

# Фармакотерапия генитального эндометриоза

В. П. Сметник

Consilium-medicum, Том 04, N8, 2002

*Отделение гинекологической эндокринологии (руководитель - проф. В.П.Сметник) Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН (дир. - акад. РАМН В.И.Кулаков), Москва.*

Эндометриоз - это заболевание, характеризующееся наличием функционально активных структур эктопического эндометрия (желез и стромы) за пределами полости матки, с признаками клеточной активности, разрастание их приводит к образованию спаек и нарушению физиологических процессов.

Генитальный эндометриоз наблюдается у 10% женщин репродуктивного возраста и у 20-40% женщин с бесплодием. Увеличение частоты эндометриоза несомненно связано с улучшением диагностики, особенно с внедрением лапароскопии в клиническую практику. Это способствовало увеличению частоты так называемых малых форм - единичных эндометриоидных гетеротопий на брюшине малого таза - диагноз, который ставится только при лапароскопии.

## Формы эндометриоза

В соответствии с локализацией процесса выделяют:

### I. Наружный эндометриоз

1. внутрибрюшинный - поражает брюшину, покрывающую матку, трубы, позадматочное пространство, мочевого пузырь, поверхность яичников и проникает в их ткань, разрушая ее и образуя кистозные полости, наполненные кровью;
2. внебрюшинный - поражает влагалище, наружные половые органы, влагалищную часть шейки матки и ретроцервикальную область.

II. Аденомиоз (внутренний эндометриоз) - внедрение эндометриоидных элементов в толщу миометрия. При этом выделяют диффузную форму с проникновением на разную глубину вплоть до брюшины, покрывающей матку, и узловую - с образованием полостей, наполненных кровью, в толще миометрия с гиперплазией и гипертрофией окружающих их мышечных волокон.

Выделяют инфильтрирующую форму эндометриоза ректовагинальной перегородки, который называют глубоким "активно протекающим" процессом. Глубина проникновения эндометриоза при этом более 5 мм.

Эндометриоз может иметь экстраперитонеальную локализацию и поражать мочевой пузырь, кишечник, операционные рубцы на передней брюшной стенке, почки, легкие, конъюнктиву, бронхи, гортань и пр.

Во время менструации в очагах эндометриоидных гетеротопий происходит десквамация и распад эпителия, кровоизлияние в замкнутые полости. Форменные элементы излившейся крови подвергаются распаду с образованием гемосидерина, который придает содержимому полостей темный цвет (дегтя, шоколада). Содержимое полостей резорбируется (частично или полностью) гистиоцитами, но в следующем цикле вновь образуется.

В постменопаузальном возрасте эндометриоз подвергается регрессу, наблюдается также уменьшение размеров циклических изменений в эндометриоидных гетеротопиях во время лактации; во время беременности возможны децидуальные изменения в строме.

### **Патогенез эндометриоза**

До настоящего времени обсуждаются три основные теории происхождения эндометриоза.

1. Теория эмбрионального происхождения, согласно которой эндометриоидные гетеротопии возникают из остатков парамезонефральных (мюллеровых) протоков или зародышевого материала, из которого образуются половые органы, в том числе и ткань эндометрия.

Теория эмбрионального происхождения, согласно которой эндометриоидные гетеротопии возникают из остатков парамезонефральных (мюллеровых) протоков или зародышевого материала, из которого образуются половые органы, в том числе и ткань эндометрия.

Считают, что аденомиоз развивается из эмбриональных остатков парамезонефральных ходов и является особой формой заболевания.

В пользу данной теории свидетельствуют наблюдения о развитии эндометриоза у детей и подростков, а также сочетание данного патологического процесса с пороками развития половых органов.

2. Метапластическая теория в качестве источника эпителиального компонента эндометриоза предполагает мезотелий брюшины, подвергающийся метаплазии.
3. Имплантационная теория признается большинством клиницистов и исследователей и подтверждается многочисленными экспериментами. Согласно этой теории причиной эндометриоза является имплантация на брюшину и органы малого таза элементов эндометрия, попадающих через маточные трубы в полость малого таза во время менструации.

Имплантации и пролиферации клеток эндометрия, попадающих с током через маточные трубы во время менструации в полость малого таза, способствуют следующие механизмы:

1. дефицит иммунитета, способствующий отторжению чужеродной ткани;
2. прикрепление эндометриальных клеток к поврежденной брюшине и последующее их внедрение (имплантация) возможны при усилении процессов адгезии;
3. известно, что брюшина не имеет собственных сосудов, а пролиферация без кровоснабжения невозможна; необходимым условием пролиферации имплантированных клеток эндометрия является неоангиогенез - новообразование сосудов;
4. в последние годы появились данные, свидетельствующие об уменьшении апоптоза (запрограммированной гибели клеток) в ткани эндометриоидных гетеротопий.

Имеются указания о наличии у женщин гена предрасположенности к эндометриозу. Возможно, наличие этого гена и определяет включение сложных механизмов жизнеспособности гетеротопического эндометрия и/или метаплазии элементов мезотелия. Исследования в этом направлении продолжаются.

Не получено данных об изменении гормональной секреции яичников и гонадотропной функции гипофиза. Нет убедительных данных об изменении числа рецепторов эстрогенов в тканях эндометриоидных гетеротопий. Есть данные как об уменьшении, так и о повышении их числа.

Полагают, что эстрогены участвуют в процессе пролиферации эндометриоза на более поздних этапах: после адгезии, имплантации, образовании сосудов, как завершающий этап роста клеток эндометрия.

Характеристика гипофизарно-яичниковой системы при эндометриозе и бесплодии:

- дефект фолликулогенеза;
- дефект овуляции, гипофункция желтого тела яичников;
- синдром неовулировавшего фолликула;
- гиперпролактинемия;
- гиперандрогения.

### **Клиническая картина эндометриоза**

Клиническая картина генитального эндометриоза зависит от локализации, длительности течения, сопутствующих заболеваний, психоэмоциональной характеристики больной (степень переносимости болей, отношение к возникающим нарушениям репродуктивной функции и др.). Существуют клинические проявления, общие для всех видов данного заболевания.

1. Характерно длительное, нередко прогрессирующее течение. Самопроизвольный регресс возможен в постменопаузальном периоде.
2. Наиболее постоянным симптомом являются боли, появляющиеся или резко усиливающиеся в предменструальные дни и во время менструации; при длительном и тяжелом течении эндометриоза болевые ощущения беспокоят и после окончания менструации. Боли не типичны только для эндометриоза влагалищной части шейки матки, иногда они не выражены при малых очагах эндометриоза брюшины малого таза.
3. Наблюдается некоторое увеличение размеров пораженного органа (матки, яичников) или экстрагенитальных очагов эндометриоза накануне и во время менструации.
4. Характерны нарушения менструального цикла, выражающиеся чаще всего в альгоменорее. Наблюдаются и другие расстройства - меноррагии, особенно при аденомиозе, пред- и постменопаузальные кровяные выделения, нарушение ритма менструаций и др.
5. Бесплодие - частый спутник эндометриоза. Причины этой патологии различны: основная - спаечный процесс в малом тазу (периофорит, нарушение проходимости маточных труб и др.). Бесплодие при эндометриозе объясняют также фагоцитозом сперматозоидов макрофагами.

Эндометриоз сопровождается асептическим воспалением брюшины. Оно проявляется увеличением объема перитонеальной жидкости, числа макрофагов и продуктов их секреции (простагландинов, цитокинов и факторов роста), а также снижением активности клеток-киллеров и функции лимфоцитов. Следствием воспаления является развитие спаечного процесса, чаще всего локализующегося вокруг яичников. Определенную роль в бесплодии при эндометриозе играют простагландины, секреция которых в тазовой

брюшине возрастает. Повышение уровня простагландинов способствует нарушению функции желтого тела (лютеолиз), увеличивает сократительную функцию маточных труб и матки.

Показано, что эндометриоз нарушает процесс созревания ооцитов, в результате снижается их способность к зачатию. При проведении экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у женщин, больных эндометриозом, отмечены нарушения процесса дробления оплодотворенных ооцитов и снижение фертильности.

Для внутреннего эндометриоза характерны расстройства менструального цикла: гиперполименорея, метроррагия, кровянистые выделения в пред- и постменопаузальном периоде; в связи с указанными нарушениями нередко развивается анемия. У многих пациенток бывают жалобы на боль, ощущение тяжести внизу живота и дизурические явления перед наступлением менструации.

По глубине проникновения в миометрий различают четыре степени распространения диффузной формы эндометриоза матки:

- I степень - проращение эндометриоза на небольшую глубину;
- II степень - распространение процесса до середины толщи миометрия;
- III степень - вовлечение в патологический процесс всей стенки матки;
- IV степень - вовлечение в процесс париетальной брюшины и соседних органов.

Отметим, что диффузный аденомиоз I степени распространения очень редко имеет клинические проявления.

Диагноз эндометриоза шейки матки, позадиматочного пространства, кисты яичников и аденомиоза опытный врач может с большей долей уверенности установить на основании анамнеза, клиники и бимануального исследования. Подтверждают этот диагноз дополнительные методы исследования: кольпоскопия, УЗИ, метросальпингография, гистероскопия. "Золотым стандартом" диагностики наружного эндометриоза служит лапароскопия, которая в большом проценте случаев является и лечебной процедурой, и конкурировать с ней не может ни компьютерная, ни магнитно-резонансная томография. Показанием для лапароскопии являются альгодисменорея, бесплодие (необъяснимое), опухолевидные образования и не поддающиеся лечению "воспалительные процессы" в области придатков.

## **Лечение эндометриоза**

Существует 2 основных метода лечения: оперативный и медикаментозный.

Терапия эндометриоза проводится с учетом:

- возраста пациентки;
- желаний восстановления фертильности;
- тяжести симптомов;
- локализации гетеротопий;
- распространенности заболевания.

Цель терапии:

- облегчение симптомов;
- улучшение качества жизни;
- повышение фертильности;
- ограничение прогрессирования заболевания;
- отсрочка рецидивов.

Общие терапевтические подходы:

- наблюдение при минимальном проявлении болезни в пременопаузе;
- паллиативная терапия - анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства (антипростагландиновые);
- эндокринная терапия - комбинированные оральные контрацептивы (КОК), прогестагены, гестринон, даназол, агонисты и антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (Гн-РГ);
- хирургическая терапия;
- вспомогательные репродуктивные технологии - ЭКО при бесплодии и эндометриозе.

Во время оперативного вмешательства удаляются лишь видимые очаги эндометриоза, а при необходимости - матка и яичники. Однако в ряде случаев даже радикальное удаление патологического очага не всегда приводит к окончательному решению проблемы. Молодые пациентки, вынужденные по поводу стойких тазовых болей подвергнуться гистерэктомии, нередко продолжают страдать от дисменореи, хотя и менее выраженной. Нельзя сбрасывать со счета появления у них психологических проблем, так называемого чувства потери, боязни возникновения сексуальных нарушений и т.д. В связи с этим, если нет показаний к срочному оперативному вмешательству, на начальных этапах заболевания предпочтительно проводить консервативное лечение в течение 3-6 мес. При отсутствии эффекта решается вопрос об оперативном лечении.

### **Эндокринная терапия**

Выбор группы препаратов определяется их преимуществами, в частности эффективностью в отношении субъективных и объективных проявлений эндометриоза, а также вероятностью возникновения рецидивов, переносимостью и отсутствием побочных реакций. Медикаментозная терапия, в основном, направлена на подавление функции яичников и атрофию эндометрия, и с этой целью используются КОК, прогестины, даназол, гестринон и агонисты Гн-РГ.

### **Комбинированные оральные контрацептивы**

Механизм действия КОК обусловлен блокадой синтеза Гн-РГ и как следствие подавлением циклической секреции ФСГ и ЛГ, что приводит к ановуляции. Использование указанных препаратов вызывает регресс пролиферативных процессов в первой фазе менструального цикла и неполноценную секреторную трансформацию - во второй. При длительном приеме КОК происходит инволюция железистого эпителия эндометрия, нередко его атрофия, строма подвергается децидуальной трансформации (состояние "псевдобеременности"), степень выраженности которой зависит от гестагенного компонента.

Лечение КОК проводится в течение 6-12 мес. Продолжительность курса может быть уменьшена в зависимости от переносимости препаратов и сопутствующей соматической патологии. При использовании КОК наблюдается уменьшение болевого синдрома и интенсивности менструальноподобной кровопотери у 60-90% женщин.

Учитывая то, что большинство побочных эффектов КОК определяются эстрогенным компонентом, из которых наиболее важным является увеличение риска тромбозов, предпочтительными являются препараты низкодозированные (диане-35, фемоден) и микродозированные КОК, содержащие 20 мкг этинилэстрадиола (логест, мерсилон, силест и др.). Препараты назначаются в непрерывном режиме. КОК показаны при легких и средней степени тяжести эндометриоза в течение 6-9 мес.

## Прогестагены

Большинство прогестагенов используются в более высоких дозах для лечения эндометриоза, чем в составе КОК или препаратов для заместительной гормональной терапии (ЗГТ).

Механизм терапевтического действия прогестагенов - производных 19-нор-тестостерона (норколут, примолут-нор), таких как норэтистерона ацетат и медроксипрогестерона ацетат (провера), депо-провера заключается в торможении овуляции и децидуальной трансформации очагов эндометриоза с последующим некрозом и абсорбцией. Эффективность лечения очень высокая (82%), однако часто развиваются побочные эффекты, такие как тошнота, болезненное нагрубание молочных желез, увеличение массы тела, "кровотечение прорыва" и др., что ограничивает их использование. Кроме того, прогестагены с андрогенными свойствами при длительном использовании могут оказать негативное воздействие на липидный профиль и снизить чувствительность к инсулину (развитие инсулинорезистентности).

Преимуществом производных прогестерона, в частности дидрогестерона (дюфастон) (40-60 мг/сут) является хорошая переносимость и отсутствие андрогенных эффектов - минимальное воздействие на метаболические процессы в организме, поэтому они предпочтительны у пациенток с дислипидемией и нарушением углеводного обмена. Производные прогестерона используются с 5 по 25 дни менструального цикла или в непрерывном режиме. Преимуществами дюфастона являются также отсутствие влияния на овуляцию; отсутствие антиэстрогенных, глюкокортикоидных эффектов; возможность длительного применения у пациенток с соматической патологией. В связи с этим дюфастон применяется для длительного поддерживающего лечения после радикальной терапии релизинг-гормонами и после хирургического лечения. В случаях сочетания эндометриоза и бесплодия дюфастон не нарушает овуляцию и может безопасно применяться во время беременности для профилактики невынашивания и при угрозе невынашивания. Поскольку у дюфастона отсутствует отрицательное влияние на липидный спектр и свертываемость крови, препарат используется при длительном лечении пациенток позднего репродуктивного периода, имеющих повышенный риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.

В США, Японии и Франции в последние годы для лечения эндометриоза применяется прогестаген диеногест. Диеногест является первым из так называемых гибридных прогестагенов, так как благодаря своей уникальной химической структуре объединил в себе типичные фармакодинамические свойства производных прогестерона со свойствами современных 19-норпрогестинов.

Толчком для применения диеногеста при эндометриозе послужили данные, полученные в экспериментальных исследованиях, позволивших высказать предположение, что механизм его действия может быть не просто прогестагенным, но и специфическим антипролиферативным (нормализация вызванных имплантами нарушений внутриклеточных сигнальных систем и иммунных циклов).

В клинических работах было четко показано, что назначение 2 мг диеногеста в течение 6 мес было также эффективно в отношении снижения выраженности дисменореи и тазовых болей, а также уменьшения или полного исчезновения эндометриоидных гетеротопий, как и применение даназола, аналогов Гн-РГ и других прогестагенов. Преимуществом диеногеста была его хорошая переносимость и менее выраженные неблагоприятные эффекты по сравнению с большинством других известных режимов терапии. Нерегулярные кровянистые выделения у некоторых пациенток в первые месяцы приема диеногеста были преходящими. Прогестагены показаны при легких и средней тяжести

эндометриоза. Оральные прогестагены в начале лечения рекомендуется назначать в непрерывном режиме (3 мес), затем по контрацептивной схеме (3 мес), в последующем - во вторую фазу цикла - 3-6 циклов.

### **Внутриматочная гормональная система "Мирена"**

В последние годы в ряде работ сообщается об успешном лечении различных форм эндометриоза с помощью внутриматочной гормональной системы "Мирена", выделяющей 20 мкг/сут прогестагена - левоноргестрела (ЛНГ). Помимо надежного контрацептивного эффекта она обладает выраженным лечебным эффектом при дисменорее средней и тяжелой степени, а также меноррагии у пациенток с аденомиозом, подтвержденным с помощью трансвагинального УЗИ и гистероскопии. Помимо купирования болевых ощущений через год использования "Мирены" уменьшается кровопотеря во время менструации, значительно повышается уровень гемоглобина и сывороточного железа, а также уменьшается объем матки, по данным УЗИ. Есть сообщения об успешном использовании "Мирены" при ректовагинальном эндометриозе, подтвержденном данными лапароскопии. К 3-му месяцу исчезают симптомы дисменореи и значительно уменьшается диспареуния. К 12-му месяцу несколько уменьшаются очаги эндометриоза в области ректо-вагинальной перегородки, по данным трансректального УЗИ. Авторы связали эти изменения с непосредственным действием ЛНГ на рецепторном уровне в эндометриоидных очагах, так как они не могли быть связаны с олигоменореей - все пациентки регулярно менструировали. Как известно, у 20% женщин через год от момента введения "Мирены" развивается аменорея, можно предположить, что у таких женщин результат будет выше. Следует подчеркнуть, что доза ЛНГ крайне мала и он выделяется непосредственно в матку, поэтому не обладает центральным действием - показатели липидного спектра и гемостаза остаются стабильными. Назначение этой терапии в ряде случаев позволяет избежать оперативного вмешательства.

### **Даназол**

Даназол является синтетическим стероидом (производным 17 $\alpha$ -этинилтестостерона). Механизм его лечебного действия определяется исключением функции яичников путем подавления овуляторного пика ЛГ и ФСГ без заметного снижения уровня базальной секреции указанных гонадотропинов.

Даназол обладает андрогенной и прогестагенной активностью, связывается со стероидными рецепторами; блокирует гипофизарно-яичниковую систему; вызывает атрофию гетеротопий; снижает синтез глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), и увеличивает уровень свободного тестостерона; снижает уровень ИЛ-1 $\beta$  и ТНФ моноцитов, а также фагоцитарную активность макрофагов и число аутоантител для фосфолипидов в перитонеальной жидкости; вызывает симптомы андрогенизации.

Даназол назначают по 1 капсуле (100 или 200 мг) 2-3 раза в день в течение 3-6 и реже 12 мес. Обычно прием даназола начинают с дозы 200 мг 2 раза в день (400 мг/сут) и увеличивают дозу с целью добиться аменореи и уменьшения симптомов заболевания. Некоторые авторы рекомендуют делать перерыв в лечении после 6 мес использования на 1-2 мес, а затем продолжить еще 6 мес. Как правило, значительное уменьшение клинических проявлений эндометриоза наступает у 43-73% женщин уже с 1-го месяца приема даназола.

В связи с тем что даназол обладает умеренным андрогенным влиянием, в результате длительной терапии могут отмечаться побочные эффекты, такие как акне (54%), повышенная сальность кожи и волос (48%), приливы жара (67,8%), а также увеличение массы тела.

## **Гестринон**

Гестринон является производным 19-нортестостерона и обладает одновременно андрогенным, прогестагенным, антипрогестагенным и антиэстрогенным действием. Точные механизмы лечебного действия препарата не известны, однако полагают, что он обладает центральным действием (блокада овуляторного пика и снижение базального уровня ЛГ), что приводит к снижению уровня эстрогенов и повышению свободного тестостерона в крови, а также местным действием (снижение клеточной активности и атрофия в эндометриоидных гетеротопиях). Аменорея возникает в 50-100% случаев.

Стандартная доза составляет 2,5 мг (в некоторых случаях - 5 мг) 2 раза в неделю, хотя исследования последних лет показали, что доза 1,25 мг 2 раза в неделю является столь же эффективной. Продолжительность 6-9 мес.

Клинические побочные андрогенные эффекты сходны с таковыми даназола, которые исчезают в течение 6 мес после отмены лечения.

## **Аналоги Гн-РГ**

Как известно, пульсирующее выделение Гн-РГ из гипоталамуса поддерживает выработку гонадотропинов в гипофизе. Введение синтетических аналогов Гн-РГ приводит к снижению чувствительности рецепторов клеток аденогипофиза к Гн-Рг, что вызывает уменьшение выделения гонадотропинов с последующим развитием гипоэстрогении (обратимая псевдопауза). В самом начале (первые 7-10 дней) приема препарата отмечается период стимуляции системы гипофиз-яичники, а в последующем наступает стойкая блокада. Поэтому в норме после 10-14 дней от начала приема препарата могут быть кровяные выделения из матки. В последующем эти выделения прекращаются и наступает аменорея.

Препараты (диферелин, декапептил, нафарелин, бусерелин, золадекс-депо) вводятся парентерально, эндоназально или в стерильном аппликаторе, начиная со 2-4-го дня менструального цикла с интервалом 4 нед в течение 6 мес. Уже через 4 мес от начала приема препарата (после 1-й инъекции) у 60% пациенток, а спустя 8 нед у всех пациенток наступает аменорея. Продолжительность оптимального срока лечения аналогами Гн-РГ составляет 6 мес. В некоторых случаях при распространенном тяжелом эндометриозе и неоднократных оперативных вмешательствах лечение может продолжаться 9-12 мес. На фоне лечения аналогами Гн-РГ могут возникать симптомы эстрогенодефицитного состояния, напоминающие ранние климактерические (приливы, повышенная потливость и др.). В подобных случаях рекомендуется прием фитоэстрогенов (климадинон) или гомеопатических (климактоплан) препаратов.

Наиболее важным побочным эффектом Гн-РГ является потеря минеральной плотности костной ткани (развитие остеопении и остеопороза) при приеме более 5-6 мес. В настоящее время разработаны режимы так называемой возвратной (add-back) терапии с использованием препаратов для ЗГТ, которые, как правило, назначают после 3-го месяца лечения аналогами Гн-РГ. Поддержание концентрации эстрадиола в пределах определенной пороговой нормы способствует профилактике остеопении или остеопороза. Для возвратной терапии используют препараты монофазного комбинированного режима ЗГТ (климодиен, клиогест, ливиал, премела, индивина).

В случае заболеваний желудочно-кишечного тракта, сахарного диабета, триглицеридемии препаратами выбора для возвратной терапии являются трансдермальные формы эстрогенов (дивигель, эстрогель, пластырь "Климара"), которые используются в непрерывном режиме в сочетании с дидрогестероном в дозе 5 мг/сут или утрожестаном в дозе 100 мг/сут (в таблетках и свечах). Уже через 3 мес лечения отмечается нормализация

уровней маркеров костного ремоделирования, что говорит об ингибировании резорбции костной ткани.

В последние годы активно проводятся исследования, посвященные оценке эффективности антагонистов Гн-РГ, которые сразу же после введения надежно тормозят синтез гонадотропинов аденогипофизом и, соответственно, синтез половых гормонов яичниками. В отличие от агонистов Гн-РГ на фоне антагонистов Гн-РГ отсутствует первоначальный период стимуляции аденогипофиза в первые 7-10 дней и, таким образом, отсутствует закономерная реакция в виде кровотечения "прорыва" через 7-10-14 дней после первой инъекции агонистов Гн-РГ. Антагонисты Гн-РГ вызывают быстрое торможение (в течение 8 ч) синтеза гонадотропинов аденогипофизом. Клинический эффект наступает быстро - через 2-4 нед от начала терапии. Однако клинический опыт лишь накапливается, поэтому антагонисты Гн-РГ не нашли еще такого широкого клинического применения, как агонисты. В России зарегистрирован цетрореликс. На стадии изучения клинической эффективности находятся препараты антипрогестагены (мефипристон или RU-486) и ингибиторы ароматазы, которые на уровне эндометриоидных гетеротопий блокируют ароматазу, превращающую андрогены в эстрогены.