

Для библиографических ссылок

• Хамошина М.Б., Сорокина А.В., Вахабова М.И., Калинина Е.А. Ведение пациенток с эндометриозом с позиций мировых и отечественных клинических рекомендаций // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №2 (19). — С. 53–58.

• Плакшина Н.Д., Симоновская Х.Ю. Возможности негормональной коррекции вазомоторных пароксизмов в постменопаузе // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. — №2 (19). — С. 60–65.

**via
scien
tia
rum**

КОК и эндометриоз: оборона или наступление?

Ведение пациенток с эндометриозом с позиций мировых и отечественных клинических рекомендаций



Авторы: Марина Борисовна Хамошина, докт. мед. наук, проф., проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН; Анна Владимировна Сорокина, докт. мед. наук, доц. кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР РУДН; Мария Ибрагимовна Вахабова, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН; Елена Андреевна Калинина, докт. мед. наук, доц. кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР РУДН. (Москва)

Копирайтинг: Татьяна Рябинкина

Несмотря на значительные успехи в диагностике и терапии эндометриоза, концепция которых основана на современных представлениях о его патогенезе, это заболевание до настоящего времени остаётся загадочным и многоликим. Прогрессирующее течение, разнородность клинических форм и проявлений (от полного отсутствия симптоматики до инвалидизирующей боли и упорного бесплодия), драматизм последствий для репродуктивной системы и всего организма, значительное снижение качества жизни характеризуют его как чрезвычайно важную медико-социальную проблему.

Можно ли излечить пациентку от эндометриоза — агрессивного патологического процесса, сохраняющего риск рецидива до тех пор, пока женщина способна менструировать? На современном этапе развития науки ответ на этот вопрос, к сожалению, отрицательный. В чём же тогда смысл лечебно-профилактических мероприятий? Оборона это или наступление?

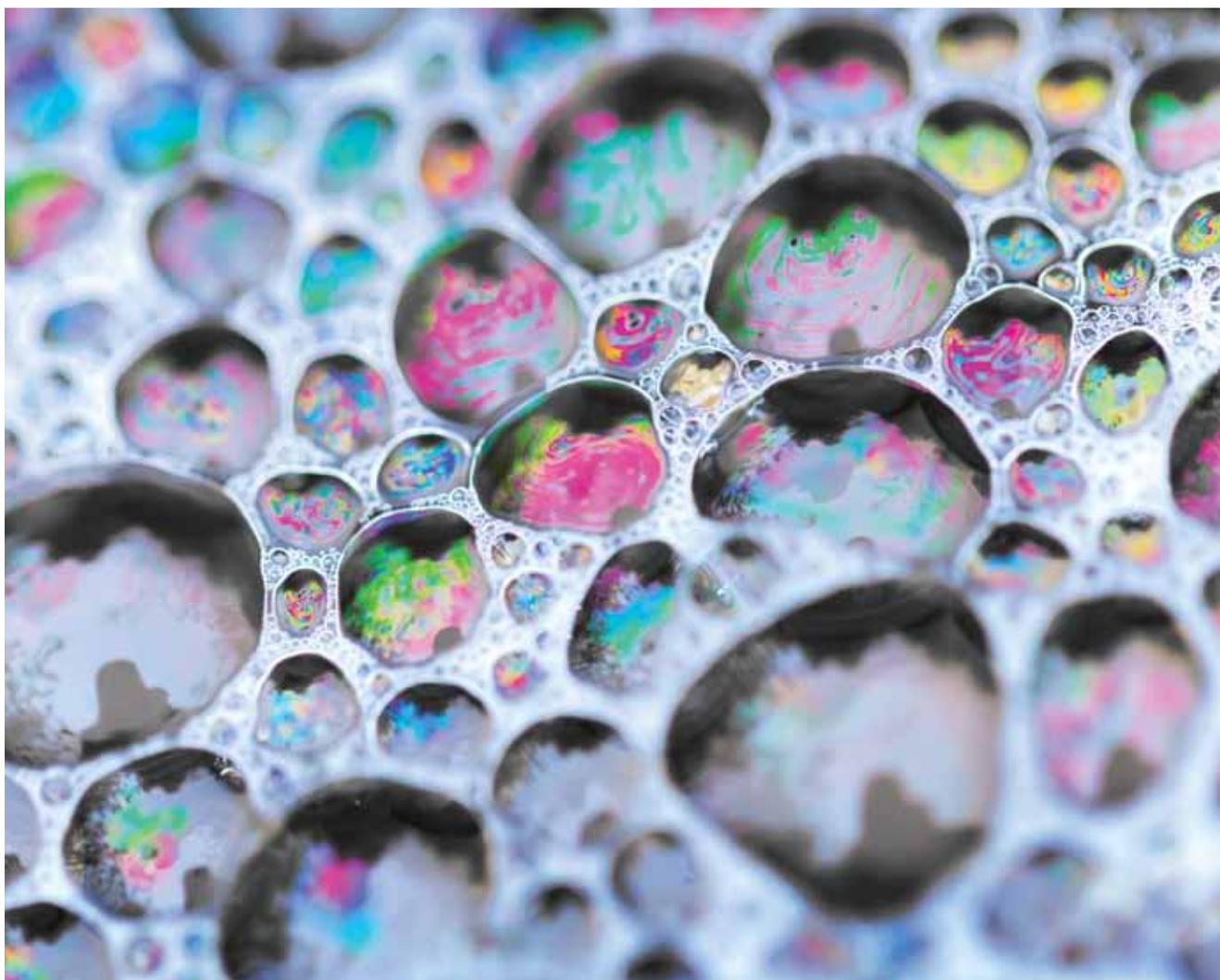
Мировая статистика по эндометриозу стала особенно тревожной с начала XXI века. В настоящее время этим пролиферативным заболеванием по всему миру поражено от 7 до 10% женщин репродуктивного возраста. При этом его распространённость совершенно очевидно продолжает увеличиваться, всё чаще эндометриоз стали диагностировать в молодом возрасте. Эта тенденция к «омоложению», равно как и общий рост заболеваемости, пока не получила достоверного объяснения. А между тем эндометриоз лидирует в структу-

ре причин хронической тазовой боли у женщин (80%) и тяжёлой дисменореи (50%)^{1,2}.

Новости патогенеза

Как известно, в основе патофизиологии эндометриоза лежит возникновение и разрастание эндометриоидных гетеротопий в областях, находящихся за пределами нормального расположения слизистой оболочки матки. Морфологически новообразованная ткань идентична эндометрию^{1,2}; она не про-

[Учёный должен продвигаться вперёд, прикладывая один кусочек знания к другому, и только тогда делать выводы. Клиффорд Саймак]



© Евгений Сергеев / Фотобанк.Лори

[Эндометриоидная гетеротопия «менструирует» в области своего расположения, в результате этого формируется кистозная область, которая потом запустевает и превращается в соединительнотканый рубец, способствуя образованию спаек.]

являет свойств злокачественности, несмотря на пролиферативный рост и возможности метастазирования. При этом разнообразие расположения гетеротопий определяет вариативность заболевания.

По особенностям механизмов развития, клиническим проявлениям и рекомендуемой врачебной тактике различают аденомиоз, кистозные формы и глубокий эндометриоз — тяжёлые инфильтративные формы, когда гетеротопии не подвергаются регрессу, а, напротив, внедряются в более глубокие слои брюшины или других органов, формируя инфильтраты и спайки^{1,3,4}.

При этом у всех форм эндометриоза можно выделить общие черты: эндокринная активность очагов, разбалансировка гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и иммуносупрессивные состояния. Накопленные за последнее десятилетие данные позволяют делать вывод о том, что решающий фактор развития болезни — **генетический**, в пользу чего свидетельствует высокая частота сочетания эндометриоза с синдромом соединительнотканной дисплазии, варикозным расширением вен малого таза, врождёнными пороками развития и дефицитом массы

тела, более того, нередко семейные формы^{1,4,5}. Одним из признанных триггеров болезни служит стресс, который в анамнезе отмечают до 90% пациентов с клинически манифестными формами эндометриоза.

В целом же эндометриоз считают мультифакторным заболеванием, и для него характерны три патогенетически значимых компонента.

1. Системная **воспалительная реакция**, направленная на очищение брюшной полости от ретроградно забросенных эктопических клеток эндометрия.

2. Нарушение **иммунного ответа**, способствующее прикреплению клеток и прогрессированию эндометриоидного очага.

3. Инициация **неоангиогенеза** — сосуды прорастают в область эндометриоидной гетеротопии.

Некоторые исследователи полагают, что главной причиной, определяющей тяжесть и «качественные» характеристики патологического процесса, служит **подавление естественной регуляции апоптоза**. Ненужные патологические клетки должны вовремя элиминироваться, однако при болезни этого не происходит. Начавшись как группа клеток, имеющих рецепторы к половым стероидам, реагирующих на циклические изменения в организме женщины и способных к пролиферации, эндометриоидная гетеротопия «менструирует» в области своего расположения. В результате формируется кистозная полость, которая потом заустевает и превращается в соединительнотканый рубец, способствуя образованию спаек. При тяжёлых формах пролиферирует и строма (соединительная ткань), образуя узлы и инфильтраты, которые, в свою очередь, тоже должны как-то заканчивать свой жизненный цикл — но не могут, поскольку апоптоз угнетён, а ткань гетеротопии всё время стимулируют эстрогены собственного производства. Процесс становится затяжным, персистирующим^{1,2}.

Чрезвычайно важно, что эктопированные очаги эндометриоза **эндокринноактивны**, они способны автономно вырабатывать эстрогены. Андростендион и тестостерон из периферической крови проникают в гетеротопии, где под влиянием усиленного действия ароматаз трансформируются в эстрадиол. Дефект 17-дегидрогеназы (тип 2) и 17-β-гидроксистероида в эутопическом эндометрии обуславливает нарушения на уровне прогестероновых рецепторов и, следовательно, относительный дефицит прогестерона⁴.

Зачем лечить?

Если эндометриоз нельзя вылечить, зачем тогда его лечить? Ответ на вопрос лежит на поверхности — в этом действительно есть много смысла.

- Заболевание повышает частоту **репродуктивных нарушений**. Причём риск бесплодия или невынашивания зависит не столько от самого наличия эндометриоза, сколько от его клинической формы и локализации. После адекватного комплексного лечения вероятность спонтанного наступления беременности и благоприятного завершения периода гестации весьма высока, тогда как сам факт беременности, закончившейся родами и лактацией, в свою очередь, достоверно сокращает риск рецидива⁶.

- Эндометриоз может поражать **органы, удаление которых затруднено**, невозможно или физиологически нецелесообразно (мочевой пузырь, кишечник, глаза, лёгкие, дёсны, сфинктер прямой кишки и пр.). Кроме того, формирующиеся спайки меняют анатомию и топографию поражённых органов — с вероятным нарушением органных функций.

- Эндометриоз существенно ухудшает **качество жизни** в связи с хроническим болевым синдромом, диспареунией, расстройствами менструации и бесплодием, которые приводят к анемизации, астенизации и депрессии, иногда — на протяжении довольно длительного периода жизни.

- Описаны случаи возникновения в эндометриоидном очаге **специфического ракового процесса** (у 1% женщин с эндометриозом яичников и у 0,3% с заболеванием внеяичниковой локализации)⁴.

Пациентки нуждаются в лечении ещё и по другим соображениям: заболевание «омолаживается», а значит, удлиняется «период жизни с эндометриозом» для каждой конкретной женщины.

[**Задача хирурга состоит в максимальном удалении видимых и пальпируемых очагов, что резко снижает количество и интенсивность неконтролируемой внегонадной конверсии эстрадиола.**]

И ещё один важный момент. Прежде чем выбирать метод или комбинацию методов, следует определить **цели лечения**. А они зависят от конкретной клинической ситуации и фертильных планов пациентки. Именно это формирует тактику и стратегию врача: оборона или наступление?

Патогенетический корень терапии

Концепция эндокринной автономии эндометриоза в купе с типичным для заболевания спаечным процессом в области очагов определяет приоритет хирургического метода лечения.

В целом задача хирурга состоит в максимальном удалении видимых и пальпируемых очагов, что резко снижает количество и интенсивность неконтролируемой внегонадной конверсии эстрадиола (помимо восстановления нормальных анатомических взаимоотношений в полости таза)^{1,2,5}.

Фактически в случае сохранения после операции единичных эндометриоидных очагов или даже клеток это означает «начать всё сначала», и риск рецидива зависит от того, как быстро гетеротопии восстановят свою морфологическую состоятельность и функциональную активность. Кроме того, высока вероятность образования и совершенно новых очагов. Поэтому при распространённых формах заболевания, неуверенности хирурга в полном удалении гетеротопий или высоком клинико-anamnestическом риске рецидива медикаментозная терапия играет роль, **практически равнозначную хирургическому вмешательству**, позволяя перейти от «активной обороны» к «наступлению» на активные очаги и снизить риск повторных операций.

Если же речь идёт об аденомиозе у молодых нерожавших женщин или у пациенток, планирующих беременность в ближайшем будущем, медикаментозное лечение остаётся главным или даже единственным вариантом. Консервативная терапия способна предотвратить активацию очагов путём создания **управляемой медикаментозной аменореи** — стойкой, но обратимой. Именно таким образом можно добиться системной гипоэстрогении и атрофии эктопического эндометрия^{1,3,5}.

Первым делом хирургия

Американское общество акушеров-гинекологов (ACOG) уже давно определило алгоритм ведения пациенток с эндометриозом, и на первом месте находится **лапароскопия**. Это оправдано по двум причинам. Во-первых, чёткое представление о выраженности процесса при наружном эндометриозе можно получить только во время лапароскопии, а во-вторых, удаление очагов эндометриоза показано пациенткам с самыми разными, часто сочетающимися целями^{1–3,7}: восстановить анатомию поражённой области, купировать болевой синдром, ликвидировать гиперполименорею, предупредить рецидивы. И, безусловно, одна из самых востребованных целей лечения — восстановить репродуктивную функцию.

[Отмена препарата целесообразна лишь в одном случае — при планировании желанной беременности — лучшего метода лечения и профилактики эндометриоза, придуманного природой.]

При лечении эндометриоза лапароскопический доступ — основной, он гораздо предпочтительнее лапаротомии. Именно лапароскопия позволяет обеспечить наилучшие результаты лечения эндометриоза I–III степени при расположении патологических очагов на яичниках, на брюшине малого таза, крестцово-маточных связках, а также при ретроцервикальном эндометриозе и узловой форме аденомиоза. А вот в случае распространения ретроцервикального эндометриоза на стенку влагалища, ректовагинальную клетчатку или стенки таза оптимальным становится другой доступ — лапаровагинальный.

Подавление во благо

Основная идея медикаментозной терапии эндометриоза — **снижение уровня эстрадиола** в периферической крови ниже 40 пг/мл, что соответствует состоянию постменопаузы. При этом назначаемое лечение должно удерживать системную гипоэстрогению довольно длительно — не менее 6 мес. Именно такой период времени позволяет надеяться, что в активных эндометриозидных очагах разовьётся необратимая атрофия^{1,3}.

По современным представлениям, целевую гипоэстрогению при эндометриозе могут обеспечить несколько групп препаратов.

- Комбинированные гормональные контрацептивы (оптимальны у подростков и молодых женщин).
- Гестагены.
- Антигонадотропины.
- Антигестагены.
- Агонисты рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона (РГЛГ)^{1,3}.
- Ингибиторы ароматаз.

Контраверсии пероральных контрацептивов

У здоровых женщин, принимающих оральные контрацептивы, потенциальный риск эндометриоза существенно ниже, чем у непринимавших, поскольку эти препараты тормозят функциональную активность гипоталамо-гипофизарной системы, поддерживают заданный уровень эстрогенов в сыворотке крови, снижают выработку простагландинов и уменьшают менструальную кровопотерю за счёт дистрофии или атрофии эндометрия^{8,9}.

Именно тропность к эндометрию гестагена, входящего в состав КОК, и определяет его стратегический наступательный потенциал в отношении гетеротопий.

По данным метаанализа 18 клинических исследований, отобранных из 608¹⁰, общий показатель отношения рисков эндометриоза для текущих пользовательниц гормональной контрацепции составляет 0,63 (95% ДИ 0,47–0,85) — у женщины, принимающей КОК, риск эндометриоза **ниже на 37%** по сравнению с общей популяцией. Однако у этой медали есть обратная сторона — отмена пероральной гормональной контрацепции **увеличивает** риск эндометриоза: у пациенток, отказавшихся от КОК недавно, риск выше на 21% (ОР 1,21; 95% ДИ 0,94–1,56), а у женщин, когда-либо принимавших контрацептивы, но не использующих их в настоящее время, — на 19% (ОР 1,19; 95% ДИ 0,89–1,60).

Из вышесказанного следует простой вывод: отмена препарата целесообразна лишь в одном случае (не считая возможных противопоказаний, возникающих в период приёма) — при планировании желанной беременности — лучшего метода лечения и профилактики эндометриоза, придуманного природой.

Приём гормональных контрацептивов — весьма выгодный вариант ведения пациенток группы риска по эндометриозу. Использование КОК **в мировой практике** рассматривают как первую линию терапии этого заболевания у молодых женщин¹¹. Как правило, выбирают всё же обычную схему приёма, однако в некоторых ситуациях более актуальны другие режимы — пролонгированный и непрерывный. Причём **пролонгированный режим** приёма следует признать методом выбора при дисменорее, ассоциированной с аденомиозом.

Пероральные комбинированные контрацептивы успешно купируют симптоматику и могут снизить риск рецидива (за исключением его инфильтративных форм).

КОК и пероральные гестагены в непрерывном режиме признаны первым этапом терапии эндометриоза также и **в отечественных клинических рекомендациях**¹². Приоритетом при выборе между ними служит необходимость контрацепции — показание, которым обладают КОК. Это важно с точки зрения предупреждения аборта, поскольку искусственные аборты существенно повышают риск развития и прогрессирования болезни (доказательность А).

Ещё один аргумент в пользу гормональной контрацепции как метода выбора у женщин с отягощённым анамнезом — доказанная взаимосвязь эндометриоза и рака яичников¹³. Выявлено, что на фоне эндометриоза вероятность рака данной локализации существенно растёт (ОР=1,2–13,2) вне зависи-

мости от факта хирургического лечения эндометриоза.

Назначая КОК, следует принимать во внимание и наличие такого **поводного камня**, как варикозная болезнь органов малого таза. В этом случае дисменорея на фоне гормональной контрацепции не только не купируется, а, напротив, может нарастать, что должно насторожить клинициста^{9,13,14}.

Гестагенные инструменты

Прогестагены действительно обладают лечебно-профилактическими возможностями в отношении эндометриоза. Они позволяют успешно купировать симптоматику, снижать частоту рецидивов, а также дополняют комплексное лечение при необходимости восстановления репродуктивной функции (поддержание лютеиновой фазы, прегравидарная подготовка)^{14,5}. При эндометриозе широко используют четыре вещества гестагенной природы.

- Медроксипрогестерона ацетат — 30–50 мг/сут в течение 3–4 мес непрерывно³.
- Дидрогестерон — 20–30 мг/сут в течение 3–6 мес с 5-го по 25-й день менструального цикла или непрерывно³.
- Диеногест — 2 мг/сут непрерывно по 1 таблетке в день продолжительное время или в комбинации с 30 мкг этинилэстрадиола длительно по контрацептивной схеме либо в пролонгированном режиме^{9,14,15}.
- Левоноргестрел — 20 мкг/сут непрерывно в полость матки (внутриматочные левоноргестрел-высвобождающие системы)⁹.

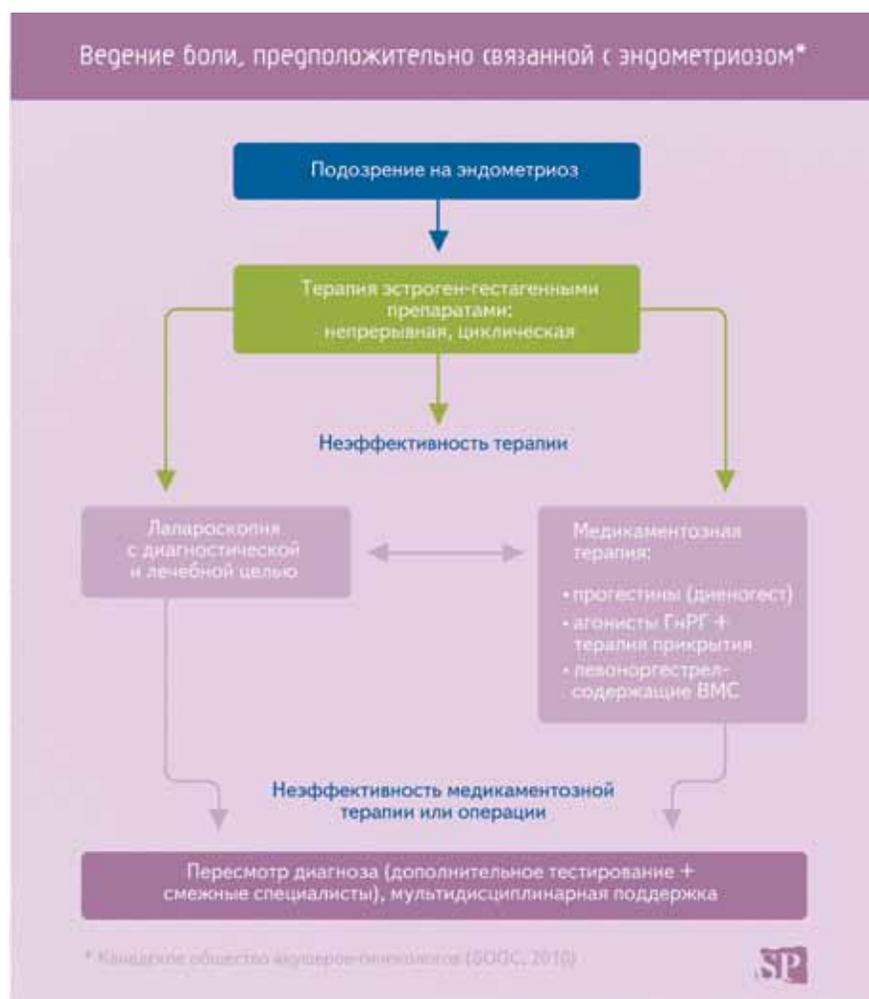
В настоящее время лидирующую позицию среди них занимает диеногест, обладающий внушительной доказательной базой (доказательность А)^{14,16,17}. Это гибридный гестаген, сочетающий свойства своих предшественников — прогестерона и левоноргестрела. Диеногест можно назвать «прогестагеном индиго». Сохраняя все свойства эндогенного прогестерона, он обладает рядом эффектов, которые напрямую не связаны с его стероидной структурой: противовоспалительным (снижение уровня простагландинов),

иммуномодулирующим (уменьшение содержания ФНО- α), антиангиогенным (снижение уровня эндотелиального фактора роста сосудов), т.е. влиянием на основные звенья патогенеза.

Если основной целью лечения **определено купирование боли и чрезмерной менструальной кровопотери** при необходимости концентрации, то оптимальным будет назначение КОК с **диеногестом**. Применение 2 мг диеногеста в сочетании с 30 мкг этинилэстрадиола (как вариант — препарат «Силует») позволяет купировать дисменорею, резко уменьшить менструальную кровопотерю, восстановить показатели красной крови за счёт достижения гипо-

трофии (атрофии) эндометрия, а при длительном приёме, следовательно, и стойкой атрофии эндометриоидных гетеротопий^{4,9}.

Вместе с тем до сих пор точно не установлено, обладает ли этинилэстрадиол стимулирующим действием на гетеротопии, и если да, то у каких пациенток конкретно. Полностью отвергнуть вероятность подобного влияния не представляется возможным, поскольку циклический режим не исключает сохранения жизнеспособности клеток в эндометриоидном очаге, а значит, риска роста их активности при некотором наборе провоцирующих факторов, например после отмены препарата.



[Сохраняя все свойства эндогенного прогестерона, диеногест обладает рядом эффектов, которые напрямую не связаны с его стероидной структурой.]

Другой метод гормональной контрацепции, имеющий лечебные преимущества у пациенток с эндометриозом I—II степени и после оперативного вмешательства, — внутриматочная **лево-норгестрел-выделяющая система** (доказательность В). Её клинический эффект основан на монотонном локальном воздействии 20 мг левоноргестрела на эндометрий, что вызывает его дистрофию, вплоть до атрофии, и развитие обратной медикаментозной маточной аменореи^{9,13}. На этом симптоматика, связанная с рас-

функции, комплексное преодоление эндометриоза — обязательный этап, который должен предшествовать мероприятиям, направленным на борьбу с бесплодием или невынашиванием беременности. В качестве препаратов первой линии терапии при эндометриоз-ассоциированном бесплодии традиционно выделяют **агонисты РГЛГ**^{1,2,3}. Их преимущества состоят в том, что точкой приложения препарата служат гонадотрофы гипофиза. Гипоталамус остаётся интактным, и при этом не нарушается

ментозная псевдоменопауза). Это ограничивает продолжительность лечения и возможность повторных курсов даже при использовании терапии прикрытия^{1,3,11,18,19}. Накопленный в последние годы клинический опыт свидетельствует, что достойным конкурентом агонистам, в том числе у пациенток с бесплодием, становится чистый диеногест, сопоставимый с ними по эффективности (уровень доказательности А).

При невынашивании беременности у пациенток с эндометриозом после комплексного двухэтапного лечения принято проводить реабилитацию и прегравидарную подготовку. Весьма обоснованным можно считать применение лечебных схем, используемых при состоянии, определяемом как аутоиммунный хронический эндометрит, поскольку и в том, и в другом случае в основе патогенеза лежит нарушение рецептивности эндометрия⁵.

Авторы канадского «Руководства по диагностике и лечению эндометриоза» (2010) лаконично обобщают современную ситуацию с этим заболеванием: сегодня «...не существует никакого специфического лечения», универсального для любой пациентки. При этом «...необходимо, чтобы используемые методы были эффективными и безопасными и их можно было бы <...> применять до возраста менопаузы или пока не наступит беременность, если она желательна».

[Накопленный в последние годы клинический опыт свидетельствует, что достойным конкурентом агонистам, в том числе у пациенток с бесплодием, становится чистый диеногест (уровень доказательности А).]

стройствами менструации, купируется. Ряд клинических исследований свидетельствует о торможении активности патологического процесса при использовании этой внутриматочной системы у пациенток с некоторыми формами эндометриоза⁹. В то же время данный метод лечения не оказывает влияния при наружном и тем более распространённом эндометриозе ввиду отсутствия системного эффекта (доказательность В—С).

Когда основная проблема пациентки — **нарушение репродуктивной**

цирхоральный (часовой) ритм выделения РГЛГ. Способность к овуляции восстанавливается сразу после прекращения терапии. Иногда наступление беременности констатируют ещё до прихода первой менструации после отмены препарата.

У агонистов РГЛГ есть и существенные недостатки. Их приём сопряжён с вероятностью снижения минеральной плотности костной ткани и высокой частотой развития вегетоневротической симптоматики (медика-

Российские рекомендации по ведению больных эндометриозом (2013)

«...Гормональная терапия может применяться в качестве (1) эмпирической терапии у пациенток с симптомами, свидетельствующими о большой вероятности наличия эндометриоза при отсутствии кистозных (овариальных) форм, а также в качестве (2) адьювантной терапии для профилактики рецидивов после лапароскопического подтверждения эндометриоза и/или удаления видимых очагов, эндометриоидной кисты или иссечения эндометриоидных узлов при инфльтративной форме заболевания.

Комбинированные оральные контрацептивы и монотерапию пероральными прогестагенами, назначенными в непрерывном режиме, следует рассматривать в качестве первого этапа терапии при подозрении на наружный генитальный эндометриоз, при отсутствии кистозных форм и при аденомиозе (IA).

Агонисты ГнРГ и ЛНГ-ВМС следует считать терапией второго этапа (IA).

Монотерапия агонистами ГнРГ может проводиться не более 6 мес, для более длительного использования — только в комбинации с возвратной гормонотерапией¹²».



Основоположник отечественной эндокринной гинекологии проф. Мария Львовна Крымская не уставала повторять, что «гормонотерапия есть гормонопрофилактика». Внедрение в широкую практику диеногеста — уникального гестагена с непревзойдёнными антипролиферативными свойствами, губительными для эндометриоидных гетеротопий, — яркое тому подтверждение. Возможность его длительного применения как в качестве монотерапии, так и в составе КОК позволяет не только проводить эффективную «оборону», но и перейти в активное «наступление» на эндометриоз в масштабах популяции. 

Библиографию см. на с. 124—127.

Силует®

низкодозированный комбинированный
оральный контрацептив

2 мг диеногеста + 0,03 мг этинилэстрадиола, 21/7



ВСЕГДА В ДВИЖЕНИИ

Постоянный контроль цикла

- Доказанная биоэквивалентность
- Традиционный режим приёма - 21/7*
- Отсутствие: * • андрогенного,
• минералокортикоидного,
• глюкокортикоидного эффектов

* Инструкция по медицинскому применению препарата Силует®



ГЕДЕОН РИХТЕР

реклама