

Неинвазивная диагностика и консервативная терапия эндометриоза

Н.М. Подзолкова¹, И.Е. Фадеев^{✉1,2}, Е.Е. Масс¹, Т.Н. Полетова¹, Л.В. Сумятина¹, Т.В. Денисова¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. И.В. Давыдовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Эндометриоз – крайне разнообразное по локализации, клиническому течению и исходам гормонозависимое заболевание женщин преимущественно репродуктивного возраста. Необходимость органосберегающего лечения для сохранения и/или восстановления фертильности, негативные последствия радикальных хирургических вмешательств по поводу эндометриоза для овариального резерва и результативности применения вспомогательных репродуктивных технологий, а также доброкачественный характер заболевания, склонного к самоограничению после достижения менопаузы, неизбежно приводят к поиску эффективных методов консервативной терапии и необходимой для этого неинвазивной диагностики эндометриоза. В статье представлены современные принципы консервативного ведения пациенток с эндометриозом.

Ключевые слова: эндометриоз, неинвазивная диагностика, гормональная терапия, диеногест

Для цитирования: Подзолкова Н.М., Фадеев И.Е., Масс Е.Е., Полетова Т.Н., Сумятина Л.В., Денисова Т.В. Неинвазивная диагностика и консервативная терапия эндометриоза. Гинекология. 2022;24(3):167–173. DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201508

REVIEW

Non-invasive diagnosis and non-surgical treatment of endometriosis: A review

Natalia M. Podzolkova¹, Igor E. Fadeev^{✉1,2}, Elizaveta E. Mass¹, Tatiana N. Poletova¹, Liliana V. Sumyatina¹, Tatyana V. Denisova¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract

Endometriosis is a hormone-dependent condition occurring in women of predominantly reproductive age. It has an extremely diverse localization, clinical course and outcomes. The need for organ-sparing treatment to preserve and/or restore fertility, the negative effects of radical surgery for endometriosis on ovarian reserve and the effectiveness of assisted reproductive technologies, and the benign nature of the disease, which tends to self-limitation after menopause, lead to the search for effective methods of non-surgical treatment and the need for noninvasive diagnosis of endometriosis. The article presents the current principles of non-surgical management of patients with endometriosis.

Keywords: endometriosis, noninvasive diagnosis, hormonal therapy, dienogest

For citation: Podzolkova NM, Fadeev IE, Mass EE, Poletova TN, Sumyatina LV, Denisova TV. Non-invasive diagnosis and non-surgical treatment of endometriosis: A review. Gynecology. 2022;24(3):167–173. DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201508

Эндометриоз – процесс, при котором за пределами полости матки происходит доброкачественное разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию. Это крайне разнообразное по локализации, клиническому течению и исходам гормонозависимое заболевание женщин пре-

имущественно репродуктивного возраста. В мире более 176 млн женщин в возрасте 18–50 лет страдают генитальным эндометриозом, что составляет примерно 10% всех женщин репродуктивного возраста, живущих на Земле [1]. В Российской Федерации, по данным Министерства здравоохранения страны, число больных составляет 3,3 млн [2].

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Фадеев Игорь Евгеньевич** – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО; врач акушер-гинеколог ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского». E-mail: ifadeev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0881-0740

Подзолкова Наталия Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: podzolkova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8991-1369

Масс Elizaveta Евгеньевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-9069-0337

Полетова Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-1131-477X

Сумятина Лилиана Вячеславовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-6443-8891

Денисова Татьяна Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-6549-107X

✉ **Igor E. Fadeev** – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Davydovsky City Clinical Hospital. E-mail: ifadeev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0881-0740

Natalia M. Podzolkova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: podzolkova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8991-1369

Elizaveta E. Mass – Graduate Student, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-9069-0337

Tatiana N. Poletova – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0003-1131-477X

Liliana V. Sumyatina – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-6443-8891

Tatyana V. Denisova – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-6549-107X

Согласно наиболее авторитетным руководствам и клиническим рекомендациям эндометриоз следует заподозрить при наличии у больной одного или нескольких перечисленных ниже симптомов: дисменорее, хронической тазовой боли, продолжающейся в течение 6 мес и более, выраженной диспареунии, негативно влияющей на качество жизни и повседневную активность, бесплодия в сочетании с другими клиническими проявлениями, негинекологических циклических симптомов у женщин репродуктивного возраста (дисхезия, дизурия, гематурия и кровотечение из прямой кишки), пальпаторно определяемых уплотнений и/или узелков, а также образований придатков матки, например эндометриомы яичника [3]. Вместе с тем следует признать, что у 30–50% женщин репродуктивного возраста эндометриоз может протекать без какой-либо клинической симптоматики. Несмотря на то что наиболее специфичные симптомы эндометриоза у 15–21% женщин манифестируют в пубертате, большинство авторов констатируют, что до настоящего времени эндометриоз относят к «упущенным» заболеваниям, поскольку от момента первого обращения больной к врачу и до окончательной верификации диагноза в среднем уходит 7–9 лет, подчеркивая при этом, что выраженная диспареуния и нарушение репродуктивной функции чаще побуждают пациентку обратиться к врачу по сравнению с другими симптомами, что сказывается на сроке постановки диагноза, сокращая его до 1,5–2,4 года [4, 5]. Исследование ENDOPART, проведенное в Великобритании в 2012–2013 гг., показало, что эндометриоз оказывает негативное влияние на качество партнерских отношений в семье [6]. При анонимном анкетировании мужчины отметили, что заболевание жены негативно сказывается на многих жизненных сферах, включая секс и интимные отношения, планирование беременностей и наличие детей, трудовую жизнь и доходы семьи. Мужчинам пришлось взять на себя дополнительные задачи по психологической поддержке своих партнеров, при этом опрошенные отмечали, что эндометриоз оказывает отрицательное влияние на эмоциональное состояние женщины, включая чувство беспомощности, безысходности, беспокойства и гнева, что в совокупности оказывает негативное влияние на показатели качества жизни и, возможно, судьбу женщины [7]. Эндометриоз относится к заболеваниям, происхождение которых труднообъяснимо, так как ни одна из множества теорий патогенеза не может обосновать нюансы различных клинических форм и локализаций заболевания [8]. Течение эндометриоза плохо прогнозируется: малые формы эндометриоза могут сопровождаться мучительными болями проявлениями и бесплодием, а значительные по размеру и распространенности инфильтраты малого таза – минимальной симптоматикой. Диагностика по-прежнему является предметом многочисленных дискуссий. общепризнано, что «золотым стандартом» является лапароскопия с морфологическим подтверждением диагноза, однако и она не обладает абсолютной точностью [4]. Эндометриоз, бесспорно, является серьезной проблемой здравоохранения, но при этом его истинная распространенность нуждается в уточнении и, к сожалению, не существует и универсальных представлений о характере заболевания, единые подходы к диагностике и лечению неидеальны. На фоне такой неопределенности рациональным представляется дифференцированный подход к различным клиническим формам этого патологического состояния в свете ожидаемых исходов лечения каждой конкретной пациентки, разумного баланса неизбежного риска, стоимости и возможной пользы медицинских вмешательств для повышения качества жизни. Для женщин, страдающих

эндометриозом, формула «лечить больного, а не болезнь» по-прежнему актуальна.

«Золотым стандартом» диагностики эндометриоза, как упоминалось выше, было и остается гистологическое исследование биоптатов, удаленных органов или иссеченных тканей патологических образований, полученных при лапароскопии. Безальтернативность морфологической диагностики довольно долго обуславливала примат радикального хирургического лечения эндометриоза: если было принято решение об оперативном вмешательстве, хирург стремился одновременно полностью удалить патологические ткани. Гормональная и антигормональная терапия рассматривалась в основном как сугубо вспомогательный инструмент подготовки к операции, противорецидивного лечения в послеоперационном периоде или лечения *ex juvantibus* до установления диагноза. Однако с развитием медицинской техники и фармакологии, накоплением научной информации тенденции в клинической практике постепенно меняются [9]. Необходимость органосберегающего лечения для сохранения и/или восстановления фертильности, негативные последствия радикальных хирургических вмешательств для овариального резерва и результативности применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), а также доброкачественный характер заболевания, склонного к самоограничению после достижения менопаузы, неизбежно приводят к поиску эффективных методов консервативной терапии и необходимой для этого неинвазивной диагностики эндометриоза.

Несмотря на бесспорно важную роль инструментальных исследований в постановке диагноза, неинвазивная диагностика эндометриоза – обязательно комплексная с неизбежным допуском некоторого количества диагностических ошибок [10]. Общеклиническое обследование ни в коем случае не теряет своей актуальности. Тщательная оценка жалоб и анамнеза: боли, кровотечения, бесплодие. Физикальные методы: визуализация в зеркалах кровоточащих очагов на шейке матки и в заднем влагалищном своде, увеличение и ограничение подвижности матки при пальпации и болезненность исследования, плотный инфильтрат в позадимагочном пространстве, сглаженность сводов влагалища, округлые малоподвижные образования в придатках. Лабораторные данные: снижение уровня гемоглобина, сопряженное с наличием аномальных кровотечений, или умеренный подъем онкомаркера СА-125 в крови, который ассоциируется с наружным генитальным эндометриозом. Следует оговориться, что данный тест не рекомендуется для динамической оценки [9], но для первичной дифференциальной диагностики может быть полезен, хотя, конечно, его не следует абсолютизировать.

Современная лучевая диагностика, проведенная квалифицированным исследователем и на валидированных аппаратах, во многих случаях позволяет визуализировать очаги эндометриоза без дополнительных инвазивных вмешательств. Если при этом в качестве терапии 1-й линии не предполагается хирургическое вмешательство, то нечастыми диагностическими ошибками можно пренебречь. Ультразвуковое исследование (УЗИ), будучи высокоинформативным, экономичным, доступным, хорошо переносимым и безопасным методом диагностики, является первичным инструментальным методом выявления эндометриоидных гетеротопий, часто – достаточным для установления диагноза [11]. Выявление эндометриоидных кист – гипо- и анэхогенных – с неравномерными утолщенными стенками и солидных эндометриом с периферическим кровотоком требует дифференциальной диагностики с геморрагическим

желтым телом (спонтанная редукция в динамике), дермоидной кистой (нормальный СА-125), тубоовариальным абсцессом (общие воспалительные проявления), эктопической беременностью (динамика хорионического гонадотропина, свободная жидкость в малом тазу, сердцебиение эмбриона). Адекватной оценке распространенности у пациентки ретроцервикального эндометриоза способствует трансректальное исследование, а перитонеальных гетеротопий, хотя и с существенными ограничениями, – трансабдоминальное. Диагностические критерии аденомиоза при эхографии подразделяются на 3 категории:

- 1) визуализация эктопированных желез и стромы;
- 2) признаки гиперплазии и гипертрофии миометрия;
- 3) повышенные показатели васкуляризации.

Эктопированные железы визуализируются в виде гиперэхогенных узелков, кист миометрия и линейной исчерченности в приэндометриальной зоне. Мышечная гипертрофия и гиперплазия выявляются в виде фокального или диффузного утолщения маточной стенки округлости матки (за счет увеличения переднезаднего размера). Избыточная васкуляризация представлена пенетрирующими сосудами при доплеровском кодировании [12].

Попытки стандартизации экспертного УЗИ у пациенток с подозрением на эндометриоз привели к созданию в 2016 г. международной группой экспертов (IDEA-group) 4-ступенчатой эхографической оценки, включающей следующие последовательные шаги [13]:

- 1) обычная визуализация матки и придатков с прицелом на выявление признаков аденомиоза и яичниковых эндометриом;
- 2) оценка болезненности и подвижности яичников при давлении на них датчиком;
- 3) исследование пространства Дугласа на предмет отсутствия спаек путем выявления «симптома скольжения» – свободного смещения задней стенки матки относительно передней стенки прямой кишки с помощью давления на матку свободной рукой через переднюю брюшную стенку;
- 4) осмотр пузырно-маточного (при не полностью опорожненном мочевом пузыре) и позадматочного пространства на предмет возможного наличия узлов губчатого инфильтративного эндометриоза.

Исследование имеет известные ограничения в точности оценки распространения эндометриоза на тазовые структуры, помимо яичниковых форм. В этих случаях более точные данные позволяет получить магнитно-резонансная томография (МРТ) [14]. В силу ограниченной доступности и высокой стоимости исследования на практике его рассматривают в качестве дополнения к УЗИ в случае особой необходимости. МРТ полезна при отсутствии эхографического подтверждения заболевания на фоне характерной симптоматики, при подготовке к хирургическому лечению по поводу глубокого инфильтративного эндометриоза (контрастное разрешение позволяет лучше дифференцировать не только тканевые элементы размером менее 1 см, но и характер содержимого кистозных полостей, дополнительные преимущества также дает более широкий обзор, чем при УЗИ, и т.д.). В итоге необходимость инвазивной диагностики возникает существенно реже. Диагноз эндометриоза перестает автоматически означать немедленное хирургическое вмешательство, а консервативная терапия может рассматриваться в качестве эмпирического лечения на срок до 6 мес и без гистологического подтверждения эндометриоза, но с обязательной дальнейшей клинической оценкой результатов лечения [4].

Недостаточная эффективность хирургического лечения, высокая частота повторных вмешательств (62%) со средним интервалом менее 2 лет, обусловленная рецидивом заболевания с рекурренцией симптоматики и неизбежными в этих случаях снижением овариального резерва, развитием спаечного процесса в малом тазу, ухудшением прогноза в отношении лечения бесплодия даже с применением методов ВРТ, а также реальной необходимостью выполнения оргоуносящих операций у молодых женщин, ожидаемо привели к настойчивым попыткам различных медикаментозных воздействий – патогенетической терапии [15]. Оценивая результаты продолжительного периода изучения эффективности различных групп лекарственных препаратов при эндометриозе, на сегодняшний день приходится признать, что желаемая эффективность медикаментов значительно превосходит эффективность, доказанную с точки зрения концепции evidence based medicine. Ситуация противоречива: для строгих критериев доказательной медицины доказательств эффективности терапии оказывается недостаточно, а лечением пациенток тем не менее клиницистам неизбежно приходится заниматься. Отсюда наше пристрастие исследований без контрольной группы «до и после», без плацебо-контроля с выявленными полезными биологическими эффектами и, конечно, экспертных консенсусов.

Медикаментозное лечение эндометриоза в первую очередь направлено на купирование болевых проявлений и аномальных маточных кровотечений, подавление гормонально активной эндометриоидной ткани, а следовательно, профилактику рецидива заболевания. С этой целью согласно клиническим рекомендациям Минздрава России (2020 г.) лечение проводится длительно (более 6 мес без клинических симптомов) либо до достижения желанной беременности.

Гормональная и антигормональная терапия, основанная на подавлении эндометриоидных гетеротопий, включает комбинированные оральные контрацептивы (КОК), контрацептивы только с прогестагеном, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), антигонадотропины. Несмотря на то что лекарственная терапия примерно в 2/3 случаев оказывается успешной, все перечисленные лекарственные средства имеют различные побочные эффекты, которые существенным образом влияют на выбор и режим назначения того или иного препарата в каждом конкретном случае [2, 4, 16–18].

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) – наиболее часто используемые препараты при лечении тазовой боли и дисменореи, предположительно связанных с эндометриозом или имеющих иную причину. В гинекологической практике появление циклической болевой симптоматики может быть обусловлено повышением уровня воспалительных медиаторов – простагландинов, интерлейкинов и цитокинов, в том числе из фосфолипидов мембран десквамированного эндометрия. НПВС действуют, блокируя фермент циклооксигеназу, которая играет важную роль в синтезе медиаторов воспаления. Как селективные, так и неселективные ингибиторы циклооксигеназы широко используются для облегчения симптомов дисменореи, но рассматриваются сугубо в качестве симптоматической терапии, не имеющей никакого отношения к лечению эндометриоза как такового [19]. Несмотря на то что формализованных доказательств эффективности НПВС в борьбе с болью, в том числе связанной с эндометриозом, недостаточно и побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта довольно часты, пробное лечение НПВС

остаётся наиболее распространённым эмпирическим вмешательством у пациенток с симптомом циклической тазовой боли [20].

Комбинированные гормональные контрацептивы. Теоретическую основу применения КОК при эндометриозе составляет подавление активности яичников, и они довольно долго являлись 1-й линией гормонального лечения. КОК приводят к децидуализации эндометриальной ткани и, возможно, замедляют прогрессирование заболевания. Приемлемая стоимость и хорошая переносимость при длительном применении объясняют популярность этого вида терапии [19]. Лучший эффект достигается при непрерывном приеме КОК по сравнению с традиционным, циклическим, введением контрацептивов. Однако риск тромбозов и тромбоэмболий, а также возможное стимулирующее влияние эстрогенного компонента на эндометриальные гетеротопии ограничивают применение КОК случаями пробного лечения молодых женщин, заинтересованных в контрацепции и не имеющих противопоказаний, регламентированных соответствующими клиническими рекомендациями [21]. Следует также подчеркнуть, что у КОК отсутствуют зарегистрированные показания для лечения больных генитальным эндометриозом. Рекомендуются комбинации, содержащие меньшую дозу этинилэстрадиола (20 мкг), сопряженную с меньшим дозозависимым риском.

Агонисты ГнРГ, в отличие от природного гонадолиберина, являются стойкими соединениями, долго не распадаются – имеют длительный период полужизни, прочно и продолжительно связываются с рецепторами ГнРГ, в итоге блокируя их, обеспечивая основной фармакологический эффект этой группы препаратов. Однако в начале лечения, напротив, отмечается скачок уровня гипофизарных гонадотропинов, что может приводить к обострению проявлений эндометриоза и требовать дополнительных лечебных мероприятий в виде, например, применения ингибиторов ароматазы в первые 7–10 дней терапии. В дальнейшем уровень гонадотропинов драматично падает, блокируются рост фолликулов и овуляция, уровни эстрогенов и прогестерона снижаются до менопаузального уровня на весь период последующего лечения. Кроме того, агонисты ГнРГ оказывают на эндометриальные гетеротопии прямое действие: в эксперименте на культуре ткани рецепторы ГнРГ экспрессируются в эпителиальных клетках эндометрия и эндометриальных гетеротопий – тормозят пролиферацию и стимулируют апоптоз. Однако непрерывное применение агонистов ГнРГ более 6 мес противопоказано из-за побочных эффектов, связанных с глубокой гипострогией. Это прежде всего потеря костной массы, а также приливы, атрофия и сухость влагалища, отклонения в липидном профиле. Терапия в режиме add-back с ежедневным добавлением 5 мг норэтистерона или комбинированного препарата для менопаузальной гормонотерапии возможна в течение года без снижения эффективности, причем для сохранения костной массы add-back режим начинать следует с 1-го месяца лечения [19]. В настоящее время экспериментально исследуются и, по-видимому, будут эффективны в клинической практике подходы, призванные уменьшить костную резорбцию в виде снижения дозы draw-back и увеличения интервалов введения депо-форм. Таким образом, агонисты ГнРГ являются 2–3-й линиями терапии болевого синдрома, связанного с эндометриозом. По силе эффекта препараты этой группы превосходят плацебо и сопоставимы с другими лекарственными средствами (даназол, КОК, внутриматочный левоноргестрел). Показано, что агонисты ГнРГ тормозят прогрессирование эндометриоза, однако имеют

существенно более высокую стоимость по сравнению с альтернативными препаратами. При этом данные об эффективности применения агонистов ГнРГ после радикального хирургического лечения с целью профилактики рецидива эндометриоза и восстановления спонтанной фертильности противоречивы, что привело к отказу от рутинного назначения профилактических курсов этих препаратов в послеоперационном периоде в пользу прогестинов или наиболее раннего, насколько это возможно, планирования беременности [22]. Не находит подтверждения и предположение о благотворном влиянии на значимые исходы (боль, рецидив, спонтанная беременность) предоперационного курса агонистов ГнРГ. Достоверно неизвестно, влияет ли длительная терапия агонистами ГнРГ, проводимая до экстракорпорального оплодотворения или интрацитоплазматической инъекции сперматозоида у женщин с эндометриозом, на частоту живорождения по сравнению с отсутствием предварительного лечения. Данные свидетельствуют о том, что, если предполагаемая вероятность живорождения без предварительного лечения составляет 36%, вероятность после длительной терапии агонистами ГнРГ будет составлять от 9 до 31%. Также доподлинно неизвестно, оказывает ли данное вмешательство влияние на частоту осложнений, наступления клинической беременности, наступления многоплодной беременности, самопроизвольных аборт, среднее количество ооцитов и среднее количество эмбрионов [23]. Вместе с тем показано, что краткосрочная подготовка к ВРТ пациенток с бесплодием и эндометриозом с помощью агонистов ГнРГ в течение 2 мес до переноса аналогична по эффективности лапароскопической хирургии и значительно превосходит результативность ВРТ, проведенных без предварительного лечения. Агонисты ГнРГ остаются 1-й линией терапии экстрагенитального эндометриоза как в сочетании с хирургическим вмешательством, так и без него [24].

Гестагены обладают множеством механизмов действия, которые формируют патофизиологическую основу их применения при эндометриозе. Они подавляют пролиферацию эндометриальной ткани, вызывают децидуализацию с последующей атрофией, снижают уровни перитонеальных воспалительных маркеров, подавляют овуляцию, умеренно снижая уровень эндогенных эстрогенов в кровотоке. Выпускаемые в различных формах – пероральной, инъекционной или внутриматочной – гестагены хорошо переносятся и являются предпочтительным вариантом терапии для женщин с подтвержденным диагнозом эндометриоза или при наличии противопоказаний к приему эстрогенов [19].

Медроксипрогестерон доступен в Российской Федерации в виде инъекционного депо-препарата и может вводиться по 150 мг внутримышечно каждые 3 мес. Инъекционный гестаген обеспечивает дополнительные преимущества: не требует ежедневного введения и не связан с риском неустойчивого всасывания в желудочно-кишечном тракте. Аналогичные преимущества имеет имплант этоноргестрела, введенный под кожу плеча, он высвобождает гестаген, который обеспечивает надежную контрацепцию в течение 3 лет и эффективный контроль симптомов, связанных с эндометриозом.

Внутриматочная система с левоноргестрелом (ВМС-ЛНГ) представляет собой Т-образное устройство, которое высвобождает препарат стабильно и постепенно в течение 5-летнего периода. Локальное воздействие позволяет избежать системных побочных эффектов и таким образом улучшить переносимость и длительность терапии. Теория, лежащая в основе эффективного применения ВМС-ЛНГ у женщин с эндометриозом, заключается в индуцированной левонор-

гестрелом атрофии эндометрия, гипоменорее с возможным подавлением ретроградного заброса менструальной крови и обеспечении достаточной концентрации прогестина в брюшной полости с противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектами, подавляющими активность гетеротопированного эндометрия. Имеются также сообщения об успешном применении ВМС-ЛНГ у пациенток с аденомиозом и глубоким ректовагинальным эндометриозом – отмечены уменьшение интенсивности боли и маточных кровотечений с высокой степенью удовлетворенности пациенток.

Норэтистерона ацетат (производное 19-нортестостерона) доказал свою эффективность в борьбе с диспареунией, дисменореей, тазовой болью и дисхезией с лучшей переносимостью и меньшим количеством побочных эффектов при длительном приеме в низких дозах (2,5 мг). Основным преимуществом препарата перед другими представителями этой фармакологической группы является низкая стоимость.

Дидрогестерон – синтезированный аналог прогестерона, активный при приеме внутрь, эффективен при эндометриозе. При этом дидрогестерон не обладает эстрогенной, андрогенной, анаболической и кортикоидной активностью, обеспечивая уникальный для этой группы препаратов профиль безопасности. Дидрогестерон достоверно подавляет транскрипцию ангиогенных факторов, ингибируя рост и развитие эндометриозных гетеротопий [25]. Важное преимущество данного гестагена связано с высокой вероятностью сохранения овуляции в период применения препарата. Вследствие этого у женщин репродуктивного возраста с эндометриозом, использующих дидрогестерон, остается возможность зачатия на фоне проведения лечения.

Особое внимание исследователей в последние годы привлекает селективный гестаген IV поколения диеногест (ДНГ), применение которого в мире стремительно растет. Препарат сочетает полезные свойства 19-нортестостерона и природного прогестерона, оказывает на эндометриозную ткань небольшое локальное андрогенное, эстрогенное, минералокортикоидное и глюкокортикоидное действие при минимальном воздействии на общие параметры метаболизма. ДНГ, как и другие гестагены, ингибируя секрецию гонадотропинов, подавляет фолликулогенез и овуляцию, а кроме того, локально в эксперименте через модуляцию продукции простагландинов, цитокинов и хемокинов снижает выраженность воспалительных реакций, ингибирует неопластический и пролиферативный эпителий в эндометриозной ткани [26]. В обсервационных исследованиях в дозе 2 мг в сутки препарат существенно снижал тазовую боль и повышал качество жизни соразмерно с постоянным приемом агониста ГнРГ, существенно превосходя НПВС и плацебо по выраженности эффекта, а агонисты ГнРГ – по переносимости длительной (1–2 года) терапии [27]. При глубоком инфильтративном эндометриозе прием ДНГ по 2 мг в сутки в течение 12 мес показал эффективное уменьшение узлов и инфильтратов по сравнению с приемом плацебо. При этом ДНГ не уступает по эффективности ВМС-ЛНГ в терапии аденомиоза [22]. В целом длительная терапия ДНГ хорошо переносится, однако имеются и побочные эффекты, наиболее серьезный из которых – депрессивные расстройства, кроме того, могут отмечаться головная боль, набор массы тела, акне, подъем артериального давления, мастодиния, тошнота, запоры, прорывные кровотечения, приливы. Частота их невелика, и они редко приводят к отказу от продолжения терапии. Эмоциональные расстройства могут потребовать помощи психиатра и совместного решения о продолжении терапии (возможна поддержка антидепрессантами). Следует подчеркнуть, что уровень

эстрадиола в течение всего курса лечения ДНГ остается в нижних границах нормы в отличие от драматичного падения, отмеченного на фоне терапии агонистами ГнРГ. В прямом сравнительном исследовании влияния дидрогестерона и ДНГ при эндометриозе было показано, что оба препарата сопоставимо эффективны для лечения эндометриоза в первую очередь за счет селективного воздействия на пролиферацию, апоптоз и молекулярные механизмы развития эндометриоза [28–31]. ДНГ производится в России компанией «Фармасинтез-Тюмень» под торговым наименованием «ДляЖенс метри»: недорогой отечественный дженерик показал сходную биоэквивалентность оригинальному немецкому препарату, что существенно повлияло на доступность эффективного лечения.

Даназол, производное 17 α -этинил-тестостерона, является андрогенным агентом, оказывающим антигонадотропное действие и уменьшающим стероидогенез яичников путем прямого ингибирования. Обычно назначается курсами по 6 мес. Препарат эффективен в борьбе с болью, связанной с эндометриозом, однако в настоящее время из-за гиперандрогенных побочных эффектов (акне, гирсутизм, охриплость голоса, набор массы тела, мышечные спазмы, нарушения функции печени и липидного профиля) его применение значительно сократилось [17]. Поскольку побочные эффекты в основном связаны с приемом внутрь, для улучшения переносимости препарата и compliance лечения в целом проводятся клинические и экспериментальные исследования альтернативных способов введения даназола (вагинальное кольцо, внутриматочная система) [19].

Таким образом, для купирования тазовых болей и дисменореи у молодых женщин лечение *ex juvantibus* обычно начинают с применения НПВС и комбинированных контрацептивов, оценивая эффект терапии в течение нескольких недель. Однако, с одной стороны, эффективность НПВС при болях, ассоциированных с эндометриозом, вызывает серьезные сомнения исследователей, а с другой – удобные и доступные КОК имеют в составе эстрогенный компонент, который не только обладает широким спектром дополнительных побочных эффектов, но и может нивелировать благоприятное влияние гестагенного компонента на эндометриозные гетеротопии. В этой связи ранняя неинвазивная диагностика эндометриоза крайне желательна, это позволит оптимизировать и индивидуализировать лечение в том числе за счет обоснованного назначения гестагенов, применение которых оправданно с позиции сегодняшнего понимания патогенеза этого заболевания. Терапия же боли в любом случае должна быть ранней и эффективной для предотвращения ее генерализации, централизации и формирования хронического автономного болевого синдрома.

Как следует из приведенного выше описания лекарственных средств, консервативное лечение эндометриоза на сегодняшний день представляет собой типичную супрессивную терапию. Излечение невозможно, прекращение медикаментозной супрессии обычно приводит к рецидиву симптоматики. Таким образом, приходится принимать тактику длительной терапии, направленной на купирование симптомов и улучшение качества жизни, соответствующим образом подготовив и информировав пациентку [9]. С учетом аспектов стоимости и безопасности длительного лечения, 1-й линией гормональной терапии эндометриоза остается системное применение гестагенов в постоянном режиме (прием внутрь, инъекционные формы, импланты) или ВМС-ЛНГ; 2-я линия терапии – монотерапия до 6 мес или лечение в режиме add-back агонистами ГнРГ продолжительностью до 12 мес, которое значительно дороже и

сопряжено с более серьезными побочными эффектами, чем терапия гестагенами. На практике нередко инициируют лечение агонистами ГнРГ в течение 2–3 мес для достижения быстрой глубокой гипоэстрогении и стойкой аменореи с переходом на длительный поддерживающий курс гестагенов. Антигонадотропин даназол является 3-й линией эффективной терапии эндометриоза. При всех негативных аспектах применения препарата имеется некоторое преимущество перед депо-формами гестагенов – на фоне приема даназола депрессивные расстройства отмечаются значительно реже.

Эндометриоз-ассоциированное бесплодие требует либо диагностической лапароскопии с переводом процедуры в лечебную при визуализации типичных поражений, либо экспертной неинвазивной диагностики для подготовки к применению ВРТ без предварительной лапароскопии. Эксперты не рекомендуют лапароскопию для женщин с бесплодием и отсутствием других симптомов для исключения или лечения малых форм эндометриоза в силу большей эффективности ВРТ как первичной опции в таких случаях [9]. Лапароскопия остается безальтернативной методикой при бесплодии в сочетании с тазовой болью и при принципиальном отказе от применения ВРТ [32]. Таким образом, доступность методов ВРТ, согласие на их применение, особенности репродуктивного и общего анамнеза существенным образом влияют на выбор тактики ведения по согласованию с пациенткой.

Практические рекомендации

1. При подтверждении диагноза эндометриоза неинвазивными методами и отсутствии очевидных показаний для хирургического лечения у женщин репродуктивного возраста, не заинтересованных в настоящий момент в беременности, предусмотрена длительная терапия гестагенами (ДНГ или другие гестагены в непрерывном режиме, ЛНГ-ВМС).
2. При наличии показаний: нарушение функций тазовых органов, свищи, массивные кровотечения, яичниковые эндометриомы более 3 см, неэффективность консервативной терапии симптомного эндометриоза, – хирургическое (лапароскопическое) лечение осуществляется в многопрофильных клиниках с обязательным гистологическим исследованием биоптатов или удаленных тканей и последующим индивидуальным обсуждением дальнейших опций противорецидивной терапии (КОК, гестагены или планирование беременности).
3. В случаях обнаружения мелких бессимптомных эндометриом яичника (до 3 см) у женщин репродуктивного возраста предпочтительна выжидательная тактика для сбережения овариального резерва.
4. Поскольку консервативное лечение эндометриоза практически всегда связано с подавлением овуляции, для реализации детородной функции показана отмена супрессивной терапии: переход на циклический прием дидрогестерона с целью достижения спонтанной беременности в течение 6–12 мес.
5. При сочетании эндометриоза с бесплодием целесообразно персонализированное рассмотрение опции хирургического лечения и/или ВРТ. Эффективность хирургического лечения эндометриоз-ассоциированного бесплодия в качестве единственного средства восстановления фертильности при наружном генитальном эндометриозе I–II стадии не превышает 20–40%. Согласно утверждению экспертов Американского общества по репродуктивной медицине эндометриоз,

сопровождающийся бесплодием, следует рассматривать как заболевание, при котором необходимо разрабатывать план долговременного ведения пациентки с использованием медикаментозного лечения (по показаниям) для исключения повторных оперативных вмешательств [33].

6. Всеобъемлющее информирование позволяет определить стратегию сосуществования пациентки с эндометриозом с учетом ее индивидуальных предпочтений, намерений и возможностей на длительную перспективу.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Santulli P, Tran C, Gayet V, et al. Oligo-anovulation is not a rarer feature in women with documented endometriosis. *Fertil Steril*. 2018;110(5):941-8. DOI:10.1016/j.fertnstert.2018.06.012
2. Эндометриоз. Клинические рекомендации Минздрава РФ. 2020 [Endometriosis. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2020 (in Russian)].
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Endometriosis: diagnosis and management. 2017. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng73/resources/endometriosis-diagnosis-and-management-pdf-1837632548293>. Accessed: 13.04.2022.
4. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014;29(3):400-12. DOI:10.1093/humrep/det457
5. Pugsley Z, Ballard K. Management of endometriosis in general practice: the pathway to diagnosis. *Br J Gen Pract*. 2007;57(539):470-6.
6. Culley L, Law C, Hudson N, et al. A qualitative study of the impact of endometriosis on male partners. *Hum Reprod*. 2017;32(8):1667-73. DOI:10.1093/humrep/dex221
7. Bernuit D, Ebert AD, Halis G, et al. Female Perspectives on Endometriosis: Findings from the Uterine Bleeding and Pain Women's Research Study. *J Endometr*. 2011;3(2):73-85. DOI:10.5301/JE.2011.8525
8. Эл-Джефут М., Артымук Н.В. Новое о теориях патогенеза эндометриоза. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(3):77-82 [Al-Jefout M, Artyumuk NV. Causes and mechanisms of endometriosis: an update. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019;4(3):77-82 (in Russian)]. DOI:10.23946/2500-0764-2019-4-3-77-82
9. ETIC Endometriosis Treatment Italian Club. When more is not better: 10 "don'ts" in endometriosis management. An ETIC* position statement. *Hum Reprod Open*. 2019;2019(3):hoz009. DOI:10.1093/hropen/hoz009

10. Chapron C, Vannuccini S, Santulli P, et al. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach. *Hum Reprod Update*. 2020;26(3):392-411. DOI:10.1093/humupd/dmz049
11. Van den Bosch T, Van Schoubroeck D. Ultrasound diagnosis of endometriosis and adenomyosis: State of the art. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51:16-24. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2018.01.013
12. Cunningham RK, Horrow MM, Smith RJ, Springer J. Adenomyosis: A Sonographic Diagnosis. *RadioGraphics*. 2018;38(5):1576-89. DOI:10.1148/rg.2018180080
13. Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, et al. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(3):318-32. DOI:10.1002/uog.15955
14. Tong A, VanBuren WM, Chamié L, et al. Recommendations for MRI technique in the evaluation of pelvic endometriosis: consensus statement from the Society of Abdominal Radiology endometriosis disease-focused panel. *Abdom Radiol*. 2020;45(6):1569-86. DOI:10.1007/s00261-020-02483-w
15. Saraswat L, Ayansina D, Cooper K, et al. Impact of endometriosis on risk of further gynaecological surgery and cancer: a national cohort study. *BJOG*. 2018;125(1):64-72. DOI:10.1111/1471-0528.14793
16. Sagsveen M, Farmer JE, Prentice A, et al. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2003(4):CD001297. DOI:10.1002/14651858.CD001297
17. Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(5):CD001019. DOI:10.1002/14651858.CD001019
18. Winkel CA, Scialli AR. Medical and Surgical Therapies for Pain Associated with Endometriosis. *J Womens Health Gen Based Med*. 2001;10(2):137-62. DOI:10.1089/152460901300039485
19. Rafique S, Decherney AH. Medical Management of Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2017;60(3):485-96. DOI:10.1097/GRE.0000000000000292
20. Allen C, Hopewell S, Prentice A, Gregory D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD004753. DOI:10.1002/14651858.CD004753.pub3
21. WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition, 2015. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/181468/9789241549158_eng.pdf?sequence=9. Accessed: 13.04.2022.
22. Bedaiwy MA, Allaire C, Alfaraj S. Long-term medical management of endometriosis with dienogest and with a gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back hormone therapy. *Fertil Steril*. 2017;107(3):537-48. DOI:10.1016/j.fertnstert.2016.12.024
23. Georgiou EX, Melo P, Baker PE, et al. Long-term GnRH agonist therapy before in vitro fertilisation (IVF) for improving fertility outcomes in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(11). DOI:10.1002/14651858.CD013240.pub2
24. Likes CE, Cooper LJ, Efid J, et al. Medical or surgical treatment before embryo transfer improves outcomes in women with abnormal endometrial BCL6 expression. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(3):483-90. DOI:10.1007/s10815-018-1388-x
25. Mönckedieck V, Sannecke C, Husen B, et al. Progestins inhibit expression of MMPs and of angiogenic factors in human ectopic endometrial lesions in a mouse model. *Mol Hum Reprod*. 2009;15(10):633-43. DOI:10.1093/molehr/gap063
26. Murji A, Biberoglu K, Leng J, et al. Use of dienogest in endometriosis: a narrative literature review and expert commentary. *Curr Med Res Opin*. 2020;36(5):895-907. DOI:10.1080/03007995.2020.1744120
27. Caruso S, Iraci M, Cianci S, et al. Effects of long-term treatment with Dienogest on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain. *J Pain Res*. 2019;12:2371-8. DOI:10.2147/JPR.S207599
28. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, et al. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program. *Int J Womens Health*. 2015;7:393. DOI:10.2147/IJWH.S77202
29. Seo J-W, Lee D-Y, Yoon B-K, Choi D. Effects of long-term postoperative dienogest use for treatment of endometriosis on bone mineral density. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;212:9-12. DOI:10.1016/j.ejogrb.2017.03.011
30. Kim SA, Um MJ, Kim HK, et al. Study of dienogest for dysmenorrhea and pelvic pain associated with endometriosis. *Obstet Gynecol Sci*. 2016;59(6):506. DOI:10.5468/ogs.2016.59.6.506
31. Liang B, Wu L, Xu H, et al. Efficacy, safety and recurrence of new progestins and selective progesterone receptor modulator for the treatment of endometriosis: a comparison study in mice. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):32. DOI:10.1186/s12958-018-0347-9
32. Lee D, Kim SK, Lee JR, Jee BC. Management of endometriosis-related infertility: Considerations and treatment options. *Clin Exp Reprod Med*. 2020;47(1):1-11. DOI:10.5653/cerm.2019.02971
33. ASRM 2018. Scientific Abstracts to be presented at the 74th Scientific Congress of the American Society for Reproductive Medicine, October 6–10, 2018, Denver, Colorado. e90.

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.06.2022



OMNIDOCTOR.RU