

Эволюция методов консервативного лечения эндометриоза

Ж.В.Беспалова, Н.И.Волков

*Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии (дир. – акад. РАМН
В.И.Кулаков) РАМН, Москва*

Патогенетической основой гормональной терапии наружного генитального эндометриоза является временное угнетение циклической функции яичников, уменьшение секреции эстрадиола, что приводит к регрессу очагов эндометриоза.

Начало эпохи гормонотерапии эндометриоза положено Карнаку в 1940 г., когда впервые был применен эстрогенный препарат диэтилстильбэстрол по 1 мг в день, с постепенным увеличением ежедневной дозы до 400 мг. Курс лечения составлял 3–9 мес, при этом достигались удовлетворительные клинические результаты в виде облегчения симптомов заболевания, а у части больных отмечалась полная регрессия клинических проявлений. Гистологическое исследование биоптатов эндометриоидных очагов выявляло прогрессирующий фиброз и дегенерацию железистых структур [1]. Гиперплазия эндометрия с частыми интенсивными маточными кровотечениями, требующими переливания крови; нагрубание молочных желез, увеличение массы тела, повышение риска тромбозов, нарушения строения половых органов у новорожденных, чьи матери принимали диэтилстильбэстрол, привели к изменению концепции гормонотерапии эндометриоза [2].

В первой половине 50-х годов прошлого века для облегчения болевого синдрома, связанного с эндометриозом, начато клиническое применение андрогенов. Наиболее часто назначался метилтестостерон (10 мг под язык сроком на 1 мес, далее по 5 мг в течение 2–3 мес). Гистологическое исследование биоптатов эндометрия и эндометриоидных очагов на фоне лечения не выявляло изменения их структуры [2, 3]. Серьезные побочные эффекты, которыми обладают препараты данной группы (гипертрихоз, увеличение клитора, огрубение голоса), ограничивает их применение, несмотря на высокую клиническую эффективность (дисменорея, диспареуния исчезали у 80% больных) [4]. Кроме того, сразу после прекращения лечения симптомы заболевания развивались вновь.

В 1958 г. R.Kistner впервые применил комбинированные оральные контрацептивы (КОК) для терапии эндометриоза. R.Kistner полагал, что уменьшение проявлений эндометриоза при беременности связано с децидуализацией эндометриоидной ткани под действием высокого уровня эстрогенов и прогестерона [5]. Механизм действия КОК состоит в подавлении выделения гонадотропных гормонов гипофизом, замедлении синтеза эстрогенов в яичниках и как следствие прекращении пролиферативных процессов в эндометрии. Длительное (в течение 9–12 мес) применение КОК приводит к инволюции и атрофии железистого эпителия эндометрия, в то время как стромальный компонент подвергается децидуальной трансформации (состояние "псевдобеременности") [7]. Учитывая, что высокодозированные первого поколения КОК могут провоцировать отеки, тошноту, увеличение массы тела, кровотечения "прорыва", галакторею и повышение свертывающей системы крови, в настоящее время предпочтение отдается назначению микродозированных КОК, содержащих менее 30 мкг этинилэстрадиола (логест, мерсилон,

новинет, регулон, силест, жанин), что, не ухудшая результатов лечения, снижает вероятность развития побочных эффектов.

Следующей группой препаратов, получивших широкое распространение в лечении данной патологии, становятся прогестагены, которые применяются с 1975 г., хотя 19-нортестостерон был синтезирован Djerassi и Rosenkranz еще в 1951 г. [1]. Прогестагены обладают рядом преимуществ перед КОК, так как не содержат эстрогенного компонента. Механизм их действия состоит в торможении овуляции в яичниках и децидуальной трансформации с последующим некрозом и абсорбцией в очагах эндометриоза. Гистологическое исследование очагов эндометриоза демонстрирует железистую атрофию, децидуализацию стромы, снижение васкуляризации и некроз клеток [6, 7]. Наибольшее распространение получили:

- медроксипрогестерона ацетат (провера, депо-провера);
- дериваты 19-нортестостерона (норэтистерон, диеногест), ретропрогестерон (Дюфастон – дидрогестерон).

Препараты данной группы снижают уровень эндогенных эстрогенов, что зачастую осложняется маточными кровотечениями; нагрубанием молочных желез, увеличением массы тела; снижением уровня липопротеинов высокой плотности и повышением риска атеросклероза [8]. Несмотря на это, прогестагены продолжают играть немаловажную роль в лечении эндометриоза, так как эффективно уменьшают болевой синдром и вызывают регрессию очагов. Современный препарат, производное дидрогестерона – Дюфастон, не влияет на метаболизм липидов, углеводов и не изменяет показателей свертывающей системы крови в отличие от препаратов-родоначальников этой группы. Дюфастон с целью лечения эндометриоза применяется по 30 мг в день с 5 по 25 день менструального цикла или в непрерывном режиме в течение 6 месяцев. Гибридный прогестаген диеногест (назначают по 2 мг в течение 6 мес) оказывает минимальное влияние на липидный профиль, что немаловажно для женщин с исходным риском развития атеросклероза [6, 9].

В 1971 г. опубликовано первое сообщение о применении в лечении эндометриоза синтетического производного 17 α -этинил-тестостерона, известного под названием "Даназол". Данный препарат синтезирован в 1961 г., а с 1976 г. началось его широкое клиническое использование [10]. Препарат метаболизируется в печени, распадаясь более чем на 60 метаболитов. Механизм действия даназола основан на подавлении овуляторного выброса гонадотропных гормонов гипофиза, блокаде яичниковых рецепторов эстрадиола, прогестерона и андрогенов. Индуцируя гипоэстрогенное и гиперандрогенное состояние, препарат вызывает регрессию желез, уплотнение стромы и существенное снижение митотической активности клеток в очагах эндометриоза.

Прекращение лечения приводит к возобновлению симптомов заболевания у 51% женщин [11, 12]. Для препарата характерно частое возникновение побочных эффектов, связанных с гипоэстрогенией и андрогенизацией, – приливы жара, гипоплазия молочных желез, увеличение массы тела, усиление сальности кожи, акне, гирсутизм, снижение тембра голоса [6, 8].

С конца 80-х годов в терапии эндометриоза начинают использовать производное 19-норстероидов – препарат "Гестринон", который блокирует овуляторный пик и снижает базальную секрецию ЛГ, уменьшая тем самым уровень эстрогенов и повышая свободный тестостерон в крови. Кроме того, препарат обладает и местным действием на эндометрий: снижает клеточную активность и вызывает атрофию очагов эндометриоза. Средняя лечебная доза составляет 2,5 мг 2 раза в неделю в течение 6–9 мес. Угнетая функцию

яичников, препарат провоцирует приливы жара, потливость, нарушения сна; кроме того, нередко отмечается увеличение массы тела, уменьшение размеров молочных желез [2, 6, 13].

Группа	Эффективность применения			Цена, у.е.**
	частота наступления беременности, %*	уменьшение симптомов, %*	частота рецидивов, %*	
Антигонадотропины	40–70	23–73	10–60	50–110
Агонисты ГнРГ	24–52	до 83	15–20	70–300
Прогестагены	5–90	90–96	9–40	10–15
Антигестагены	30–57	–	-	50–70

Примечание. * – по данным В.П.Баскакова и соавт., 2002 [6]; ** – средняя стоимость лечения в течение 1 мес на декабрь 2003 г.

Благодаря успешным исследованиям R.Schally и A.Guillemin в начале 80-х годов была выяснена структура гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и осуществлен его синтез [7]. В терапии эндометриоза началась эра использования агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона.

Препараты этой группы, имея значительно больший период полужизни и степень аффинности к рецепторам ГнРГ, чем натуральный гормон, вызывают стойкую блокаду рецепторов передней доли гипофиза, что приводит к снижению секреции ФСГ и ЛГ, уменьшению продукции половых стероидов (уровень эстрогенов снижается до постменопаузального) [13, 14]. В условиях выраженной гипоестрогении происходят атрофические изменения эндометриоидных гетеротопий, что подтверждается гистологическим исследованием биоптатов, взятых до и после лечения [12].

Данная группа представлена широким спектром препаратов, различающихся по способу введения:

- эндоназальная форма (нафарелин, бузерилин, синарел, супрефакт);
- ежедневные подкожные инъекции: трипторелин (декапептил-дейли),
- депо-форма: гозерилин (золадекс), трипторелин (декапептил-депо, диферилин).

Ввиду невозможности строгой дозировки препараты в форме эндоназального спрея обладают более низкой биодоступностью.

Препараты пролонгированного (с продолжительностью действия один месяц) содержат активное вещество в виде микросфер. Постепенное высвобождение препарата в кровь путем постепенной деградации матричной системы позволяет поддерживать концентрацию действующего вещества на постоянном уровне и обеспечивает хорошую переносимость большинством пациенток. Для поддержания постоянной концентрации препарата в крови необходима всего одна инъекция в месяц. Учитывая, что помимо эффективности современный препарат должен обладать минимальным влиянием на качество жизни пациентки во время всего курса лечения, данная форма является оптимальной для терапии эндометриоза на современном этапе [6, 13, 14].

Побочные эффекты, обычно вызываемые применением аналогов ГнРГ, связаны с гипоестрогенией (приливы жара, остеопороз, сухость во влагалище, снижение либидо, раздражительность, эмоциональная лабильность), наблюдаются у 6–11% женщин [2, 14].

Из всего описанного многообразия гормональных препаратов на современном этапе, по данным ряда авторов, наибольшую практическую ценность представляют прогестагены, антигестагены и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, не утратили своего значения и гестагены [2, 13, 14].

К сожалению, изолированное применение консервативных методов лечения не приводит к полному излечению от эндометриоза. Согласно данным литературы, персистенция эндометриоза отмечается не менее чем у 78% больных, получавших медикаментозную терапию [13]. Атрофические изменения эндометриозных очагов в условиях выраженной гипоэстрогении обратимы, и ремиссия заболевания наблюдается только в период лечения [2, 14].

Лечение эндометриоза на первом этапе должно включать хирургическое удаление гетеротопий как фактора, поддерживающего порочный круг, на втором этапе целесообразно применение гормональной терапии, направленной на прекращение поступления жизнеспособных клеток эндометрия в брюшную полость [6, 13].

Отношение к гормональной терапии, предваряющей хирургическое лечение, неоднозначно. С одной стороны, атрофические изменения в очагах эндометриоза уменьшают их размеры и облегчают их удаление, однако, по-нашему мнению, атрофия мелких очагов затрудняет их визуализацию, что зачастую приводит к неполному удалению субстрата и скорому рецидиву заболевания. Фиброзные изменения тканей в очаге эндометриоза под действием гормональной терапии могут затруднить удаление эндометриозных кист яичника [15]. Наиболее оптимальным, на наш взгляд, является проведение гормонотерапии в послеоперационном периоде.

Литература

1. Shaw RW. *Endometriosis*. Blackwell Science, 1995.
2. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриозная болезнь. СПб.: ООО "Издательство Н-Л", 2002; 452 с.
3. Scott RB, Wharton LR. The effect of testosterone on experimental endometriosis in rhesus monkeys. *Am J Gynecol Obstet* 1959; 78: 1020.
4. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. М.: Мед. информ. изд-во, 2000; 592 с.
5. Kistner RW. The use of newer progestins in the treatment of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1958; 75: 264.
6. Сметник В.П. Фармакотерапия генитального эндометриоза. *Consilium medicum* 2002; 4 (10): 8–12.
7. Репродуктивная эндокринология. Под ред. С.С.К.Йена, Р.Б.Джаффе. М.: Медицина, 1998.
8. Telimaa S, Penttila I et al. Circulating lipid and lipoprotein concentration during danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate therapy of endometriosis. *Fertil Steril* 1989; 52: 31–5.
9. Kohler G, Goretzlehner G, Brachmann K. Lipid metabolism during treatment of endometriosis with the progestin dienogest. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989; 68: 633–5.
10. Greenblat RB, Dmowski WP et al. Clinical studies with an antigonadotropin danazol. *Fertil Steril* 1971; 22: 102–12.
11. Ansbacher R. Treatment of endometriosis with Danazol. *J Obstet Gynecol* 1975; 121: 283.
12. Shaw RW. An open randomized comparative study of the effect of gosereline depot and danazol in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1992; 58: 262–72.
13. Айламазян Э.К., Сельков С.А., Ярмолинская М.И. Современные патогенетические подходы к терапии наружного генитального эндометриоза. *Новости фармакотер.* 1997; 3–4: 93–7.
14. Аналоги ГнРГ в репродуктивной медицине. Под ред. Р.Г.Эвардса, Г.Биарда, Я.П.В.Фермейдена. М.: МедПресс, 1997.
15. Адамян Л.В., Андреева Е.Н. и соавт. Лапароскопия – универсальный подход к диагностике и лечению эндометриоза. *Эндоскопия в гинекологии*. Под ред. В.И.Кулакова, Л.В.Адамян. М., 1999; 350–6.