

Наружный эндометриоз: вопросы послеоперационной терапии

Д.м.н., проф. А.А. УНАНЯН¹, член-корр. РАМН, проф. И.С. СИДОРОВА¹, д.м.н., проф. Е.А. КОГАН²

¹Кафедра акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета (зав. — проф. А.И. Ищенко), ²кафедра патологической анатомии Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Place of assisted reproductive technologies in the realization of reproductive function in HIV-infected persons

K.V. KRASNOPOLSKAYA, T.A. NAZARENKO, YU.T. GAFUROV

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology

На основании опубликованных работ обсуждаются существующие подходы к возможности безопасной реализации репродуктивной функции у ВИЧ-инфицированных мужчин и женщин с использованием различных методов вспомогательных репродуктивных технологий, назначаемых для обеспечения возможности зачатия без риска горизонтальной и вертикальной передачи инфекции.

Ключевые слова: наружный эндометриоз, послеоперационное лечение, комбинированные эстроген-гестагенные оральные контрацептивы, силуэт.

Based on published papers, the authors discuss existing approaches to safely realizing reproductive function in HIV-infected men and women, by applying different assisted reproductive technologies to ensure conception without any risk for horizontal and vertical infection transmission.

Key words: HIV-infected serodiscordant and seroconcordant couples, reproductive function realization, assisted reproductive technologies.

Эндометриоз в структуре гинекологической заболеваемости находится на третьем месте после воспалительных процессов и миомы матки [1—5, 13]. Согласно мнению ряда исследователей [3, 5], эндометриоз постепенно занимает второе место в структуре гинекологической патологии в России, что во многом связано с тем, что более чем в половине случаев при постановке диагноза «хронический аднексит» в действительности имеет место эндометриоидное поражение придатков матки.

Под термином «эндометриоз» подразумевают анатомический субстрат эндометриоидных гетеротопий (в виде стромального и эпителиального компонентов). Локализация гетеротопий в том или ином органе обуславливает соответствующее название: в случае эндометриоидных поражений яичников — эндометриоз яичников (очаги эндометриоза яичников и эндометриоидные кисты), а при вовлечении в процесс брюшины — эндометриоз брюшины. Средний возраст больных с наружным эндометриозом около 30 лет. Наиболее частой локализацией наружного эндометриоза является эндометриоз яичников.

До настоящего времени окончательно не ясны причины частого рецидивирования заболевания, различной клинической активности эндометриоза, недостаточной эффективности медикаментозной терапии, в том числе и гормональной [10, 11, 15].

Существуют множество факторов, способствующих развитию эндометриоза: интенсивный физический труд во время менструации; нервно-психические перенапряжения во время менструации; половой акт во время мен-

струации; смещения матки, обусловленные состоянием смежных органов; атрезия цервикального канала шейки матки, ретрофлексия, гиперантефлексия матки; операции на матке и патологические роды, сопровождающиеся травмами матки и ручным отделением плаценты.

Ранее нами с целью выявления молекулярно-биологических особенностей патогенеза наружного эндометриоза были проведены иммунохимические исследования удаленных препаратов. Результаты исследований показали, что клинические особенности эндометриоидных кист яичников и эндометриоза брюшины коррелируют с данными морфологических и иммунохимических исследований, подтверждающих два варианта течения наружного эндометриоза — рецидивирующий и нерецидивирующий. Рецидивирующий эндометриоз по молекулярно-биологическим механизмам отличается от нерецидивирующего типа более низким уровнем апоптоза, более интенсивными процессами неоангиогенеза, пролиферации, стромообразования и экспрессии факторов роста, что и обуславливает рецидивирование эндометриоидного процесса [8, 12].

Большое значение для клинической практики имеет возможность раннего выявления заболевания и определения оптимальных методов терапии. Клиническая практика показывает, что начало развития эндометриоза происходит задолго до появления первых симптомов заболевания. Клинические проявления эндометриоза — всего лишь манифестация определенного неблагополучия в организме, которое нужно вовремя выявить и устранить.

Необходимо учитывать, что без устранения причин, вызвавших возникновение эндометриоза, терапия обречена на неудачу.

По мнению большинства исследователей, проблема лечения больных с эндометриозом продолжает оставаться актуальной в современной гинекологии ввиду высокой частоты этой патологии, а также ее отрицательного влияния на репродуктивную систему и общее состояние здоровья женщины. Вопросы лечения пациенток с эндометриозом заслуживают пристального внимания, особенно с учетом того, что заболевание поражает женщин молодого возраста, заинтересованных в выполнении репродуктивной функции.

На сегодняшний день лечение больных с эндометриозом представляет сложную и далеко не решенную проблему. Многие исследователи отмечают, что ни один из современных методов лечения эндометриоза не является в полной мере этиопатогенетическим, в связи с чем не исключается возможность возникновения рецидивов заболевания. С учетом системного характера эндометриоза возникает необходимость комплексного подхода к лечению таких больных, принимая во внимание индивидуальные особенности организма.

Общей концепцией лечения больных с эндометриозом является комбинированное хирургическое и медикаментозное воздействие.

Оперативный метод лечения больных с эндометриозом, несмотря на совершенствование техники, не всегда обеспечивает полную ликвидацию эндометриоидных очагов и не предотвращает рецидивирования заболевания. Рецидивирующий характер эндометриоза подразумевает проведение послеоперационной медикаментозной противорецидивной терапии, которая позволяет во многих случаях избежать повторного оперативного вмешательства или существенно уменьшить его объем. Главными критериями эффективности проведенного комбинированного лечения являются купирование клинических симптомов заболевания, отсутствие рецидивов и восстановление детородной функции у пациенток репродуктивного возраста. Основным принципом медикаментозной терапии при эндометриозе с применением любого гормонального агента является подавление секреции эстрадиола яичниками.

Эндометриоз — гормонально-зависимый патологический процесс. Убедительным доказательством гормональной зависимости (эстроген-зависимости) эндометриоза являются следующие факторы: в основном, заболевание наблюдается у женщин репродуктивного возраста; регрессирует в период менопаузы или после овариэктомии; беременность оказывает ингибирующее влияние на эндометриоидные гетеротопии.

К заслуживающим внимание средствам, применяемым в послеоперационной терапии больных с эндометриозом, относятся препараты из группы агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ), на фоне терапии которыми происходит «медикаментозная овариэктомия». Назначение а-ГнРГ снижает чувствительность к эндогенному ГнРГ, что приводит к снижению секреции ФСГ и ЛГ и уменьшению продукции половых стероидов, в том числе уровень эстрогенов снижается до постменопаузального, что позволяет достичь противорецидивного эффекта в послеоперационном периоде у больных с наружным эндометриозом. Однако длительное применение а-ГнРГ может вызывать потерю минеральной плотности костной

ткани, приводящую к остеопорозу. Большинство побочных эффектов а-ГнРГ обусловлено развитием выраженного гипоестрогенного состояния: приливы, потливость, головная боль, сухость во влагалище, изменение либидо, смена настроения, депрессия, изменение размеров молочных желез, остеопороз.

Предпочтительное применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) по сравнению с препаратами других групп гормональной терапии у больных с эндометриозом имеет определенные преимущества, заключающиеся в возможности их длительного, многолетнего использования, что, несомненно, актуально при эндометриозе с учетом его хронического и рецидивирующего течения. На фоне приема оральных контрацептивов практически отсутствуют выраженные побочные эффекты, а после прекращения их приема происходит быстрое восстановление фертильности.

Согласно мнению Л.А. Марченко [6], долговременная терапия больных с эндометриозом оральным контрацептивом, в состав которого входит гибридный гестаген диеногест, на современном этапе является одним из наиболее оправданных методов лечения, потому что этот препарат обеспечивает патогенетические механизмы блокады эндометриоидного очага за счет подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, селективной модуляции содержания эстрогенов и прогестагенов, подавления пролиферации и неоангиогенеза.

Диеногест способен активно влиять на клинические проявления эндометриоза следующими путями: подавлением секреции 17β-эстрадиола яичниками; непосредственным действием на эндометриоидные гетеротопии; прямым ингибирующим действием на пролиферацию эндометриоидных гетеротопий.

Диеногест (2 мг), будучи «гибридным» прогестином, в комбинации с этинилэстрадиолом (0,03 мг) обладает следующими характеристиками:

- высокой биодоступностью и коротким периодом полувыведения (не накапливается во внутренних органах);
- обеспечением надежного контроля менструального цикла (отсутствие межменструальных кровотечений);
- обеспечением выраженной секреторной трансформации эндометрия;
- надежным подавлением овуляции (при низких дозах);
- отсутствием влияния на изменения клинически значимых концентраций инсулина;
- выраженным антиандрогенным эффектом;
- отсутствием влияния на метаболизм липидов, артериальное давление и массу тела;
- отсутствием негативного влияния на свертывающую систему крови;
- значительным лечебным эффектом при эндометриозе и дисменорее.

Важно отметить, что применение только гестагенов (в непрерывном режиме и в больших дозах), как правило, приводит к неизбежным «прорывным» кровотечениям и различного рода метаболическим нарушениям.

Входящий в состав орального контрацептива этинилэстрадиол обеспечивает стабильность эндометрия и соответственно минимизирует вероятность прорывных кровотечений, а также потенцирует действие прогестина путем увеличения концентрации и чувствительности рецепторов к прогестерону.

Установлено, что эстрогены, входящие в состав КОК, снижают концентрацию моноаминоксидазы, способствуют повышению уровня серотонина, возбудимости мозга и оказывают положительное влияние на функцию мозга и эмоциональные состояния за счет улучшения памяти и настроения, что особенно важно, если учесть факт хронического рецидивирующего течения эндометриоза с частыми нарушениями психоэмоционального фона у пациенток.

Дополнительной аргументацией применения диеногеста при эндометриозе послужили данные, полученные в экспериментальных исследованиях, позволивших высказать предположение, что механизм его действия может быть не просто прогестагенным, но и специфическим антипролиферативным, антиинвазивным и антиангиогенным (за счет нормализации вызванных эндометриозом нарушениями имплантатами нарушений внутриклеточных сигнальных систем и иммунных циклов) [9].

Согласно данным И.В. Кузнецовой [5], прогестины в составе КОК снижают клеточную пролиферацию и индуцируют апоптоз в эндометриальных гетеротопиях.

М. Oettel и соавт. (1995) провели сравнительную характеристику терапевтических доз диеногеста, необходимых для лечения эндометриоза и пришли к выводу, что именно 2 мг/сут диеногеста в комбинации с этинилэстрадиолом соответствуют необходимой лечебной дозе, которая сначала подвергает эндометриозные гетеротопии децидуализации, а потом и атрофии.

Резюмируя многочисленные результаты собственных исследований, В.Н. Прилепская [7] считает обоснованным применение диеногест-содержащего комбинированного орального контрацептива при эндометриозе в следующих ситуациях: в качестве самостоятельного метода, когда хирургическое лечение не показано или противопоказано; для послеоперационной противорецидивной терапии после хирургического лечения; в качестве средства предоперационной терапии.

Tasuku Harada и соавт. [16] провели рандомизированное двойное слепое многоцентровое контролируемое исследование с целью сравнения эффективности и безопасности диеногеста с интраназальной формой бусерелина ацетата при лечении эндометриоза. Результаты проведенных авторами исследований свидетельствовали, что диеногест оказывает такой же эффект снижения болевых и других симптомов при эндометриозе, как и интраназальный бусерелин ацетат, но при этом не приводит к снижению минеральной плотности костной ткани.

В настоящее время приоритетным режимом назначения КОК считается непрерывный в течение 3—9 мес, при котором блокируется обратный заброс менструального детрита, содержащего эндометрий, в брюшную полость, что является действенной профилактикой рецидивирования эндометриоза [18].

Р. Varcellini и соавт. [17] в своих исследованиях доказали целесообразность длительного приема (в схемах про-

лонгированного приема) низкодозированных пероральных контрацептивов по сравнению со стандартной схемой их применения (21 день с интервалом в 7 дней) у женщин с рецидивирующими болями в области малого таза после хирургического вмешательства по поводу эндометриоза. Данный подход особенно оправдан у женщин с частичным уменьшением боли на фоне применения а-ГнРГ, нуждающихся в продолжительной терапии и планирующих наступление беременности.

По данным Л.А. Марченко [6] при лечении больных с эндометриозом наиболее целесообразным является выбор непрерывного приема препарата на протяжении 3—4 мес без 7-дневных перерывов, что приводит к более эффективному подавлению функции яичников, уменьшению объема или отсутствию менструальных кровотечений, снижению секреции простагландинов, и, как следствие, к уменьшению выраженности дисменореи.

Примечательной особенностью диеногеста является его антиандрогенная активность, которая реализуется за счет того, что он не связывается ни с протеином, связывающим кортизол, ни с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ) и соответственно не вытесняет тестостерон или дегидротестостерон из связанного с ГСПГ состояния и, следовательно, не увеличивает концентрацию свободного тестостерона [14].

М. Oettel и соавт. (1995) выявили, что у женщин, принимающих комбинацию 2 мг диеногеста и 0,03 мг этинилэстрадиола, уровень ГСПГ увеличивался на 250%, что авторы объясняют, в том числе, и действием этинилэстрадиола, т.е. комбинация указанных гормонов приводит к более высокой концентрации ГСПГ, что, в свою очередь, способствует уменьшению свободного тестостерона, определяя антиандрогенный эффект комбинированного орального контрацептива.

В настоящее время наиболее новым и эффективным средством, содержащим 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг диеногеста, является препарат Силует, производимый компанией «Гедеон Рихтер», являющейся гарантом качества производимых лекарственных средств на протяжении многих десятилетий.

Силует — низкодозированный комбинированный эстроген-гестагенный монофазный оральный контрацептив, обладающий мощным лечебным эффектом при эндометриозе.

В заключение следует отметить, что применение противорецидивной, патогенетически обоснованной консервативной терапии у больных с эндометриозом позволяет значительно повысить клиническую эффективность комплексного лечения, направленную прежде всего на сохранение репродуктивной функции, что особенно важно с учетом молодого возраста контингента больных с эндометриозом, когда имеет место нереализованная или планируемая в ближайшее время реализация репродуктивной функции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. М: Медицина 2006; 416.
2. Давыдов А.И. Патогенез, диагностика и лечение различных форм генитального эндометриоза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 1995; 50.
3. Ищенко А.И., Кудрина Е.А. Эндометриоз: диагностика и лечение. М: Гэотар-Мед 2002; 104.
4. Коган Е.А., Низяева Н.В., Демура Т.А., Ежова Л.С., Унанян А.Л. Морфологические и иммуногистохимические особен-

- ности очагов аденомиоза при сочетании с аденокарциномой эндометрия. Арх патол 2010; 4: 7—12.
5. Кузнецова И.В. Эндометриоз: патофизиология и выбор лечебной тактики. Гинекология 2008; 5: 10: 74—79.
 6. Марченко Л.А. Преимущества лечения эндометриоза с использованием непрерывного режима оральных контрацептивов. Consilium Medicum 2007; 9: 6: 17—21.
 7. Прилепская В.П., Острейкова Л.И. Диеногест (фармакологические, клинические и лечебные эффекты). М 2005; 62.
 8. Сидорова И.С., Унанян А.Л., Коган Е.А. Клинико-патогенетические варианты развития аденомиоза, перспективы целевой терапии. Вопр гин акуш и перинатол 2007; 4: 38—42.
 9. Сметник В.П. Фармакотерапия генитального эндометриоза. Consilium-Medicum 2002; 4: 8: 8—12.
 10. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Эндометриоз. Клинические и теоретические аспекты. М: Медицина 1996; 330.
 11. Сухих Г.Т., Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Посисеева Л.В., Верясов В.Н., Ванько Л.В. Особенности продукции цитокинов иммунокомпетентными клетками перитонеальной жидкости у женщин с наружным генитальным эндометриозом. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2004; 137: 6: 646.
 12. Унанян А.Л. Эндометриоз тела матки и яичников: новые аспекты патогенеза, клиники и лечения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2007; 50.
 13. Meresman G.F., Vighi S., Buquet R.A., Contreras-Ortiz O., Tesone M., Rumi L.S. Apoptosis and expression of Bcl-2 and Bax in eutopic endometrium from women with endometriosis. Fertil Steril 2000; 74: 4: 760—766.
 14. Schlessner E., Michels W., Bethge S., Klinger G. In: Dienogest. Preclinical and clinical Features of a Unique Progesteron, 2nd Edition. Teichmann AT. (Ed.). Walter de Gruyter: Berlin 1995; 171—179.
 15. Schweppe K.W. 6-й World Congress on Endometriosis. 1998; 76.
 16. Tasuku Harada, Mikio Momoeda, Yuji Taketani, Takeshi Aso, Masao Fukunaga, Hiroshi Hagino, Naoki Terakawa. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis—a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. Fertil Steril 2009; 91: 3: 675—681.
 17. Vercellini P., De Giorgi O., Mosconi P., Stellato G., Vicentini S., Crosignani P.G. Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptives in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. Fertil Steril 2002; 77: 52—61.
 18. Wiegratz I., Kuhl H. Long-cycle treatment with oral contraceptives. Drugs 2004; 64: 21: 2447—2462.