ОБМЕН ОПЫТОМ

©Коллектив авторов, 2021

В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, С.Ю. КРУГЛОВ, Н.С. КУЗЬМИНА, Ю.С. КРЫЛОВА, А.С. СЕРГИЕНКО, А.К. АБИЛБЕКОВА, Т.Ю. ЖЕМЧУЖИНА

ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЭНДОМЕТРИОЗА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Цель. *Оценить эффективность применения длительной гормональной терапии (на примере дидрогестерона) после хирургического лечения наружного генитального эндометриоза в отношении снижения интенсивности эндометриоз-ассоциированной боли, улучшения качества жизни, преодоления бесплодия и профилактики рецидива болезни в течение 12 месяцев наблюдения.*

Материалы и методы. *В исследование включены пациентки (51) в возрасте от 21 до 43 лет (медианный возраст 32,23±4,0 года) с лапароскопически и гистологически подтвержденным эндометриозом, наличием эндометриоз-ассоциированной боли, получавшие в послеоперационном периоде гормономодулирующую терапию дидрогестероном в трех режимах: пролонгированном циклическом, непрерывном или циклическом. Через 12 месяцев комбинированного лечения оценены динамика снижения боли, улучшение качества жизни, наступление беременности у женщин с бесплодием. С использованием гистологического и иммуногистохимического исследований определены особенности эндометриоидных инфильтратов, интактной брюшины у пациенток с различной степенью интенсивности тазовой боли.*

Результаты. *Через 12 месяцев комбинированного лечения эндометриоза (хирургическое и терапия дидрогестероном) отмечено статистически значимое снижение интенсивности боли (NRS, баллы): интенсивность дисменореи до операции – 8 (6;9), после операции – 1 (0;2), интенсивность диспареунии – 5 (2;7) и 0 (0;0,5), хронической тазовой боли – 6 (1;6) и 1 (0;2) соответственно (p<0,0001). Продемонстрировано статистически значимое улучшение качества жизни и удовлетворенность половой жизнью (p<0,05), высокая частота наступления беременности у пациенток с бесплодием: у 10 (62%) пациенток – спонтанная беременность, у 3 (19%) пациенток – беременность с применением вспомогательных репродуктивных технологий.*

Заключение. *Выполненное исследование доказывает необходимость комбинированного хирургического и пролонгированного гормонального лечения эндометриоза, при этом подтверждена высокая эффективность длительной терапии эндометриоз-ассоциированной боли, бесплодия и профилактики рецидива заболевания при применении дидрогестерона в течение 12 месяцев. Дидрогестерон обладает благоприятным профилем безопасности и позволяет врачам персонализировать терапию эндометриоза в зависимости от текущих потребностей пациентки, используя удобные режимы терапии.*

Ключевые слова: *наружный генитальный эндометриоз, лапароскопическое лечение эндометриоза, дидрогестерон в лечении эндометриоза, комбинированное лечение эндометриоза.*

Вклад авторов. Беженарь В.Ф., Круглов С.Ю., Кузьмина Н.С., Крылова Ю.С., Сергиенко А.С., Абилбекова А.К., Жемчужина Т.Ю.: концепция и дизайн исследования, сбор, обработка, анализ материала и редактирование источников, написание текста, редактирование.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Беженарь В.Ф., Круглов С.Ю., Кузьмина Н.С., Крылова Ю.С., Сергиенко А.С., Абилбекова А.К., Жемчужина Т.Ю. Целесообразность длительной гормональной терапии эндометриоза после хирургического лечения. Акушерство и гинекология. 2021; 4: 134-142
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.4.134-142

© A group of authors, 2021

V.F. BEZHENAR, S.YU. KRUGLOV, N.S. KUZMINA, YU.S. KRYLOVA, A.S. SERGIENKO, A.K. ABILBEKOVA, T.YU. ZHEMCHUZHINA

EFFECTIVENESS OF LONG-TERM HORMONE THERAPY FOR ENDOMETRIOSIS AFTER SURGICAL TREATMENT

I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Objective. *To evaluate the effectiveness of long-term dydrogesterone therapy for 12 months after surgical treatment of external genital endometriosis in reducing the intensity of endometriosis-associated pain, improving the quality of life, overcoming infertility and preventing the recurrence of the disease.*

Materials and methods. *The study included 51 patients aged 21 to 43 years (median age 32.23±4.0 years) with endometriosis which was confirmed laparoscopically and histologically; the patients experienced endometriosis-associated pain and received hormone-modulating therapy with dydrogesterone in the postoperative period. After 12 months of combined treatment, the dynamics of pain relief, improvement in the quality of life, and pregnancy rate in infertile women were evaluated. Histological and immunohistochemical studies were used to determine the characteristics of endometrioid infiltrates and intact peritoneum in patients with pelvic pain of varying intensity.*
Results. *After 12 months of combined treatment of endometriosis (surgical and dydrogesterone therapy), there was a statistically significant decrease in pain intensity (NRS, points): the intensity of dysmenorrhea before surgery was rated as 8 (6;9), after surgery it scored 1 (0;2), the intensity of dyspareunia – 5 (2;7) and 0 (0;0.5), chronic pelvic pain – 6 (1;6) and 1 (0;2), respectively ($p<0.0001$). There was a statistically significant improvement in the quality of life and satisfaction with sexual life ($p<0.05$), as well as high pregnancy rate in patients with infertility: 10 (62%) patients became pregnant spontaneously, and 3 (19%) patients became pregnant using ART.*
Conclusion. *The study proves the need for combined surgical and prolonged hormonal treatment of endometriosis; long-term dydrogesterone therapy for 12 months appears to be highly effective in the treatment of endometriosis-associated pain, infertility, and prevention of the recurrence of the disease. Dydrogesterone has a favorable safety profile and allows doctors to personalize the treatment of endometriosis depending on the current needs of patients.*

Keywords: *external genital endometriosis, laparoscopic treatment of endometriosis, treatment of endometriosis with dydrogesterone, combined treatment of endometriosis.*

Authors' contributions. Bezhenar V.F., Kruglov S.Yu., Kuzmina N.S., Krylova Yu.S., Sergienko A.S., Abilbekova A.K., Zhemchuzhina T.Yu.: concept and design of the study, collection, processing, material analysis and source editing, writing the text, editing.
Conflicts of interest. The authors declare that there are no conflicts of interests.
Financing. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Bezhenar V.F., Kruglov S.Yu., Kuzmina N.S., Krylova Yu.S., Sergienko A.S., Abilbekova A.K., Zhemchuzhina T.Yu. Effectiveness of long-term hormone therapy for endometriosis after surgical treatment.
Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and gynecology. 2021; 4: 134-142 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.4.134-142

Современный комплексный подход к ведению пациенток с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) включает хирургическое лечение и медикаментозную терапию и направлен на снижение интенсивности эндометриоз-ассоциированной боли, улучшение качества жизни, преодоление бесплодия и предотвращение рецидива заболевания [1, 2]. Применение прогестагенов в последние годы рекомендуется в качестве терапии первой линии при НГЭ (уровень А) [3, 4]. С учетом хронического течения заболевания терапия должна быть длительной и продолжаться до наступления беременности, менопаузы или устойчивой ремиссии [5]. Дидрогестерон является хорошо изученным гестагеном и обладает рядом положительных свойств и преимуществ в лечении эндометриоза в сравнении с другими группами препаратов, рекомендуемых после оперативного лечения [6–8].

Дидрогестерон используется в клинической практике более 60 лет [9, 10]. В 1960-х гг. впервые была обнаружена его эффективность при эндометриозе [11]. С тех пор было проведено значительное количество исследований дидрогестерона для лечения эндометриоза [6, 12–14]. Препарат хорошо изучен не только при эндометриозе, но и при нарушениях менструального цикла, а также при беременности – всего терапию дидрогестероном по различным показаниям получали более 113 млн женщин во всем мире [9, 10, 15–17].

Одно из главных стратегических достоинств дидрогестерона – это отсутствие его влияния на гипофизарно-надпочечниковую ось регуляции репродуктивной системы женщины, а концентрации прогестерона в плазме крови при применении в постовуляторном периоде не снижаются [18]. Помимо этого, дидрогестерон не подавляет овуляцию, поэтому может быть препаратом выбора у женщин, которые планируют беременность, при этом повышается шанс наступления беременности у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием [6, 19–21]. Кроме того, дидрогестерон способствует полноценной секреторной трансформации эндометрия, тем самым устраняя риск гиперплазии или канцерогенеза в эндометрии, обусловленный влиянием эстрогенов. Его применение показано во всех случаях дефицита эндогенного прогестерона, и фактически препарат не обладает эстрогенной, андрогенной, термогенной, анаболической и кортикостероидной активностью [22].

Доказано, что препарат снижает риск спорадического и привычного самопроизвольного патологического прерывания беременности при недостаточности лютеиновой фазы. Прием дидрогестерона целесообразен во время беременности, так как при эндометриозе риск самопроизвольного патологического прерывания беременности повышен в 1,7–3 раза, в то время как другие гестагены для лечения эндометриоза противопоказаны при беременности [23–28].

Согласно результатам наблюдательного открытого многоцентрового исследования по применению дидрогестерона для лечения эндометриоза в России (исследование «ОРХИДЕЯ»), оба режима терапии дидрогестероном (непрерывный и пролонгированный циклический) в одобренных дозах в течение 6 месяцев продемонстрировали значительное снижение тяжести хронической тазовой боли и дисменореи, а также улуч-

шение всех оцениваемых параметров качества жизни и сексуальной удовлетворенности. Кроме этого, подтвержден благоприятный профиль безопасности дидрогестерона в обоих режимах терапии [8]. Необходимо учитывать, что эндометриоз является хроническим заболеванием, которое в большинстве случаев требует длительной терапии, поэтому необходимо проводить исследования препаратов на протяжении более длительного времени (12 месяцев и более).

Цель исследования: оценить эффективность применения длительной гормональной терапии (на примере дидрогестерона) после хирургического лечения наружного генитального эндометриоза в отношении снижения интенсивности эндометриоз-ассоциированной боли, улучшения качества жизни, преодоления бесплодия и профилактики рецидива болезни в течение 12 месяцев наблюдения.

Материалы и методы

Исследование проведено в период с сентября 2018 по апрель 2020 гг. в отделении онкогинекологии №7 клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России на базе кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии (заведующий кафедрой, руководитель клиники – д.м.н., профессор В.Ф. Беженарь). Морфологическое и иммуногистохимическое исследования проведены на кафедре патологической анатомии с патологоанатомическим отделением ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (заведующая кафедрой – д.м.н., профессор М.Г. Рыбакова).

Исследование было обсервационным продольным (лонгитюдным) проспективным. В исследование была включена 51 пациентка, из них 35 пациенток были также включены в наблюдательную открытую многоцентровую программу по описанию эффектов пероральной гормональной терапии дидрогестероном у женщин с подтвержденным диагнозом эндометриоза в условиях реальной клинической практики («ОРХИДЕЯ»), остальные 16 пациенток были отобраны в группу настоящего исследования согласно критериям включения и невключения.

Критерии включения: возраст 18–45 лет; наличие эндометриоза, подтвержденного при лапароскопии и гистологически; наличие у пациенток жалоб на хроническую тазовую боль, связанную с эндометриозом; назначенная терапия дидрогестероном в послеоперационном периоде; отсутствие в анамнезе онкологических заболеваний и тяжелой соматической патологии; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: возраст моложе 18 и старше 45 лет; наличие онкологических заболеваний, тяжелой соматической патологии в настоящее время и в анамнезе; психические заболевания; наличие противопоказаний к оперативному лечению; прием гормональных препаратов менее чем за 3 месяца до даты предполагаемого исследования.

Критерии исключения: отказ от продолжения участия в исследовании; острые воспалительные заболевания органов малого таза во время исследования.

На первом этапе работы, после того, как у пациенток было получено информированное согласие на исследование, проводилось догоспитальное анкетирование: сбор жалоб, анамнеза, оценка интенсивности эндометриоз-ассоциированной боли с использованием шкалы NRS (Numeric Rating Scale for Pain, числовая рейтинговая шкала боли), клинико-инструментальное обследование, лапароскопическое хирургическое лечение. Интраоперационно выполнялось стадирование эндометриоза согласно классификации R-AFS, у всех пациенток диагноз подтвержден гистологически.

На втором этапе исследования выполнялось гистологическое и иммуногистохимическое исследование операционного материала.

На третьем этапе исследователи оценивали течение послеоперационного периода, через 6 и 12 месяцев повторно оценивались жалобы, динамика изменения эндометриоз-ассоциированной боли, изменения качества жизни с использованием шкалы SF-36, удовлетворенность половой жизнью с использованием опросника FSFI, ранние и поздние послеоперационные осложнения, наличие рецидива и наступление беременности у пациенток с бесплодием.

Статистический анализ

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакетов программ Microsoft Office и SAS v9.4. Для описания разных значений категориальных данных рассчитывались абсолютные частоты и проценты от количества наблюдений в группе. Обработка категориальных данных была проведена с использованием таблиц частот, таблиц сопряженности, критерия χ^2 или точного критерия Фишера (в случае малого числа наблюдений). Для количественных данных была выполнена проверка распределения на нормальность с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные нормально распределенные переменные описаны через среднее значение и стандартное отклонение, переменные, имеющие распределение отличное от нормального, – при помощи медианы, 25 и 75 квантилей.

Результаты и обсуждение

После отбора пациенток в группу исследования была проведена проверка на однородность и нормальность распределения: пациентки по всем показателям исследования были однородны, распределение выборки было нормальным.

Возраст пациенток, которые были включены в исследование, составил от 21 до 43 лет, медианный возраст составил 32,23±4,0 года. Это говорит о том, что наиболее уязвимыми в отношении эндометриоза являются молодые женщины в самом подходящем для реализации репродуктивной функции возрасте. Основными жалобами у обследованных женщин были: боли – у 51 (100%) пациентки, нарушение менструального цикла (НМЦ) по типу гиперполименореи (обильные менструальные кровотечения (ОМК)) – у 25 (49%) пациенток, бесплодие – у 16 (31%) пациенток (первичное – у 12 (75%) и вторичное у 4 (25%) женщин), жалобы на изменения стула

в дни менструации (боль, окрашивание кровью, «карандашевидный стул») и на изменение мочеиспускания в дни менструации у 5 (10%) и 3 (6%) пациенток соответственно.

В структуре болевого синдрома дисменорея присутствовала у всех исследуемых женщин (медианная интенсивность боли по шкале NRS составила 8 (6;9)), диспареуния – у 31 (61%) женщины (медианная интенсивность боли по шкале NRS составила 5 (2;7)), хроническая тазовая боль – у 39 женщин (77%) (медианная интенсивность боли по шкале NRS составила 6 (1;9)). Давность дебюта жалоб составила 4 (2;6) года. Проанализирована консервативная терапия боли у пациенток до лапароскопически диагностированного эндометриоза: из 51 пациентки 10 (20%) принимали нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), 7 (14%) – различные комбинированные оральные контрацептивы (КОК), 4 (8%) – дидрогестерон, 4 (8%) – диеногест, 3 (6%) – проходили лечение у психотерапевта, 2 (4%) – получали иглорефлексотерапию, 13 (25%) – использовали прочие препараты, рекомендованные специалистами смежных специальностей (уролог, гастроэнтеролог, невролог), 8 (16%) – лечение не получали. При этом пациентки субъективно оценивали эффект от проводимого консервативного лечения до проведенной операции следующим образом: абсолютно без эффекта – 29 (68%) женщин, незначительное улучшение – 9 (21%) больных, значимое улучшение – 4 (9%) пациентки и лишь 1 (2%) женщина демонстрировала полное купирование болевого синдрома, что подтверждает необходимость выполнения хирургического иссечения эндометриоидных гетеротопий на первом этапе диагностики и лечения эндометриоза.

Нами было проанализировано количество лапароскопических операций по поводу эндометриоза в анамнезе у обследованных женщин. Основными показаниями для выполненных ранее операций были: УЗ- и МР-признаки наличия эндометрием яичников, инфильтративного эндометриоза, клинические проявления эндометриоза (НМЦ по типу дисменореи, диспареуния, хроническая тазовая боль), диагностика причин бесплодия. Только у 17 (33%) пациенток операций в анамнезе не было, у 24 (47%) больных – 1 операция, у 7 (14%) женщин – 2 операции, а у 3 (6%) – 3 операции в анамнезе. Важно отметить, что треть пациенток не получали гормономодулирующую терапию в послеоперационном периоде ранее, остальным больным была рекомендована терапия различными препаратами в послеоперационном периоде: 9 (27%) – КОК, 8 (24%) – медикаментозное лечение не получали, 4 (12%) – препарат дидрогестерона, 4 (12%) – антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ), 3 (9%) – после операции рекомендовано планирование беременности, 2 (6%) – диеногест 2 мг, 2 (6%) – левоноргестрел-содержащая внутриматочная система (ВМС), 2 (6%) – вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Средняя продолжительность гормональной терапии составила 14 месяцев, после чего последовал рецидив эндометриоза. Полученные результаты еще раз подтверждают, что эндометриоз – это хроническое, рецидивирующее, подчас крайне агрессивное заболевание, требующее пролонгированной гормональной терапии после оперативного лечения.

На втором этапе исследования всем пациенткам выполнялось лапароскопическое оперативное лечение эндометриоза, у одной пациентки лапароскопия была дополнена мини-лапаротомией в связи с необходимостью циркулярной резекции участка толстой кишки, пораженной эндометриозом, с наложением анастомоза. Стадирование эндометриоза было выполнено интраоперационно согласно классификации R-AFS. У 4 (8%) пациенток диагностирована I стадия эндометриоза, у 5 (10%) – II стадия, у 17 (33%) – III стадия и у 25 (49%) – IV стадия. Объем хирургического вмешательства при генитальной и экстрагенитальной формах эндометриоза представлен в таблице 1.

При проведении гистологического и иммуногистохимического исследований эндометриоз подтвержден у 51 (100%) пациентки. Фокусы гетеротопий были представлены преимущественно активными пролиферирующими очагами, состоящими из цитогенной стромы и железистого компонента. Все исследуемые образцы инфильтративных форм имели перивазальный тип роста – 87,3% (рис. 1) и в меньшей степени – перинервальный (рис. 1, 2) – 21%, что позволяет говорить о различных путях распространения эндометриоза; ганглии встречались в 6% образцов.

Степень выраженности неоваскулогенеза и признаки воспалительной реакции были разнообразными и варьировали от умеренного до выраженного (рис. 3).

Важной находкой было то, что при гистологическом исследовании макроскопически интактной

Рис. 1. Стенка толстой кишки с наличием в мышечном слое активного очага эндометриоза (1). Вблизи гетеротопии обилие нервных стволов (2) и сосудов (3) подслизистого слоя, ×100, Г-Э

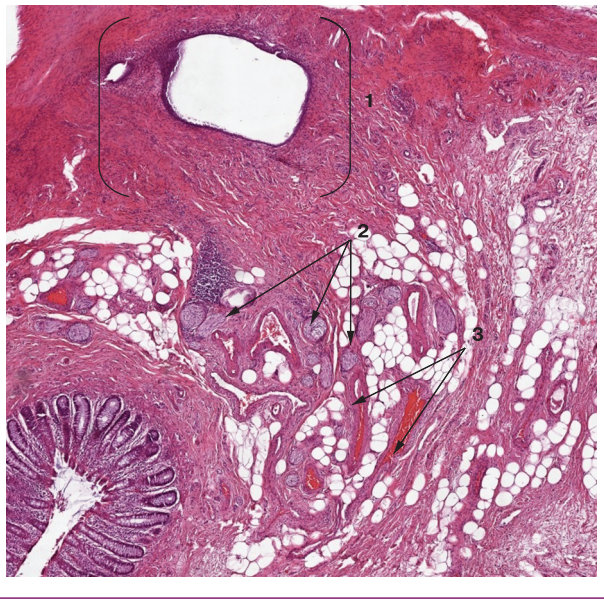


Рис. 2. Крупные нервные стволы в препарате гетеротопии (1), ×100, Г-Э

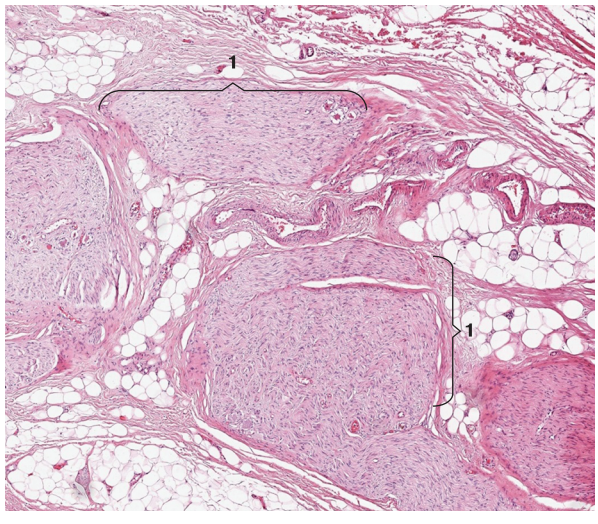


Рис. 3. Фокус активной гетеротопии с выраженным неоваскулогенезом, ×10, Г-Э

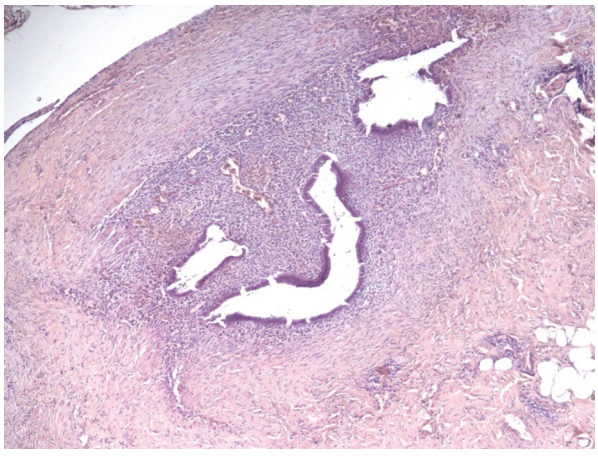
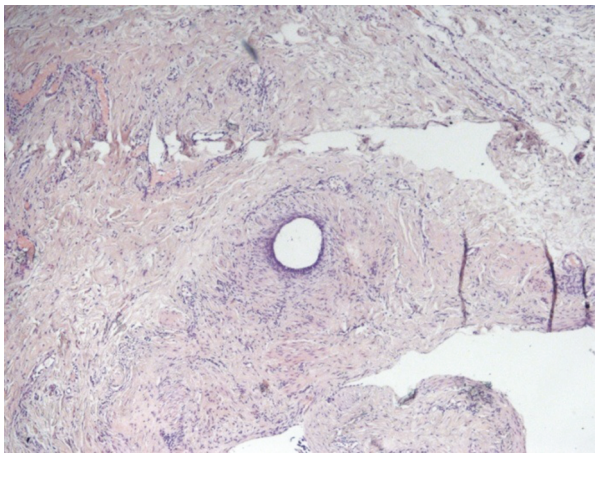


Рис. 4. Гистологическое исследование интактной брюшины, Г-Э, ×10. Фокус активной гетеротопии, представленный стромой и железами



брюшины в 50% случаев при микроскопическом исследовании выявлялись очаги эндометриоидной гетеротопии размерами от 0,20 до 0,47 мм (рис. 4), что в очередной раз подтверждает необходимость проведения гормонотерапии после хирургического лечения для снижения вероятности рецидива.

При проведении морфологического исследования нами были отмечены характерные морфологические признаки и различия в морфологической структуре эндометриоидных инфильтратов у пациенток с низкой, средней и тяжелой степенью тазовой боли. Например, особенностями эндометриоидного инфильтрата у женщин с низкой интенсивностью эндометриоз-ассоциированной тазовой боли

Таблица 1. Объем хирургического вмешательства при генитальном и экстрагенитальных формах эндометриоза

Параметр	Объем хирургического вмешательства
Лапароскопия	51 (100%)
Мини-лапаротомия	1 (2%)
Адгезиолизис	51 (100%)
Коагуляция и иссечение очагов эндометриоза	14 (27%)
Резекция эндометриоза крестцово-маточных связок	12 (24%)
Вскрытие и диссекция параректальных пространств	25 (49%)
Иссечение эндометриоидного инфильтрата ректовагинальной перегородки	21 (41%)
Иссечение узлов аденомиоза (метропластика)	1 (4%)
Цистэктомия с одной стороны	15 (53%)
Билатеральная цистэктомия	21 (41%)
Резекция стенки влагалища	2 (4%)
Проба Мишлен	14 (27%)
Дренирование малого таза	15 (29%)
Общая кровопотеря, мл	80 (30; 80)
Длительность операции, мин	120 (85; 150)
Уретеролизис	25 (49%)
Иссечение эндометриоидного инфильтрата мочеточника	1 (2%)
Реимплантация мочеточника (операция «псоас-хитч»)	1 (2%)
Иссечение эндометриоза брюшины мочевого пузыря	19 (37%)
Иссечение эндометриоидного инфильтрата стенки мочевого пузыря	2 (4%)
Иссечение эндометриоидного инфильтрата ректосигмоидного отдела толстой кишки методом «shaving»	12 (24%)
Циркулярная резекция участка толстой кишки с наложением циркулярного анастомоза	1 (2%)
Аппендэктомия	(2%)

явились: очаг, занимающий площадь до 30% биоптата; слабовыраженный воспалительный инфильтрат, наличие фиброзной ткани в инфильтрате.

Особенностями инфильтратов у пациенток со средней и тяжелой интенсивностью боли были: очаг, занимающий более 50% площади биоптата (рис. 5); умеренный воспалительный компонент (рис. 5); выраженный васкулогенез, периваскулярный рост (рис. 5); пролиферация цитогенной стромы и формирование сосочков (рис. 6); секреторные изменения в эпителии желез, положительная PAS-реакция (рис. 6); перинервальное, периваскулярное распространение эндометриоза с разрушением ганглиев (рис. 7); увеличение экспрессии нейронального маркера PGP-9,5 в зоне эндометриоза при болевых формах (рис. 8).

В послеоперационном периоде ни у одной из исследуемых пациенток не были отмечены ранние или поздние послеоперационные осложнения. Медианное значение кровопотери составило 100 (50; 100) мл, медианное значение продолжительности операции – 110 (80;120) минут. Далее, после гистологической верификации эндометриоза, в качестве гормономодулирующей терапии после операции все пациентки, включенные в исследование, получали дидрогестерон 20 мг/сут в различных режимах, в зависимости от того, какова была степень выраженности эндометриоз-ассоциированной боли, а также учитывалось наличие репродуктивных планов, клинических и морфологических особенностей. Рандомизация по выбору схемы терапии не проводилась. 31 (61%) пациентка получала терапию дидрогестероном в циклическом режиме: в дозировке 10 мг 2 раза в день с 16-го по 25-й день менструального цикла; 16 (31%) пациенток – в пролонгированном циклическом режиме: в дозировке 10 мг 2 раза в день с 5-го по 25-й день менструального цикла; 4 (8%) пациентки – в непрерывном режиме: в дозировке 10 мг 2 раза в день с 1-го дня менструального цикла непрерывно. Все пациентки, включенные в исследование, получали терапию дид-

Рис. 5. Гематоксилин-эозин, ×100; очаг эндометриоидной гетеротопии, занимающий более 50% площади биоптата с умеренным воспалительным инфильтратом, выраженным васкулогенезом и периваскулярным ростом

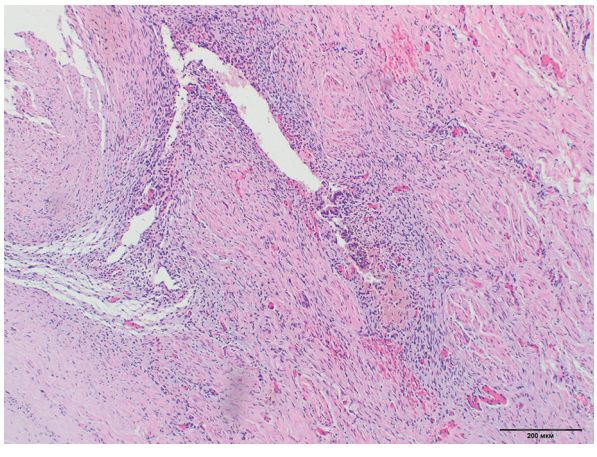


Рис. 7. Гематоксилин-эозин, ×400; перинервальное и периваскулярное распространение эндометриоза с разрушением ганглия. Характерно для больных со средней и тяжелой формой тазовой боли

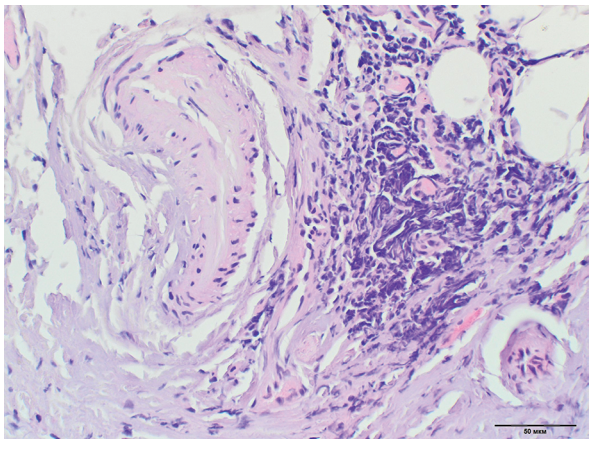


Рис. 6. AS-реакция, ×100; очаг эндометриоидной гетеротопии, характеризующийся пролиферацией цитогенной стромы и эпителия с формированием сосочков, секреторными изменениями в эпителии желез (PAS-положительные)

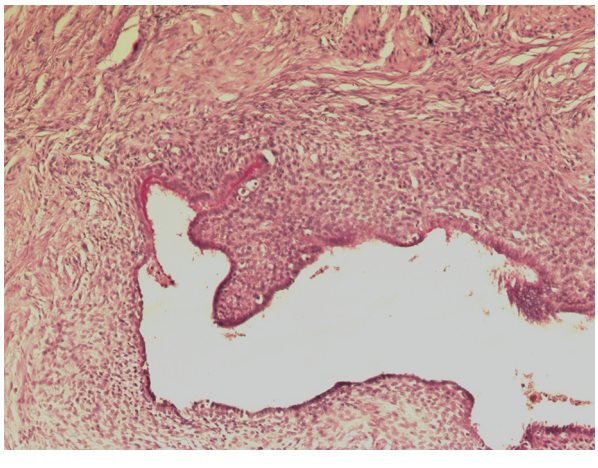
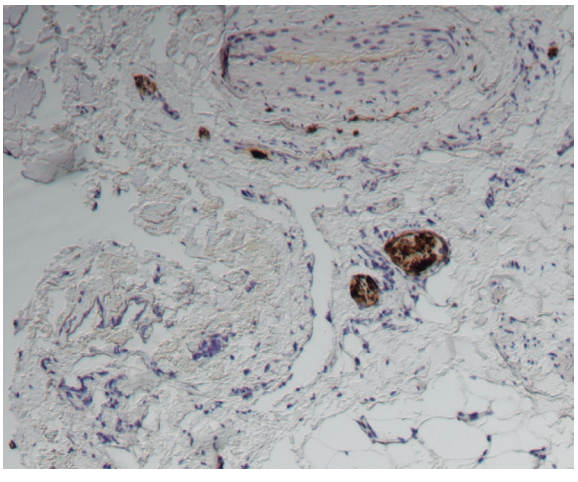


Рис. 8. Иммуногистохимическая реакция, ×200; увеличение экспрессии нейронального маркера PGP-9.5 (коричневое окрашивание) в окружении эндометриоидной гетеротопии при болевых формах



рогестероном минимум 12 месяцев, на фоне которой через 6 и 12 месяцев была проанализирована динамика изменения боли и качества жизни.

Через 6 и 12 месяцев наблюдения за интенсивностью боли отмечалось статистически значимое снижение интенсивности дисменореи, диспареунии и хронической тазовой боли (p<0,0001) (табл. 2).

Через 12 месяцев после хирургического лечения на фоне гормономодулирующей терапии было отмечено, что статистически значимо повышалась удовлетворенность качеством половой жизни, оцененная с использованием опросника FSFI. Также через 6 и 12 месяцев после операции, на фоне терапии дидрогестероном отмечено статистически значимое улучшение показателей опросника качества жизни SF-36 по всем параметрам душевного и физического здоровья – динамика изменения показателей опросника отражена в таблице 3, p<0,05 для всех показателей.

Через 12 месяцев после проведенного оперативного вмешательства на фоне терапии дидрогестероном проанализирована частота наступления беременности у 16 пациенток с бесплодием, планирующих беременность (при наличии репродуктивных планов пациентки, принимающие дидрогестерон в непрерывном и пролонгированном режимах, сменили схему приема на циклический режим – с 16-го по 25-й день менструального цикла). У 10 (62%) пациенток наступила спонтанная беременность, у 3 (19%) пациенток беременность наступила с применением ВРТ, у 3 (19%) – беременность не наступила. После наступления беременности 11 (85%) пациенток продолжали прием дидрогестерона в дозировке 10 мг 2 раза в день до срока 16–20 недель беременности, 2 (15%) пациентки сменили дидрогестерон на препараты другой группы гестагенов по рекомендациям репродуктолога. Из 13 пациенток, у которых наступила беременность, у 9 (69%) она закончилась срочными родами, у 2 (15%) – родоразрешением путем операции кесарева сечения при доношенном сроке беременности, у 1 (8%) пациентки – преждевременными родами при сроке беременности 36/37 недель и у 1 (8%) пациентки – самопроизвольным абортом при сроке беременности 5/6 недель.

Заключение

Проведенное исследование доказывает необходимость комбинированной терапии эндометриоза: первым этапом рекомендуется применение лапароскопического хирургического лечения, которое должно быть допустимо радикальным по отношению к пораженным заболеванием тканям и в то же время максимально щадящим по отношению к здоровым тканям. Назначение медикаментозной терапии эндометриоза после оперативного вмешательства является обязательным на срок не менее 6 месяцев при наличии репродуктивных планов и максимально длительным – при их отсутствии.

Полученные результаты показывают эффективность применения дидрогестерона в качестве послеоперационной гормональной терапии: через 12 месяцев после операции на фоне лечения дидрогестероном отмечены статистически значимое снижение эндометриоз-ассоциированной боли, улучшение качества жизни женщин, их удовлетворенность половой жизнью, а также высокая частота реализации репродуктивной функции у пациенток с бесплодием.

Более того, дидрогестерон имеет хорошую переносимость при благоприятном профиле безопасности и позволяет врачам индивидуализировать терапию эндометриоза в зависимости от клинической ситуации, используя удобные режимы: непрерывный и пролонгированный циклический режим с 5-го по 25-й день менструального цикла в дозировке по 20 или 30 мг в день для лечения эндометриоз-ассоциированной боли, а для пациенток с бесплодием на фоне эндометриоза, планирующих беременность, – циклический режим приема препарата во вторую фазу менструального цикла.

Таблица 2. Показатели эндометриоз-ассоциированной тазовой боли до хирургического лечения и через 12 месяцев после операции

Параметр	*n*=51			*p*, уровень значимости проверки гипотезы об однородности групп
	до операции	через 6 месяцев после операции	через 12 месяцев после операции	
Интенсивность дисменореи, NRS	8 (6;9)	2 (0;2)	1 (0;2)	p<0,0001
Интенсивность диспареунии, NRS	5 (2;7)	1 (0;1)	0 (0;0,5)	p<0,0001
Интенсивность хронической тазовой боли, NRS	6 (1;6)	2 (0;2)	1 (0;2)	p<0,0001

Таблица 3. Среднее и стандартное отклонение показателей опросника SF-36 до и после операции (p<0,05)

Показатель опросника	До хирургического лечения	Через 6 месяцев после хирургического лечения	Через 12 месяцев после хирургического лечения
Физическое благополучие	48±17	73±15	81±8
Душевное благополучие	44±16	69±14	75±11
Общее состояние здоровья	45±24	65±12	74±8
Жизненная активность	46±14	59±13	68±10

Литература/References

1. *Vercellini P., Buggio L., Frattaruolo M.P., Borghi A., Dridi M., Somigliana E.* Medical treatment of endometriosis-related pain. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol. 2018; 51: 68-91. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.015.
2. *Беженарь В.Ф., Круглов С.Ю., Аракелян Б.В., Кузьмина Н.С., Паластин П.М., Крылова Ю.С.* Нерв-сберегающие операции при глубоком инфильтративном эндометриозе. Доктор.Ру. 2019; 7: 40-5. [Bezhenar V.F., Kruglov S.Yu., Arakelyan B.V., Kuzmina N.S., Palastin P.M., Krylova Yu.S. Nerve-sparing surgery for deep infiltrative endometriosis. Doctor. RU. 2019. 2019; 162(7): 40-5. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.31550/1727-2378-2019-162-7-40-45.
3. *Dunselman G.A.J., Vermeulen N., Becker C., Calhaz-JKorge C., D'Hooghe T., De Bie B.* et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum. Reprod. 2014; 29(3): 400-12. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/det457.
4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Эндометриоз. М.; 2016. ID: KP259. Available at: http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/182 [Endometriosis. Clinical guidelines. 2016. ID: KR259. Access from the website of the Ministry of Health of the Russian Federation: http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/182 (checked 28.03.2018) (in Russian)].
5. *Дубровина С.О., Беженарь В.Ф.*, ред. Эндометриоз. Патогенез, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 352 с. [Dubrovina S.O., Bezhenar V.F., eds. Endometriosis, Pathogenesis, diagnosis, treatment. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 352 p. (in Russian)].
6. *Trivedi P., Selvaraj K., Mahapatra P.D., Srivastava S., Malik S.* Effective post-laparoscopic treatment of endometriosis with dydrogesterone. Gynecol. Endocrinol. 2007; 23(Suppl. 1): 73-6. https://dx.doi.org/10.1080/09513590701669583.
7. *Дубровина С.О., Берлим Ю.Д.* Гестагены в терапии эндометриоза. Акушерство и гинекология. 2018; 5: 150-5. [Dubrovina S.O., Berlim Yu.D. Gestagens in the therapy of endometriosis. Obstetrics and gynecology. 2018; 5: 150-5. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.5.150-155.
8. *Сухих Г.Т., Адамян Л.В., Козаченко А.В., Дубровина С.О., Баранов И.И., Радзинский В.Е.* и др. Дидрогестерон для лечения подтвержденного эндометриоза: ключевые результаты наблюдательного открытого многоцентрового исследования в условиях реальной клинической практики (исследование ОРХИДЕЯ). Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2020; 8(4): 79-81. [Sukhikh G.T., Adamyan L.V., Kozachenko A.V., Dubrovina S.O., Baranov I.I., Radzinsky V.E. et al. Dydrogesterone for the treatment of confirmed endometriosis: key results of an observational open multicenter study in real clinical practice (ORCHIDEA study). Obstetrics and gynecology: news, opinions, training. 2020; 8(4): 79-81. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.24411/2303-9698-2020-14006.
9. *Подзолкова Н.М., Татарчук Т.Ф., Дощанова А.М., Ешимбетова Г.З., Сумятина Л.В.* Нормализация менструального цикла дидрогестероном. Акушерство и гинекология. 2018; 6: 70-6. [Podzolkova N.M., Tatarchuk T.F., Doschanova A.M., Eshimbetova G.Z., Sumyatina L.V. Dydrogesterone treatment for menstrual-cycle regularization. Obstetrics and gynecology. 2018; 6: 70-6 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.6.70-76.
10. *Tournaye H., Sukhikh G.T., Kahler E., Griesinger G. A* Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization. Hum. Reprod. 2017; 32(5): 1019-27. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dex023.
11. *Backer M.H. Jr.* Isopregnenone (Duphaston): a new progestational agent. Obstet. Gynecol, 1962; 19: 724-9.
12. *Johnston W.I.H.* Dydrogesterone and endometriosis. BJOG. 1976; 83: 77-80.
13. *Kaiser E., Wagner Th.A.* Die Behandlung der Endometriose mit Dydrogesteron. TW Gynäkologie. 1989; 2: 386-8.
14. *Makhmudova G.M., Gafarova D.Kh., Nazhmutdinova D.K., Lukmanova L.D.* Efficacy of duphaston treatment in women with endometriosis after reconstructive surgery. Akush. Ginekol. (Sofiia). 2003; 42(4): 42-6.
15. *Pandian R.U.* Dydrogesterone in threatened miscarriage: a Malaysian experience. Maturitas. 2009; 65(Suppl. 1): S47
16. -50. https://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.11.016.
17. *Trivedi N., Chauhan N., Vaidya V.* Effectiveness and safety of dydrogesterone in regularization of menstrual cycle: a post-marketing study. Gynecol. Endocrinol. 2016: 32(8): 667-71. https://dx.doi.org/10.3109/09513590.2016.1152238.
18. *Taniguchi F., Ota I., Iba Y., Toda T., Tagashira Y., Ohata Y.* et al. The efficacy and safety of dydrogesterone for treatment of dysmenorrhea: An open-label multicenter clinical study. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2019; 45(1): 168-75. https://dx.doi.org/10.1111/jog.13807.
19. *Balasch J., Vanrell J., Marquez M., Gonzalez-Merlo J.* Dehydrogesterone treatment of endometrial luteal phase deficiency after ovulation induced by clomiphene citrate and human chorionic gonadotropin. Fertil. Steril. 1983; 40(4): 469-71. https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(16)47356-5.
20. *Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Манухин И.Б., Радзинский В.Е.*, ред. Гинекология. Национальное руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 1048 с. [Savelyeva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Manukhin I.B., Radzinsky V.E., ed. Gynecology. National guideline. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 1048 p. (in Russian)].
21. *Schweppe K.W.* The place of dydrogesterone in the treatment of endometriosis and adenomyosis. Maturitas. 2009; 65(Suppl. 1): S23-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.11.011.
22. Инструкция по медицинскому применению препарата Дюфастон® Ссыллка активна на: 06.07.2020. [Instruction on the medical use of the drug Dufaston® Accessed 06.07.2020. (in Russian)].
23. *Ryder T., Mobberley M., Whitehead M.* The endometrial nucleolar channel system as an indicator of progestin potency in HRT. Maturitas. 1995; 22(1): 31-6. https://dx.doi.org/10.1016/0378-5122(95)00912-5.
24. *Pallacks C., Hirchenhain J., Krüssel J.S., Fehm T.N., Fehr D.* Endometriosis doubles odds for miscarriage in patients undergoing IVF or ICSI. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2017; 213: 33-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.04.008.
25. *Santulli P., Marcellin L., Menard S., Thubert T., Khoshnood B., Gayet V.* et al. Increased rate of spontaneous miscarriages in endometriosis-affected women. Hum. Reprod. 2016; 31(5): 1014-23. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dew035.
26. *Nickkho-Amiry M., Savant R., Majumder K., Edi-O'sagie E., Akhtar M.* The effect of surgical management of endometrioma on the IVF/ ICSI outcomes when compared with no treatment? A systematic review and meta-analysis. Arch. Gynecol. Obstet. 2018; 297(4): 1043-57. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-017-4640-1.
27. *Carp H.J.A.* Progestogens and pregnancy loss. Climacteric. 2018; 21(4): 380-4. https://dx.doi.org/10.1080/13697137.2018.1436166.
28. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Recurrent pregnancy loss. Available at: https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy loss.aspx Accessed June 11, 2018.
29. *Toth B., Würfel W., Bohlmann M., Zschocke J., Rudnik-Schöneborn S., Nawroth F.* et al. Recurrent miscarriage: diagnostic and therapeutic procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/050). Geburtshilfe Frauenheilkd. 2018; 78(4): 364-81. https://dx.doi.org/10.1055/a-0586-4568.

Поступила 15.04.2021
Принята в печать 19.04.2021
Received 15.04.2021
Accepted 19.04.2021

Сведения об авторах:
Беженарь Виталий Федорович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрами акушерства, гинекологии и неонатологии/акушерства, гинекологии и репродуктологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ; Главный внештатный специалист акушер-гинеколог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга. Тел.: +7(812)338-78-66. E-mail: bez-vitaly@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7807-4929. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.
Круглов Сергей Юрьевич, к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ. Тел.: +7(812)338-78-66. E-mail: skruglov89@mai.ru. ORCID: 0000-0002-7807-4929. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.
Кузьмина Наталия Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии, заведующая отделением онкологии №7 (онкогинекологии) клиники акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ. Тел.: +7(812)338-78-66. E-mail: dok.kuzmina@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5759-4530.197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.
Крылова Юлия Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ. Тел.: +7(812)338-70-43. ORCID: 0000-0002-8698-7904. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.
Сергиенко Алина Сергеевна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ. Тел.: +7(812)338-78-66. E-mail: md.sergienko@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6362-107X. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
Абилбекова Айнур Канатовна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова. МЗ РФ». Тел.: +7(812)338-78-66. E-mail: ainur.abilbekova@yahoo.com. ORCID: 0000-0003-3782-7135. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.
Жемчужина Татьяна Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ. Тел.: +7(812)338-78-66. E-mail: tzhemchuzhina@mail.ru. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Authors' information:
Vitaly F. Bezhenar, Dr. Med. Sci., professor, Head of the Departments of Obstetrics, Gynecology and Neonatology/Obstetrics, Gynecology and Reproductology, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; Chief freelance specialist obstetrician-gynecologist of the Health Committee of the Government of St. Petersburg. Tel.: +7(812)338-78-66. E-mail: bez-vitaly@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7807-4929. 197022, Russia, St. Petersburg, L'va Tolstogo str., 6-8.
Sergey Yu. Kruglov, PhD, Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia. Tel.: +7(812)338-78-66. E-mail: skruglov89@mai.ru. ORCID: 0000-0002-7807-4929. 197022, Russia, St. Petersburg, L'va Tolstogo str., 6-8.
Natalya S. Kuzmina, PhD, Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology, Head of the Department of Oncology No. 7 (Oncogynecology) of the Clinic of Obstetrics and Gynecology, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia. Tel.: +7(812)338-78-66. E-mail: dok.kuzmina@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5759-4530. 197022, Russia, St. Petersburg, L'va Tolstogo str., 6-8.
Yulia S. Krylova, PhD, Assistant of the Department of Pathological Anatomy with the Pathological Department, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia. Tel.: +7(812)338-70-43. ORCID: 0000-0002-8698-7904. 197022, Russia, St. Petersburg, L'va Tolstogo str., 6-8.
Alina S. Sergienko, postgraduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia. Tel.: +7(812)338-78-66. E-mail: md.sergienko@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6362-107X. 197022, Russia, St. Petersburg, L'va Tolstogo str., 6-8.
Ainur K. Abilbekova, postgraduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia. Tel.: +7(812)338-78-66. E-mail: ainur.abilbekova@yahoo.com. ORCID: 0000-0003-3782-7135. 197022, Russia, St. Petersburg, L'va Tolstogo str., 6-8.
Tatyana Yu. Zhemchuzhina, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia. Tel.: +7(812)338-78-66. E-mail: tzhemchuzhina@mail.ru. 197022, Russia, St. Petersburg, L'va Tolstogo str., 6-8.