

Адаптация мировых практик лечения эндометриоза в украинском социуме

О.П. Танько¹, М.В. Самойлова², Р.А. Сафонов³, С.И. Гайворонская¹, О.Ю. Машкина³

¹Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

²Харьковский национальный медицинский университет,

³Межрегиональный перинатальный центр КУЗ ОКБ «ЦЭЦМП и МК»

Эндометриоз (Э) – это широко распространённое заболевание, поражающее от 8,0% до 15,0% женщин репродуктивного возраста, он является причиной нарушения репродуктивной функции, инвалидизации, потери чувства полноценности.

В работе изложены современные мировые тенденции в лечении Э – заболевания, частота которого неуклонно растёт. Показана ведущая роль гестагенов в реализации целей медикаментозной терапии, повышении репродуктивного потенциала и улучшения качества жизни женщин. Приведены результаты исследований европейских, японских коллег. Освещён собственный опыт авторов в сравнении эффективности различных гестагенов для лечения Э.

Ключевые слова: эндометриоз, гестагены, синдром хронической тазовой боли, репродуктивный потенциал.

В настоящее время вследствие широкой распространённости эндометриоз (Э) перестаёт быть только медицинской проблемой и приобретает все более выраженный социальный характер, так как приводит к нарушению репродуктивной функции, инвалидизации и неполноценности, нанося большой физический и моральный ущерб наиболее активной части женского населения [1, 5, 14, 15].

По определению ВОЗ эндометриоз – дисгормональный, иммунозависимый и генетически обусловленный патологический процесс, при котором за пределами полости матки происходит доброкачественное разрастание ткани, морфологически и функционально схожей с эндометрием.

Э – хроническое заболевание, требующее долгосрочной терапии.

Э диагностируется у 70% пациенток с хронической тазовой болью [2, 4, 7, 9].

Консервативную терапию эндометриозной болезни применяют как лечение первой линии [4, 6, 7].

Цели медикаментозной терапии:

- Создать гипоэстрогенную гормональную среду для снижения трофики эндометриозной ткани.
- Вызвать псевдоциркуляционную и атрофию эндометрия.
- Уменьшить выраженность болевого синдрома.
- Повысить репродуктивный потенциал.
- Улучшить качество жизни.

Хирургическое удаление эндометриозных гетеротопий используют при неэффективности медикаментозной терапии и наличии распространенных стадий болезни. Однако даже при самой совершенной хирургической технике риск рецидива заболевания остается высоким и составляет 40–50% в течение 5 лет после хирургического вмешательства [6, 8, 14].

Клинический протокол, регламентирующий действия врача при генитальном Э, включен в приказ № 582 МЗ Украины от 15.12.2003. В протоколе изложены шифры Э в соответствии с МКБ-10 и топическая классификация эндометриозной болезни. Согласно представленной классификации четко, понятно и аргументированно обоснованы

алгоритмы диагностических и лечебных мероприятий при указанной патологии [6].

Однако в течение последних 10 лет произошли значительные события в изучении патогенетических основ и лечебных подходов применительно к Э.

В сентябре 2011 г. состоялся Всемирный конгресс по эндометриозу (Монтпелье, Франция); в октябре 2012 г. – конгресс FIGO (Рим, Италия), на которых предложены новые биохимические диагностические тесты для неинвазивной диагностики эндометриозной болезни, показаны возможности органосохраняющей хирургии, рассмотрены пути решения проблемы глубокого инфильтрирующего Э, изложены результаты рандомизированных клинических исследований с применением консервативной терапии Э.

В настоящее время широко используют рекомендации Европейского общества по вопросам репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) применительно к установлению диагноза и лечению эндометриозной болезни. Согласно данному документу рекомендуется применять агонисты ГнРГ, даназол, комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и прогестагены в качестве гормональных методов лечения для женщин с подтвержденным Э, а прогестагены – как препараты первой линии терапии Э.

Агонисты ГнРГ являются «золотым стандартом» в лечении эндометриозной болезни, однако, вследствие выраженных побочных эффектов, связанных с гипоэстрогенией и проявляющихся в виде вазомоторных симптомов (приливы жара), бессонницы, головной боли, снижения либидо, депрессии, артралгии, ухудшения эластичности кожи, атрофических изменений урогенитального тракта, не могут применяться длительно и требуют назначения add – back – «вспомогательной» терапии.

Эстрогены, входящие в КОК, могут стимулировать рост эндометриозной ткани, вследствие контрацептивных эффектов подавляют функцию яичников, формируют аномальный фолликулогенез, что негативно влияет на репродуктивную функцию пациенток с Э.

Поэтому, согласно рекомендациям ESHRE, прогестагены «можно рассматривать как наиболее оптимальный вариант лечения при эндометриозной болезни, поскольку они эффективно уменьшают количество баллов при оценке симптомов согласно классификации Американского общества фертильности, уменьшают выраженность боли, а также стоят недорого и вызывают меньшее количество побочных реакций».

В призма дифференцированных подходов к лечению эндометриозной болезни особого внимания заслуживают результаты исследования авторской группы (Джо Китаваки, Изуми Куэки, Каоруко Яманака и Изуми Суганума) отделения акушерства и гинекологии медицинского университета префектуры Киото (Япония), опубликованные в Европейском журнале акушерства, гинекологии и репродуктивной биологии в статье «Поддерживающая терапия диеногестом после приема агониста гонадотропин-рилизинг-гормона для лечения тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом» [10].

Клиническая характеристика участниц исследования

Показатели	Группа G (n=38)	Группа D (n=33)	P
Возраст (лет)	38,0±7,8	36,8±8,1	0,506
Рост (см)	160,1±4,7	158,3±5,4	0,154
Масса тела (кг)	53,6±6,8	53,7±9,6	0,993
Индекс массы тела (кг/м ²)	20,9±2,3	21,4±3,9	0,491
Количество родов (%)	18 (47)	16 (48)	0,925
Бесплодие в анамнезе (%)	5 (13)	4 (12)	0,896
Степень I и II по rASRM (%)	19 (50)	16 (53)	0,899
Эндометриома (%)	12 (32)	10 (30)	0,908
Глубокий инфильтрирующий эндометриоз (%)	18 (47)	16 (48)	0,925
Аденомиоз (%)	16 (42)	10 (33)	0,300

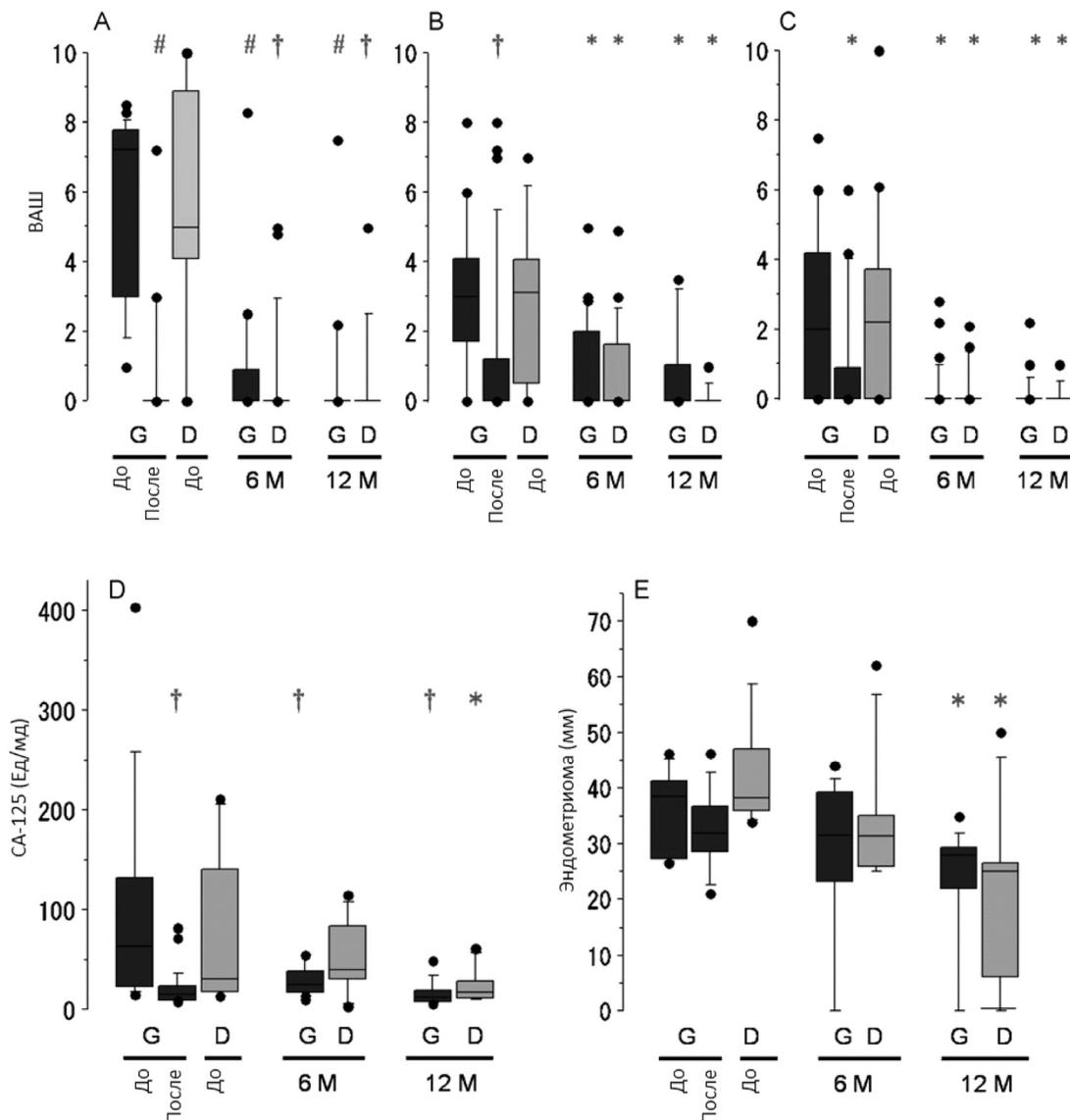


Рис. 1. Изменение показателей оценки дисменореи, неменструальной тазовой боли и диспареунии по шкале ВАШ; динамика уровня сывороточного СА 125 в обеих клинических группах с применением критерия Краскела – Уоллиса и непараметрического критерия Данна

Авторами проведено перспективное нерандомизированное клиническое исследование с участием пациенток с хронической тазовой болью, ассоциированной с Э, с целью оценки возможности длительного приема диеногеста после лечения агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) для продления эффекта ослабления тазовой боли и уменьшения количества межменструальных маточных кровотечений.

В исследование были включены пациентки с диагнозом «эндометриоз», подтвержденным при лапароскопической операции, страдающие рецидивирующей тазовой болью, ассоциируемой с Э. В течение 6 мес до включения в исследование ни одна пациентка не перенесла операцию и не получала гормональную терапию с применением агонистов ГнРГ, даназола или комбинации эстрогена и прогестина. Пациенток исключали из исследования, если у них выявляли: новообразование в матке; воспалительные заболевания тазовых органов; иные эндокринные заболевания или противопоказания для приема эстрогенов или прогестининов. Степень распространения Э оценивали согласно пересмотренной классификации Американского общества репродуктивной медицины (клиническая характеристика пациенток представлена в табл. 1).

Пациенткам группы G вводили бусерелина ацетат 1,8 мг или лейпролерина ацетат 1,88 мг в виде подкожной инъекции, выполняемой один раз в месяц в течение 4–6 мес, начиная с 1–5-го дня менструального цикла. Затем назначали диеногест в дозе 1 мг/сут в течение 12 мес. Дозу диеногеста повышали до 1,5 мг или 2 мг/сут, если у пациентки возникало неконтролируемое межменструальное кровотечение.

Женщины группы D получали только диеногест в дозе 2 мг/сут в течение 12 мес, начиная с 1–5-го дня менструального цикла без предшествующей эндокринной терапии.

Каждые 1–2 мес пациенткам проводили медицинское обследование, включавшее оценку уровня боли согласно шкале ВАШ, контроль цикла и побочных эффектов, гинекологический осмотр, вагинальное УЗИ, клинико-лабораторное обследование. Сывороточный уровень СА 125 оценивали в рамках радиоиммунного анализа. Эндометриомы диагностировали на основании результатов трансвагинального УЗИ, если их диаметр был > 2,5 см. Минеральную плотность костной ткани (МПКТ) в поясничном отделе позвоночника (L2 – L4) оценивали путем проведения двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с QDR – 4,500.

На рис. 1 отражены полученные в результате исследования показатели дисменореи, уровня неменструальной тазовой боли по шкале ВАШ, диспареунии, сывороточного уровня СА 125 и диаметра эндометриом в обеих группах (G и D). Авторами установлено, что в группе G прием агониста ГнРГ в течение 4–6 мес уменьшил показатели дисменореи ($p < 0,001$), неменструальной тазовой боли ($p < 0,01$) и уровень диспареунии ($p < 0,05$) при оценке по шкале ВАШ. Уменьшение этих показателей сохранилось и при последующем приеме диеногеста в течение 6 и 12 мес.

В группе D прием диеногеста в течение 6 и 12 мес также значительно уменьшил показатели оценки трех типов боли по шкале ВАШ.

Авторами установлено, что сывороточный уровень СА 125 значительно снижался после приема агониста ГнРГ, данное снижение сохранялось во время последующего приема диеногеста ($p < 0,01$). При этом в группе D значительное уменьшение уровня СА 125 было зафиксировано лишь через 12 мес после приема диеногеста ($p < 0,05$).

В обеих группах диаметр овариальных эндометриом значительно уменьшался в процессе лечения ($p < 0,05$).

В ходе исследования отмечено, что показатель графической оценки величины менструальной кровопотери (ГОВК) в группе G в течение первых шести месяцев приема диеногеста

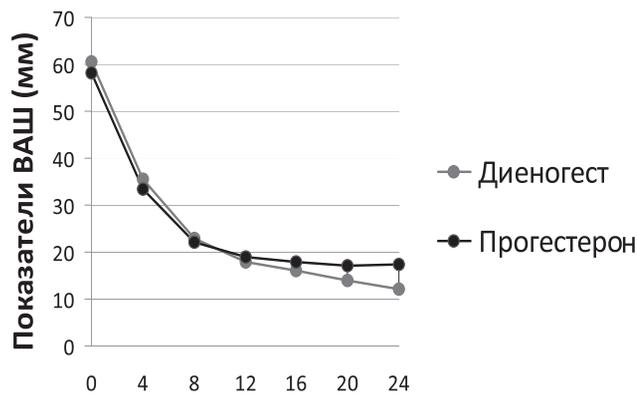


Рис. 2. Изменение интенсивности болевых ощущений согласно ВАШ

та был значительно ниже, чем в группе D ($p < 0,001$). Однако в группе D показатель ГОВК в течение вторых 6 мес приема препарата практически сравнялся с аналогичными показателями группы G. Авторы заключают, что на фоне приема диеногеста (группа D) происходит плавное, постепенное снижение показателей СА 125, ГОВК и уменьшение размеров эндометриом яичников.

Через 12 мес приема диеногеста средний уровень МПКТ в поясничном отделе позвоночника (L2 – L4) составил $1,028 \pm 0,150$ г/см² в группе G и $0,958 \pm 0,042$ г/см² в группе D, что свидетельствовало об отсутствии существенных различий между группами.

Таким образом, в результате проведенного исследования авторы установили, что:

- комплексное лечение агонистом ГнРГ с последующим приемом диеногеста способствует продолжительному ослаблению тазовой боли, ассоциируемой с эндометриозом, и предотвращает развитие рецидива;
- поддерживающая терапия с применением диеногеста в течение 12 мес является практичным и эффективным лечением, длительно обеспечивающим сохранение уровня облегчения синдрома хронической тазовой боли (СХТБ);
- примененный метод значительно уменьшает количество межменструальных маточных кровотечений в начальной фазе лечения.

В информационном письме МЗ Украины про нововведение в системе здравоохранения № 331 – 2012, разработанном член-корр. НАМН Украины д-ром мед. наук, профессором Ю.П. Вдовиченко, д-ром мед. наук Н.Я. Жилкой, канд. мед. наук И.И. Шевчуком, отмечено, что в 2011 г. препарат был зарегистрирован в Украине и за прошедшее время «накоплен опыт применения препарата в рутинной клинической практике учреждений здравоохранения гинекологического профиля. Этот опыт свидетельствует о высоком уровне эффективности и профиле безопасности препарата Визан (диеногест 2 мг/сут). В качестве препарата первой линии рекомендуется для внесения в локальные протоколы лечения генитального Э, что соответствует национальному протоколу по использованию класса прогестининов при лечении Э (Б.М. Венцовский, В.Н. Запорожан, 2005).

Среди препаратов прогестеронового ряда, одобренных для лечения Э, можно отметить медроксипрогестерон ацетат, норэтистерона ацетат, гестрилон, дидрогестерон, собственно прогестерон [1, 5, 14, 15].

Нами были проведены сравнительные рандомизированные клинические исследования по изучению эффективности и переносимости диеногеста в дозе 2 мг/сут и прогестеро-

Наличие побочных эффектов на фоне терапии диеногестом и прогестероном

Показатель	Диеногест 2 мг (n=34)		Прогестерон 150 мг (n=32)	
	n	%	n	%
Головная боль	6	17,6	8	25
Увеличение массы тела	1	2,9	4	12,5
Депрессия	-	-	3	9,4
Снижение либидо	-	-	-	-
Акне	2	5,9	4	12,5
Алопеция	-	-	-	-
Нарушение сна	-	-	3	9,4
Сухость влагалища	-	-	-	-
Приливы	-	-	-	-

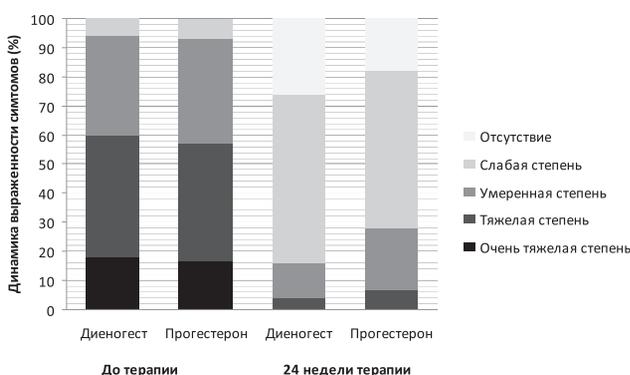


Рис. 3. Снижение интенсивности боли в процессе лечения

на в дозе 50 мг, применяемого три раза в сутки для лечения СХТБ, ассоциированной с эндометриозом.

Под наблюдением находились женщины в возрасте от 18 до 45 лет с гистологически подтвержденным Э I–IV стадии согласно классификации Американского общества фертильности (г – AFS, 1985).

Обследованы 72 женщины, 37 из них принимали перорально диеногест в дозе 2 мг/сут в течение 24 нед; 35 пациенток получали прогестерон по 50 мг сублингвально три раза в сутки в том же временном интервале. Женщины были сопоставимы по возрасту, массе тела, данным соматического и гинекологического анамнеза. Прием обоих препаратов ассоциировался с существенным снижением болевых ощущений по системе ВАШ.

При этом изначально счет ВАШ составлял 60,2 ($\pm 23,1$) мм для женщин, принимавших диеногест, и 58,4 ($\pm 22,3$) мм для пациенток, использовавших прогестерон. После 24 нед терапии значения ВАШ уменьшились до 12,8 ($\pm 15,2$) мм в группе женщин с диеногестом и до 16,7 ($\pm 20,0$) мм в группе женщин, получавших прогестерон. Следовательно, абсолютное снижение счета по шкале ВАШ составило 47,4 ($\pm 24,1$) мм в группе пациенток, принимавших диеногест, и 38,1 ($\pm 23,2$) мм в группе, использовавшей для лечения прогестерон.

Таким образом, показатели счета ВАШ для группы диеногеста отличались на 9,3 мм от показателей для группы прогестерона при доверительном интервале 95%, что свидетельствовало о большей результативности применения диеногеста для купирования СХТБ у пациенток с Э.

Согласно шкале ВАШ 97,4% женщин, принимавших диеногест, отметили существенное снижение болевых ощущений через 24 нед терапии ($p < 0,001$).

Несомненно, позитивным моментом является полное отсутствие болевых ощущений после проведения 24-недельного курса терапии у 26,2% женщин, принимавших диеногест. Для группы, пролеченной прогестероном, этот показатель составил 17,6% (рис. 3).

Наиболее частым негативным побочным эффектом в ходе проводимой терапии для обеих групп пациенток была головная боль; в группе исследуемых, принимавших диеногест, она встречалась у 17,6%; для пациенток, использовавших прогестерон, этот показатель был существенно выше и составил 25%, также в этой группе чаще отмечались увеличение массы тела (12,5%); депрессия (9,4%); акне (12,5%); нарушение сна (9,4%) (табл. 2).

Меньшая выраженность негативных побочных эффектов при приеме диеногеста частично объясняется отсутствием минералкортикоидной и глюкокортикоидной активности и метаболической нейтральностью данного препарата.

В результате проведенного рандомизированного клинического исследования с участием пациенток, страдающих эндометриозной болезнью, диеногест в дозе 2 мг/сут с продолжительностью терапии в течение 24 нед продемонстрировал благоприятный профиль толерантности, статистически значимое снижение тазовой боли по шкале ВАШ, что позитивно влияло на качество жизни женщин, находившихся под наблюдением.

Адаптація світових практик лікування ендометріозу в українському соціумі О.П. Тянько, М.В.В. Самойлова, Р.А. Сафронов, С.І. Гайворонська, О.Ю. Машкіна

Ендометріоз (Е) – значно поширене захворювання, що вражає від 8,0% до 15,0% жінок репродуктивного віку і є причиною порушення репродуктивної функції, інвалідизації, втрати почуття повноцінності. У роботі викладені сучасні світові тенденції в лікуванні Е – захворювання, частота якого невинно зростає. Наведена провідна роль гестагенів у реалізації цілей медикаментозної терапії, підвищенні репродуктивного потенціалу та покращанні якості життя жінок. Відображені результати досліджень європейських, японських колег. Висвітлений власний досвід авторів у порівнянні ефективності різних гестагенів щодо лікування Е.

Ключові слова: ендометріоз, гестагени, синдром хронічного тазового болю, репродуктивний потенціал.

Adaptation of endometriosis treatment world practices in ukrainian society

O.P. Tanko, M.V. Samoylova, R.A. Safonov, S.I. Gayvoronska, O.U. Mashkina

Endometriosis is a wide spread pathology that effects 8,0 to 15,0% of reproductive – age women causing a reproductive function failure, invalidism and inferiority complex.

In the article contemporary world trends of endometriosis, disease which frequency raises steadily, treatment are stated. The leading role of gestagens in realization of medicamental treatment aims, increasing of reproductive potential and life quality improvement is shown. The results of European and Japanese authors' investigations are noted. The authors own experience in comparing of different gestagens effectiveness for endometriosis treatment is demonstrated.

Key words: *endometriosis, gestagens, chronic pelvic pain syndrome, reproductive potential, treatment algorithm.*

Сведения об авторах

Танько Ольга Петровна – Харьковский национальный медицинский университет, 61022, г. Харьков, пр. Ленина, 4; тел.: (057) 707-73-28

Самойлова Мария Витальевна – Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Шевченко, 13

Сафонов Роман Анатольевич – Межрегиональный перинатальный центр КУЗ ОКБ «ЦЭМП и МК», 61023, г. Харьков, пр. Правды, 13;

Гайворонская Светлана Ивановна – Харьковский национальный медицинский университет, 61022, г. Харьков, пр. Ленина 4

Машкина Оксана Юрьевна – Межрегиональный перинатальный центр КУЗ ОКБ «ЦЭМП и МК», 61023, г. Харьков, пр. Правды, 13

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баскаков В.П. Эндометриозная болезнь / В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.И. Кира. – СПб, 2002 – 452 с.
2. Запорожан В.Н., Евдокимова В.В. Комплексная терапия наружного генитального эндометриоза с применением иммуномодуляторов // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 6 (8). – С. 6–9.
3. Захаренко Н.Ф., Косей Н.В., Коломиец Л.М. Эндометриоз: поиск фактотерапевтического компромисса // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 2 (4). – С. 52–58.
4. Інформаційний лист МОЗ України про нововведення в системі охорони здоров'я № 331–2012. Лікування ендометріозу /Вдовиченко Ю.П., Жилка Н.Я., Шевчук І.І. – К., 2012.
5. Ищенко А.И. Эндометриоз. Диагностика и лечение /А.И. Ищенко, Е.А. Кудрина. – М.: ГОЭТАР – Медицина, 2002. – 115 с.
6. Наказ № 582 МОЗ України від 15.12.2003 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги». – К., 2003.
7. Рожковська Н.М., Кротенко К.Т. Клінічна ефективність диференційованої гормональної терапії зовнішнього генітального ендометріозу // Репродуктивна ендокринологія. – 2011. – № 2. – С. 41–44.
8. Танько О.П., Самойлова М.В.В., Гайворонская С.И., Выговская Л.А. Синдром хронической тазовой боли в практике гинеколога // Таврический медико – биологический вестник. – 2012. – Том 15. – № 2, ч. 1 (58). – С. 296–301.
9. Harada T., Momoeda M., Taketani Y. et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetat for the relief of pain symptoms associated with endometriosis – a randomized, double – blind, multicenter, controlled trial // Fertil. Steril. 2008; 91:675–681.
10. Kitawaki I., Izumi Kusuki, Kaoruko Yamanaka, Izumi Sukanuma Maintenance therapy with dienogest following gonadotropin – releasing hormone agonist treatment for endometriosis – associated pelvic pain // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 157 (2011). – P. 2012–2016.
11. Momoeda M., Harada T., Terakava N. et al. Long – term use of dienogest for the treatment of endometriosis // J. Obstet. Gynecol. Res. 2009; 35:1069–1076.
12. Momoeda M., Harada T., Terakava N. et al. Long – term use of dienogest for the treatment of endometriosis // J. Obstet. Gynecol. Res. 2009;35:1069–1076.
13. Shimiku Y., Takeuchi T., Mita S., et al. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits the proliferation of immortalized human endometrial epithelial cells with suppression of cyclin D 1 gene expression // Mol. Hum. Reprod.2009; 15: 693–701.
14. Shindler A.E., Christensen B., Henkel A. et al. High – dose pilot study with the novel progestogen dienogest in patients with endometriosis // Gynecol. Endocrinol. 2006; 22: 9–17.
15. Vercelini P., Somigliana E., Vigano P. et al. Chronic pelvic pain in women: etiology, pathogenesis and diagnostic approach / Gynecol. Endocrinol. 2009 (25): 149–158
16. Walle R.F., Sciarra I. Eydometriosis: treatment strategies / Ann. N.Y. Sci. 2003; 997: 229–239.

Статья поступила в редакцию 28.08.2013