

Комплексна реабілітаційна терапія генітального ендометріозу у жінок з ендометріоз-асоційованою безплідністю

І.К. Орищак, О.М. Макарчук, М.І. Рymarчук, О.М. Островська
Івано-Франківський національний медичний університет

Найбільш актуальним та найменш дослідженим є взаємозв'язок генітального ендометріозу із порушеннями фертильної функції. Саме відсутність чіткого алгоритму обстеження для раннього виявлення генітального ендометріозу, а також вибору адекватного лікування потребує подальшого розроблення цих питань як для підвищення якості життя у зазначеній категорії жінок, так і для покращання репродуктивного потенціалу.

Мета дослідження: підвищення ефективності реабілітаційної терапії у пацієнток з генітальним ендометріозом та порушенням фертильності на підставі оцінки окремих факторів і механізмів імунологічної взаємодії та оптимізації шляхів подолання цих негативних впливів.

Матеріали та методи. Для досягнення мети було обстежено 68 пацієнток з ендометріоз-асоційованою безплідністю, у яких проведено оцінювання характеру гормонального дисбалансу, порушень окремих ланок імунного захисту у взаємозв'язку із коливанням рівнів окремих онкомаркерів. Для визначення ефективності результатів запропонованих програм пацієнток з ендометріоз-асоційованою безплідністю було розподілено на дві групи дослідження – основну (38 жінок) та групу порівняння (30 пацієнток). Особливостями запропонованої лікувальної програми було використання після оперативного втручання комплексної терапії із застосуванням гестагенів (дідрогестерону у контрацептивному режимі) та антипроліферативного комплексу: індол-3-карбінолу і епігалокатехін-3-галату.

Результати. Характерними ознаками аденоміозу є збільшення у цієї категорії хворих рівнів ЛГ (у 2,67 разу) і ФСГ (в 1,98 разу) переважно у II фазі менструального циклу, а також збільшення рівня естрадіолу, особливо у фолікулярній фазі менструального циклу (у 2,13 разу). У хворих з внутрішнім ендометріозом у 30,9% випадків (за даними УЗД) і у 41,1% випадків (за даними гістологічного дослідження) спостерігалися прояви гіперпластичних процесів ендометрія. Підвищення рівня СА-125 у сироватці крові (за нашими даними – у 3,1 разу) у жінок із зовнішнім генітальним ендометріозом є ефективним діагностичним маркером для підтвердження наявності цієї патології.

Заключення. Отже, слід відзначити, що запропонована реабілітаційна фармакотерапія генітального ендометріозу у післяопераційний період є ефективною у лікуванні больового синдрому та підвищує фертильність при ендометріоз-асоційованій безплідності.

Ключові слова: генітальний ендометріоз, безплідність, гормональний дисбаланс, онкомаркери, реабілітаційна терапія.

Complex rehabilitation therapy of genital endometriosis in women with endometriosis associated infertility

I.K. Orisachak, O.M. Makarchuk, M.I. Rymarчук, O.M. Ostrovska

The most relevant and least investigated questions are the relationships between genital endometriosis and disorders of the fertile function. It is precisely the lack of a clear algorithm for early detection of genital endometriosis and the choice of adequate treatment to further develop these issues, both for improving the quality of life in this category of women and for improving reproductive capacity.

The objective: to increase the effectiveness of rehabilitation therapy in patients with genital endometriosis and deflection of fertility based on evaluation of individual factors and immunological mechanisms of interaction and optimizing ways to overcome these negative influences.

Materials and methods. To achieve this goal, 68 patients with endometriosis associated infertility were examined, which assessed the nature of the hormonal imbalance, violations of individual immune defense units in relation to the level fluctuations of individual tumor markers. In order to evaluate the effectiveness of the proposed program, a group of patients with endometriosis associated infertility was divided into two groups: the main group (38 women) and the comparison group (30 patients). The features of the proposed treatment program were the use after surgical manipulation of complex therapy with the use of progestogens (didrogesteron in contraceptive mode) and the antiproliferative complex: indole-3-carbinol and epigallocatechin-3-galate.

Results. Characteristic features of adenomyosis are an increase in this category of patients with levels of LH (2.67 times) and FSH (1.98 times), mainly in the II phase of the menstrual cycle, as well as an increase in estradiol levels, especially in the follicular phase of the menstrual cycle (2.13 times). In patients with internal endometriosis, in 30.9% of cases (according to ultrasound scan) and in 41.1% of cases (according to histological examination), there are manifestations of hyperplastic processes of endometrium. Increasing the serum CA-125 level (according to our data, 3.1-fold) in women with external genital endometriosis is an effective diagnostic marker to confirm the presence of this pathology.

Conclusions. Thus, it should be noted that the proposed rehabilitation therapy for genital endometriosis in the postoperative period is effective in the treatment of pain syndrome and increasing fertility for endometriosis-associated infertility.

Key words: genital endometriosis, infertility, hormonal imbalance, tumor markers, rehabilitation therapy.

Комплексная реабилитационная терапия генитального эндометриоза у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием

І.К. Орищак, О.М. Макарчук, М.І. Рymarчук, О.М. Островська

Наиболее актуальной и наименее исследованной является взаимосвязь генитального эндометриоза с нарушениями фертильной функции. Именно отсутствие четкого алгоритма обследования для раннего выявления генитального эндометриоза, а также выбора адекватного лечения требует дальнейшей разработки этих вопросов как для повышения качества жизни в указанной категории женщин, так и для улучшения репродуктивного потенциала.

Цель исследования: повышение эффективности реабилитационной терапии у пациенток с генитальным эндометриозом и нарушением фертильности на основе оценки отдельных факторов и механизмов иммунологического взаимодействия и оптимизации путей преодоления этих негативных воздействий.

Материалы и методы. Для достижения указанной цели было обследовано 68 пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, у которых проведена оценка характера гормонального дисбаланса, нарушений отдельных звеньев иммунной защиты во взаимосвязи с колебанием

уровней отдельных онкомаркеров. Для оценки эффективности результатов предложенных программ пациентки с эндометриоз-ассоциированным бесплодием были разделены на две исследуемые группы – основную (38 женщин) и группу сравнения (30 пациенток). Особенности предложенной лечебной программы было использование после оперативного вмешательства комплексной терапии с применением гестагенов (дидрогестерон в контрацептивном режиме) и антипролиферативного комплекса: индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат.

Результаты. Характерными признаками аденомиоза являются увеличение в этой категории больных уровней ЛГ (в 2,67 раза) и ФСГ (в 1,98 раза) преимущественно во II фазе менструального цикла, а также увеличение уровня эстрадиола, особенно в фолликулиновой фазе менструального цикла (в 2,13 раза). У больных с внутренним эндометриозом в 30,9% случаев (по данным УЗИ) и в 41,1% случаев (по данным гистологического исследования) наблюдаются проявления гиперпластических процессов эндометрия. Повышение уровня СА-125 в сыворотке крови (по нашим данным – в 3,1 раза) у женщин с наружным генитальным эндометриозом является эффективным диагностическим маркером для подтверждения наличия этой патологии.

Заключение. Таким образом, следует отметить, что предложенная реабилитационная фармакотерапия генитального эндометриоза в послеоперационный период является эффективной в лечении болевого синдрома и повышает фертильность при эндометриоз-ассоциированном бесплодии.

Ключевые слова: генитальный эндометриоз, бесплодие, гормональный дисбаланс, онкомаркеры, реабилитационная терапия.

Незважаючи на більш ніж 130-річну історію дослідження ендометріозу, наші знання щодо етіопатогенезу, діагностики, клінічних проявів і лікування цієї патології залишаються недосягненими [1,2]. Захворювання уражає 7–59% жінок репродуктивного віку [3]. Частота первинної та вторинної жіночої безплідності при ендометріозі, за даними різних авторів, коливається від 40 до 80% [3, 4]. Загалом, за деякими даними, частота і поширеність захворювання надзвичайно велика: ендометріоз виявляють у 40–60% жінок із хронічним тазовим болем, у 20–30% жінок зі зниженою фертильністю і у 2–22% жінок при безсимптомному перебігу [4, 5]. Найбільш актуальним та найменш дослідженим є питання взаємозв'язку генитального ендометріозу із порушеннями фертильної функції. Це пояснюється, з одного боку, збільшенням захворюваності на зазначену патологію, тенденцією до більш ранньої маніфестації хвороби, а з другого – соціальною тенденцією до відтермінування реалізації репродуктивної функції на більш пізній віковий період, коли 30–50% жінок уже мають низку гінекологічних захворювань, таких, як запальні процеси, міома матки, дисгормональні порушення тощо [6]. Разом з тим дані літератури демонструють, що у хворих на ендометріоз виявляють значні зміни експресії низки факторів росту, цитокіновий дисбаланс, порушення гормональної регуляції на загальному та місцевому рівнях, а також спостерігаються імунологічні аномалії, які теоретично також можуть впливати на фертильність [7, 8].

Хірургічна лапароскопія на сьогодні є «золотим стандартом» діагностики і лікування зовнішнього генитального ендометріозу [9]. Оскільки клініко-патогенетичні особливості генитального ендометріозу відіграють значну роль у розвитку біологічної і соціальної дезадаптації жінок, тому необхідним є постійне більш глибоке проникнення у патогенетичні надра хвороби, що приховує великий потенціал, насамперед, через перспективи підвищення ефективності діагностики і комплексного лікування ендометріозу [10].

Слід відзначити, що реабілітація хворих на зовнішній генитальний ендометріоз у післяопераційний період продовжує удосконалюватись, де автори вбачають підвищення ефективності лікування саме у вивченні імунітету даної патології та терапевтичного впливу на спайковий процес, рекомендуючи імюнокоректори для широкого застосування у лікувальних програмах [11, 12]. Комбінація терапевтичного і хірургічного лікування характеризується більш високою ефективністю, але оцінка даної комбінації все ще залишається неясною. Не існує єдиної думки щодо необхідності коагуляції ендометріюїдних гетеротопій при «малих» формах ендометріозу, тривалості гормональної терапії, переваг допоміжних репродуктивних технологій. Очевидно, необхідні нові підходи для підвищення ефективності лікування безплідності у пациенток з ендометріозом. Саме відсутність чіткого алгоритму обстеження для раннього виявлення генитального ендометріозу, а також вибору адекватного лікування потребує подальшого розроблення цих питань як для підвищення якості життя у зазначеній категорії жінок, так і для покращання репродуктивного потенціалу.

Мета дослідження: підвищення ефективності реабілітаційної терапії у пациенток з генитальним ендометріозом та порушенням фертильності на підставі оцінки окремих

факторів і механізмів імунологічної взаємодії та оптимізації шляхів подолання цих негативних впливів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення мети було обстежено 68 пациенток з ендометріоз-асоційованою безплідністю, у яких проведено оцінювання характеру гормонального дисбалансу, порушень окремих ланок імунного захисту у взаємозв'язку із коливанням рівня окремих онкомаркерів (СА-125, РЕА та СА-19-9). Для цього був використаний метод імуноферментного аналізу за загальноприйнятими методами за допомогою реактивів фірми Хема-Медика на аналізаторі «Stat Fax303 Plus».

Оцінювання болювого синдрому проводили із використанням візуальної аналогової шкали (ВАШ, Visual Analog Scale, VAS) і опитувальника МакГілла.

Для визначення ефективності результатів запропонованих програм пациенток з ендометріоз-асоційованою безплідністю було розподілено на дві групи дослідження – основну (38 жінок) та групу порівняння (30 пациенток). До контрольної групи увійшли 20 умовно здорових пациенток.

Особливостями запропонованої реабілітаційної програми було використання через три місяці після оперативного втручання комплексної терапії із застосуванням гестагенов (дидрогестерону у контрацептивному режимі 6 міс) та антипроліферативного комплексу: индол-3-карбинол та епігаллокатехин-3-галлат – 1 таблетка тричі на добу протягом 3 міс, який, за даними літературних джерел, продемонстрував високу терапевтичну ефективність саме за рахунок зазначеного поєднання рослинних складників. У механізмах дії даних компонентів відіграють роль інгібіція естрогенових рецепторів у тканинах-мішенях, індукція вибіркового апоптозу проліферувальних клітин. Причому рецепторкоригувальна, атиестрогенна, протизапальна та апоптозіндукувальна дія впливає не тільки на основні патогенетичні ланки проліферативних процесів, але і попереджує проліферативні процеси ендоекзоцервіксу та їх рецидивування [13, 14].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Діагноз зовнішнього генитального ендометріозу в обстежуваних пациенток був верифікований у процесі сонографічної і лапароскопічної діагностики з виключенням трубною та чоловічого факторів безплідності та підтвердженням регулярного менструального циклу. З них у 44 (64,7%) випадках спостерігалася комбінація аденоміозу із зовнішнім генитальним ендометріозом, а у 24 (35,3%) – ізольована форма внутрішнього ендометріозу. У зазначеній категорії жінок у 30,9% випадків (за даними ультразвукового дослідження) і у 41,1% випадків (за даними гістологічного дослідження) спостерігалися прояви гіперпластичних процесів ендометрія, причому у пациенток з аденоміозом – в 1,9 разу частіше ($p < 0,05$).

У результаті комплексного лабораторного обстеження було встановлено, що характерними ознаками дезадаптаційних процесів гормонального гомеостазу при генитальному ендометріозі є збільшення у цієї категорії хворих рівнів ЛГ (у 2,7 разу) та ФСГ (у

1,9 разу), в основному у секреторній фазі менструального циклу, що разом зі зростанням рівня естрадіолу у фолікулінову фазу у 2,2 разу проти даних контролю ($p < 0,05$) демонструє глибокі дисгормональні порушення. Оцінювання окремих онкомаркерів у сироватці крові дозволило встановити підвищення їхнього рівня щодо референтних показників. Зокрема, найбільш вагомим та достовірним було зростання рівня СА-125 у сироватці крові (за нашими даними – у 3,0 разу), що може бути ефективним діагностичним маркером як для підтвердження наявності цієї патології, так і для визначення ефективності лікування у процесі моніторингу.

Після проведеного діагностичного лапароскопічного втручання та оперативного лікування із виконанням термокоагуляції вогнищ ендометріозу пацієнтки були розподілені на дві групи. Основна група (38 жінок) отримувала у післяопераційний період комплексну терапію, яка включала використання дідрогестерону у контрацептивному режимі, а також антипроліферативного комплексу: індол-3-карбінол та епігалокатехін-3-галат. Група порівняння (30 пацієнтів) отримувала стандартну комплексну терапію згідно з існуючими стандартами.

В основній групі пацієнок, що отримували комбіновану терапію, спостерігали статистично достовірне зменшення інтенсивності болю як за результатами ВАШ, так і опитувальника МакГілла, а також покращання фертильності – вагітність настала у 47,4% випадків проти даних у групі порівняння – 23,3% ($p < 0,05$). Найбільш сприятливою до терапії була група із «малими формами» ендометріозу. Отримане у процесі моніторингу достовірне зниження рівня онкоантигенів в основній групі стало свідченням регресії патологічного процесу. Динаміка зниження рівнів онкомаркерів також була більш вираженою при «малих формах». Використання у комплексній терапії гестагенів у поєднанні із антипроліферативним комплексом індол-3-карбінол та епігалокатехін-3-галат сприяло посиленню гестагенного впливу за рахунок стимуляції експресії

стероїдних гормонів яєчників та регулювання диференціювання та реверсії проліферативних процесів.

Отже, слід відзначити, що запропонована реабілітаційна фармакотерапія генітального ендометріозу у післяопераційний період є ефективною у лікуванні больового синдрому та підвищує фертильність. Її слід і доцільно застосувати як початкову тактику у пацієнок, що скаржаться на біль. Як уже зазначено, консервативне хірургічне лікування під час діагностичної лапароскопії часто зменшує больовий синдром, проте без подальшої медикаментозної терапії цей ефект залишається короткочасним. Якщо для пацієнок із помірно вираженими симптомами рекомендують оральні контрацептиви у безперервному режимі, то групі жінок з тяжкими формами захворювання та значущою частотою інтенсивного больового синдрому доцільно рекомендувати комплексні терапевтичні заходи.

ВИСНОВКИ

Характерними ознаками аденоміозу є збільшення у цієї категорії хворих рівнів ЛГ (у 2,67 разу) і ФСГ (в 1,98 разу) переважно у II фазі менструального циклу, а також збільшення рівня естрадіолу, особливо у фолікуліновій фазі менструального циклу (у 2,13 разу). У хворих з внутрішнім ендометріозом у 30,9% випадків (за даними УЗД) і в 41,1% випадків (за даними гістологічного дослідження) спостерігаються прояви гіперпластичних процесів ендометрія. Підвищення рівня СА-125 у сироватці крові (за нашими даними – у 3,1 разу) у жінок із зовнішнім генітальним ендометріозом є ефективним діагностичним маркером для підтвердження наявності цієї патології.

Запропонована реабілітаційна фармакотерапія генітального ендометріозу у післяопераційний період є ефективною у лікуванні больового синдрому та підвищує фертильність при ендометріоз-асоційованій безплідності.

Сведения об авторах

Макарчук Оксана Михайловна – Кафедра акушерства та гінекології послєдипломного образования Івано-Франківського національного медичинського університета, 76018, г. Івано-Франківск, ул. Галицкая, 2; тел.: (0342) 55-31-65. E-mail: o_makarchuk@ukr.net

Орищак Ирина Константиновна – Кафедра акушерства та гінекології послєдипломного образования Івано-Франківського національного медичинського університета, 76018, г. Івано-Франківск, ул. Галицкая, 2; тел.: (0342) 55-31-65. E-mail: irka-h@i.ua

Рымарчук Марианна Ивановна – Кафедра акушерства та гінекології послєдипломного образования Івано-Франківського національного медичинського університета, 76018, г. Івано-Франківск, ул. Галицкая, 2; тел.: (0342) 55-31-65. E-mail: mariyana@meta.ua

Островская Оксана Николаевна – Кафедра акушерства та гінекології послєдипломного образования Івано-Франківського національного медичинського університета, 76018, г. Івано-Франківск, ул. Галицкая, 2; тел.: (0342) 55-31-65

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Корчинська О.О. Ендометріоз як одна із сучасних проблем у гінекології та акушерстві (аналітичний огляд наукової літератури) / О.О. Корчинська, А.М. Маштепа, У.В. Волошина [та ін.] // Україна. Здоров'я нації. – 2015. – № 2 (34). – С. 104–115.
- Толстанова Г.О. Патологія ендометрія різного генезу як причина порушень репродуктивної функції / Г.О. Толстанова // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. – К., 2017. – Вип. 28, ч. 1. – С. 212–216.
- ACOG Practice Bulletin № 114. Management of endometriosis // Obstet Gynecol. – 2018. – Vol. 116. – P. 223–236.
- Унанян А.Л. Эндометриоз и репродуктивное здоровье женщин / А.Л. Унанян // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2017. – Т. 4, № 3. – С. 6–11.
- Коган Е.А. Бесплодие при эндометриозе: краткий очерк современных представлений / Е.А. Коган, Е.О. Агокова, А.Л. Унанян // Пространство и время. – 2017. – № 1 (27). – С. 251–259.
- Huhtinen K. Pathogenesis of endometriosis / K. Huhtinen, A. Perheentupa, M. Poutanen [et al.] // Duodecim. – 2017. – Vol. 127, No 17. – P. 1827–1835.
- Коваль Г.Д. Зміни імуногенетичної регуляції імунної відповіді при ендометріозі, що асоційований із безпліддям / Г.Д. Коваль, В.В. Чоп'як, А.М. Камишний // Акушерство. Гінекологія. Генетика. – 2016. – № 1. – С. 5–10.
- Мельников С.М. Новый взгляд на эндометриоз: роль восстановления функции / Ю.П. Вдовиченко, І.П. Гнип, В.Д. Воробий // Здоровье женщины. – 2017. – № 7 (123). – С. 10–16.
- Вдовиченко Ю.П. Оптимізація діагностики й ендоскопічного лікування аденоміозу і порушень репродуктивної функції / Ю.П. Вдовиченко, І.П. Гнип, В.Д. Воробий // Здоровье женщины. – 2015. – № 6 (102). – С. 149–150.
- Татарчук Т.Ф. Удосконалення лікувальної тактики ведення жінок з ендометріозом / Т.Ф. Татарчук, Н.Ф. Захаренко, І.П. Моноляк // Репродуктивна ендокринологія. – 2014. – № 4. – С. 24–29.
- Павлов Р.В. Иммунологические критерии раннего прогнозирования рецидивов наружного генитального эндометриоза / Р.В. Павлов, М.С. Кундохова // Мед. вестник Сев. Кавказа. – 2017. – № 1. – С. 39–43.
- Діагностика і лікування ендометріозу: керівництво Королівського коледжу акушерства і гінекології Великої Британії // Жіночий лікар. – 2017. – № 5. – С. 42–52.
- Татарчук Т.Ф. Гиперпластические процессы эндометрия: что нового? [Текст] / Т.Ф. Татарчук, Л.В. Калугина, Т.Н. Тутченко // Репродуктивна ендокринологія. – 2015. – № 5 (25). – С. 7–13. doi: 10.18370/2309-4117.2015.25.7-13
- Ulricha U., De Wild R.L. New guidelines on diagnosis and treatment of endometriosis in German-speaking countries. Gynecology and Minimally Invasive Therapy 5.1 (2016): 41–3.

Статья поступила в редакцию 17.07.2019