

# Новые подходы в лечении эндометриоза: смена парадигм

21-23 сентября в г. Одессе состоялся XIII съезд акушеров-гинекологов Украины. В этом году в рамках мероприятия большое внимание было уделено проблеме эндометриоза, актуальность которой растет с каждым годом.

Заведующая отделением гинекологии Киевской городской больницы № 9, старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии акушерства и гинекологии НАМН Украины», кандидат медицинских наук Наталья Феофановна Захаренко акцентировала внимание на важности своевременной диагностики эндометриоза.

— Проблема эндометриоза приобретает все большую актуальность в связи с явным «омоложением» этого заболевания. «Эндометриоз — это пропущенная болезнью подросток», — такой тезис прозвучал на 11-м Всемирном конгрессе по эндометриозу в г. Монпелье (Франция), который прошел с 4 по 7 сентября текущего года. Появление первых признаков заболевания уже в подростковом возрасте сегодня не вызывает сомнений. Однако часто предъявляемые жалобы на болезненные менструации, наличие циклических и ациклических болей согласно данным медицинских опросов попросту игнорируются врачами. Таким образом, проблема своевременной диагностики эндометриоза приобретает особенно важное значение. Диагностика этого заболевания начинается с обычного клинического осмотра. Жалобы на болезненные менструации, циклическая динамика клинических проявлений, болезненность матки, ее заднего свода при пальпации, латеропозиция или ретрофлексия матки должны ориентировать врача на диагноз эндометриоз. Трансвагинальное ультразвуковое исследование является единственной неинвазивной широкодоступной методикой. Примечательно, что такой метод исследования, как гистеросальпингография, информативен лишь при глубоком проникновении эндометриозной ткани в миометрий. Важное место в диагностике эндометриоза занимают гистероскопия и лапароскопия с гистологическим исследованием тканей. Следует отметить, что наиболее информативным методом диагностики аденомиоза и эндометриозных кист является МРТ.

Ультразвуковыми критериями аденомиоза являются кисты миометрии, его симметричные утолщения, а также шаровидная и увеличенная матка. Во время ультразвукового исследования следует обращать внимание на линейную исчерченность, повышенную васкуляризацию, нечеткие границы соединительной зоны эндо- и миометрии. МРТ-критериями диагностики аденомиоза являются диффузные и локальные изменения соединительной зоны, ее нечеткие границы, наличие высоких фокусных сигналов на T2- и T1-взвешенных изображениях (свидетельствуют о кистах), а также линейная исчерченность. К гистероскопическим признакам аденомиоза относятся неравномерность и дефекты эндометрия, изменение васкуляризации и кистозные геморрагические очаги.

Доклад члена-корреспондента НАМН Украины, заместителя директора по научной работе, заведующей отделением эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктора медицинских наук, профессора Татьяны Феофановны Татарчук был посвящен новым подходам в лечении эндометриоза.

— Влияние женских половых гормонов на развитие такого заболевания, как эндометриоз, является доказанным и неоспоримым фактом — болезнь не возникает до менархе и после менопаузы.

Придерживаясь классической парадигмы эндометриоза, мы должны понимать, что ретроградный заброс менструальной

крови во время менструаций наблюдается у всех женщин, однако не всегда это приводит к образованию эктопических эндометриозных имплантатов, обуславливающих хроническое воспаление, развитие спаечного процесса, возникновение кровотечений и хронических тазовых болей, так как в норме клетки подвергаются апоптозу. Предполагается, что прогестерон влияет на клетки не только эутопической, но и эктопической эндометриозной ткани. В связи с этим оправданным является желание клинициста назначить прогестины с целью оказать влияние на эндометриозные клетки как в матке, так и за ее пределами, учитывая также иммуномодулирующий и ангиогенный эффекты прогестерона.

Однако оказалось, что здоровый эндометрий и эндометрий при эндометриозе, а также эндометриозные гетеротопии имеют существенные отличия, основанные на превалировании прогестероновых рецепторов. В здоровом эндометрии отмечается преобладание рецепторов типа В, тогда как при эндометриозе — рецепторов типа А. Последнее обуславливает иную реакцию эндометриозной ткани на прогестерон, которая заключается в увеличении клеточной пролиферации, уменьшении децидуализации, снижении апоптоза и усилении кровотечения. Опираясь на изложенные данные, можно объяснить факт отсутствия прогестинов в ряду препаратов первой линии, указанных в руководствах по лечению эндометриоза. Однако результаты использования доминирующих методов хирургического лечения и консервативной терапии агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) также нельзя назвать удовлетворительными. Жесткая установка на хирургическое лечение, по моему мнению, не является оптимальной с точки зрения интересов пациентки и не решает проблему болевого синдрома и рецидивов заболевания. Применение агонистов ГнРГ, являющихся препаратами выбора для лечения связанной с эндометриозом боли, ассоциируется с симптомами депривации эстрогенов и деминерализацией кости. Стало очевидным, что проблему лечения эндометриоза невозможно решить в рамках существующих сегодня взглядов. В поле зрения ученых, занимающихся проблемами эндометриоза, попал гестаген нового поколения диеногест. На этапе доклинического исследования было установлено, что отличительными особенностями указанного препарата являются его высокая прогестагенная активность в эндометрии больных эндометриозом, отсутствие андрогенного влияния, частичное антиандрогенное воздействие, доказанный антипролиферативный и противовоспалительный эффекты при экспериментальном эндометриозе *in vivo*, предупреждение пролиферации эндометриозных клеток *in vitro*, возможно, вследствие подавления циклина D1, снижение воспалительных параметров *in vitro*, а также подавление ангиогенеза *in vivo*.

В рандомизированных контролируемых исследованиях диеногест зарекомендовал себя как высокоэффективное средство при эндометриозе. Фактически, это первый специально разработанный препарат для лечения данного заболевания за последние 20 лет. В ряде исследований с участием более 600 женщин с эндометриозом определяли оптимальный режим дозирования препарата, его эффективность по сравнению с таковой плацебо, а также стандартной терапии аналогом ГнРГ лейпрорелином. Параметрами оценки эффективности выступали интенсивность вызванной эндометриозом

боли внизу живота (согласно визуальной-аналоговой шкале — ВАШ), лапароскопическая оценка эндометриозных поражений. Безопасность применения диеногеста определяли на основании побочных эффектов, лабораторных данных, характера кровотечений.

Целью исследований была разработка индивидуальной терапевтической схемы в зависимости от симптомов и возраста женщины для достижения снижения боли, уменьшения размеров и количества очагов эндометриоза, сохранения или возобновления фертильности, профилактики рецидивов, а также повышения качества жизни пациенток.

Было показано, что снижение болевого синдрома по ВАШ на фоне приема диеногеста 2 мг было достоверно более выраженным по сравнению с таковым при применении плацебо (через 4 нед  $p < 0,0016$ ; через 8 и 12 нед  $p < 0,0001$ ). При лапароскопическом исследовании после применения диеногеста у 23,8% женщин явления эндометриоза не были обнаружены.

Таким образом, усилия, направленные на поиски новых лекарственных средств, не оказались напрасными. На фармацевтическом рынке появился гестаген нового поколения диеногест компании «Байер». Результаты первых клинических исследований с использованием диеногеста позволяют с оптимизмом смотреть в будущее. Очевидно, что сегодня мы находимся на пороге смены парадигм в лечении эндометриоза, в том числе тяжелых его форм, а собственно эндометриоз следует рассматривать как хроническое заболевание, требующее пожизненного лечения для предотвращения многократных хирургических вмешательств. Консервативная терапия данной патологии может выступать как в качестве первой линии лечения, так и после операции для снижения частоты рецидивов. По состоянию на сегодняшний день лучшим выбором для терапевтической коррекции эндометриоза является препарат Визан компании «Байер», содержащий 2 мг диеногеста.

Профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последилового образования Днепропетровской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Зинаида Михайловна Дубоссарская представила эволюцию способов консервативного лечения эндометриоза с позиции доказательной медицины.

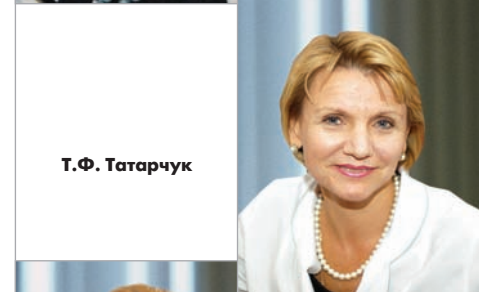
— Проблема лечения эндометриоза в гинекологии всегда была и остается чрезвычайно актуальной. Если обратиться к истории создания руководств по лечению эндометриоза в мире, то несложно заметить, что в период с 1985 по 2005 год такие руководства не обновлялись. В 2007 году были проведены рандомизированные клинические испытания по лечению болевого синдрома, обусловленного генитальным эндометриозом, что было опубликовано в библиотеке Кокрановского сотрудничества. Неудовлетворительные результаты назначаемого лечебного поддерживали интерес к данному вопросу и стимулировали поиск новых препаратов, а также оптимальных их комбинаций. Например, изучалась эффективность дидрогестерона, медроксипрогестерона ацетата (МПА) и гестринона в сравнении с плацебо, МПА в сравнении с даназолом, гестрином в сравнении с даназолом, гестрином в сравнении с агонистами ГнРГ.

В результате проведенных исследований были сделаны следующие выводы:

- лечение прогестагенами или антипрогестагенами более эффективно в



Н.Ф. Захаренко



Т.Ф. Татарчук



З.М. Дубоссарская

уменьшении болевого синдрома, чем терапия плацебо;

- лечение прогестагенами или антипрогестагенами в уменьшении болевого синдрома более эффективно, чем отсутствие терапии;

- лечение прогестагенами или антипрогестагенами более эффективно в уменьшении болевого синдрома, чем хирургическое лечение;

- различные дозы прогестагенов или антипрогестагенов одинаково эффективны в уменьшении болевого синдрома;

- использование прогестагенов связано с низкой частотой побочных эффектов и высокой приверженностью к терапии по сравнению с соответствующими показателями при применении других лекарственных средств;

- использование антипрогестагенов связано с более низкой частотой побочных эффектов и высокой приверженностью к терапии, чем применение других лекарственных средств (за исключением прогестагенов).

Среди всех гестагенов отдельного внимания заслуживает диеногест, который сочетает свойства 19-норпрогестинов и С21-прогестинов и оказывающий выраженное действие на эндометрий и слабое — на секрецию гонадотропинов. Соотношение дозы препарата, вызывающей трансформацию эндометрия, и дозы, необходимой для подавления овуляции, ниже, чем у других прогестинов. Он обладает выраженным антиандрогенным действием и антипролиферативной активностью. В связи с отсутствием в его структуре этиниловой группы он меньше влияет на печеночный метаболизм по сравнению с производными норэтистерона. Благодаря этим свойствам диеногест является эффективным и хорошо переносимым средством для лечения эндометриоза.

Визан производства компании «Байер» — специфический препарат для лечения эндометриоза, содержащий диеногест (2 мг). В ходе специальной программы клинических исследований было показано, что Визан обеспечивает эффективное уменьшение болевого синдрома (хронической тазовой боли, диспареунии, дисменореи) и регрессию эндометриозных гетеротопий, а также обладает благоприятным профилем безопасности и переносимости при длительном применении.

Подготовила Наталья Карпенко

