№1
ПРОЕКТ
ИНФОРМАЦИОННО-
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ

В.Н. Касян, О.А. Быкова, С.А. Дьяконов

Клинический ребус

Гестагены в терапии эндометриоза

Информационный бюллетень

Под редакцией В.Е. Радзинского

StatusPraesens
profmedia
2020

В.Н. Касян, О.А. Быкова, С.А. Дьяконов

Клинический ребус

Гестагены в терапии эндометриоза

Информационный бюллетень

Под редакцией В.Е. Радзинского

Москва

StatusPraesens
profmedia

2020

УДК 618.2
ББК 57.16
К28

Авторы:
Виктория Николаевна Касян, канд. мед. наук, доц. кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФДПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва);
Ольга Александровна Быкова, StatusPraesens (Санкт-Петербург);
Сергей Александрович Дьяконов, канд. мед. наук, StatusPraesens (Москва)

К28 **Клинический ребус. Гестагены в терапии эндометриоза** : информационный бюллетень / В.Н. Касян, О.А. Быкова, С.А. Дьяконов; под ред. В.Е. Радзинского. — М. : Редакция журнала StatusPraesens, 2020. — 16 с.

ISBN 978-5-907218-24-6

Эндометриоз — болезнь, поражающая примерно каждую 10-ю женщину репродуктивного возраста. Несмотря на многочисленные публикации, исследования и открытия, это заболевание до сих пор остаётся загадкой и большой клинической проблемой. Постановка диагноза — лишь часть программы ведения пациентки. Стратегия врача в немалой степени будет зависеть от формы заболевания, клинических симптомов и репродуктивных планов женщины.

Долгое время в практике специалистов нашей страны и за рубежом в качестве единственного метода лечения генитального эндометриоза была рекомендована операция. Однако сегодня всё большую доказательную базу набирают лекарственные препараты, позволяющие не только купировать болевой синдром, но и взять под контроль рост эндометрии, профилактировать рецидивы. Лекарственными средствами первой линии терапии эндометриоза по праву считают гестагены, в числе которых — диеногест.

Издание предназначено для акушеров-гинекологов и руководителей женских консультаций, родильных домов и перинатальных центров, гинекологических отделений многопрофильных стационаров, сотрудников и руководителей кафедр акушерства и гинекологии, слушателей всех форм непрерывного медицинского образования, аспирантов, клинических ординаторов и студентов медицинских вузов.

УДК 618.2
ББК 57.16

ISBN 978-5-907218-24-6

© Касян В.Н., 2020
© ООО «Медиабюро Статус презенс», 2020

В 2008 году польский исследователь Марьян Шаматович (Marian Szamałowicz) опубликовал обзор с говорящим названием «Эндометриоз — всё ещё загадочное заболевание. Каковы причины, как его диагностировать и лечить?»[1]. Такая постановка вопроса в полной мере отражает актуальность проблемы, ведь с момента первого точного описания болезни в 1927 году, несмотря на многочисленные исследования, абсолютной ясности у клиницистов так и не появилось. Спустя более 10 лет после первой публикации под руководством того же учёного был выпущен новый обзор, в котором удалось проанализировать пул накопленных за это время знаний об эндометриозе[2]. Да, болезнь по-прежнему не раскрывает перед врачами все карты, но и полученная к настоящему моменту информация весьма интересна.

Первая современная классификация эндометриоза, в которой наружные генитальные поражения и кисты рассматривались как различные формы заболевания, была предложена в 1973 году группой экспертов под руководством парагвайского акушера-гинеколога Арнальдо Акосты (Arnaldo Acosta)[3]. Классификация Американского общества фертильности (American fertility society, AFS) 1979 года была основана именно на ней[4]. AFS и его преемник, Американское общество репродуктивной медицины (American society for reproductive medicine, ASRM), неоднократно совершенствовали и уточняли диагностическую схему, основанную на локализации эндометриоидных очагов, их размере и наличии спаечного процесса[5] (табл. 1). Была также предложена простая классификация эндометриоза, оценивающая отдельно тяжесть различных кистозных, глубоких, аденомиотических и иных поражений[6].

Классификационная схема AFS/ASRM наиболее распространена в мире, но она не свободна от недостатков. В частности, она не позволяет клиницистам прогнозировать фертильность пациенток, а также не даёт представления о глубине инвазии инфильтратов. В 2005 году немецкие врачи разработали систему ENZIAN специально для глубокого инфильтративного эндометриоза[7]. Отметим, что в обновлённой Международной классификации болезней 11-го пересмотра, которая вступит в силу с 1 января 2022 года, аденомиоз будет выделен как самостоятельное заболевание[8].

Важным дополнением к классификациям этого заболевания можно считать разработку индекса фертильности при эндометриозе (Endometriosis fertility index, EFI). Его рассчитывают на основании возраста женщины, длительности бесплодия и гестационного анамнеза. Кроме того, учитывают функцию яичников и маточных труб, которую можно оценить после выполнения хирургического вмешательства.

[Индекс фертильности EFI даёт максимально чёткий прогноз относительно вероятности наступления беременности в естественном цикле у пациенток с хирургически подтверждённым заболеванием.]

Таблица 1. Оценка стадий эндометриоза по классификации AFS/ASRM[a], баллы

Эндометриоз			Размер очага		
			Менее 1 см	1–3 см	Более 3 см
Брюшина		Поверхностный	1	2	4
		Глубокий	2	4	6
Яичник	Правый	Поверхностный	1	2	4
		Глубокий	4	16	20
	Левый	Поверхностный	1	2	4
		Глубокий	4	16	20
Облитерация прямокишечно-маточного углубления					
Частичная					4
Полная					40
Спайки			**Запаяно менее 1/3**	**Запаяно 1/3–2/3**	**Запаяно более 2/3**
Яичник	Правый	Рыхлые	1	2	4
		Плотные	4	8	16
	Левый	Рыхлые	1	2	4
		Плотные	4	8	16
Фаллопиева труба	Правая	Рыхлые	1	2	4
		Плотные	4[б]	8[б]	16
	Левая	Рыхлые	1	2	4
		Плотные	4[б]	8[б]	16

Примечания. [а] стадия I — 1–5 баллов; стадия II — 6–15 баллов; стадия III — 16–40 баллов; стадия IV — более 40 баллов; [б] при полностью запаянном фимбриальном конце фаллопиевой трубы начисляют 16 баллов.

Комбинация этих показателей с параметрами AFS/ASRM позволяет рассчитать баллы EFI. С практической точки зрения это дополнение весьма полезно, поскольку даёт максимально чёткий прогноз относительно вероятности наступления беременности в естественном цикле у пациенток с эндометриозом[9–11].

Консенсус Всемирного общества по изучению эндометриоза (World endometriosis society, WES) 2017 года подчёркивает целесообразность использования обновлённой классификации AFS/ASRM у всех пациенток с эндометриозом, которым назначено оперативное вмешательство. При инвазивных поражениях резонно использовать систему ENZIAN, отражающую не только глубину, но и топографическую локализацию очагов заболевания, а при бесплодии — определять EFI[12].

ОЦЕНКА ИНДЕКСА ФЕРТИЛЬНОСТИ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ (EFI)

РАСЧЁТ МИНИМАЛЬНОЙ СОХРАНЁННОЙ ФУНКЦИИ (LF) ПО ДАННЫМ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Оценка	Описание
4	Нормальная
3	Лёгкая степень дисфункции
2	Умеренная дисфункция
1	Тяжёлая дисфункция
0	Отсутствие/потеря органа

Орган или структура	Баллы		Сумма баллов
	Слева	Справа	
Фаллопиева труба			
Фимбрии			
Яичник			
Оценка LF			

РАСЧЁТ ИНДЕКСА ФЕРТИЛЬНОСТИ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ (EFI)

Данные анамнеза (ДА)	Баллы
Возраст	
35 лет и менее	2
36–39 лет	1
40 лет и более	0
Срок инфертильности	
3 года и менее	2
Более 3 лет	0
Наличие беременностей	
Есть	1
Нет	0
Оценка ДА	

Данные вмешательства (ДВ)	Баллы
Оценка LF	
7–8	2
4–6	3
1–3	0
Оценка AFS (эндометриоз)	
Менее 16	1
16 и более	0
Оценка AFS (общая)	
Менее 71	1
71 и более	0
Оценка ДВ	

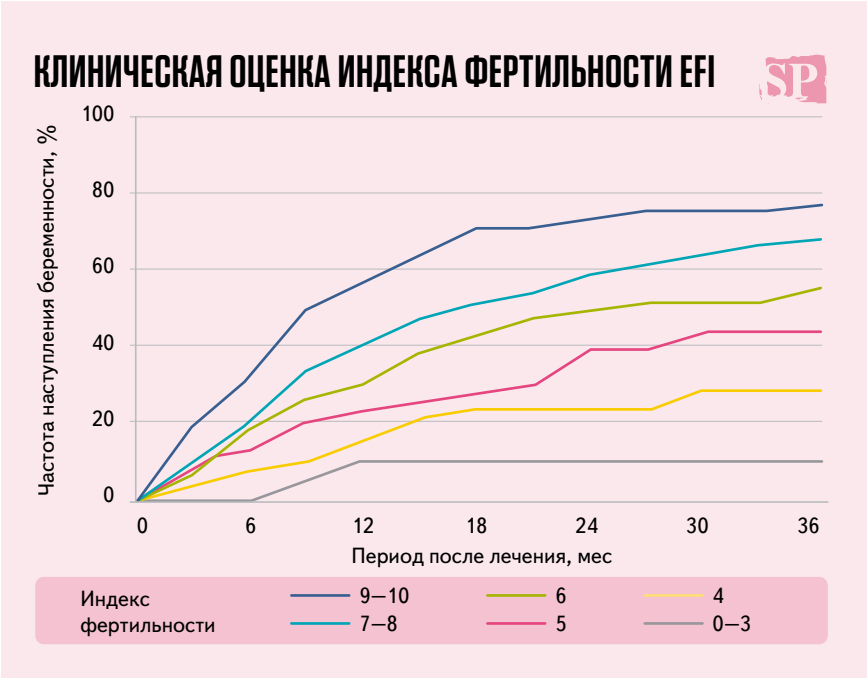
EFI (оценка ДА + оценка ДВ)	

Постановка диагноза — лишь часть большой программы ведения пациентки, страдающей эндометриозом. Стратегия врача в немалой степени будет зависеть от формы заболевания, ведущих клинических симптомов и репродуктивных планов женщины.

Эндометриоз — эстрогензависимое заболевание, поражающее в среднем от 5 до 15% пациенток репродуктивного возраста, причём от 30 до 50% больных сталкиваются с проблемой бесплодия[13]. Важно понимать, что инфертильность у этой группы больных может быть обусловлена как патологическими изменениями репродуктивной системы, так и ятрогенными причинами.

Одна из них — повреждение фолликулярного аппарата при удалении эндометрием. Подобные кистозные образования яичников встречаются нередко. Так, группа экспертов из Кливленда (США) опубликовала в 2019 году обзор научной литературы[14], по результатам которого распространённость эндометрием в популяции может достигать около 10%, а у пациенток с бесплодием — от 25 до 40%.

Именно эндометриомы нередко обусловливают приоритетность хирургического метода лечения. Это пролиферативное заболевание повышает риск эпителиального рака яичников, поэтому онконастороженность — абсолютно необходимая составляющая клинических решений[15]. Симптоматические кисты или выраженный рост объёмных образований обычно требуют хирургического вмешательства, в том числе для гистологической верификации их характера. Возможна также клиниче-



ская ситуация, когда киста препятствует забору яйцеклеток при выполнении программы ЭКО.

При наличии небольших (менее 3–4 см) объёмных образований эндометриоидной природы обычно отдают предпочтение медикаментозной терапии. Отметим, что в течение 2–5 лет после хирургического вмешательства примерно у 30% пациенток можно наблюдать повторное возникновение эндометриом[16]. В этом случае метод подавления овуляции с помощью гормональных контрацептивов служит эффективной послеоперационной стратегией, не допускающей рецидива кист. Вероятность повторной цистэктомии снижается в 4 раза в случае назначения женщинам КОК сразу после операции на срок от 6 до 18 мес[14].

Выбор оружия

Трудности с выбором метода лечения обусловлены множеством факторов, однако цели терапии можно сформулировать достаточно чётко[17]:

- удаление очагов эндометриоза;
- уменьшение интенсивности боли;
- лечение бесплодия;
- предотвращение прогрессирования;
- профилактика рецидивов заболевания, уменьшающая необходимость выполнения радикального оперативного вмешательства и обеспечивающая сохранность репродуктивной функции.

Долгое время в практике специалистов нашей страны и за рубежом в качестве единственного метода лечения генитального эндометриоза была рекомендована операция. Однако, несмотря на все преимущества, у этого метода есть и ряд недостатков. Так, в течение 5 лет после операции практически у 10% пациенток выявляют новые очаги заболевания[18], а повторное вмешательство сопряжено с возникновением послеоперационных спаек, снижением овариального резерва (при удалении эндометриомы) и, как следствие, ограничивает вероятность зачатия[19,20].

Именно поэтому на первый план терапевтической стратегии необходимо вывести медикаментозное воздействие[21]. К настоящему времени накоплен большой пласт информации, позволяющей сформулировать чёткие аргументы за и против использования лекарственных средств (табл. 2).

Большинство современных специалистов считают использование комбинированных оральных контрацептивов (КОК) при эндометриозе достаточно эффективным, сопряжённым с минимальным числом побочных эффектов и высокой комплаентностью[22–27]. КОК с этинилэстрадиолом и диеногестом (например, «Силует») способны поддерживать достаточно низкий уровень эстрадиола, а их длительный приём успешно подавляет рост эндометриом яичника[28,29].

Тем не менее клиницисту следует помнить, что до сих пор ни одно существующее на фармакологическом рынке России средство из группы КОК не имеет в качестве показаний лечение эндометриоза[30]. Очевидно, что этот способ неприемлем для пациенток, нацеленных на реализацию репродуктивной функции. И всё же использование этих препаратов в роли контрацептива позволяет решить сразу две задачи: не допустить возникновения нежеланной беременности и обеспечить терапевтический эффект при эндометриозе.

[Согласно одной из теорий развития эндометриоза, борьба с прерыванием беременности, как самопроизвольным, так и индуцированным, позволяет снизить риск заболевания.]

Таблица 2. Группы препаратов для терапии эндометриоза

Препараты	Рекомендации	Ограничения к применению
Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)	Использовать кратковременно для лечения боли, связанной с эндометриозом[31,32]	Не показано длительное применение ввиду риска побочных эффектов со стороны ЖКТ
Агонисты ГнРГ (аГнРГ)*	Блокада рецепторов к ГнРГ в гипофизе подавляет овуляцию, уменьшая активность и распространение эндометриоидных гетеротопий[33–35]	Вызывают состояние медикаментозной менопаузы и характерные клинические симптомы: приливы, обильное потоотделение, нарушение сна, урогенитальные симптомы, потерю минеральной плотности костной ткани, снижение либидо, головную боль, депрессию и т.д.[36]
Ингибиторы ароматазы	Облегчают болевой синдром, улучшают качество жизни женщин[37,38]	Рекомендованы к применению у пациенток в постменопаузе[17]
Гестагены (в настоящее время для лечения эндометриоза применяют пероральные — медроксипрогестерона ацетат [МПА], дидрогестерон, диеногест, а также парентеральные формы — МПА, вводимые внутримышечно, и внутриматочную систему с левоноргестрелом [ЛНГ-ВМС])	Эффективны при дисменорее (норэтистерон и ЛНГ-ВМС) и диспареунии[39], обеспечивают регрессию рецидивирующих эндометриом[40]	Могут провоцировать головную боль, увеличение массы тела, андрогенные эффекты и снижение минеральной плотности костной ткани
Комбинированные гормональные контрацептивы (КГК)	КГК эффективны для купирования дисменореи[41]. Приём КГК после хирургического вмешательства обеспечивает продолжительную ремиссию симптомов, связанных с эндометриозом[42,43]	Ни один из КГК не имеет в РФ одобренных показаний для лечения эндометриоза

* Применение аГнРГ с препаратами прикрытия (add-back therapy — эстрогены, прогестины или их комбинации) позволяет уменьшить выраженность нежелательных явлений монотерапии аГнРГ.

Борьба с прерыванием беременности, как самопроизвольным, так и индуцированным, позволяет, согласно одной из недавних теорий развития эндометриоза, сократить риск этого хронического пролиферативного заболевания. Снижение частоты наступления нежеланной беременности за счёт применения КОК и эффективная прегравидарная подготовка при невынашивании беременности в анамнезе позволяют заметно снизить частоту ятрогенных травм матки, включая обусловленные кюретажем[44].

Согласно предложенной немецким профессором Герхардом Лейендекером (Gerhard Leyendecker) с коллегами единой концепции патогенеза эндометриоза, сократительная активность матки наряду с возможными фазами гиперперистальтики может индуцировать микротравмы. Последние в свою очередь способствуют локальной выработке эстрогенов и запускают механизм, называемый «повреждение и восстановление тканей» (англ. tissue injury and repair, TIAR)[45,46].

Немецкие эксперты предполагают, что даже при нормальной сократительной активности микротравм избежать нельзя. Тем не менее для большинства случаев эндометриоза можно предположить наличие конкретной причины, которая быстро приводит к гиперперистальтике матки и развитию у пациентки эндометриоза по единому патогенетическому механизму TIAR. Известно, что физиологический процесс повреждения тканей и воспаления с последующим заживлением включает локальную продукцию эстрогенов, но почему он создаёт угрозу эндометриоза именно в зоне соединения эндо- и миометрия?

Даже минимальные изменения механического напряжения, аналогичные таковым при сокращениях матки, ведут к индуцированной медиатором воспаления интерлейкином-1β активации фермента циклооксигеназы-2 и выработке простагландина Е2 (ПГЕ2)[47], то есть к обычным для повреждения тканей биохимическим процессам. ПГЕ2 в свою очередь способствует синтезу стероидогенного острого регуляторного белка (steroidogenic acute regulatory protein, STAR — управляет транспортом холестерина в митохондрии в процессе синтеза стероидных гормонов) и ферментов ароматазы и сульфатазы. Вышеперечисленные соединения способствуют синтезу эстрадиола, который оказывает свои пролиферативные и заживляющие эффекты, по-видимому, в первую очередь опосредованные эстрогеновыми рецепторами β.

Успешное восстановление тканей сопряжено с прекращением локальной продукции эстрогенов и активацией эстрогензависимых генов. Однако повторные растягивания и ультраструктурные повреждения миоцитов и фибробластов зоны соединения могут привести к отклонениям от нормальных циклических колебаний эстрадиола в субваскулярном слое миометрия, так называемом архимиометрии. Эти местные аномалии уровней женских половых гормонов самостоятельно сти-

[Повторные растягивания и ультраструктурные повреждения миоцитов и фибробластов зоны соединения могут привести к резким колебаниям уровня эстрадиола в архимиометрии. Эти локальные аномалии ведут к супрафизиологическому напряжению клеток.]

Успех. Пока в лаборатории

К настоящему времени уже хорошо известно, что ангиогенез выступает одним из главных механизмов развития эндометриоза. Это открытие позволило учёным сделать шаг в направлении исследований о пользе антиангиогенных препаратов. Пока все эксперименты выполнены *in vitro* или на моделях животных, но результаты обнадёживают.

Систематический обзор и метаанализ 2016 года был нацелен на изучение сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР) как наиболее значимого агента ангиогенеза[48]. Анализ 13 современных работ показал, что применение ингибиторов СЭФР в эксперименте на животных моделях обеспечило уменьшение размеров (95% ДИ 1,31—0,62) и объёма (95% ДИ 2,75—0,65) эндометриоидных очагов в сравнении с группой контроля, не получавшей лечения. Кроме того, терапия в целом снизила вероятность заболеваемости (ОР 0,26; 95% ДИ 0,07—0,93), а вот на функцию яичников негативного влияния не оказала. Полученные данные позволили учёным сделать вывод о перспективности дальнейшего поиска антиангиогенных препаратов для лечения эндометриоза.

Ещё одним направлением поиска может стать иммунотерапия. Группа учёных Йельского университета в 2019 году опубликовала обзор 249 публикаций, датированных 1946—2019 годами[49]. Были изучены эффекты противоревматических препаратов, цитокинов, олигонуклеотидов и др. В экспериментах на животных иммуностимулирующие препараты продемонстрировали достаточно убедительную эффективность, однако исследователи отмечают, что до сих пор не было испытаний должного дизайна на пациентках, что и не позволяет применять эти средства в реальной клинической практике.

мулируют сократительную активность матки и ведут к супрафизиологическому напряжению клеток.

Со временем активная выработка эстрогенов выводит перистальтическую активность матки из-под управления яичников. Всё больше и больше повреждённых участков базального слоя эндометрия функционируют как «новоиспечённая» вырабатывающая эстрадиол паракринная система, которая — вероятно, через продукцию окситоцина и экспрессию рецептора к последнему — обеспечивает постоянную гиперперистальтику и поддержку патологического процесса по механизму порочного круга[50–52]. Итог — циклическая аутотравматизация матки, которая ведёт к попаданию ткани эндометрия в полость таза (наружный эндометриоз) или же к инфильтрации аналогичных клеток в миометрий (аденомиоз).

Гестагены против эктопий

Лекарственными средствами первой линии терапии эндометриоза по праву считают гестагены[17]. Эти препараты обеспечивают регресс очагов, уменьшают степень пролиферации эутопического и эктопического эндометрия, угнетают экспрессию

рецепторов эстрадиола. Кроме того, гестагены активируют фермент 17β-гидроксистероиддегидрогеназу, обеспечивающий превращение активного эстрадиола в малоактивный эстрон, что делает применение этой группы лекарственных средств патогенетически обоснованным при эндометриозе. Кроме того, прогестагены способны подавлять синтез простагландина Е2, что обеспечивает активацию апоптоза, угнетение клеточной пролиферации и неоваскуляризации.

Для терапии эндометриоза в современной клинической практике применяют диеногест, дидрогестерон, норэтистерон, левоноргестрел и МПА. Большая доказательная база в отношении эффективности собрана для диеногеста. В частности, результаты метаанализа, опубликованные в 2017 году, показали, что терапия этим гестагеном обеспечила устранение эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома у 87,91% пациенток в сравнении с 80,07% получавших даназол и 84,93% принимавших различные формы МПА[53]. Ретроспективный анализ, выполненный немецким исследователем, продемонстрировал, что длительное применение диеногеста (свыше 60 мес) в дозе 2 мг в сутки (такая дозировка содержится в препарате «Зафрилла») обеспечивает купирование болевого синдрома и, что важно, предотвращает рецидивы боли после хирургического вмешательства[54].

В 2020 году группа итальянских учёных представила результаты ретроспективного анализа результативности 36-месячного курса применения диеногеста в терапии пациенток с диагнозом ректосигмоидного эндометриоза[55]. Эта тяжёлая форма заболевания обычно сопровождается болевым синдромом и широким спектром кишечных симптомов, таких как диарея, запор, вздутие живота, примесь слизи в стуле и ректальное кровотечение, что существенно ухудшает качество жизни пациенток. Исследование показало, что уже через 6 мес лечения было отмечено достоверное улучшение выраженности дисменореи ($\rho<0{,}001$), хронической тазовой боли ($\rho<0{,}001$), глубокой диспареунии ($\rho<0{,}001$) по сравнению с исходным уровнем.

Зафиксированные улучшения трёх вышеперечисленных параметров оставались стабильными без статистически значимых различий через 2 ($\rho=0{,}632$; $\rho=0{,}582$; $\rho=0{,}909$ соответственно) и 3 ($\rho=0{,}732$; $\rho=0{,}819$; $\rho=0{,}384$ соответственно) года терапии. Значительно уменьшилась выраженность кишечных симптомов, а качество жизни, по оценкам участниц исследования, возросло к окончанию первого года лечения[55]. Аналогичный результат, касающийся улучшения качества жизни и устранения болевого синдрома, был подтверждён группой международных учёных в проспективном когортном многоцентровом исследовании, проведённом в условиях реальной клинической практики с участием 895 азиатских пациенток[56].

Продолжительная терапия диеногестом также позволяет устранять диспареунию и сексуальную дисфункцию. Об этом свидетельствует результат исследования, в котором приняли участие 30 пациенток из Бразилии, страдающих глубоким инфильтративным эндометриозом[57]. Параметры сексуальной функции оценивали по

[Согласно теории TIAR, обусловленная локальной продукцией эстрадиола циклическая аутотравматизация матки ведёт к попаданию ткани эндометрия в полость таза (наружный эндометриоз) или же к инфильтрации аналогичных клеток в миометрий (аденомиоз).]

индексу женской половой функции (female sexual function index, FSFI) до и после лечения, а диспареунию количественно определяли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) во время наблюдения, проводимого каждые 3 мес. Так, практически у всех участниц до начала терапии была отмечена сексуальная дисфункция (FSFI=17,6±5,7), а у 88,3% наблюдали диспареунию (ВАШ до 5,3). К окончанию периода лечения (1 год) интенсивность диспареунии снизилась до 3,7 балла, параметр FSFI несколько улучшился, но, по заключению учёных, всё же не достиг нормального уровня.

Гормональная терапия с использованием диеногеста эффективно подавляет рост эндометриоидных кист и снижает потребность в хирургическом вмешательстве — к такому выводу пришли учёные из Италии, опубликовав результаты своей работы в 2020 году[58]. Всего 116 пациенток разделили на несколько групп: контрольную, не получавшую лечения, составили 46 больных, ещё 34 пациенткам назначена монотерапия диеногестом и 36 — КОК с диеногестом и этинилэстрадиолом.

Через 12 мес от начала терапии средний объём эндометриом в группе контроля уменьшился незначительно, в группе монотерапии уменьшение зафиксировано у 100% участниц и при комбинированном гормональном лечении у 87,9%. Полное исчезновение кист к моменту окончания исследования зафиксировано у 4,4% нелеченых пациенток, у 76,5% принимавших диеногест и у 38,9% получавших КОК с диеногестом и этинилэстрадиолом (например, «Силует»).

Несмотря на достаточную убедительность полученных результатов, клиницисту нужно внимательно следить за состоянием пациенток в динамике. По данным японских учёных, злокачественная трансформация эндометриомы при лечении диеногестом встречается крайне редко, при этом с повышением вероятности рака яичников были ассоциированы возраст женщины 41 год и старше (ρ=0,0064), отсутствие родов в анамнезе (ρ=0,0322) и рост объёмного образования во время лечения (ρ=0,0079)[59].

Эндометриоз и психоз

Эндометриоз связан с депрессией, тревожностью и биполярными расстройствами. К такому выводу пришли исследователи, проанализировав регистр более 854 тыс. женщин в Швеции[60]. В период 1987—2016 годов у 1,7% участниц был диагностирован эндометриоз, причём у 13% из них были выявлены нарушения психического статуса, в том числе тревожность, склонность к алкогольной и наркотической зависимости, а у 9% — депрессия. Кроме того, была прослежена и обратная взаимосвязь, доказывающая, что наличие депрессии, тревожности, зависимостей, синдрома дефицита внимания повышало риск возникновения эндометриоза.

Исследователи пока не спешат делать окончательные выводы, однако уже сегодня отмечают, что психосоциальная поддержка и мультидисциплинарный подход должны стать обязательными при ведении пациенток с эндометриозом.

Огромное количество публикаций (например, в PubMed только за текущий год — более 1,5 тыс.), многообразие вариантов терапии эндометриоза, постоянный поиск новых путей преодоления этой болезни — демонстрация высочайшей востребованности информации и одновременно, увы, бессилия специалистов перед этой медицинской проблемой, касающейся практически каждой 10-й женщины репродуктивного возраста. Предлагаемые методы лечения имеют свои плюсы, минусы и решают определённый спектр клинических задач. Индивидуален и отбор пациенток для использования определённой медицинской стратегии, в том числе обусловленной репродуктивными планами женщины. Диеногест (например, препарат «Зафрилла») занимает собственную нишу в терапии эндометриоз-ассоциированных тазовых болей и диспареунии. Его применяют для сокращения объёма эндометрием и профилактики послеоперационных рецидивов этих кист. Это препарат выбора для пациенток, которые не планируют беременность в ближайшее время и ищут пути восстановления качества жизни путём уменьшения болевого синдрома и, следовательно, эмоционально-психологической напряжённости.

Правильная точка приложения усилий, взаимодействие на всех этапах лечения, результативность вмешательства и обеспечение должного качества жизни — вот основные составляющие эффективного менеджмента эндометриоза. SP

Литература и источники

1. Szamatowicz M. Endometriosis — still an enigmatic disease. What are the causes, how to diagnose it and how to treat successfully? // Gynecol. Endocrinol. — 2008. — Vol. 24. — №10. — P. 535–536. [PMID: 19012093]
2. Szamatowicz M., Hermanowicz-Szamatowicz K. Endometriosis — a decade later — still an enigmatic disease. What is the new in the diagnosis and treatment? // Gynecol. Endocrinol. — 2020. — Vol. 36. — №2. — P. 104–108. [PMID: 31607185]
3. Acosta A.A., Buttram V.C. Jr., Besch P.K. et al. A proposed classification of pelvic endometriosis // Obstet. Gynecol. — 1973. — Vol. 42. — №1. — P. 19–25. [PMID: 4720202]
4. Classification of endometriosis / The American fertility society // Fertil. Steril. — 1979. — Vol. 32. — №6. — P. 633–634. [PMID: 510564]
5. Revised American society for reproductive medicine classification of endometriosis 1996 / American society for reproductive medicine // Fertil. Steril. — 1997. — Vol. 67. — P. 822–829. [PMID: 9130884]
6. Koninckx P.R., Ussia A., Adamyan L. et al. An endometriosis classification, designed to be validated // Gynecol. Surg. — 2011. — Vol. 8. — №1. — P. 1–6.
7. Tuttlies F., Keckstein J., Ulrich U. et al. ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis // Zentralbl. Gynakol. — 2005. — Vol. 127. — №5. — P. 275–281. [PMID: 16195969]
8. ICD-11 for mortality and morbidity statistics (Version 04/2019). — URL: https://icd.who.int/browse11/l-m/en.
9. Adamson G.D., Pasta D.J. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system // Fertil. Steril. — 2010. — Vol. 94. — №5. — P. 1609–1615. [PMID: 19931076]
10. Tomassetti C., Geysenbergh B., Meuleman C. et al. External validation of the endometriosis fertility index (EFI) staging system for predicting non-ART pregnancy after endometriosis surgery // Hum. Reprod. — 2013. — Vol. 28. — №5. — P. 1280–1288. [PMID: 23462390]
11. Boujenah J., Bonneau C., Hugues J.N. et al. External validation of the endometriosis fertility index in French population // Fertil. Steril. — 2015. — Vol. 104. — №1. — P. 119–123. [PMID: 25935492]
12. Johnson N.P., Hummelshoj L., Adamson G.D. et al. World endometriosis society consensus on the classification of endometriosis // Hum. Reprod. — 2017. — Vol. 32. — №2. — P. 315–324. [PMID: 27920089]
13. Evans M.B., Decherney A.H. Fertility and endometriosis // Clin. Obstet. Gynecol. — 2017. — Vol. 60. — P. 497–502. [PMID: 28742581]
14. Rehmer J.M., Flyckt R.L., Goodman L.R. et al. Management of endometriomas // Obstet. Gynecol. Surv. — 2019. — Vol. 74. — №4. — P. 232–240. [PMID: 31344251]
15. Brilhante A.V., Augusto K.L., Portela M.C. et al. Endometriosis and ovarian cancer: An integrative review (endometriosis and ovarian cancer) // Asian Pac. J. Cancer Prev. — 2017. — Vol. 18. — №1. — P. 11–16. [PMID: 28240000]
16. Vercellini P., de Matteis S., Somigliana E. et al. Long-term adjuvant therapy for the prevention of postoperative endometrioma recurrence: A systematic review and meta-analysis // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2013. — Vol. 92. — P. 8–16. [PMID: 22646295]
17. Эндометриоз: Клинические рекомендации. — URL: https://www.ulsu.ru/media/uploads/nina-baratyuk%40mail.ru/2018/03/24/Эндометриоз%2C%202016.pdf.
18. Vercellini P. et al. The effect of second-line surgery on reproductive performance of women with recurrent endometriosis: A systematic review // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2009. — Vol. 88. — №10. — P. 1074–1082. [PMID: 19707899]
19. Muzii L., Achilli C., Lecce F. et al. Second surgery for recurrent endometriomas is more harmful to healthy ovarian tissue and ovarian reserve than first surgery // Fertil. Steril. — 2015. — Vol. 103. — P. 738–743. [PMID: 25577464]
20. Ferrero S., Scala C., Racca A. et al. Second surgery for recurrent unilateral endometriomas and impact on ovarian reserve: A case-control study // Fertil. Steril. — 2015. — Vol. 103. — P. 1236–1243. [PMID: 25681854]
21. Schwartz K., Llarena N.C., Rehmer J.M. et al. The role of pharmacotherapy in the treatment of endometriosis across the lifespan // Expert. Opin. Pharmacother. — 2020. — Vol. 21. — №8. — P. 893–903. [PMID: 32164462]
22. Caserta D., Ralli E., Matteucci E. et al. Combined oral contraceptives: health benefits beyond contraception // Panminerva Med. — 2014. — Vol. 56. — P. 233–244. [PMID: 25056245]
23. Cibula D., Gompel A., Mueck A.O. et al. Hormonal contraception and risk of cancer // Hum. Reprod. Update. — 2010. — Vol. 16. — P. 631–650. [PMID: 20543200]
24. Hannaford P.C., Iversen L., Macfarlane T.V. et al. Mortality among contraceptive pill users: Cohort evidence from Royal College of general practitioners' oral contraception study // Br. Med. J. — 2010. — Vol. 340. — P. c927. [PMID: 20223876]
25. Vercellini P., Crosignani P., Somigliana E. et al. «Waiting for Godot»: A commonsense approach to the medical treatment of endometriosis // Hum. Reprod. — 2011. — Vol. 26. — P. 3–13. [PMID: 21071490]
26. Jeng C.J., 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. — Vol. 15. — P. 767–773. [PMID: 24588662]
27. Berretta M., Di Francia R., Tirelli U. Editorial: The new oncologic challenges in the 3RD millennium // World cancer research journal (WCRJ). — 2014. — Vol. 1. — P. e133.
28. Harada T., Momoeda M., Taketani Y. et al. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: A placebo-controlled, double-blind, randomized trial // Fertil. Steril. — 2008. — Vol. 90. — P. 1583–1588. [PMID: 18164001]
29. Vercellini P., Somigliana E., Vigano P. et al. Postoperative endometriosis recurrence: A plea for prevention based on pathogenetic, epidemiological and clinical evidence // Reprod. Biomed. Online. — 2010. — Vol. 21. — P. 259–265. [PMID: 20541975]
30. Бесплодие и эндометриоз. Версии и контраверсии / Под ред. В.Е. Радзинского, М.Р. Оразова. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2019. — 208 с.
31. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal antiinflammatory drugs: Network meta-analysis // BMJ. — 2011. — Vol. 342. — P. 7086–7089. [PMID: 21224324]
32. Allen C., Hopewell S., Prentice A. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis // Cochrane Database Syst. Rev. — 2005. — Vol. 4. — Art. №CD004753. [PMID: 28114727]
33. Brown J., Pan A., Hart R.J. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometrio-

sis // Cochrane Database Syst. Rev. — 2010. — Vol. 12. — Art. №CD008475. [PMID: 21154398]
34. Yuan L., Wu Q., Liu X. Shortterm outcome of leuprorelin acetate in preventing recurrence of ovarian endometrioma after conservative surgery // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. — 2013. — Vol. 48. — №7. — P. 508–510. [PMID: 24284221]
35. Wang M., Yu L., Zhou L. et al. Laparoscopic conservative surgery plus gonadotropin-releasing hormone agonist in the treatment of endometriosis: A meta-analysis // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. — 2013. — Vol. 93. — №39. — P. 3128–3130. [PMID: 24417993]
36. Santulli P., Tran C., Gayet V. et al. Oligo-anovulation is not a rarer feature in women with documented endometriosis // Fertil. Steril. — 2018. — Vol. 110. — №5. — P. 941–948. [PMID: 30316441]
37. Ferrero S., Gillott D.J., Venturini P.L. et al. Use of aromatase inhibitors to treat endometriosis-related pain symptoms: A systematic review // Reprod. Biol. Endocrinol. — 2011. — Vol. 9. — P. 89. [PMID: 21693038]
38. Abushahin F., Goldman K.N., Barbieri E. et al. Aromatase inhibition for refractory endometriosis-related chronic pelvic pain // Fertil. Steril. — 2011. — Vol. 96. — №4. — P. 939–942. [PMID: 21868006]
39. Vercellini P., Somigliana E., Consonni D. et al. Surgical versus medical treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia: I. Effect on pain during intercourse and patient satisfaction // Hum. Reprod. — 2012. — Vol. 27. — P. 3450–3459. [PMID: 22926841]
40. Muneyyirci-Delale O., Anopa J., Charles C. et al. Medical management of recurrent endometrioma with long-term norethindrone acetate // Int. J. Womens Health. — 2012. — Vol. 4. — P. 149–154. [PMID: 22505834]
41. Busacca M., Candiani M., Chiàntera V. et al. Guidelines for diagnosis and treatment of endometriosis // Italian J. Gynaecol. Obstet. — 2018. — Vol. 30. — №2. — P. 7–21.
42. Koga K., Takamura M., Fujii T. et al. Prevention of the recurrence of symptom and lesions after conservative surgery for endometriosis // Fertil. Steril. — 2015. — Vol. 104. — №4. — P. 793–801. [PMID: 26354093]
43. Somigliana E., Vercellini P., Vigano P. et al. Post-operative medical therapy after surgical treatment of endometriosis: from adjuvant therapy to tertiary prevention // J. Minim. Invasive Gynecol. — 2014. — Vol. 21. — №3. — P. 328–334. [PMID: 24157566]
44. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации / Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. — 3-е изд., испр. и доп. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020. — 798 с.
45. Leyendecker G., Wildt L., Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair // Arch. Gynecol. Obstet. — 2009. — Vol. 280. — №4. — P. 529–538. [PMID: 19644696]
46. Leyendecker G., Wildt L. A new concept of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair (TIAR) // Horm. Mol. Biol. Clin. Investig. — 2011. — Vol. 5. — №2. — P. 125–142. [PMID: 25961248]
47. Yang G., Im H.J., Wang J.H. Repetitive mechanical stretching modulates IL-1beta induced COX-2, MMP-1 expression, and PGE2 production in human patellar tendon fibroblasts // Gene. — 2005. — Vol. 363. — P. 166–172. [PMID: 16226404]
48. Liu S., Xin X., Hua T. et al. Efficacy of anti-VEGF/VEGFR agents on animal models of endometriosis: A systematic review and meta-analysis // PLoS One. — 2016. — Vol. 11. — №11. — P. e0166658. [PMID: 27855197]
49. Kotlyar A., Taylor H.S., D'Hooghe T.M. Use of immunomodulators to treat endometriosis // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. — 2019. — Vol. 60. — P. 56–65. [PMID: 31515196]
50. Shaked S., Jaffa A.J., Grisaru D. et al. Uterine peristalsis-induced stresses within the uterine wall may sprout adenomyosis // Biomech. Model. Mechanobiol. — 2015. — Vol. 14. — №3. — P. 437–444. [PMID: 25217062]
51. Vannuccini S., Tosti C., Carmona F. et al. Pathogenesis of adenomyosis: An update on molecular mechanisms // Reprod. Biomed. Online. — 2017. — Vol. 35. — №5. — P. 592–601. [PMID: 28693952]
52. Konings G., Brentjens L., Delvoux B. et al. Intracrine regulation of estrogen and other sex steroid levels in endometrium and non-gynecological tissues; pathology, physiology, and drug discovery // Front. Pharmacol. — 2018. — Vol. 9. — P. 940. [PMID: 30283331]
53. Uranga-Romano J.G., Hernández-Valencia M., Zárate A. et al. Dienogest usefulness in pelvic pain due to endometriosis: A meta-analysis of its effectiveness // Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc. — 2017. — Vol. 55. — №4. — P. 452–455. [PMID: 28591499]
54. Römer T. Long-term treatment of endometriosis with dienogest: Retrospective analysis of efficacy and safety in clinical practice // Arch. Gynecol. Obstet. — 2018. — Vol. 298. — №4. — P. 747–753. [PMID: 30076546]
55. Barra F., Scala C., Leone Roberti Maggiore U. et al. Long-term administration of dienogest for the treatment of pain and intestinal symptoms in patients with rectosigmoid endometriosis // J. Clin. Med. — 2020. — Vol. 9. — №1. — P. 154. [PMID: 31935969]
56. Techatraisak K., Hestiantoro A., Ruey S. et al. Effectiveness of dienogest in improving quality of life in Asian women with endometriosis (ENVISIOeN): Interim results from a prospective cohort study under real-life clinical practice // BMC Womens Health. — 2019. — Vol. 19. — №1. — P. 68. [PMID: 31096979]
57. Leonardo-Pinto J.P., Benetti-Pinto C.L., Angerame Yela D. When solving dyspareunia is not enough to restore sexual function in women with deep infiltrating endometriosis treated with dienogest // J. Sex. Marital. Ther. — 2019. — Vol. 45. — №1. — P. 44–49. [PMID: 29757096]
58. Xholli A., Filip G., Previtera F. et al. Modification of endometrioma size during hormone therapy containing dienogest // Gynecol. Endocrinol. — 2020. — Vol. 36. — №6. — P. 545–549. [PMID: 31842632]
59. Honda M., Isono W., Tsuchiya A. et al. Significant risk factors for malignant transformation of ovarian endometrioma during dienogest treatment: A case report and retrospective study // J. Med. Case Rep. — 2019. — Vol. 13. — №1. — P. 314. [PMID: 31639046]
60. Gao M., Koupil I., Sjöqvist H. et al. Psychiatric comorbidity among women with endometriosis: Nationwide cohort study in Sweden // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2020. [Online ahead of print] [PMID: 32112731]

Научно-практическое издание

Касян Виктория Николаевна, **Быкова** Ольга Александровна, **Дьяконов** Сергей Александрович

КЛИНИЧЕСКИЙ РЕБУС

Гестагены в терапии эндометриоза

Информационный бюллетень
Под редакцией **В.Е. Радзинского**

Медицинский директор: Светлана Александровна Маклецова
Креативный директор: Виталий Кристал
Редакционный директор: Александр Васильевич Иванов
Заместители редакционного директора: Ольга Анатольевна Раевская, Хильда Юрьевна Симоновская
Аппарат ответственного секретаря редакции: Мария Кириченко, Надежда Васильева
Ответственные редакторы: Ольга Быкова, Мила Мартынова, Сергей Дьяконов
Препресс-директор: Анастасия Пушкарь
Выпускающий редактор: Елена Давыдова
Вёрстка: Дмитрий Амплеев, Галина Калинина
Корректоры: Елена Соседова, Эльнара Фридовская
Художник: Юлия Крестьянинова

Подписано в печать 13.08.2020. Бумага мелованная. Печать офсетная.
Формат 60×90/16. Усл. печ. л. 1. Тираж 15 400 экз.

Ответственность за содержание рекламы и публикаций «На правах рекламы» несут рекламодатели.

ООО «Медиабюро Статус презенс».
105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1.
Бизнес-центр «Платформа», подъезд 9, этаж 3. Тел.: +7 (499) 346 3902.
E-mail: info@praesens.ru. Сайт: praesens.ru.
Группа ВКонтакте: vk.com/praesens.
Группа в Фейсбуке: facebook.com/stpraesens.
Профиль в Инстаграме: instagram.com/statuspraesens.

Отпечатано в типографии ООО ПО «Периодика».
105005, Москва, Бауманская ул., д. 43/1, стр. 1, этаж 2, пом. III, комн. 6.

9 785907 218246

ЭНДОМЕТРИОЗ-
АССОЦИИРОВАННАЯ
ТАЗОВАЯ БОЛЬ
ДИСМЕНОРЕЯ
ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ
ВЕРНИ
ЖИЗНИ
КРАСКИ
При длительной
терапии
эндометриоза:*
уменьшение
тазовой боли
и эндометриоидных
очагов**
* Инструкция по медицинскому применению препарата Зафрилла. Раздел: Способ применения и дозы «Длительность приёма препарата — 6 мес. Решение о дальнейшей терапии диеногестом принимается врачом в зависимости от клинической картины»
** Инструкция по медицинскому применению препарата Зафрилла. Раздел: Фармакологические свойства
Реклама

ЛП-005969

Гедеон Рихтер
Здоровье — наша миссия

Зафрилла®
2 мг диеногест