УДК 618.177-089.168-036:612.017.1

©К.П. Кротенко

ОБГРУНТУВАННЯ АЛГОРИТМУ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ГОРМОНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У ЖІНОК ІЗ ЗОВНІШНІМ ГЕНІТАЛЬНИМ ЕНДОМЕТРІОЗОМ

Одеський національний медичний університет, м. Одеса

ОБГРУНТУВАННЯ АЛГОРИТМУ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ГОРМОНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У ЖІНОК ІЗ ЗОВНІШНІМ ГЕНІТАЛЬНИМ ЕНДОМЕТРІОЗОМ. Метою дослідження було наукове обгрунтування диференційованого застосування ад'ювантної гормональної терапії у жінок із зовнішнім генітальним ендометріозом. Обстежено 130 жінок репродуктивного віку, в тому числі 30 практично здорових (контрольна група) та 100 неплідних жінок з підозрою на ЗГЕ (основна група). Загальна кількість прогестерон-негативних зразків ектопічного ендометрію склала 60,0 %. Після проведення оперативного втручання пацієнткам з прогестерон-негативним рецепторним статусом була призначена терапія агоністами гонадотропінрілізінг-гормонів (госерелін у дозі 3,6 мг підшкірноі) однократно протягом 3 місяців. Натомість, пацієнтки з позитивною експресією рецепторів прогестерону одержували один з прогестагенів: дієногест у дозі 2 мг на добу або лінестренол у дозі 5 мг на добу протягом того ж терміну лікування.

Доведено, що методом вибору для остаточної верифікації діагнозу та усунення патологічного субстрату є лапароскопічне хірургічне втручання під час якого відбираються біоптати тканини ендометрію з уражених ділянок очеревини та органів малого тазу. Показана висока клінічна ефективність застосованого підходу диференційованого призначення ад'ювантної гормональной терапії у післяопераційному періоді. При підтвердженні позитивного прогестеронового рецепторного статуса ендометріоїдних ектопій й мінімальній важкості перебігу ЗГЕ (I–II стадії) є доцільним призначення прогестагенів. При прогестерон-негативному статусі та/або більш важкому перебігу ЗГЕ перевага має віддаватися агоністам GnRH.

ОБОСНОВАНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ АДЪЮВАНТНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНИМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ. Целью исследования было научное обоснование дифференцированного применения адъювантной гормональной терапии у женщин с наружным генитальним эндометриозом. Обследовано 130 женщин репродуктивного возраста, в том числе 30 практически здоровых (контрольная группа) и 100 бесплодных женщин с подозрением на НГЭ (основная группа). Общее количество прогестерон-негативних образцов эктопического эндометрия составило 60,0 %. После проведения оперативного вмешательства пациенткам с прогестерон-негативным рецепторным статусом была назначена терапия агонистами гонадотропинрилизинг-гормонов (госерелін в дозе 3,6 мг подкожно) однократно на протяжении 3 месяцев. Вместе с тем, пациентки с положительной экспрессией рецепторов прогестерона получали один из прогестагенов: диеногест в дозе 2 мг в сутки или линестренол в дозе 5 мг в сутки на протяжении того же срока лечения.

Доказано, что методом выбора для окончательной верификации диагноза и устранение патологического субстрата является лапароскопическое хирургическое вмешательство во время которого отбираются биоптаты ткани эндометрию из пораженных участков брюшины и органов малого таза. Показана высокая клиническая эффективность примененного подхода дифференцированного назначения адъювантной гормональной терапии в послеоперационном периоде. При подтверждении положительного прогестеронового рецепторного статуса эндометриоидных эктопий и минимальной тяжести течения НГЭ (I–II стадии) целесообразно назначение прогестагенов. При прогестерон-негативном статусе и/или более тяжелом течении НГЭ преимущество должно отдаваться агонистам GnRH.

THE SUBSTANTIATION OF THE ALGORHYTHM OF DIFFERENTIATED USE OF HORMONAL THERAPY AMONGST FEMALES WITH EXTERNAL GENITHAL ENDOMETRIOSIS. The study was aimed to subtantiate the differentiated among females with t of adjuvant hormonal therapy with the external genital endometriosis. There were examined 130 females of reproductive age, including 30 healthy females (control) and 100 infertile females with suspicion for endometriosis. The total amount of progeterone-negative samples of ectopic endometrium was 60 %. After surgery the patients with progesteron-negative receptor status received GnRH agonists (gosereline in dose of 3,6 mg subcutaneous) for 3 moneth. Whereas the patients with the positive expression of progesteron receptors received progestagenes: dienogest in dose of 2 mg per day or linestrenol in dose of 5 mg per day during the same time-frame.

There was approved that the methof of choice for diagnosis verification and pathological substrate elimination is laparoscopic surgery. During suregry the biopsy of endometrium is taken from peritoneal and pelvic organs lesions. There was demonstrated the high clinical effectiveness of used approach of differentiated use of adjuvant hormonal surgery in postoperative period. If the positive progesterone receptor status is confirmed and the severity of endometriosis is minimal than gestagenes should be prescrived. If the progesterone receptor status is negative and/or the course of endometriosis is severe the priorite should be given to GnRH agonists.

Ключові слова: ендометріоз, гормональная терапія, рецептори стероїдних гормонів.

Ключевые слова: эндометриоз, гормональная терапия, рецепторы стероидных гормонов.

Key words: endometriosis, hormonal therapy, steroid hormone receptors.

ВСТУП. З огляду на наявність чисельних альтернативних теорій патогенезу зовнішнього генітального ендометріозу (ЗГЕ), оптимальним, на сьогоднішній день, є комбіноване лікування даної патології, тобто сполучення хірургічної й медикаментозної терапії. При цьому питання про вибір схеми гормонального лікуван-

ня залишається складним, що дає рівноправне існування різним клінічним підходам до вибору лікувального впливу [1–3].

Оскільки більшість існуючих методів лікування досить ефективні, вибір засобу залежить, в основному, від характеру побічних ефектів і можливості впливу на обмінні процеси. Результати лікування залежать від важкості перебігу захворювання й ступені поширеності процесу, обсягу й радикальності оперативного втручання, повноцінності гормональної й реабілітаційної терапії, ступеня порушень репродуктивної системи жінки [1, 2].

Протягом останніх десятиліть для оцінки ефективності методів лікування й прогнозування результатів, все ширше використаються функціональні параметри. Серед цих параметрів показники оцінки якості життя займають особливе місце [4, 5]. При тривалому перебігу хвороби болі набувають хронічного характеру, поступово приводячи до порушення нормальних взаємовідносин між корою й підкіркою головного мозку й розвитку невротичних станів, що впливають на фізичне, соціальне й сімейне функціонування, порушується сексуальна функція, виникають психоемоційні розлади, що вкрай негативно відбиваються на якості життя [4].

Мета сучасних схем терапії ЗГЕ полягає перш за все в тому, щоб поліпшити якість життя пацієнтів, аніж радикально вилікувати захворювання. Як показали дослідження різних авторів, навіть при досягненні суттєвого регресу клінічної симптоматики аж до їх повного усунення, зберігається ймовірність рецидиву на віддалених етапах після завершення лікування [1, 2]. Таким чином, наразі не існує такої терапії, що могла б забезпечити усунення як симптомів ЗГЕ, так й самого захворювання. Є дані в медичній літературі, що у 50 % випадків больовий синдром повертається протягом 6 місяців, після припинення лікування [6]. Причиною можуть служити глибокі необоротні зміни в системі ноцицептивної рецепції та аферентної іннервації [2, 6].

Метою дослідження було наукове обгрунтування диференційованого застосування ад'ювантної гормональної терапії у жінок із зовнішнім генітальним ендометріозом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Дослідження виконане протягом 2009–2011 рр. на базі клінічних підрозділів кафедри акушерства та гінекології №1 ОНМедУ (відділення гінекології МКЛ№9, НДІ НМТПЗ). Обстежено 130 жінок репродуктивного віку, в тому числі 30 практично здорових (контрольна група) та 100 неплідних жінок з підозрою на ЗГЕ (основна група). Жінки віднесені до контрольної групи проходили періодичні профілактичні медичні огляди й на момент обстеження не страждали на гінекологічну та/або соматичну патологію. Основна група була розділена на дві підгрупи в залежності від особливостей перебігу захворювання. У першу групу увійшли жінки з позитивною експресію рецепторів прогестерону, у другу – пацієнкти з прогестерон-негативним рецепторним статусом.

Обсяг обстеження визначений відповідно до клінічних протоколів, затверджених наказами МОЗУ № 582 від 15.12.2003 і № 676 від 31.12.2004. Вираженість больового синдрому оцінювали за 10-бальною візуальною аналоговою шкалою. Додатково оцінювали експресію ER та PR в ектопічному ендометрії імуногістохімічним методом з використанням реактивів DAKO (США). Був використаний непрямий імунопероксидазний метод із застосуванням специфічних моноклональних антитіл clone FLEX SP1 (ER) clone FLEX PGR 636 (PR) (DAKO, США). Біологічний матеріал був одержаний під час лікувально-діагностичної лапароскопії. Для візуалізації результату реакції зв'язування антигену з антитілом використовували систему детекції "Ultra Vision LP Value HRP Polymer" (Lab Vision, USA).

Після проведення оперативного втручання пацієнткам з прогестерон-негативним рецепторним статусом була призначена терапія агоністами гонадотропінрілізінг-гормонів (госерелін у дозі 3,6 мг підшкірноі) однократно протягом 3 місяців. Натомість, пацієнтки з позитивною експресією рецепторів прогестерону одержували один з прогестагенів: дієногест у дозі 2 мг на добу у складі низько дозованого монофазного комбінованого препарату або у вигляді моно препарату (починаючи з другої половини 2011 р.), або лінестренол у дозі 5 мг на добу протягом того ж терміну лікування.

Статистична обробка проводилася шляхом аналізу таблиць спряженості із застосуванням непараметричного критерію χ^2. Відмінності вважалися статистично значущими при $p<0,05$. На всіх етапах проведення статистичного аналізу для підготовки первинних таблиць спряженості та групування ознак використовувалися стандартні функції пакету MS Excell. Визначення критеріальних значень та основні обчислення проводилися за допомогою стандартних статистичних пакетів програми Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Середній вік обстежених пацієнток склав 37,2±1,2 роки, таким чином у вибірчій сукупності превалювали жінки старші 25 років.

Детальний аналіз скарг пацієнток показав, що найбільш часто їх турбували прояви СХТБ (76,0 %), пройоменорея (64,0 %) та альгодисменорея (до 47,0 %). У значної частки (60,0 %) обстежених жінок спостерігалися перименструальні кров'янисті виділення. Прояви диспауренії відзначалися у 24,0 % випадків. Скарги на неплідність у шлюбі були у кожної четвертої хворої, у кожної десятої порушення акту дефекації у вигляді дисхезій. Відносно рідкісним явищем була опсоменорея (лише 2,0 % випадків).

Переважали скарги на болі в нижній частині живота (76 %), при цьому у 74 % випадків виникнення больового синдрому почалося з менархе, а у 80 % інтенсивність болів посилилася з віком. Ще у двох пацієнток спостерігалися порушення функції тазових органів у вигляді полакіурії та ніших дизуричних проявів. На невиношування вагітності вказували 3 (3,0 %) пацієнтки.

У 68 хворих симптоми захворювання відзначалися протягом 1 року, у 25 впродовж 3 років, у 7 пацієнток – більше ніж 3 роки.

Обтяжена спадковість відзначалася в 22 (22,0 %) жінок. При цьому в 11 (11,0 %) пацієнтки, найближчі родичі по жіночій лінії лікувалися або були оперовані із приводу зовнішнього генітального ендометріоза, а у 5 (5,0 %) відзначалася наявність міоми матки. Троє

(3,0 %) жінок відзначали наявність у родичок екстрагенітальних онкологічних захворювань.

Після проведення комплексного обстеження та оперативного втручання було виявлено, що у 32 пацієнток (32,0 %) ЗГЕ проявлявся тільки ендометріоїдними кістами. У всіх інших пацієнток були виявлені інши прояви ЗГЕ. Перитонеальний ендометріоз із різною локалізацією спостерігався у 45 пацієнток (45,0 %). В 24 випадках (24,0 %) визначався ретроцервікальний ендометріоз (як окремо та й у поєднанні із ендометріоїдними кістами яєчників).

Ендометріоз I стадії зустрічався в 27 випадках (27,0 %). ЗГЕ II стадії – у 45 випадках (45,0 %), III стадія була виявлена у 26 хворих (26,0 %) , IV стадії в 2 випадках (2,0 %).

Під час операції оцінювали наявність та вираженість злукового процесу. Злуковий процес різного ступеня вираженості спостерігався у 25 (25,0 %) пацієнток. Серед них злуковий процес I ступеня визначався у 15 пацієнток, II ступеня – у 6, III ступеня – у 3, IV – у 1 хворої.

Лапаротомні операції були виконані лише в 5 випадках (5,0 %). Решті 33 пацієнток (86,8 %) була проведена лапароскопічна операція.

При лапаротомії були виконані наступні об'єми втручань: консервативна міомектомія та енуклеація ендометріоїдної кісти в 1 випадку, екстирпація матки без придатків в 1 випадку, резекція яєчника із оболонкою кісти в 3 випадках, раз`єднання злук у 2 хворих. Крім основного захворювання, приводом до виконання оперативного втручання лапаротомним доступом був високий періоперативний ризик, значний обсяг крововтрати, клініка гострого пельвіоперитоніту тощо.

Під час лапароскопічних операцій проводились енуклеація ендометріом – в 19 випадках, резекція яєчника із оболонкою кісти в 14 випадках, вісцероадгезіолізис у 25 хворих, сальпінгооваріолізис у 6, аднексектомія в 1 випадку, дрилінг яєчників у 26 хворих.

Відповідно до наших спостережень, загальна кількість прогестерон-негативних зразків ектопічного ендометрію склала 60,0 %. Основними параметрами клінічної ефективності використовуваних груп препаратів крім зниження інтенсивності проявів больового синдрому були настання вагітності, зменшення ризику захворювання. Додатково враховувалася й стадія поширення ЗГЕ (табл. 1).

Таблиця 1. **Клінічна ефективність терапії прогестагенами та госереліном з урахуванням стадії ЗГЕ (абс., %)**

Критерії клінічної ефективності	Лікування госереліном		Лікування ленестренолом		Лікування дієногестом	
R-AFS	I-II ст.	III-IV ст.	I-II ст.	III-IV ст.	I-II ст.	III-IV ст.
Зменшення больового синдрому	40/40 (100 %)	20/20 (100 %)	12/12 (100 %)	6/8 (75 %)	20/20 (100 %)	2/2 (100 %)
Вагітність (серед жінок з репродуктивними намірами)	8/25 (32,0 %)	1/4 (25 %)	3/6 (50 %)	–	3/5 (60 %)	–
Рецидивування	1 (1,7 %)	2 (3,3 %)	–	1 (5,6 %)	1 (4,5 %)	–

Згідно до вищенаведених даних, аналіз клінічної ефективності диференційованого призначення ад'ювантної терапії прогестагенами (ленестренолом й дієногестом), показав їх високу ефективність стосовно зменшення частоти больового синдрому (75–100 %), відновлення репродуктивної функції (50–60 %), зменшення частоти випадків рецидивів захворювання на початкових стадіях захворювання (I–II ст.) при прогестерон-позитивному рецепторному статусі ендометрію. Втім, на нашу думку, при більш поширеному процесі (III–IV ст. за R-AFS) перевагу варто віддавати госереліну, які більш ефективному лікарському засобу.

Вже через 6 місяців після комбінованого лікування в 15 (37,5 %) з 40 жінок, зацікавлених у народженні дитини наступила вагітність. При цьому, у групі пацієнток, що приймали прогестагени (ленестренол або дієногест), перше зачаття було зафіксовано вже під час другого менструального циклу після скасування препарату. У пацієнток що приймали госерелін, вагітність наступила не раніше, ніж через 5 менструальних циклів після припинення прийому препарату.

Після завершення повного курсу терапії госереліном больовий індекс знизився у пацієнток на 2,7±0,1 балів. Натомість, при застосуванні гестагенів зниження больового індексу склало 2,9±0,2 балів. Таким чином, за впливом на прояви больового синдрому обидва підходи були порівнюваними.

На тлі лікування як госереліном, так й прогестагенами у всіх пацієнток протягом першого місяця наступила медикаментозна аменорея. Жодна з пацієнток не пред'являла скарги на дисменорею й кров'янисті мажучі виділення з статевих шляхів. При прийомі гормональних препаратів у всіх пацієнток покращився загальний стан. Цей факт хворі пояснювали здебільшого відсутністю болісних та/або рясних менструацій. Відновлення менструальної функції в середньому спостерігалося через 35,7±1,1 днів після закінчення прийому госереліну та 29,3±1,8 днів після завершення прийому гестагенів.

При порівнянні клінічних виходів у пацієнток різних клінічних груп визначено, що у хворих з малими формами ЗГЕ при позитивному PR+ рецепторному статусі є доцільним застосування дієногесту або ленестренолу, як більш безпечних у порівнянні з госереліном препаратів. При більш важкому перебігу ЗГЕ госерелін, натомість, має більш переваг.

ВИСНОВКИ:

1. Методом вибору для остаточної верифікації діагнозу та усунення патологічного субстрату є лапароскопічне хірургічне втручання.

2. При підтвердженні позитивного прогестеронового рецепторного статусу ендометріоїдних ектопій й мінімальній важкості перебігу ЗГЕ (I–II стадії) є доцільним призначення прогестагенів.

3. При прогестерон-негативному статусі та/або більш важкому перебігу ЗГЕ перевага має віддаватися агоністам GnRH.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Подальше вивчення існуючих методів лікування на організм, та віддаленні результати, дозволить створити нову програму остаточної верифікації діагнозу, та методи раціонального лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Баскаков В. П. Эндометриоидная болезнь / В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.В. Кира. СПб., 2002. – 452 с.

2. Дубоссарская З.М. Новые подходы к терапии генитального эндометриоза. / З.М. Дубоссарская // Ліки України. – 2003. – № 4. – С. 43–46.

3. Николин Л. Б. Клініко-патогенетичні аспекти генітального ендометріозу, оптимізація діагностики, лікування та реабілітація репродуктивної функції жінки: автореф. дис… канд. мед. наук: 14.01.01 / Львівський національний медичний ун-т ім. Данила Галицького. – Л., 2007. – 21 с.

4. Рябцева М.В. Оценка эффективности комплексного лечения и качества жизни у больных с наружным генитальным эндометриозом. / Дис.... к.м.н. 14.01.01 “Акушерство и гинекология”. – М., 2009. – 122 с.

5. Стрижаков А.Н. Эндометриоз: спорное и нерешенное / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов // Врач. – 2006. – № 9. – С. 12–21.

6. Унанян А.Л. Клинико-патогенетические варианты развития аденомиоза – перспективы таргетной терапии / А.Л. Унанян, И.С. Сидорова, Е.А. Коган // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2007. – № 3. – С. 38–41.

Отримано 15.01.12 р.