

Клініко-функціональна оцінка ефективності використання алгоритму діагностично-лікувальних заходів щодо реабілітації генеративної функції в жінок з безплідністю

І.Є. Гуменецький, Я.М. Корінець

Інститут спадкової патології АМН України

Установлено, що в результаті застосування алгоритму діагностично-лікувальних заходів щодо реабілітації генеративної функції зареєстрована вагітність у 25 пацієнток з зовнішнім генітальним ендометріозом, що становить 41,67%, та в 11 пацієнток з трубно-перитонеальним фактором безплідності, що становить 36,67%. Запропонований алгоритм необхідно використовувати в практичній охороні здоров'я.

Ключові слова: безплідність, діагностика, лікування, реабілітація.

Безплідний шлюб як проблема є актуальним у зв'язку із значним зменшенням народжуваності [7]. Частота безплідного шлюбу, за даними різних авторів, коливається від 10–15 до 18–20% [6]. Негативні демографічні показники в Україні визначають гостроту проблеми безплідності і актуальність відновлення репродуктивного здоров'я як важливого медичного та державного завдання [8].

Ураховуючи, що в патогенезі безплідності в разі зовнішнього генітального ендометріозу (ЗГЕ) і трубно-перитонеального фактора (ТПФ) певна роль належить овуляторній та ендокринній дисфункції [3, 4], без корекції недостатності яєчників лікування безплідності шляхом лапароскопічної корекції анатомо-функціональних порушень у більшості випадків приречене на невдачу. Ефективними в лікуванні ЗГЕ є антигонадотропіни, зокрема Даназол [9]. Фармакодинамічний ефект Даназолу полягає в тому, що він спричинює штучну менопаузу. Антигонадотропна дія препарату реалізується блокуванням викидів фолікулостимулювального (ФСГ) та лютеїнізувального (ЛГ) гормонів з одночасним пригніченням компенсаторного збільшення гонадотропнів у відповідь на зниження естрогенної насиченості. Одним з найефективніших методів медикаментозного лікування генітального ендометріозу є застосування агоністів гонадотропін-релізінг-гормону (ГнРГ) [1, 5], дія яких реалізується досягненням аменореї за рахунок зниження секреції ФСГ. Низька естрогенна насиченість супроводжується пригніченням проліферативних процесів в ендометрії та ендометріюїдних гетеротопіях [11]. Використання агоністів ГнРГ у хворих з недостатністю лютеїнової фази і хронічною ановуляцією призводить до корекції гормональних порушень, нормалізації лютеїнової фази і відновлення репродуктивної функції. Застосування агоністів ГнРГ у підготовчому періоді перед виконанням допоміжних репродуктивних технологій (перенесення гамет у маткові труби, екстракорпоральне запліднення з перенесенням ембріона) у жінок з генітальним ендометріозом дає позитивні результати і значно збільшує частоту настання вагітності після перших спроб. Важливими методами в лікуванні безплідності за наявності ЗГЕ є контрольована стимуляція овуляції з наступною внутрішньоматковою інсемінацією капацированої сперми та

екстракорпоральне запліднення, які дозволяють реалізувати дітородну функцію в разі таких форм безплідності, які раніше вважалися безперспективними для лікування [2, 10].

Метою роботи була оцінка ефективності використання діагностично-лікувального алгоритму в безплідних жінок унаслідок ЗГЕ та ТПФ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для виконання роботи поставлені наступні завдання:

1. Розробка лікувально-діагностичного алгоритму для реабілітації репродуктивної функції безплідних жінок.
2. Застосування лікувально-діагностичного алгоритму для реабілітації репродуктивної функції безплідних жінок.
3. Оцінка ефективності застосування діагностично-лікувального алгоритму у безплідних жінок.

Одним з головних питань у лікуванні безплідності, що виникає на тлі ЗГЕ, є своєчасна діагностика ендометріюїдної хвороби. Виявлення захворювання на ранніх стадіях і відповідне лікування дозволяють провести успішну реабілітацію генеративної функції і не допустити прогресування хвороби. Ураховуючи представлені клінічні особливості, лапароскопічну картину, морфо-функціональний стан яєчників і особливості гормонального гомеостазу, нами запропоновано алгоритм поетапного обстеження і лікування жінок з безплідністю, зумовленою оваріальною дисфункцією на тлі ЗГЕ.

На першому етапі запропоновано УЗД в динаміці менструального циклу й визначення рівнів гонадотропних та статевих гормонів у сироватці крові. Скринінгове визначення рівня прогестерону в другу фазу менструального циклу дозволяло попередньо визначити наявність ановуляції і верифікувати її характер.

На другому етапі рекомендоване проведення діагностично-операційної лапароскопії з обов'язковим забором біоптатів яєчників з метою морфологічного їх дослідження. Лапароскопію застосовують для виявлення малих форм ендометріозу, установлення ступеня поширеності та тяжкості ендометріозу, проведення термокоагуляції та ексцизії вогнищ ендометріозу.

На третьому етапі запропоновано досягнення стану медикаментозної аменореї, яку можна спричинити за допомогою антигонадотропнів (Даназол) або агоністів ГнРГ. Досягнення стану гіпоестрогенії супроводжується пригніченням проліферативних процесів в ендометріюїдних гетеротопіях та їх регресом.

На четвертому етапі з урахуванням типу хронічної ановуляції, що підтверджено даними патоморфологічного дослідження біоптатів яєчників, запропоновано застосування активного ведення хворих з використанням контрольованої стимуляції овуляції і за показаннями – допоміжних репродуктивних технологій.

ЙОДОМАРИН – эффективное средство для профилактики йоддефицитных заболеваний

Інтенсивність, тривалість і обсяг реабілітаційних заходів у жінок з безплідністю внаслідок ЗГЕ визначаються морфофункціональним станом яєчників і балансом пептидних та стероїдних гормонів у сироватці крові. Отже, основними післяопераційними заходами щодо реабілітації репродуктивної функції має бути контрольована стимуляція овуляції і запліднення *in vitro*.

Для жінок з безплідністю внаслідок ТПФ на першому етапі нами також запропоновано УЗД в динаміці менструального циклу та визначення рівнів гонадотропних та статевих гормонів у сироватці крові.

На другому етапі – проведення діагностично-оперативної лапароскопії. Лапароскопічно роз'єднують спайки, відновлюють прохідність та мобільність маткових труб, видаляють сактосальпінкси.

На третьому етапі жінок, в яких видалено маткові труби (сактосальпінкси), готують до екстракорпорального запліднення. У випадку виявлення на попередніх двох етапах хронічної ановуляції як супутньої патології пропонуємо застосування активного ведення хворих з використанням контрольованої стимуляції овуляції і за показаннями – допоміжних репродуктивних технологій.

Під спостереженням були 90 жінок з групи ризику вродженої та спадкової патології. У 60 жінок (І група) виявлено ЗГЕ, у 30 (ІІ група) – безплідність зумовлена ТПФ. Критерієм безплідності, згідно з існуючими положеннями, вважали відсутність вагітності в разі регулярного статевого життя не менше 1 року без застосування запобіжних засобів від неї. Тривалість безплідності в обстежених жінок у шлюбі коливалась від 1 до 11 років.

Для оцінки стану внутрішніх статевих органів, діагностики овуляції, динаміки змін ендометрія проводили трансабдомінальну й трансвагінальну сонографію на ультразвуковому апараті «Siemens SL-450» конвексними датчиками з частотою 3,5 МГц і 7,5 МГц у динаміці 3–6 менструальних циклів.

Функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи вивчали шляхом визначення в сироватці крові рівнів гонадотропних (ФСГ, ЛГ, пролактину – ПЛ) і статевих стероїдних (естрадіолу, прогестерону та тестостерону) гормонів методом імуноферментного аналізу з використанням стандартних наборів «Cobas Coge» та «ДИАплюс» (Росія) у динаміці менструального циклу на 5–7-й та 22–24-й дні.

Лапароскопію проводили за загальноприйнятою методикою з використанням відеосистеми, що дозволяє проектувати збільшене зображення на екран кольорового монітора та реєструвати дослідження відеозаписом.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як зазначалося, під спостереженням були 90 жінок, із них у 60 встановлено ЗГЕ (І група) і у 30 – безплідність зумовлена ТПФ (ІІ група).

У І групі жінок (з безплідністю на тлі ЗГЕ) на першому етапі виконували трансабдомінальну і трансвагінальну сонографію в динаміці (преовуляторний період, овуляція та постовуляторний період) і визначали рівні гонадотропних та статевих гормонів у сироватці крові. У всіх пацієнток виявлено нормальні розміри матки. Субсерозна міома матки невеликих розмірів діагностовано у 2 (3,33%) пацієнток. Ехоструктура ендометрія була змінена в 11 обстежених (18,33%). Нормальна ультразвукова структура яєчників зафіксована у 52 (86,67%) жінок; у 8 (13,33%) виявлено полікістозні яєчники, що свідчить про хронічну ановуляцію.

На підставі аналізу показників гонадотропних і стероїдних гормонів у сироватці крові встановлено, що в переважній частині хворих була нормопрولاктинемічна дисфункція яєчників з гіперестрогенією. Рівень тестостерону в сироватці крові був у межах норми.

У ІІ групі жінок (з ТПФ безплідності) на першому етапі виконували трансабдомінальну і трансвагінальну сонографію в динаміці (преовуляторний період, овуляція та постовуляторний період) і визначали в сироватці крові рівні гонадотропних та статевих гормонів. У всіх пацієнток виявлено нормальні розміри матки. Субсерозну міому матки невеликих розмірів під час УЗД знайдено у 1 (3,33%) пацієнтки. Ехоструктура ендометрія була змінена у 3 (10%) жінок. На підставі аналізу показників гонадотропних і стероїдних гормонів у сироватці крові встановлено, що в переважній частині хворих нормальний гормональний гомеостаз з повноцінною лютеїною фазою.

Лапароскопія (ІІ етап) була ключовим методом клінічного дослідження, тому що дає можливість візуалізації наявних патологічних процесів. Лапароскопічне дослідження було основним методом верифікації ЗГЕ, локалізованого в малому тазі. За переважанням уражень виявлені 3 групи локалізації: ендометріоз очеревини, яєчників і труб. Ураження очеревини малого таза (серозна оболонка матки, задній та передній дугласові простори, матково-крижові зв'язки та широкі зв'язки) зареєстровані у 53 (88,33%) пацієнток; ендометріоз яєчників у вигляді поверхневих і глибоких вогнищ – у 6 (10%) і ендометріоз маткових труб – у 1 (1,67%) пацієнтки.

Наведені дані свідчать, що в основному ендометріозом уражались нерухомі структури – очеревина малого таза, яєчники (на відміну від рухомих маткових труб). Ступінь тяжкості ендометріозу оцінювали в балах на підставі переглянутої класифікації Американського товариства репродуктивної медицини. ЗГЕ від мінімального до помірного ступеня тяжкості (3–31 бал) виявлено в пацієнток майже в однаковій пропорції, а тяжкий ступінь (у середньому близько 40 балів) – майже в 6 разів рідше, що могло мати позитивне прогностичне значення для відновлення фертильності.

Верифікація типу хронічної ановуляції та оваріальної дисфункції вимагала ретельної оцінки стану яєчників. У І групі (жінки із ЗГЕ та безплідністю) звичайні розміри і нормальна будова яєчників з вираженими стигмами та жовтими тілами встановлено в 39 (65%) пацієнток. Ендометріоз яєчників виявлено в 6 (10%) пацієнток. У 13 (21,67%) візуалізувалися яєчники звичайних розмірів з гладкою білою поверхнею без стигм овуляції і з множними кістозно зміненими фолікулами діаметром від 3–5 до 8–12 мм під поверхнею яєчників, що трактовано нами як вторинна полікістозна трансформація яєчників унаслідок хронічної ановуляції. Серозні кісти яєчників виявлено у 2 (3,33%) жінок.

У групі (жінки з ТПФ безплідності) звичайні розміри і нормальна будова яєчників з вираженими стигмами та жовтими тілами виявлено у 26 (86,67%); у 3 (10%) жінок візуалізувалися яєчники з вторинним полікістозом унаслідок хронічної ановуляції; серозну кісту яєчників виявлено у 1 (3,33%) жінки.

Аналіз отриманих даних свідчить про те, що в групі безплідних жінок унаслідок ЗГЕ прояви хронічної ановуляції виражені значно більше, аніж у групі жінок з ТПФ безплідності.

Оцінка лапароскопічної картини стану маткових труб у жінок з ЗГЕ свідчить, що в (16,67%) хворих присутній труб-

но-перитонеальний чинник безплідності на тлі спайкового процесу, ендометриїдного ураження або перенесеного запального процесу; у 4 (6,67%) візуалізувалися тонкі, неvascularизовані прозорі спайки, що є характерним для довготривалого перебігу генітального ендометріозу; у 2 (3,33%) пацієнок виявлені масивні парієтально-оваріальні спайки в ділянці прилягання глибокого вогнища ендометріозу яєчника до листка широкої зв'язки, що призвело до двобічної непрохідності маткових труб. Сформовані сактосальпінкси виявлено у 2 випадках (3,33%).

У II групі жінок лише в 1 (3,33%) пацієнтки виявлено вільно прохідні з обох боків маткові труби, хоча були наявні перитубарні спайки, які значно обмежували їх рухомість. Утруднену прохідність маткових труб виявлено в 7 (23,33%) жінок, двобічну непрохідність – у 15 (50%) і сактосальпінкси – у 7 (23,34%) обстежених. Під час лапароскопії роз'єднували спайки, відновлювали прохідність і мобільність маткових труб, видаляли сактосальпінкси.

На третьому етапі, досягли стану медикаментозної аменореї за допомогою антигонадотропінів (Даназол) або агоністів ГнРГ, що супроводжувалося пригніченням проліферативних процесів в ендометриїдних гетеротопіях та їх регресом. Протягом періоду застосування Даназолу хворим рекомендовано дієта та приймання гепатопротекторів (Ессенціале-Форте або Гепабене) по 1 капсулі 3 рази на добу. Антигонадотропна терапія застосована в I групі у 33 (55%) хворих, терапія агоністами ГнРГ – у 25 (41,67%) хворих.

На третьому етапі жінок із безплідністю внаслідок ТПФ (II група), в яких видалено маткові труби (сактосальпінкси), скеровували на ЕКЗ. ЕКЗ застосовано у 5 жінок (7 циклів). У випадку виявлення на попередніх двох етапах хронічної ановуляції як супутньої патології застосована контрольована стимуляція овуляції у 3 (10%) хворих (всього 12 циклів).

На четвертому етапі для відновлення повноцінного овуляторного циклу в 13 (21,67%) жінок із ЗГЕ з діагностованою хронічною ановуляцією проводили контрольовану стимуляцію овуляції протягом 1–5 менструальних циклів (з перервами на 1–3 менструальні цикли) менопаузальними або синтетичними гонадотропінами. У 5 (8,33%) випадках проведено екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) з використанням методики інтраплазматичного введення сперматозоїда. Отже, основними післяопераційними заходами з реабілітації репродуктивної функції були контрольована стимуляція овуляції і ЕКЗ.

Після комбінованого оперативного-гормонального лікування хворих із ЗГЕ з наступним активним застосуванням реабілітаційних заходів (контрольована стимуляція овуляції та екстракорпоральне запліднення) вагітність зареєстрована у 25 пацієнок, що становить 41,67%. Вагітність наступала частіше в перші 4–7 міс після відміни Даназолу або аналогів ГнРГ.

Після застосування алгоритму поетапного обстеження і лікування жінок з ТПФ безплідності вагітність зареєстрована у 11 пацієнок, що становить 36,67%. Вагітність наставала переважно в перші 6–14 міс після лапароскопії.

ВИСНОВКИ

Таким чином, у результаті застосування алгоритму діагностично-лікувальних заходів щодо реабілітації генеративної функції зареєстрована вагітність у 25 пацієнок з ЗГЕ, що

становить 41,67%, та у 11 пацієнок із ТПФ безплідності, що становить 36,67%. Запропонований алгоритм необхідно використовувати в практичній охороні здоров'я.

Клинико-функциональная оценка эффективности использования алгоритма диагностических и лечебных мероприятий по реабилитации генеративной функции у женщин с бесплодием Гуменецкий И.Е., Коринец Я.М.

Установлено, что в результате использования алгоритма диагностических и лечебных мероприятий по реабилитации генеративной функции зарегистрирована беременность у 25 пациенток с наружным генитальным эндометриозом, что составляет 41,67%, и у 11 пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия, что составляет 36,67%. Использование предлагаемого алгоритма необходимо применять в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: бесплодие, диагностика, лечение, реабилитация.

Clinical-functional estimation of efficiency of use of algorithm of diagnostic and medical actions on rehabilitation generative functions at women with barrenness

I.E. Gumenetskiy, J.M. Korinets

It is established, that as a result of use of algorithm of diagnostic and medical actions on rehabilitation generative functions pregnancy at 25 patients with external genital endometriosis that makes 41,67% and at 11 patients with tube-peritoneal factor of barrenness that makes 36,67% is registered. Use of offered algorithm is necessary for applying in practical public health services.

Key words: barrenness, diagnostics, treatment, rehabilitation.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Голота В.Я., Голота О.В. Сучасні підходи до лікування ендометріозу // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1999. – № 3. – С. 78–80.
2. Калугина А.С., Краснопольская К. В. Эффективность программы ЭКО у пациенток с предшествовавшими оперативными вмешательствами на яичниках // Акуш. и гин. – 2000. – № 6. – С.35–38.
3. Краснопольская К.В., Калугина А.С., Мачанските О.В. Эффективность ЭКО после терапии наружного эндометриоза // Проблемы репродукции. – 2000. – № 1. – С. 54–56.
4. Кузьмичев Л.В., Кулаков В.И., Леонов Б.В. Экстракорпоральное оплодотворение: отбор, подготовка, тактика ведения больных. – М.: Мир, 2001. – 165 с.
5. Мозговий Ю.С. Лапароскопічне та комбіноване агоністами гонадотропін-релізінг гормону лікування хворих з ендометріозом 3–4 стадії: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.01 / Нац. мед. універс. ім. акад. О.О. Богомольця. – Одеса, 1999. – 19 с.
6. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. / Под ред. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. – 5600 с.
7. Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л. Симптом. Синдром. Диагноз. Дифференциальная диагностика в гинекологии. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 448 с.
8. Теория и практика гинекологической эндокринологии: Уч.-метод. пособие / Под ред З.М. Дубоссарской. – Днепропетровск: ЧП «Лири ЛТД», 2005. – 412 с.
9. Bianchi S., Busacca M., Agnoli B. Effects of 3 month therapy with danazol after laparoscopic surgery for stage III/IV endometriosis: a randomized study // Human Reproduction. – 1999. – Vol. 14, № 5. – P. 1335–1337.
10. Buyalos R., Agarwal S. Endometriosis-associated infertility // Current Opinion In Obstetrics and Gynecology. – 2000. – Vol. 12, № 5. – P. 377–381.
11. Mizutani T., Sugihara A., Nakamuro K., Suehara N., Terada N. The gonadotropin-releasing hormone agonist leuprolide acetate induces apoptosis and suppresses cell proliferative activity in rectovaginal endometriosis // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 1999. – Vol. 181, № 3. – P. 750–751.