,001$ ). Такие различия в показателях мы связывали с различной стадией развития эндометриоза, а также с иммунологическими изменениями, сопровождающими развитие эндометриозной болезни.

Для определения значимости иммунологических изменений в реализации репродуктивной функции женщин с эндометриозной болезнью, нами было исследо-

вано содержание факторов роста (ЭФР, СЭФР, ТФР) и АМГФ в сыворотке крови в динамике менструального цикла через 2 месяца после окончания комплексной терапии.

После проведения терапии достоверные различия с контролем имели только женщины второй подгруппы в середине и во второй фазе менструального цикла (308,4±4,1 и 357,6±5,7 пкг/мл). У пациенток, составивших первую подгруппу аналогичные показатели практически сравнялись с аналогичными из группы контроля (241,5±4,3 и 262,7±5,3 пкг/мл).

Отметим, что тенденции в изменениях содержания факторов роста сохранялись. При этом наибольшие различия были получены по содержанию ТФР- $\beta$ , различия во второй подгруппе были достоверно большими как по сравнению с контролем, так и по сравнению с первой подгруппой. Исследования АМГФ показали, что его достоверные изменения, указывающие в том числе – на состояние эндометрия – получены только у пациенток второй подгруппы во вторую фазу менструального цикла, что подтверждается достаточно низким удельным весом наступления беременности в указанной подгруппе женщин.

Таким образом, полученные нами результаты позволили сделать следующие выводы:

1. Соотношение стероидных половых гормонов у женщин с эндометриозной болезнью не коррелирует с активностью и клиническими проявлениями патологического процесса.

2. Содержание факторов роста и АМГФ в сыворотке крови у женщин определяет активность пролиферации эндометриозных гетеротопий, а их соотношение является диагностическим маркером определения фертильности у таких пациенток после проведенной комплексной терапии.