

# Послеоперационные рецидивы у пациенток, страдающих глубоким инфильтративным эндометриозом

Н.П. Веропотвелян<sup>1</sup>, И.С. Цехмистренко<sup>2</sup>, Н.П. Веропотвелян<sup>1</sup>, А.А. Бондаренко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

<sup>2</sup>Перинатальный центр, г. Киев

Эндометриоз является достаточно распространенным заболеванием, занимающим третье место в структуре гинекологической патологии, и диагностируется у 10% женщин молодого репродуктивного возраста.

В статье представлено множество публикаций и обсуждения возникновения рецидивов глубокого инфильтративного эндометриоза после хирургического лечения. Показаны различные подходы хирургической и медикаментозной терапии, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки.

**Ключевые слова:** глубокий инфильтративный эндометриоз, рецидивы, прогестогены, медикаментозная терапия.

Несмотря на многочисленные публикации, эндометриоз до настоящего времени вызывает много дискуссий, начиная с терминологии, и продолжает оставаться актуальной проблемой научных исследований.

Эндометриоз – доброкачественное гормонзависимое заболевание, которое развивается на фоне гормонального и иммунного дисбаланса при наличии генетической предрасположенности и характеризуется появлением ткани, идентичной по структуре эндометрию.

Генитальный эндометриоз является одним из наиболее распространенных заболеваний у женщин. Согласно резолюции Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis, 2014 [37], – эндометриоз встречается почти у каждой 2-й пациентки с бесплодием и у 70–90% с симптомами боли (дисменорея, диспареуния и/или хроническая тазовая боль). Это дисгормональное, иммунозависимое и генетически детерминированное заболевание пациенток. S. Matsuzaki и соавторы [38] считают, что оно является одним из этиологических факторов, лежащих в основе снижения фертильности женщин при эндометриозе, которое проявляется изменением рецептивности эндометрия в связи с появлением в нем молекулярных и структурных дефектов, что в свою очередь приводит к нарушению процесса имплантации (табл. 1).

Основной причиной обращения таких пациенток за медицинской помощью являются жалобы на тазовую боль и

бесплодие, частота которых при эндометриозе составляет от 26% до 70% [40]. J. Arnold и соавторы [39] информируют, что в основе тазовой боли при эндометриозе может лежать патологическая иннервация эктопических очагов эндометрия.

Однако на сегодняшний день вопрос о связи с особенностями иннервации эндометриодных гетеротопий с клиническими проявлениями болевого синдрома остается нерешенным. Одним из актуальных направлений исследования генеза тазовой боли является поиск ассоциаций между интенсивностью местных воспалительных реакций при эндометриозе и интенсивностью болевого синдрома.

Исследования, проведенные A. Fauconnier, C. Charpon [2], показывают, что глубокий инфильтративный эндометриоз часто коррелирует с хронической тазовой болью (ХТБ), как отмечалось ранее, механизмы которой полностью не ясны. L. Adamyan и соавторы [40] указывают, что наличие болезненных узлов в области дугласова пространства и крестцово-маточных связок позволяют приблизительно с 85% чувствительностью и 50% специфичностью диагностировать инфильтративную форму эндометриоза. В публикациях по данной проблеме дискутируются три основных механизма развития боли при эндометриозе, в том числе при глубокой инфильтративной форме заболевания.

A. Agic и соавторы [36] предполагают, что эндометриоз характеризуется развитием локального воспаления с системной субклинической манифестацией.

Во-первых [37], хроническое воспаление при эндометриозе связано с усилением образования провоспалительных веществ, таких, как простагландины, туморонекротический фактор- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) и другие. Цитокиновый профиль перитонеальной жидкости, воздействие которого приводит к раздражению тазовых нервов, сенситизации периферических афферентных нейронов и активации ранее «молчавших» болевых рецепторов (ноцицепторов).

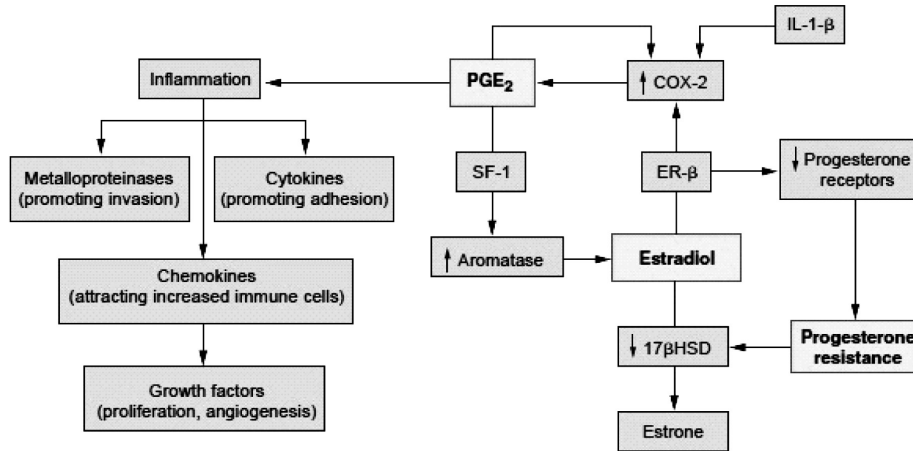
Во-вторых, возникать ХТБ может в результате прямого или косвенного влияния микроревотечений из активных очагов эндометриоза.

И, в-третьих, как сообщают V. Anaf и соавторы [1], важным генератором боли является давление растущих эндоме-

Таблица 1

Симптомы эндометриоза [47]

Типичные	Менее типичные	Более редкие	Встречаются очень редко
Дисменорея	Дисхезия (нарушение дефекации)	Частые позывы к мочеиспусканию	Гемоптизис (кровохарканье)
Диспареуния (половые расстройства)	Мажущие менструальные выделения	Гематурия	Кишечная непроходимость
Бесплодие	Дисфункциональные маточные кровотечения	Кровотечения из прямой кишки	Водянка почки и мочеточника
Тазовая боль	Дизурия		Кожные узлы



**Молекулярная модель патогенеза эндометриоза [48]**

трионидных имплантантов на подлежащие ткани или непосредственное прорастание их в нервную ткань, особенно в области дугласова пространства.

Как правило, интенсивность боли зависит от глубины проникновения эндометриозной ткани в брюшину и подлежащую мышечную ткань, которая может достигать ≥6 мм. P. Stratton, K. Berkley (2011) [26] отмечают, что во многих исследованиях была подтверждена гипотеза раздражения и/или инвазии нервов, показавших повышение экспрессии фактора роста нервов (ФРН) в очагах эндометриоза, в связи с чем его относят к одному из ключевых факторов возникновения ноцицептивной эндометриоз-ассоциированной боли (рисунок).

Молекулярная модель патогенеза эндометриоза сфокусирована на повышенной выживаемости гетеротопических эндометриальных клеток, (стойких к апоптозу) и функциональных нарушений в аутопических и эктопических клетках эндометрия (локальное повышение продукции эстрогена и простагландинов, резистентность к прогестерону), происходящих из эпигенетических изменений (гипометилирование промоторов для SF-1 и ER-β). Эти изменения приводят к хроническому воспалительному ответу, формируя «порочный круг».

Повышение местной продукции PGE<sub>2</sub> стимулирует экспрессию ароматазы (через SF-1), что приводит к повышению местной продукции эстрадиола, который стимулирует активность COX-2 (через ER-β), поддерживая тем самым стимуляцию увеличения синтеза PGE<sub>2</sub>. PGE<sub>2</sub> индуцирует воспалительную реакцию, с увеличением местной продукции цитокинов (способствующих адгезии), металлопротеиназ (способствующих инвазии) и хемокинов (вовлекают повышенное количество иммунных клеток, которые секретируют факторы роста, стимулирующие пролиферацию и ангиогенез). Повышенная экспрессия ER-β подавляет экспрессию рецепторов к прогестерону, что приводит к прогестеронной резистентности, и проявляется снижением активности 17β-HSD, снижается метаболизм высоких локальных уровней эстрадиола, генерируемых с помощью увеличения активности ароматазы.

В конечном счете, воспалительные и иммунные ответы, ангиогенез и стойкость к апоптозу создают условия для выживания, прикрепления и пролиферации эктопической ткани эндометрия. [48].

G. Wang и соавторы [10] в проведенных исследованиях иллюстрируют, что для глубокого инфильтративного эндо-

Таблица 2

**Классификация эндометриоза Американского общества фертильности 3-го пересмотра [49]**

Органы		Эндометриоз	Менее 1 см	1-3 см	Более 3 см
Брюшина		Поверхностный	1	2	4
		Глубокий	2	4	6
Яичники	Правый	Поверхностный	1	2	4
		Глубокий	4	16	20
	Левый	Поверхностный	1	2	4
		Глубокий	4	16	20
Облитерация позадииматочного пространства		Частичная	4		
		Полная	40		
<b>Спайки</b>			<b>Менее 1/3</b>	<b>1/3-2/3</b>	<b>Более 2/3</b>
Яичники	Правый	Рыхлые	1	2	4
		Плотные	4	8	16
	Левый	Рыхлые	1	2	4
		Плотные	4	8	16
Маточные трубы	Правая	Рыхлые	1	2	4
		Плотные	4*	8*	16
	Левая	Рыхлые	1	2	4
		Плотные	4*	8*	16

Примечание. \*Если фимбриальный конец трубы запаян, эти изменения оценивают в 16 баллов.

метриоза наиболее характерны два потенцирующих друг друга процесса: усиление иннервации (нейрогенеза) и васкуляризации (неоангиогенеза) очагов. Авторы [15] полагают, что чрезмерная экспрессия нервных волокон в сочетании с воспалительным микроокружением в эндометриозных очагах обуславливает формирование невропатического компонента боли у значительного числа пациенток.

К. Vincent (2011) [21] подчеркивает, что центральная сенситизация считается особым механизмом, способствующим формированию ХТБ, которая может сохраниться после удаления эндометриоза. По мнению исследователей [21], при длительном течении заболевания хирургическое и медикаментозное купирование боли может оказаться неэффективным. В публикациях акцентируется внимание, что очень важна своевременная коррекция, так как симптомы часто быстро рецидивируют без возобновления роста очагов эндометриоза.

Боль, связанную с эндометриозом, можно лечить, используя хирургические и медикаментозные методы. Т. Jacobson и соавторы [27] сообщают, что Кокрейновский мета-анализ 5 рандомизированных контролируемых исследований (РКУ), в котором оценивали результаты хирургического лечения в сравнении с диагностической лапароскопией, продемонстрировал значимое снижение боли после удаления очагов эндометриоза.

Классификация эндометриоза Американского общества фертильности 3-го пересмотра основана на подсчете суммы баллов (табл. 2):

- Стадия 1 (минимальная) – 1–5 баллов.
- Стадия 2 (слабая, мягкая) – 6–15 баллов.
- Стадия 3 (умеренная) – 16–40 баллов.
- Стадия 4 (тяжелая) – более 40 баллов.

В своей работе G. Chernuha, L. Plyina, L. Adamyan и соавторы [11] информируют, что до последнего времени хирургическое лечение эндометриоза считалось приоритетным и основывалось на главном принципе терапии онкологических заболеваний – максимально радикальное удаление поражений. На данный период позиция многих экспертов по данному вопросу не столь однозначна.

В рамках 2-го Европейского конгресса по эндометриозу (Берлин, Германия, 28–30 ноября 2013 г.) всесторонне обсуждались различные аспекты лечения пациенток с глубокой инфильтративной формой заболевания. Некоторые эксперты [11] полагают, что пора менять точку зрения на ведение таких пациенток. Стремление к максимально радикальному удалению всех эндометриозных очагов «любой ценой» должно уступить место подходу, ориентированному на потребность конкретной женщины, когда главной целью является облегчение боли. На 12-м Всемирном конгрессе по эндометриозу (Сан-Паулу, Бразилия, 30 апреля – 3 мая 2014 г.) эксперты Всемирного общества по эндометриозу (WES) главное внимание уделили не биологическим основам эндометриозных поражений, как было ранее, а многочисленным проблемам пациенток с этим заболеванием. Подчеркивалась необходимость максимально ранней диагностики и лечения с целью предотвращения формирования синдрома ХТБ и прогрессирования заболевания в тяжелые формы, которые могут потребовать исключительно радикальной хирургической коррекции.

Снижение/прекращение боли после хирургической коррекции глубокого инфильтративного эндометриоза ряд исследователей – С. De Cisso и соавторы [23] отмечают у 71,4–96,6% пациенток и стабильный эффект может сохраняться на протяжении года. Р. Vercellini и соавторы [12] отмечают наступление спонтанной беременности у пациенток, страдающих бесплодием, примерно у 40%, после удаления очагов глубокого эндометриоза.

Р. Bianchi и соавторы [13] сообщают, что после хирургической коррекции намного улучшаются репродуктивные показатели при применении вспомогательных репродуктив-

ных технологий. По данным большинства научных публикаций [14] оперативное лечение эндометриоза приводит к улучшению клинических симптомов данной патологии, в частности к снижению боли и повышению фертильности. Многочисленные исследования, опубликованные в литературе, свидетельствуют, что выбор тактики, направленной на хирургическое лечение глубокого инфильтративного эндометриоза, во многих случаях считается сложной задачей потому, что проведенная операция может быть сопряжена со значительными техническими трудностями.

Как информируют J. Donnez и соавторы (2013) [27], в 3–10% случаев хирургическое лечение может быть связано с серьезными осложнениями: гемоперитонеумом, ректовагинальными свищами, стенозом в области анастомоза кишечника или мочеочника, нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря и другие. Это должен помнить каждый врач, что в основном с данной патологией обращаются пациентки детородного возраста, в остальном – здоровые и каждая мечтает о счастье материнства. Поэтому интра- и послеоперационные осложнения ими воспринимаются крайне негативно. В связи с этим при выборе объема операции следует соблюдать необходимый баланс, руководствуясь концепцией так называемого консервативно-радикального хирургического лечения [11].

Ряд исследователей – Р. Vercellini и соавторы, К. Shakiba и соавторы [15, 16] отмечают, что после оперативной терапии частота рецидивов эндометриоза колеблется в пределах 15–21% – через 1–2 года, 36–47% – через 5 лет и 50–55% – через 5–7 лет и является наиболее высокой при распространенной форме заболевания или в случае невозможности удалить глубокие инфильтративные очаги с сохранением органов репродуктивной системы и соседних органов (ретроцервикальный эндометриоз с частичным или полным прорастанием стенки прямой или сигмовидной кишки, дистальных отделов мочеочников, мочевого пузыря и другие), особенно у женщин молодого возраста.

J. Sibiude и соавторы (2014) [44] отмечают, что проведенное ранее хирургическое лечение независимо от других факторов как, к примеру (возраст, ожирение, курение, прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК), бесплодие или роды в анамнезе), коррелирует с возникновением и тяжестью проявлений глубокого инфильтративного эндометриоза в последующем (относительный 2,96, 95% ДИ 1,99–4,39,  $p < 0,01$ ), особенно в случае вовлечения в процесс кишечника. Авторы [30] сообщают, что такая взаимосвязь не выявлена в отношении поверхностного перитонеального эндометриоза.

Большое количество исследований [4] отмечают положительный результат в отношении купирования боли и улучшения фертильности после первого оперативного лечения намного выше, чем после всех повторных. По оценке результатов исследования М. Fleisch и соавторы, J. Abbott и соавторы [5, 6] четверть пациенток в будущем подвергнутся повторной операции по поводу рецидива глубокого инфильтративного эндометриоза, которое зачастую сопровождается резекцией участка кишечника, сегментарной уретрактомией, уретероноцистомией, частичной цистэктомией и даже нефрэктомией.

**Как отмечают ученые [11], пациентки, подвергшиеся повторным операциям, по-видимому, являются только «вершиной айсберга», тогда как его основание представлено огромным числом женщин с рецидивом ХТБ.** Поэтому N. Johnson, L. Hummelshoj [46] рекомендуют врачам придерживаться резолюции Международного консенсуса по эндометриозу в 2013 г. – по возможности избегать повторных лапароскопических вмешательств. Хотя лапароскопический доступ оперативного вмешательства является одним из оптимальных методов лечения такого контингента женщин. Фактически в практике врача выбор тактики ведения пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом является сложной, трудной задачей.

Согласно общепринятым клиническим рекомендациям [37, 40, 41] показанием для оперативного лечения являются ХТБ, не поддающаяся медикаментозной терапии, или наличие противопоказаний для его проведения: глубокий инфильтративный эндометриоз с вовлечением кишечника, мочевого пузыря, мочеточников, тазовых нервов, особенно после безуспешной медикаментозной терапии; образование в придатках матки неясной этиологии; сочетание бесплодия с другими признаками эндометриоза (к примеру, боль и опухолевидное образование в малом тазу); симптоматическое течение эндометриоза у пациенток, желающих спонтанного наступления беременности.

Целесообразно акцентировать внимание врача, что при боли органического происхождения (тяжелая глубокая диспареуния и/или дисхезия) удаление глубоких узлов обычно более эффективно, чем медикаментозная терапия [11]. Во всех остальных случаях необходимо проведение медикаментозной терапии. Больше всего это касается пациенток, у которых беременность на данный период времени не нужна, но желающие сохранить фертильность, которая может стать угрозой в случае прогрессирования данной патологии и, кроме того, женщинам, перенесшим ранее безуспешную операцию. Именно такие пациентки нуждаются в длительном медикаментозном лечении.

В литературе в публикациях 2014 г. [37, 41] появился термин «связывающая терапия» («bridge treatment»), подразумевающая создание медикаментозного «мостика» между хирургическим лечением и планируемой беременностью, позволяющего пациентке сохранить репродуктивную функцию. Механизм действия гормональной терапии состоит в подавлении гонадотропной функции гипофиза с последующим торможением синтеза стероидов в яичниках и пролиферативных процессах в эндометрии и эндометриоидных гетеротопиях.

При длительном, в течение 9–12 менструальных циклов, применении эстроген-прогестагенных препаратов происходит регрессивное изменение эндометриоидных очагов, выражающееся в их склерозировании и облитерации, – инволюция и атрофия железистого эпителия эндометрия, децидуальная трансформация стромального компонента. Данная терапия позволяет минимизировать вероятность возникновения рецидива этой патологии, удлинить продолжительность безболевого периода и избежать повторного оперативного лечения.

В литературе ранее имело место множество дискусионных публикаций о неэффективности гормональной терапии. Считали, что способность очагов глубокого инфильтративного эндометриоза к неконтролируемому росту определялась их нечувствительностью к гормональному влиянию вследствие отсутствия рецепторов к половым стероидам. Да, в литературе подчеркивалось, что при данной форме эндометриоза импланты лишь на 20–30% представлены эпителиальными клетками и на 60% – фиброзными и гладкомышечными волокнами, но в то же время J. Noel и соавторы [17] выявили достаточно высокую экспрессию эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, что демонстрирует необходимость проведения гормональной терапии при глубоком инфильтративном эндометриозе.

S. Guo [18] информирует, что рецидивы эндометриоза могут возникать не только в результате неполного удаления очагов, но и de novo вследствие возобновления ретроградных менструаций. Проведенная послеоперационная супрессивная гормональная терапия приводит не только к аменорее, но также и к прерыванию «каскада» провоспалительных реакций, играющих важную роль в генезе заболевания. Ранее нами упоминалось, что на основании публикаций ряда авторов [10, 21] решающим фактором боли является повышение числа и чувствительности нервных окончаний в тазовой брюшине к воздействиям биологически активных ве-

ществ в условиях хронического воспаления. А также фактором, способствующим снижению интенсивности боли, является подавление циклических микрокровоотечений, которое приводит к уменьшению объема узлов.

P. Vercellini и соавторы [22] рекомендуют современные гормональные препараты, которые эффективны, безопасны, хорошо переносятся, относительно недороги, могут назначаться длительно, позволяя снизить затраты на повторное хирургическое лечение и связанные с ними осложнения. Однако проблема целенаправленного выбора препарата для проведения лекарственной терапии продолжает относиться к разряду приоритетных.

В мета-анализе P. Vercellini и соавторов J. Brown и соавторов [29, 30] доказана эффективность препаратов агНРГ, купирующих боль при эндометриозе. Затем авторы [40] отмечают, что без одобренных показаний для лечения эндометриоза широко применяют КОК. Однако G. Cherniha и соавторы [11] рекомендуют при выборе медикаментозных препаратов принимать во внимание не только высокую эффективность в плане достижения анальгетического воздействия, но и безопасность, переносимость и стоимость. Это связано с тем, что агНРГ не могут рассматриваться в качестве препаратов выбора для долгосрочной терапии вследствие побочных вазомоторных эффектов и снижения минеральной плотности костной ткани, связанных с эстрогенным дефицитом. Автор [11] указывает, что их сочетание с так называемой add-back терапией эстроген-содержащими препаратами снижает риск неблагоприятных последствий, но в то же время еще больше повышает стоимость лечения.

Даназол является производным 17 $\alpha$ -этинилтестостерона, в настоящее время его применяют редко в связи с высокой частотой побочных эффектов (гепатотоксический, андрогенный, анаболический, гипоэстрогенный) и широкой доступностью более безопасных препаратов. Как сообщают S. Ferrero и соавторы [28], в клинической практике появились ингибиторы ароматазы, которые вселили большие надежды на хорошие результаты лечения эндометриоза, вплоть до полного «излечения», тем не менее, эти лекарственные препараты следует назначать пациенткам детородного возраста в комбинации с медикаментами, подавляющими стероидогенез в яичниках. Автор [2] считает, что это дает возможность одновременно ингибировать овариальную и экстраовариальную продукцию эстрогенов, вместе с чем практически удваивает стоимость лечения.

Исследования V. Remorgida и соавторы [7] свидетельствуют о сходной эффективности комбинированной терапии летрозолом норэтистерона ацетатом с монотерапией этим прогестином. Это дает право добавлять ингибиторы ароматазы к стандартной терапии КОК, прогестагенам или агНРГ, наверное, пока нельзя считать адекватным способом терапии глубокого инфильтративного эндометриоза, кроме того, очевидна высокая стоимость данного способа лечения. В связи с чем известные ученые [11] примерно в половине случаев женщинам предлагают хирургическое вмешательство. Поэтому к первой линии лечения необходимо относить те медикаментозные препараты, которые используются длительно и безопасно. Таким лекарственным средством является КОК. Согласно резолюции ACOG (2010) Practice bulletin no. 114: management of endometriosis [8] потенциальным преимуществом КОК являются низкие цены, незначительное число побочных эффектов и возможность длительного лечения.

Проведенные исследования ряда авторов – P. Vercellini и соавторы [29] – иллюстрируют, что лечебное действие КОК реализуется за счет подавления циклической секреции ФСГ и ЛГ, которая приводит к ановуляции, атрофии стромы эндометрия и атрофии очагов эндометриоза. L. Davis и соавторы [8] сообщают, что, несмотря на то, что КОК с целью лече-

ния эндометриоза применяются без одобрённых показаний в течение многих лет, только в нескольких работах было проведено их сравнение с другими медикаментозными методами терапии.

Исследования ряда авторов – R. Seracchioli и соавторы, D. Карроу и соавторы [19, 45] – отмечают, что КОК купируют не все виды и эффективны преимущественно для лечения альгоменореи, дисменореи (60–95%) и профилактики рецидивов эндометриоза. Как известно, КОК снижают уровни эндогенного эстрадиола, но, тем не менее, определенное опасение вызывает наличие в их составе эстрогенного компонента, учитывая тот факт, что эндометриоз – эстрогензависимая патология. Поэтому по данному вопросу проводится дискуссия и доказательного ответа до настоящего времени нет.

В литературе поднимают вопрос – не повышает ли КОК риск возникновения и прогрессирования эндометриоза? Не маскируют ли они симптомы эндометриоза? Как считают исследователи [11], не удлиняют ли промежутки времени до установления диагноза. P. Vercellini и соавторы [29] по данному вопросу провели в 2011 г. мета-анализ, который дает нам право предполагать, что, несмотря на подавление овуляции, эстрогенный компонент в составе КОК фактически может стимулировать развитие этого заболевания.

**Практическому врачу бывает сложно разобраться в такой ситуации, но, как считают ученые [11], теоретически нельзя исключить прогрессирование или рецидивирование заболевания на фоне КОК, вероятность этих событий может зависеть от возраста пациентки, распространенности эндометриоза, фармакологических свойств гормональных компонентов, входящих в состав препарата доз и режима приема.**

Проведенный анализ исследований ряда авторов [19] иллюстрирует, что КОК недостаточны эффективны для профилактики ХТБ и диспареунии при назначении в качестве адъювантной терапии после хирургического вмешательства.

В 2011 г. С. Charpon и соавторы [31] выявили связь между лечением первичной аменореи с помощью КОК и высокой частотой выявления в последующем эндометриоза, особенно глубокой инфильтративной формы. В то же время исследователи данной публикации [1] отмечают, что возможные вмешивающиеся факторы не позволяют сделать четкое заключение о причинно-следственных взаимоотношениях, этого нельзя не учитывать.

В связи с неопределенностью данной дискуссионной проблемы ряд исследователей (K. Schweppe, 2012, A. Abou-Setta и соавт., 2013) [33, 34] считают, что оптимальным методом после хирургического лечения глубокой инфильтративной формы эндометриоза и профилактики рецидива является медикаментозная терапия прогестагенами перорально или внутримышечно.

Исследования С. Klipping и соавторов (2012) [35] показали, что диеногест является единственным прогестагеном, который был разработан специально для лечения эндометриоза. Препарат доказал свою эффективность в ходе многочисленных клинических исследований в отношении подавления роста эндометриоидных гетеротопий и связанной с ними тазовой боли.

Автор [35] отмечает, что диеногест в суточной дозе всего 2 мг подавляет овуляцию и лишь умеренно снижает уровни эстрадиола, сохраняя их в пределах оптимального «терапевтического окна» (30–50 пг/мл). Данное дает возможность достичь необходимого баланса между атрофией эндометриоидной ткани и отсутствием неблагоприятного влияния на минеральную плотность костной ткани.

М. Momoeda и соавторы, Т. Stowitzki и соавторы, Е. Petraglia и соавторы [20, 24, 25] отмечают, что приведенная терапия не дает вазомоторных симптомов и других проявлений эстрогенного дефицита, которая часто наблюдается

при использовании аГнРГ. Это дает право авторам утверждать, что диеногест из-за отсутствия значимых побочных эффектов может применяться для долгосрочной терапии.

Далее М. Momoeda и соавторы [20], работая по данной проблеме, иллюстрируют, что диеногест обладает многими локальными эффектами, которые были обнаружены в ходе многочисленных экспериментальных исследований и работ с применением биооптатов эндометриоидной ткани пациентки. Выраженный антипролиферативный эффект доказан подавлением медиаторов воспаления и ангиогенеза и, кроме того, усилением процесса апоптоза.

Автор [11] акцентирует внимание врача, что одним из ключевых звеньев формирования боли при эндометриозе является повышение экспрессии фактора роста нервов (ФРН) в эндометриоидных очагах; диеногест эффективно ингибирует его образование. Литературные данные свидетельствуют, что диеногест подавляет экспрессию ФРН путем воздействия на обе изоформы прогестероновых рецепторов (ПР-А и ПР-В). В литературе описываются случаи неэффективности лечения прогестагенами примерно у 9% пациенток.

Исследователи разъясняют следующее, что при эндометриозе, как в аутопическом, так и в эктопическом эндометрии, изменена экспрессия и нарушен баланс между ингибиторной изоформой ПР-А и активирующей изоформой ПР-В. Это в свою очередь в ряде случаев может явиться причиной развития резистентности к прогестерону и неэффективности проводимой терапии. Как информируют А. Hayashi и соавторы (2012) [42], диеногест улучшает резистентность к прогестерону в эндометриоидной ткани, повышая соотношение ПР-В/ПР-А (по сравнению с контрольной группой).

Применение лейпролида ацетата не приводит к подобному эффекту. Множество исследователей результатами своих работ демонстрируют, что, как правило, лечение диеногестом хорошо переносится и характеризуется низкой частотой побочных эффектов. Бывает (не так часто), что регистрируются прорывные маточные кровотечения (как и на фоне других прогестинов), которые чаще всего в течение первых трех месяцев их интенсивность и частота уменьшаются при продолжении лечения. При этом ведущая роль возлагается на лечащего врача, проводившего квалифицированное консультирование пациенток перед началом лечения, что более значительно повышает приверженность врачей к подобному методу лечения.

В литературе имеется множество публикаций таких исследователей, как М. Momoeda и соавторы, Т. Stowitzki и соавторы, F. Petraglia и соавторы [20, 24, 25], рекомендующих в каждом конкретном случае придерживаться психологических особенностей пациентки, поэтому нельзя не учитывать высокую степень мотивации женщин к продолжению лечения вследствие тяжести симптомов, связанных с данной патологией, – глубокой инфильтративной формой эндометриоза и понимание того, что альтернативная терапия может быть только хирургической с ее неотъемлемыми рисками и возможными осложнениями.

Число пациенток, прекративших лечение диеногестом, по причине побочных эффектов, является крайне низким (<1%).

Следовательно, имеются клинические многочисленные исследования и экспериментальные доказательства в пользу высокой эффективности диеногеста (2 мг/сут) – единственного прогестагена, столь же эффективного в низкой дозе, как и аГнРГ, но в то же время превосходящего их по безопасности и переносимости.

На данный период, как информирует М. Harada и соавторы [43], Визан (диеногест) является самым признанным лекарственным средством для длительного лечения эндометриоза, в том числе глубокой инфильтративной формы. Визан, в состав которого входит диеногест, можно назначать во многих клинических ситуациях как до операции, так и после нее,

и, кроме того, в тех случаях, когда хирургическое лечение противопоказано или несет существенные риски.

**ЛНГ-ВМС (левоноргестрел-рилизинг – внутриматочная система)**

Как известно, прогестаген левоноргестрел, как и диеногест, является препаратом, обладающим выраженным антиэстрогенным и прогестагенным влиянием, вызывает атрофию железистой ткани эндометрия (эутопического и эктопического). Оказывает проапоптотический, противовоспалительный, иммуномодулирующий эффекты.

Проведенное исследование Р. Vercellini и соавторами [9] свидетельствует, что при использовании ЛНГ-ВМС возникновение аменореи у многих женщин имеет немаловажное значение из-за возможной роли ретроградной менструации при эндометриозе. Автор [3] в своей ранней работе продемонстрировал, что ЛНГ-ВМС эффективно купируют тазовую боль и дисменорею, кроме того, обеспечивают терапию ректовагинального эндометриоза.

F. Petraglia и соавторы [25] в РКИ информировали, что применение ЛНГ-ВМС в течение года значительно снижало риск рецидива эндометриоза по сравнению с выжидательной тактикой (10% против 45%), относительный риск – 0,14, 95% ДИ=0,02–0,75.

При проведении сравнения РКИ Y. Bayoglu Tekin и соавторов [32] не выявили статистически значимых различий эффективности ЛНГ-ВМС и аГнРГ в отношении купирования ХТБ как в краткосрочной, так и в среднесрочной практике. Исследо-

ватели считают, что принцип терапевтического действия ЛНГ-ВМС может быть как центральным, так и локальным, за счет прямой диффузии ЛНГ из полости матки. Это особенно важно при лечении ретроцервикального эндометриоза.

До настоящего времени, несмотря на многочисленные публикации, нет зарегистрированного показания применения ЛНГ-ВМС для лечения эндометриоза, однако необходимо акцентировать внимание врача, что ЛНГ-ВМС рекомендована с этой целью во многих международных руководствах.

Таким образом, несмотря на многочисленные публикации, этиопатогенетическое возникновение глубокого инфильтративного эндометриоза и его рецидивов до конца не ясны. В связи с чем вопрос о роли медикаментозной терапии продолжает оставаться предметом научных дискуссий.

Известная ученая G. Chernuha [11] считает, что гормональная терапия не может полностью заменить хирургическое лечение, поскольку ни один из известных видов терапии не «излечивает» эндометриоз. Автор [11] рекомендует для лечения глубокого инфильтративного эндометриоза целесообразно применить оба подхода – хирургический и медикаментозный, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки.

Принимая во внимание многочисленные публикации, которые демонстрируют высокую распространенность эндометриоза, прогрессивный рост заболеваемости, репродуктивный молодой возраст женщин, высокую частоту бесплодных браков, необходимы дополнительные исследования для изучения причинных факторов глубокого инфильтративного эндометриоза и его рецидивов.

**Післяопераційні рецидиви у пацієнок, які страждають на глибоко інфільтративний ендометріоз  
П.М. Веропотвелян, І.С. Цехмістренко,  
Н.П. Веропотвелян, А.А. Бондаренко**

Ендометріоз є досить поширеним захворюванням, що посідає третє місце в структурі гінекологічної патології і діагностується у 10% жінок молодого репродуктивного віку. У статті представлено безліч публікацій та обговорення виникнення рецидивів глибокого інфільтративного ендометріозу після хірургічного лікування. Викладені різні підходи хірургічної та медикаментозної терапії, кожен з яких має свої переваги і недоліки.

**Ключові слова:** глибокий інфільтративний ендометріоз, рецидиви, прогестогени, медикаментозна терапія.

**Postoperative recurrence in patients with deep infiltrating endometriosis  
P.N. Veropotvelyan, Y.S. Tshymystrenko,  
N.P. Veropotvelyan, A.A. Bondarenko**

Endometriosis is a common disease, ranks third in the structure of gynecological pathology and diagnosed in 10% of young women of reproductive age.

The article presents the number of publications and discussion of relapse deep infiltrative endometriosis after surgical treatment. Showing the different approaches of surgical and medical therapy, each of which has its advantages and disadvantages.

**Key words:** deep infiltrative endometriosis, recurrent, progestogens, drug therapy.

**Сведения об авторах**

**Веропотвелян Петр Николаевич** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (05642) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

**Цехмистренко Иван Сергеевич** – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (098) 093-21-22. E-mail: tshymystrenko.m.d@gmail.com

**Веропотвелян Николай Петрович** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (05642) 92-49-30. E-mail: genetika@ukrpost.ua

**Бондаренко Алла Алексеевна** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (05642) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- Anaf V. Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules / V. Anaf, P. Simon, E.I. Nakadi, I. Fayt, F. Buxant, T. Simonart et al. //Hum. Reprod. – 2000. – V. 15 (8). – P. 1744–50.
- Fauconnier A. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications / A. Fauconnier, C. Chapron //Hum. Reprod. Update. – 2005. – V. 11 (6). – P. 595–606.
- Vercellini P. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study / P. Vercellini, G. Frontino, O. De Giorgi, G. Aimi, B. Zaina, P.G. Crosignani //Fertil. Steril. – 2003. – V. 80 (2). – P. 305–9.
- Thomassin I. Symptoms before and after surgical removal of colorectal endometriosis that are assessed by magnetic resonance imaging and rectal endoscopic sonography / I. Thomassin, M. Bazot, R. Detchev, E. Barranger, A. Cortez, E. Darai //Am. J. Obstet. Gynecol. – 2004. – V. 190 (5). – P. 1264–71.
- Fleisch M.C. Radical resection of invasive endometriosis with bowel or bladder involvement. Long-term results / M.C. Fleisch, D. Xafis, F. De Bruyne, J. Hucke, H.G. Bender, P. Dall //Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2005. – V. 123 (2). – P. 224–9.
- Abbott J. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial / J. Abbott, J. Hawe, D. Hunter, M. Holmes, P. Finn, R. Garry //Fertil. Steril. – 2004. – V. 82 (4). – P. 878–84.
- Remorgida V. Letrozole and norethisterone acetate in rectovaginal endometriosis / V. Remorgida, H.L. Abbamonte, N. Ragni, E. Fulcheri, S. Ferrero // Fertil. Steril. – 2007. – V. 88(3). – P. 724–6.

8. Davis L. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis / L. Davis, S.S. Kennedy, J. Moore, A. Prentice //Cochrane Database Syst. Rev. – 2007. – V. (3): CD001019.
9. Vercellini P. The role of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in the management of symptomatic endometriosis / P. Vercellini, P. Viganò, E. Somigliana //Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2005. – V. 17 (4). – P. 359–65.
10. Wang G. Rich innervation of deep infiltrating endometriosis /G. Wang, N. Tokushige, R. Markham, I.S. Fraser //Hum. Reprod. – 2009. – V. 24 (4). – P. 827–34.
11. Chernuha G.E. The deep infiltrative endometriosis: postoperative recurrence and possible prevention /G.E. Chernuha, L.V. Ilyin, L.V. Adamyana, S.V. Pavlovich //Obstetrics and Gynecology – 2015. – V. 8. – P. 39–46.
12. Vercellini P. Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach /P. Vercellini, E. Somigliana, P. Viganò, A. Abbiati, G. Barbara, P.G. Crosignani //Hum. Reprod. – 2009. – V. 24 (2). – P. 254–69.
13. Bianchi P.H. Extensive excision of deep infiltrative endometriosis before in vitro fertilization significantly improves pregnancy rates / P.H. Bianchi, R.M. Pereira, A. Zanatta, J.R. Alegretti, E.L. Motta, P.C. Serafini //J. Minim. Invasive Gynecol. – 2009. – V. 16 (2). – P. 174–80.
14. Douay-Hauser N. Infertile women with deep and intraperitoneal endometriosis: comparison of fertility outcome according to the extent of surgery /N. Douay-Hauser, C. Yazbeck, F. Walker, D. Luton, P. Madelenat, M. Koskas //J. Minim. Invasive Gynecol. – 2011. – V. 18 (5). – P. 622–8.
15. Vercellini P., Crosignani P.G., Abbiati A., Somigliana E., Viganò P., Fedele L. The effect of surgery for symptomatic endometriosis: the other side of the story. Hum. Reprod. Update. 2009; 15 (2): 177–88.
16. Shakiba K. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery /K. Shakiba, J.F. Bena, K.M. McGill, J. Minger, T. Falcone //Obstet. Gynecol. – 2008. – V. 111 (6). – P. 1285–92.
17. Noni J.C. Estrogen and progesterone receptors in smooth muscle component of deep infiltrating endometriosis /J.C. Noni, C. Chapron, D. Bucella, F. Buxant, M.O. Peny, I. Fayt et al //Fertil. Steril. – 2009. – V. 93 (6). – P. 1774–7.
18. Guo S.W. Recurrence of endometriosis and its control //Hum. Reprod. Update. – 2009. – V. 15 (4). – P. 441–61.
19. Seracchioli R. Post-operative use of oral contraceptive pills for prevention of anatomical relapse or symptom-recurrence after conservative surgery for endometriosis /R. Seracchioli, M. Mabrouk, L. Manuzzi, C. Vicenzi, C. Frasca, A. Elmakky, S. Venturoli //Hum. Reprod. – 2009. – V. 24 (11). – P. 2729–35.
20. Momoeda M. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis /M. Momoeda, T. Harada, N. Terakawa, T. Aso, M. Fukunaga, H. Hagino, Y. Taketani //J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2009. – V. 35 (6). – P. 1069–76.
21. Vincent K. Pelvic pain in women: clinical and scientific aspects //Curr. Opin. Support. Palliat. Care. – 2011. – V. 5 (2). – P. 143–9.
22. Vercellini P. Medical treatment for rectovaginal endometriosis: what is the evidence? /P. Vercellini, P.G. Crosignani, E. Somigliana, N. Berlanda, G. Barbara, L. Fedele //Hum. Reprod. 2009; 24 (10): 2504–14.
23. De Cicco C. Bowel resection for deep endometriosis: a systematic review /C. De Cicco, R. Corona, R. Schonman, K. Mailova, A. Ussia, P. Koninckx //BJOG: Br. J. Obstet. Gynaecol. – 2011. – V. 118 (3). – P. 285–91.
24. Strowitzki T. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial /T. Strowitzki, J. Marr, C. Gerlinger, T. Faustmann, C. Seitz //Hum. Reprod. – 2010. – V. 25 (3). – P. 633–41.
25. Petraglia F. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment /F. Petraglia, D. Hornung, C. Seitz, T. Faustmann, C. Gerlinger, S. Luisi et al. //Arch. Gynecol. Obstet. – 2011. – V. 285 (1). – P. 167–73.
26. Stratton P. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications /P. Stratton, K.J. Berkley //Hum. Reprod. Update. – 2011. – V. 17 (3). – P. 327–46.
27. Donnez J. Deep rectovaginal endometriotic nodules: perioperative complications from a series of 3,298 patients operated on by the shaving technique /J. Donnez, P. Jadoul, S. Colette, M. Luyckx, J. Squifflet, O. Donnez //Gynecol. Surg. – 2013. – V. 10. – P. 31–40.
28. Ferrero S. Use of aromatase inhibitors to treat endometriosis-related pain symptoms: a systematic review /S. Ferrero, D.J. Gillott, P.L. Venturini, V. Remorgida //Reprod. Biol. Endocrinol. – 2011. – V. 9. – P. 89.
29. Vercellini P. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis /P. Vercellini, B. Eskenazi, D. Consonni, E. Somigliana, F. Parazzini, A. Abbiati, L. Fedele //Hum. Reprod. Update. – 2011. – V. 17 (2). – P. 159–70.
30. Brown J. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst. Rev. 2012; (3): CD002122.37. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. The Practice Committee /J. Brown, S. Kives, M. Akhtar //Fertil. Steril. – 2014. – V. 101 (4). – P. 927–35.
31. Chapron C. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis /C. Chapron, C. Souza, B. Borghese, M.C. Lafay-Pillet, P. Santulli, G. Bijaoui et al. //Hum. Reprod. – 2011. – V. 26 (8). – P. 2028–35.
32. Bayoglu Tekin Y. Postoperative medical treatment of chronic pelvic pain related to severe endometriosis: levonorgestrel-releasing intrauterine system versus gonadotropin-releasing hormone analogue /Y. Bayoglu Tekin, B. Dilbaz, S.K. Altinbas, S. Dilbaz //Fertil. Steril. – 2011. – V. 95 (2). – P. 492–6.
33. Schweppe K.W. The current place of progestins in the treatment of endometriosis. Expert Rev. //Obstet. Gynecol. – 2012. – V. 7 (2). – P. 141–8.
34. Abou-Setta A.M. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery /A.M. Abou-Setta, B. Houston, H.G. Al-Inany, C. Farquhar //Cochrane Database Syst. Rev. – 2013. – V. (1): CD005072.
35. Klipping C. Ovulation-inhibiting effects of dienogest in a randomized, dose-controlled pharmacodynamic trial of healthy women /C. Klipping, I. Duijkers, A. Remmers, T. Faustmann, C. Zurth, S. Klein, B.J. Schuett //Clin. Pharmacol. 2012. – V. 52 (11). – P. 1704–13.
36. Agic A., Xu H., Finas D., Banz C., Diedrich K., Hornung D. Is endometriosis associated with systemic subclinical inflammation? /A. Agic, H. Xu, D. Finas, C. Banz, K. Diedrich, D. Hornung //Gynecol. Obstet. Invest. – 2006. – V. 62 (3). – P. 139–47.
37. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. The Practice Committee //Fertil. Steril. – 2014. – V. 101 (4). – P. 927–35.
38. Matsuzaki S. HOXA-10 expression in the mid-secretory endometrium of infertile patients with either endometriosis, uterine fibromas or unexplained infertility /S. Matsuzaki, M. Canis, C. Darcha, J.L. Pouly, G. Mage //Hum. Reprod. – 2009. – V. 24 (12). – P. 180–7.
39. Arnold J. Imbalance between sympathetic and sensory innervation in peritoneal endometriosis /J. Arnold, M.L. Barcena de Arellano, C. Rüster, G.F. Vercellino, V. Chiantera, A. Schneider, S. Mechsner //Brain Behav. Immun. – 2012. – V. 26 (1). – P. 132–41.
40. Adamyana L.V. Radiation diagnostics and therapy in obstetrics and gynecology /L.V. Adamyana, V.N. Demidov, A.I. Gus, J.S. Obelchak eds. //National leadership. – M.: GEOTAR Media. – 2012. – P. 409–51.
41. Dunselman G.A. ESHRE guideline: management of women with endometriosis /G.A. Dunselman, N. Vermeulen, C. Becker, C. Calhaz-Jorge, T. D'Hooghe, B. De Bie et al. //Hum. Reprod. – 2014. – V. 29 (3). – P. 400–12.
42. Hayashi A. Dienogest increases the progesterone receptor isoform B/A ratio in patients with ovarian endometriosis /A. Hayashi, A. Tanabe, S. Kawabe, M. Hayashi, H. Yuguchi, Y. Yamashita et al. //J. Ovarian Res. – 2012. – V. 5 (1). – P. 31.
43. Harada M. Dienogest, a new conservative strategy for extragenital endometriosis: a pilot study /M. Harada, Y. Osuga, G. Izumi, M. Takamura, Y. Takemura, T. Hirata et al. //Gynecol. Endocrinol. – 2011. – V. 27 (9). – P. 717–20.
44. Sibiude J. Association of history of surgery for endometriosis with severity of deeply infiltrating endometriosis /J. Sibiude, P. Santulli, L. Marcellin //Obstet. Gynecol. – 2014. – V. 124 (4). – P. 709–17.
45. Kappou D. Medical treatments for endometriosis /D. Kappou, M. Mataliotakis, I. Mataliotakis //Minerva Ginecol. – 2010. – V. 62 (5). – P. 415–32.
46. Johnson N.P. for the World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis /N.P. Johnson, L. Hummelshoj //Hum. Reprod. – 2013. – V. 28 (6). – P. 1552–68.
47. Benyuk V.A. The modern view on the treatment of endometriosis /V.A. Benyuk, I.A. Usevich //Medical aspects of women's health. – 2007. – V. 1 (4).
48. Marc A. Fritz /A. Marc Fritz, M. Leon Speroff //Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Eighth Edition. – 2010. – P. 1221–1248.
49. Dry G.T. /G.T. Sukhikh, T.A. Nazarenko //Barren marriage //Current approaches to diagnosis and treatment. 2nd ed. – M., 2010. – P. 114–129.

Статья поступила в редакцию 15.12.2015