

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА

CONTEMPORARY METHODS OF ENDOMETRIOSIS TREATMENT

**E. Krasnobaeva
M. Ermakova
D. Andreeva
D. Pantyukhin**

Summary. This article discusses the methods of conservative and surgical treatment of endometriosis from the perspective of evidence-based medicine. The main direction of conservative treatment of patients with endometriosis is the restoration of impaired hormonal status, which is possible through the use of hormonal drugs. Surgical treatment includes the removal of endometrioid heterotopies, the separation of adhesions and the destruction of nerve structures and is currently carried out by laparoscopic access. In infertility associated with endometriosis, assisted reproductive technologies are used.

Keywords: endometriosis, hormonal drugs, surgical treatment, assisted reproductive technologies.

Краснобаева Евгения Николаевна

ФГБОУ ВО «Орловский Государственный
Университет имени И. С. Тургенева», Орел, Россия
evgenya.krasn@yandex.ru

Ермакова Маргарита Валерьевна

ФГБОУ ВО «Орловский Государственный
Университет имени И. С. Тургенева», Орел, Россия
erisemion@ya.ru

Андреева Дарья Александровна

ФГБОУ ВО «Орловский Государственный
Университет имени И. С. Тургенева», Орел, Россия;
медсестра, ГБ им. С. П. Боткина
darja.kudinova@yandex.ru

Пантюхин Дмитрий Витальевич

ФГБОУ ВО «Орловский Государственный
Университет имени И. С. Тургенева», Орел, Россия
dima_pantjuhina@mail.ru

Аннотация. В данной статье рассмотрены методы консервативного и хирургического лечения эндометриоза с позиций доказательной медицины. Основным направлением консервативной терапии больных эндометриозом является восстановление нарушенного гормонального статуса, что возможно путем использования гормональных препаратов. Хирургическое лечение включает в себя удаление эндометриозных гетеротопий, разделение спаечных образований и разрушение нервных структур и к настоящему времени осуществляется лапароскопическим доступом. При ассоциированном с эндометриозом бесплодии применяются вспомогательные репродуктивные технологии.

Ключевые слова: эндометриоз, гормональные препараты, хирургическое лечение, вспомогательные репродуктивные технологии.

Среди основной патологии репродуктивной системы на сегодняшний день одно из ведущих мест занимает эндометриоз. Основными причинами развития данной патологии являются высокий уровень дисгормональных нарушений в репродуктивном периоде, значительная частота воспалительных изменений органов малого таза, неблагоприятное воздействие экологических факторов, существенный уровень сопутствующей соматической заболеваемости и т.п. [1].

Возникновение и развитие эндометриоза сопровождается, кроме нарушений менструальной и генеративной функций, сложными реакциями регулирующих систем, влекущих за собой изменения деятельности всего женского организма и характеризуют процесс его дезадаптации в новых условиях, резко ухудшая общее состояние и качество жизни, что часто приводит к инвалидизации женщин в репродуктивном возрасте.

Эндометриоз относится к числу наиболее распространенных гинекологических заболеваний, в среднем им болеет от 6 до 10% женщин репродуктивного возраста [5]. У каждой второй женщины с бесплодием встречается эндометриоз [7]. Наиболее часто встречающимися симптомами заболевания являются дисменорея, хроническая тазовая боль, диспареуния и бесплодие, которые значительно влияют на общее состояние пациенток и снижают качество их жизни [3].

Выбор метода лечения эндометриоза (хирургический, медикаментозный или их комбинация) зависит от конкретной клинической ситуации. Показаниями к хирургическому лечению могут служить хроническая тазовая боль, эндометриомы или бесплодие. В настоящее время большинство экспертов оптимальным считают комбинированный метод лечения, который предусматривает хирургическое вмешательство с последующей длительной супрессивной гормональной терапией.

Основным направлением консервативной терапии больных эндометриозом является восстановление нарушенного гормонального статуса. Различные терапевтические режимы, которые используются при лечении больных эндометриозом, преследуют, в конечном итоге, аналогичную цель — угнетение активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и развитие атрофических изменений в ткани эндометриоза, создание профиля так называемой псевдобеременности путем использования комбинированных эстроген-гестагенных препаратов и гестагенов, состояния псевдоменопаузы путем использования антигонадотропинов или состояния медикаментозной гипофизэктомии путем использования а-ГнРГ [11]. По данным авторов, эффективность гормональной терапии различными препаратами колеблется от 25 до 78%.

Комплексный подход к лечению эндометриоза включает не только применение гормональных препаратов, но и влияние на иммунную и антиоксидантную системы организма, ликвидацию сопутствующего асептического воспаления, проведение системной энзимотерапии, а также лечение сопутствующих генитальных и экстрагенитальных заболеваний, ухудшающих течение эндометриоза.

Основным симптомом эндометриоза является боль. Исследования показали повышение уровня простагландина в перитонеальной жидкости и тканях эндометрия у женщин с эндометриозом. Благодаря этому нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко применяются в клинической практике как обезболивающие средства [8]. Существуют надлежащие доказательства в пользу использования НПВП при первичной дисменорее.

Среди потенциально эффективных препаратов, которые являются альтернативой или применяются в совокупности с хирургическим лечением, стоит выделить ингибиторы ароматазы, антагонисты прогестерона и селективные модуляторы рецепторов прогестерона, иммуномодуляторы, ингибиторы фактора некроза опухоли, ингибиторы циклооксигеназы-2, а-ГнРГ, селективные модуляторы эстрогенных рецепторов, ингибиторы ангиогенеза и т.д. Также среди пациенток с эндометриозом активно применяются внутриматочные системы с левоноргестрелом.

Обзор научных работ по проблеме эндометриоза подтверждает необходимость поиска новых и усовершенствование уже существующих методов лечения, контроля эффективности терапии и профилактики эндометриоза с целью улучшения показателей репродуктивного здоровья и качества жизни.

Целью медикаментозного лечения является индукция атрофии гормонозависимой эндометриозной ткани. Этого можно достичь подавлением влияния эстрагенов на гормонозависимую ткань как при непосредственном угнетении их продукции в яичниках, так и опосредованно — путем угнетения функции гипофиза [2].

Гормональные препараты, применяемые в лечении эндометриоза, относятся к группам с различными механизмами действия. Но все они являются «антигормонами», которые угнетают систему регуляции репродуктивной функции на разных ее уровнях: от гипоталамуса до яичников и органов-мишеней, что обеспечивает патогенетическое действие при этом заболевании. Термин «антигормоны» объединяет вещества, которые обладают способностью предотвращать реализацию биологического эффекта гормонов путем блокирования соответствующих рецепторов в клетках.

Спектр гормональных препаратов для лечения эндометриоза включает в себя:

1. а-ГнРГ;
2. Антигонадотропины;
3. Прогестагены;
4. Андроген с антипрогестероновым и антиэстрогенным эффектами;
5. Антиэстрогены;
6. Комбинированные эстроген-гестагенные препараты (оральные контрацептивы) [6].

Выбор гормонального препарата, дозы и длительности лечения определяются многими факторами: возрастом больного, локализацией и распространенностью эндометриоза, клиническими проявлениями заболевания, состоянием органов-мишеней (молочных желез, эндометрия, костной ткани), благоприятностью и наличием побочных эффектов препаратов.

Практический интерес представляет применение не-пептидного антагониста ГнРГ короткого действия — элаголикса, который, в отличие от инъекционных аналогов ГнРГ, вызывает дозозависимое подавление секреции гипофизарных и яичниковых гормонов у женщин: от частичного подавления при использовании менее высоких доз до полной супрессии при высоких дозах [10].

Среди антиангиогенных препаратов наиболее широким спектром мишеней, помимо VEGF, обладают ингибиторы тирозинкиназы [9]. В последнее время внимание сосредоточено на сорафенибе (BAY43-9006) — мультикиназном ингибиторе, воздействующем на киназы Raf, такие как RAF-1 и B-RAF, а также на рецепторы некоторых факторов роста [13]. Мишенями сорафениба являются, например, CD117 (c-Kit), рецептор VEGF II типа (VEGF-R2) и VEGF-R3, CD140 (рецептор тромбоцитарного фактора

роста-бета), а также белок нисходящего каскада Raf-1 эзрин. Показано, что этот белок участвует в миграции стромальных клеток эндометрия у пациенток с эндометриозом.

В течение длительного периода времени хирургическое лечение — удаление эндометриоидных гетеротопий, разделение спаечных образований и разрушение нервных структур — было важной составляющей терапии эндометриоза. Хирургическое удаление эндометриоидных очагов можно выполнять тремя основными доступами: путем лапаротомии, лапароскопии, влагалищным доступом или комбинацией последнего с лапаротомией или лапароскопией.

Ранее хирургическое лечение осуществлялось путем открытого оперативного вмешательства, тогда как в последние десятилетия получила большее распространение лапароскопия. Обычно лапароскопия ассоциируется с меньшей болезненностью, более коротким сроком пребывания в стационаре, быстрым выздоровлением и лучшими эстетическими результатами. Удаление очагов эндометриоза можно выполнить с помощью резекции, диатермокоагуляции или абляции. Разделение спаечных образований проводится с целью восстановления нормальной анатомии малого таза, а разрушение нервных структур таза — для улучшения контроля над болью.

Целью хирургического лечения эндометриоза является деструкция эндометриоидных узлов и рассечение перитубарных или periovariальных спаек. Хирургический метод лечения эндометриоза был и остается единственным, который позволяет удалить механически или уничтожить с помощью энергий (лазерной, электро-, крио- или ультразвуковой) сам морфологический субстрат эндометриоза [12].

Абляция и резекция перитонеальных поражений считаются одинаково эффективными средствами лечения боли, связанной с эндометриозом. Предпочтительным является использование резекции эндометриоидных поражений из-за возможности получения образцов для гистологического исследования. Кроме того, аблятивные методы вероятнее всего не подходят для лечения распространенных форм эндометриоза с глубокой инфильтрацией.

Хирургическое разрушение нервных структур таза возможно путем лапароскопической абляции маточно-крестцового нерва (LUNA) и пресакральной нейрэктомии (PSN). Авторами был сделан вывод о нецелесообразности применения LUNA в дополнение к консервативному хирургическому вмешательству по поводу эндометриоза, поскольку этот метод не обе-

спечивает никаких дополнительных преимуществ перед простым хирургическим вмешательством. PSN целесообразно использовать дополнительно с консервативной лапароскопической хирургией при лечении болей в средней части живота, вызванных эндометриозом, однако следует отметить, что проведение PSN требует высокой степени мастерства и связано с повышенным риском развития побочных эффектов, таких как кровотечения, запор, императивные позывы к мочеиспусканию и безболезненный первый этап родов.

Современные хирургические методы лечения эндометриоза яичников включают лапароскопическую резекцию эндометриоидных кист (эндометриом) яичника (3 см и больше), дренирование и коагуляцию с помощью биполярной электрохирургии. Было установлено, что у женщин с эндометриомой яичников (≥ 3 см) цистэктомия является более эффективной, чем дренирование и коагуляция, что связано с меньшей частотой развития рецидивов болей, связанных с эндометриозом, и рецидивов эндометриомы.

К настоящему времени широко применяется послеоперационная гормональная терапия для лечения боли, связанной с эндометриозом. Гормональная терапия после операции по поводу эндометриоза может назначаться в двух случаях: в течение 6 месяцев после операции с целью улучшения результатов хирургического вмешательства, касающихся болей, и для вторичной профилактики, которая определяется как предупреждение рецидивов болевых симптомов или рецидивов заболевания в долгосрочной перспективе (через более чем 6 месяцев после операции). Исходя из анализа данных относительно краткосрочной послеоперационной гормональной терапии и гормональной терапии с целью вторичной профилактики можно сделать следующий вывод: послеоперационная гормональная терапия может не улучшить результаты хирургического вмешательства, однако является важным дополнением к нему, что обеспечивает удлинение бессимптомного периода и предупреждает рецидивы симптомов.

Прогрессивным направлением в лечении бесплодия, ассоциированного с эндометриозом, считается использование вспомогательных репродуктивных технологий.

Внутриматочная инсеминация или введение отмытой и подготовленной спермы партнера (донора) подходит только для молодых женщин с проходимыми маточными трубами и регулярной овуляцией, у которых имеется минимальный или умеренный эндометриоз и при отсутствии серьезного мужского фактора бесплодия.

Экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбриона является общепринятой и успешной терапией

ей при обусловленном эндометриозом бесплодии [4]. Подходит для женщин с поврежденными или непроходимыми маточными трубами, тяжелым эндометриозом, легкой степенью эндометриоза и мужским фактором бесплодия, а также для женщин, у которых внутриматочная инсеминация оказалась неудачной.

Влияние беременности на течение эндометриоза в целом благоприятное, хотя существуют противоречи-

вые сведения о вариабельности влияния беременности на течение заболевания, отмечены случаи обострения и реактивации эндометриоза в первом триместре.

Таким образом, на сегодняшний день существует множество методов консервативного и хирургического лечения эндометриоза, которые имеют доказательную базу и должны подбираться индивидуально в каждом конкретном случае.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Сибирская Е. В., Тарбая Н. О. Проблема эндометриоза у девочек-подростков (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2016; 3: 71–76.
2. Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н. П., Сагань А. С. Эндометриоз у пациенток, страдающих бесплодием, и его лечение. Здоровье женщины. 2013; 9: 157–161.
3. Даубасова И. Ш. Эндометриоз как частая патология в гинекологии. Вестник КазНМУ. 2013; 3: 13–14.
4. Калинин О.Б., Зазулина Я. А., Сресели Г. М., Михеева Е. М. Диагностика и противорецидивная терапия генитального эндометриоза при подготовке к реализации вспомогательных репродуктивных технологий. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2014; 5: 1449–1452.
5. Орлова С.А., Балан В. Е., Левкович Е. А. Современные тенденции медикаментозного лечения эндометриоза. Медицинский совет. 2015; 20: 28–33.
6. Попов А.А., Слободянюк Б. А., Мананникова Т. Н., Федоров А. А., Чантурия Т. З., Зинган Ш. И. Медикаментозная терапия в лечении эндометриоза. Медицинский совет. 2016; 2: 86–90.
7. Хилькевич Е.Г., Лисицына О. И. Современные аспекты лечения эндометриоза. Применение диеногеста. Медицинский совет. 2017; 13: 54–56.
8. Эндометриоз: Диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных. Под ред. Л. В. Адамян. 2013. С. 9–37.
9. Bedaiwy M.A., Alfaraj S., Yong P., Casper R. New developments in the medical treatment of endometriosis. Fertility and Sterility. 2017; 3: 555–565.
10. Diamond P. M., Carr B., Dmowski P.W., Koltun W. et al. Elagolix Treatment for Endometriosis-Associated Pain: Results from a Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Reprod. Sci. 2014; 3: 363–371.
11. Jeng C., Chuang L., Shen J. A comparison of progestogens or oral contraceptives and gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of endometriosis: a systematic review. Expert Opin. Pharmacother. 2014; 15: 767–773.
12. Johnson N.P., Hummelshoj L. Консенсус по ведению эндометриоза. Репродуктивная эндокринология. 2013; 4: 66–88.
13. Pittatore G., Moggio A., Benedetto C. Endometrial Adult/Progenitor Stem Cells: Pathogenetic Theory and New Antiangiogenic Approach for Endometriosis Therapy. Reproductive Sciences. 2013; 21: 296–304.

© Краснобаева Евгения Николаевна (evgenya.krasn@yandex.ru), Ермакова Маргарита Валерьевна (erisemion@ya.ru), Андреева Дарья Александровна (darja.kudinova@yandex.ru), Пантюхин Дмитрий Витальевич (dima_pantuyhin@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»