

З.М. Дубоссарская, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Днепропетровской медицинской академии

# Этиопатогенез и методы гормональной терапии эндометриоза

**Эндометриоз (ЭМ) – доброкачественное гормонозависимое заболевание, в основе которого лежит разрастание эндометриоидных гетеротопий в виде желез и стромы эндометрия на фоне нарушения функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, иммунного дисбаланса при наличии генетической предрасположенности. Эктопические очаги ЭМ могут возникать в миометрии, яичниках, фаллопиевых трубах, маточно-крестцовых связках и дугласовом пространстве. Реже отмечается экстрагенитальная локализация эндометриоидных разрастаний. Основную часть всех локализаций ЭМ составляет генитальный ЭМ (90-94%), реже встречаются его экстрагенитальные формы (6-10%).**



З.М. Дубоссарская

В структуре гинекологической заболеваемости ЭМ занимает третье место после воспалительных заболеваний и лейомиомы матки. По данным разных авторов, ЭМ встречается в популяции у 5-50% всех женщин репродуктивного возраста и у 20-30% – с первичным и вторичным бесплодием. Нередко ЭМ сочетается с другими гормонально обусловленными заболеваниями, в частности с лейомиомой матки и гиперпластическими процессами эндометрия.

В последние десятилетия множество клинических и молекулярно-биологических исследований отечественных и зарубежных ученых посвящено изучению различных звеньев патогенеза этого заболевания. Их результаты позволили Р. Koninckx и соавт. предложить термин «эндометриоидная болезнь» для определения тяжелых инфильтративных форм, при которых «невинные» очаги ЭМ не подвергаются ремоделированию, а, наоборот, внедряются в более глубокие слои брюшины, формируя инфильтраты, кисты, спайки и др. Таким образом, патологический процесс затрагивает организм женщины в целом, не ограничиваясь только репродуктивными органами.

Наиболее жаркие дискуссии среди исследователей, изучающих эту проблему, касаются выбора рациональных методов лечения ЭМ, который можно отнести к категории персистирующей патологии.

Онкологический аспект ЭМ остается одним из наиболее дискуссионных. Предмет обсуждения составляют достаточно противоречивые сведения о частоте его злокачественной трансформации. Многие исследователи указывают на высокую частоту (11-12%) малигнизации ЭМ, которая коррелирует с возрастом пациентки. С другой точки зрения, озлокачествление ЭМ наблюдается редко и риск малигнизации эндометриоидных гетеротопий не выше, чем эктопического эндометрия у данной пациентки. Новообразования, исходящие из эндометриоидных очагов, можно разделить на две основные группы: яичниковые и внеяичниковые. Наиболее часто встречаются опухоли, которые ограничены пределами яичника. Следующие по частоте локализации – ректовагинальная перегородка, матка, маточные трубы, прямая кишка и мочевого пузыря.

В связи с этим возникает закономерный вопрос: какова должна быть онкологическая настороженность при ЭМ? Некоторые онкологи придерживаются мнения о том, что больных ЭМ необходимо относить к группе высокого риска по возникновению рака яичника, эндометрия и молочной железы. Сторонники концепции потенциально низкой степени злокачественности ЭМ полагают, что не следует преувеличивать вероятность малигнизации ЭМ. Наиболее частыми злокачественными новообразованиями эндометриоидного происхождения являются эндометриоидная карцинома, которая встречается в 70% случаев ЭМ яичника и в 66% наблюдений внеяичниковой локализации. Таким образом, у пациенток с распространенными формами заболевания следует учитывать реальный риск малигнизации ЭМ.

По данным эпидемиологических исследований, у 90-99% больных эндометриоидные поражения выявляются в возрасте от 20 до 50 лет, причем наиболее часто в репродуктивном периоде, независимо от этнической принадлежности и социально-экономических условий. Установление истинной частоты случаев ЭМ не представляется возможным. Так, многочисленные контролируемые исследования не обладают большой достоверностью, поскольку отсутствие настоящего заболевания у женщин из контрольной группы лишь предполагается, но не доказывается, что не исключает возможности наличия у них бессимптомных форм ЭМ.

Кроме того, это обусловлено неоднозначным подходом исследователей к верификации диагноза. Вместе с тем очевидна наметившаяся тенденция к возрастанию частоты ЭМ, что, по-видимому, связано с внедрением в клиническую практику современных высокоинформативных методов, способствующих диагностике, и со снижением иммунной реактивности у женщин в ответ на изменение экологической обстановки. Определение ЭМ как процесса, при котором за пределами слизистой оболочки матки происходит разрастание ткани, подобной эндометрию, с сохранением основных компонентов эпителиального и стромального роста, остается неизменным на протяжении последнего столетия.

## Этиопатогенез

В последние годы наряду с общепринятыми теориями развития ЭМ (имплантационная, метапластическая, эмбриональная) широко изучаются эндокринные, иммунные и генетические нарушения, способствующие имплантации эндометриальных клеток, роль локальных факторов, участвующих в возникновении и росте имплантатов и развитии местных воспалительных реакций, а также ауто- и паракринные механизмы регуляции эндометриоидных гетеротопий.

Поскольку в эндометриоидных имплантатах может осуществляться метаболизм стероидных гормонов, примерно в 60% из них циклические изменения не совпадают с таковыми в эндометрии соответственно фазам менструального цикла. В стромальных клетках экстраовариальных эндометриоидных имплантатов и эндометриом обнаружен высокий уровень активности ароматазной мРНК. Под воздействием фермента ароматазы андростендион внутри имплантата трансформируется в эстрадиол. В свою очередь постоянная локальная продукция эстрогенов способствует повышению образования простагландинов E<sub>2</sub> (ПГ E<sub>2</sub>) вследствие их стимулирующего влияния на фермент циклооксигеназу 2 типа, широко представленный в клетках стромы эндометрия. Этот патологический «замкнутый круг» объясняет взаимосвязь пролиферативных и воспалительных процессов, характерных для ЭМ. Собственная секреторная активность может поддерживать существование имплантата даже после радикальной операции (гистерэктомии

с удалением придатков матки) и в постменопаузе: эндометриоидные гетеротопии будут рецидивировать, персистировать и возникать de novo до тех пор, пока из андрогенов различного происхождения экстрагонадно образуются эстрогены.

Кроме того, макрофаги продуцируют пролиферотропные и ангиогенные факторы роста – сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР) и другие, концентрация которых в перитонеальной жидкости коррелирует со степенью распространения и тяжестью клинических проявлений ЭМ.

Многие исследования свидетельствуют об очевидной связи развития эндометриоидных очагов, их имплантации и инвазии с функционированием системы инсулиноподобных факторов роста (ИПФР). В очагах ЭМ любой локализации отмечена высокая экспрессия ИПФР-1. Известно, что клеточная пролиферация также контролируется проонкогенами. В гетеротопиях ЭМ отмечена высокая экспрессия онкобелка c-myc, передающего ростовые сигналы на ДНК. Экспрессия c-myc резко возрастает в злокачественной опухоли. Данный факт можно использовать в дифференциальной диагностике этих заболеваний.

Особый интерес представляют сообщения об изменении апоптоза при ЭМ. В свете данных о повышенной пролиферативной активности клеток как эктопического, так и гетеротопического эндометрия это указывает еще на один механизм нарастания соотношения пролиферация/апоптоз и, следовательно, увеличения клеточности эндометриоидных очагов. Так, экспрессия онкобелка в эктопическом эндометрии bcl-2 оказывается резко сниженной, в то время как активность bax – повышенной.

Изучая роль матриксных металлопротеаз (ММП) и ингибитора тканевых металлопротеаз (ТИМП) при ЭМ, некоторые авторы пришли к выводу о высокой инвазивной способности клеток эктопического эндометрия. ММП способствуют инвазии опухоли и метастазированию, а также стимулируют неоангиогенез. Высокое содержание СЭФР-13 в очагах ЭМ подтверждает данный факт.

Безусловно, иммунные нарушения играют важную роль в развитии ЭМ. Заболевание развивается при наличии дефекта иммунологической защиты брюшины малого таза от воздействия жизнеспособных эндометриальных клеток. Показано, что формирование очагов наружного ЭМ связано с активацией в перитонеальной жидкости неблагоприятных иммунологических реакций, обусловленных цитотоксическими лейкоцитами, естественными киллерами и макрофагами. Усиление синтеза макрофагами провоспалительных цитокинов может приводить к формированию воспалительного процесса в области брюшины малого таза, развитию спаечного и болевого синдромов. Активация макрофагов и других иммунокомпетентных клеток способствует росту эндометриоидных клеток за счет усиления процессов ангиогенеза и выделения эпидермального

и макрофагального факторов роста, а также молекул адгезии (интегринов). Разработано множество теорий, объясняющих причины «срыва» так называемой иммунологической толерантности, однако в рамках формирования данного заболевания наиболее значимыми, по-видимому, являются теории секвестрированных (забарьерных) антигенов, молекулярной мимикрии и генетической предрасположенности.

Использование современных молекулярно-биологических технологий позволило доказать значимость процессов избыточного ангиогенеза, способствующего имплантации аутогенного эндометрия, как одного из ключевых звеньев формирования различных форм ЭМ. Выявленный дисбаланс между уровнями активности проангиогенных и антиангиогенных факторов роста способствует усилению пролиферативной активности сосудов и росту эктопического эндометрия. Так, усиление процессов неоангиогенеза наряду с накоплением в эндометриоидных очагах гепаринсвязывающих факторов роста, участвующих в генезе маточных кровотоков, а также развитие отека и гипоксии миометрия как бы замыкает порочный круг при активном аденомиозе.

В последние годы подчеркивается роль генетических факторов, а именно эндометриальных стволовых прогениторных клеток, в генезе патологической пролиферации при ЭМ. Клиническая практика показывает, что ЭМ достаточно часто встречается у женщин, близкие родственники которых страдали этой патологией. Частота семейных форм достигает 61% против 21% у женщин с неотягощенной наследственностью. Наследственные формы имеют ряд клинических особенностей, среди которых наиболее значимы раннее начало заболевания, тяжелое течение и резистентность к терапии.

Исследования последних лет показывают, что ЭМ может быть эпигенетическим заболеванием. В перспективе будут разработаны фармакологические средства для исправления эпигенетических aberrаций при ЭМ. Маркеры метилирования ДНК также могут использоваться для диагностических и прогностических целей.

Способность эндометриоидной ткани к инфильтративному росту с проникновением в окружающую ткань с ее последующей дистрофией, отсутствие вокруг очагов ЭМ соединительно-тканной капсулы, тенденция к метастазированию сближают ЭМ с опухолевым процессом. Существует множество работ, в которых рассматривается связь ЭМ с процессами малигнизации, при этом наиболее частыми вариантами являются эндометриоидная карцинома (около 70%) и эндометриоидный рак яичника (19%), относительно редко наблюдается злокачественная трансформация эндометриом (2,5%). В связи с этим считается, что при эндометриоидных кистах принципиально важно полностью удалить капсулу кисты не только для предотвращения рецидивов заболевания, но и из соображений онкологической настороженности.

### Эндометриоз и бесплодие

Патогенез бесплодия при различных формах ЭМ относится к разряду наиболее загадочных аспектов этого заболевания. При наличии минимальных анатомических изменений у больных с первичными проявлениями заболевания нередко наблюдается нарушение фертильности, в то время как при эндометриозных кистах значительных размеров может наступать и успешно донашиваться беременность. Если у здоровых женщин коэффициент фертильности, который рассчитывается как отношение числа рождений к численности женщин репродуктивного возраста, равен 0,15-0,20, то у пациенток с ЭМ этот показатель составляет только 0,02-0,1. Функциональные и анатомические нарушения при ЭМ приводят к бесплодию вследствие неблагоприятного воздействия на транспорт сперматозоидов, процессы оплодотворения, развитие «преэмбрионов» и имплантацию плодного яйца. Бесплодие у каждой конкретной пациентки может объясняться следующими причинами:

- нарушениями в системе «гипоталамус-гипофиз-яичники»: недостаточность лютеиновой фазы и др.;
- активацией В1-лимфоцитов, усиливающих локальные аутоиммунные реакции и продукцию аутоантител (в том числе антиэндометриальных и антиспермальных);
- изменением концентрации цитокинов, факторов роста, интерлейкинов и простагландинов в перитонеальной жидкости и секрете маточных труб;
- нарушениями анатомо-функциональных взаимоотношений между яичником и маточной трубой, а также механической непроходимостью последней.

Кроме того, большинство отечественных и зарубежных авторов указывают на значимость эндокринных сдвигов, а именно нарушений в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, приводящих к недостаточности функции желтого тела, синдрому неовулирующего фолликула и к функциональной неполноценности эндометрия при сочетании ЭМ и бесплодия.

Таким образом, бесплодие при ЭМ относится к разряду многофакторной патологии, поэтому в значительной части случаев приходится включать этих пациенток в программу вспомогательных репродуктивных технологий, особенно при III и IV стадиях ЭМ.

### Клиника генитального эндометриоза

Клинические проявления ЭМ во многом зависят от локализации и распространенности патологического процесса. Наиболее значимыми симптомами заболевания являются нарушения характера менструаций и их болезненность, синдром тазовых болей, снижение или исключение детородной функции, а также разнообразные жалобы со стороны смежных органов (прямая кишка, мочевой пузырь и т.д.).

Для клиницистов наибольшее значение имеют знания о формировании у пациенток с ЭМ синдрома «четырёх дис-» (дисменорея, диспареуния, дизурия, дисхезия), которые появляются накануне и во время менструации. Среди возможных причин возникновения болей следует рассматривать местное воспаление за счет периодического вскрытия эндометриозных гетеротопий и развитие асептического пельвиоперитонита, изменение секреции простагландинов, являющихся мощными стимуляторами маточных сокращений и тонуса сосудов, и другие провоспалительные изменения перитонеальной среды. На этом фоне формируется спаечный процесс за счет глубокого проникновения эндометриозной ткани с формированием фиброзных утолщений и вовлечением в процесс нервных волокон, что приводит к облитерации переднего

и задиматочного пространства. Диспареуния, предменструальные и постменструальные кровянистые выделения, гиперполименорея, дизурия и бесплодие – вот неполный перечень клинических проявлений и жалоб у больных с ЭМ.

### Диагностика генитального эндометриоза

Достоверно диагностировать ЭМ во время гинекологического обследования пациентки не представляется возможным. Промежность, влагалище, шейка матки должны быть внимательно осмотрены, хотя ЭМ этой локализации встречается нечасто. Косвенными признаками ЭМ, которые можно определить при влагалищном исследовании, являются некоторое увеличение размеров матки, округлая форма в случае аденомиоза, объемные образования яичников при наличии эндометриозных кист, напряжение, уплотнение и болезненность крестцово-маточных связок, наличие опухолевидного образования в заднем своде влагалища. При распространенных формах ЭМ матка и придатки могут быть фиксированными, ограниченными в подвижности. Данные физикального обследования могут быть ложноположительными, в связи с этим для подтверждения диагноза необходимо применять дополнительные методы диагностики.

Ультразвуковое исследование считается наиболее доступным и оптимальным методом в алгоритме обследования больных с различными формами ЭМ, хотя и не позволяет выявить поверхностные очаги. Разработанные УЗИ критерии различных локализаций ЭМ позволяют с высокой степенью точности диагностировать аденомиоз, эндометриозные кисты яичников, ретроцервикальный ЭМ. Для ультразвуковой диагностики ЭМ ректовагинальной клетчатки, степени и глубины инвазии используют трансректальную эхографию. Чувствительность и специфичность этого метода являются высокими.

В последние годы исследуется роль в диагностике ЭМ различных биомолекулярных факторов (пролиферации, апоптоза, неоангиогенеза, инвазии). Однако для широкого диагностического применения не предложен ни один маркер, концентрация которого коррелировала бы с наличием заболевания, степенью его распространения, регрессией в результате лечения или рецидивированием.

Определение в сыворотке крови уровня СА-125 и HE-4 имеет значение лишь в проведении дифференциальной диагностики с раком яичника. Концентрация СА-125 и HE-4 резко возрастает у 82% женщин с карциномой яичника. Следует учитывать, что онкоантиген СА-125 в относительно небольших концентрациях также обнаруживается в сыворотке крови у здоровых лиц, и его концентрация может изменяться при беременности, возрастать при воспалительных заболеваниях, болезнях желудочно-кишечного тракта, опухолях различной локализации. Поэтому определение СА-125 в крови не является специфичным маркером для ЭМ и вряд ли может быть использовано в мониторинге лечения и выявления рецидива заболевания.

ЭМ ретроцервикальной области рассматривают как наиболее тяжелую форму заболевания ввиду возможности вовлечения в процесс мочевых путей и толстой кишки. В связи с этим необходимо при наличии эндометриозного поражения ректовагинальной области для уточнения степени распространения патологического процесса на соседние органы и клетчаточные пространства малого таза проведение обследования мочевыделительной системы (цистоскопии, экскреторной урографии) и толстого кишечника (колоноскопии, ирригоскопии). Все эти доступные дополнительные методы обследования позволяют определить объем хирургического вмешательства, возможность проведения симультанной операции и избежать

неоднократных хирургических вмешательств, в ряде случаев – восстановить репродуктивную функцию.

Высокую диагностическую ценность в выявлении распространенных форм ЭМ приобретают мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием (СКТ) и метод магнитно-резонансной томографии (МРТ). Бесспорно, эти высокотехнологичные исследования дают отличную визуализацию органов малого таза, клетчаточных пространств, которая обеспечена высокой разрешающей способностью МРТ и СКТ, и позволяют клиницистам более уверенно принимать решения при выборе консервативного или хирургического лечения.

Большинство гинекологов признают наиболее точным методом диагностики наружного генитального ЭМ лапароскопию. Лапароскопия не только позволяет обнаружить очаги ЭМ с максимальной точностью дифференцировать их с опухолевым процессом, но и в 75% случаев установить причину хронических тазовых болей и/или бесплодия. При локализации очагов ЭМ на поверхности брюшины информативность лапароскопической диагностики составляет 100%. В то же время лапароскопическая диагностика ЭМ ректовагинальной перегородки, напротив – крайне сложна. Оценить глубину прорастания ЭМ в окружающие ткани и органы при лапароскопическом осмотре не представляется возможным, это реально только по мере иссечения эндометриозного инфильтрата. Только гистологический анализ биоптата позволяет говорить о наличии или отсутствии ЭМ.

### Лечение эндометриоза

До настоящего времени ни одна из предложенных стратегий терапии ЭМ не привела к полному излечению и не позволила избежать рецидивов заболевания вследствие приведенных выше полисистемных нарушений, лежащих в основе патогенеза этого заболевания. Независимо от клинической картины (наличие болей, бесплодия, ациклических кровянистых выделений, меноррагий и др.) лечение ЭМ показано всем женщинам вследствие неизбежного прогрессирования патологического процесса у 75% из них в течение года с момента установления диагноза. В связи с непредсказуемостью течения ЭМ, высокой частотой его рецидивирования (по данным разных авторов от 2 до 47%) закономерно возникает вопрос о выборе такого метода и режима медикаментозного лечения, который способствовал бы стойкой ремиссии заболевания.

Комплексный алгоритм лечения и реабилитации при ЭМ должен соответствовать требованиям приказов МЗ Украины № 582 от 15.12.2003 г. и № 417 от 15.07.2011 г. Лечение ЭМ предусматривает три основные цели:

- уменьшение интенсивности болей;
- профилактику рецидивов заболевания;
- повышение вероятности наступления беременности.

Поэтому чаще приходится избирать комбинированный метод лечения. Для диагностики и ликвидации анатомического субстрата ЭМ нередко уже на первом этапе проводится лечебно-диагностическая лапароскопия, однако во время оперативного вмешательства удаляются лишь видимые очаги ЭМ, и в дальнейшем пациентки продолжают страдать от тазовых болей. В связи с этим, если нет абсолютных показаний к срочному оперативному вмешательству, на начальных этапах заболевания, особенно при аденомиозе, можно начать медикаментозное лечение в качестве пробного альтернативного метода терапии.

Наличие в эндометриозных разрастаниях рецепторов к прогестерону, эстрогенам и андрогенам объясняет клиническую эффективность гормональной терапии,

направленной на снижение гиперактивности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, достижение гипострогенного состояния с целью развития атрофических изменений в ткани эндометриозных гетеротопий. В настоящее время для лечения ЭМ применяют комбинированные оральные контрацептивы (КОК), антигонадотропины, прогестагены, аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) и антагонисты прогестагенов.

По данным многочисленных клинических исследований, учитывая низкую стоимость, достаточно высокую эффективность и минимальное количество побочных эффектов, лечение ЭМ следует начинать с КОК или прогестагенов (уровень доказательств А). Поскольку аГнРГ обеспечивают эквивалентное КОК и прогестагенам уменьшение выраженности болевого синдрома при ЭМ, но вызывают больше побочных эффектов, аГнРГ следует использовать как терапию второй линии (уровень доказательств А).

КОК вызывают надежную обратимую блокаду овуляции и служат профилактикой рецидивов ЭМ, особенно при легких формах. Эффективность лечения с использованием КОК при легких формах ЭМ и аденомиоза I степени составляет более 60%. Механизм лечебного действия КОК обусловлен блокадой синтеза гонадотропин-рилизинг-гормона и, как следствие, подавлением циклической секреции ФСГ и ЛГ, что сопровождается аннуляцией, децидуализацией, а затем и атрофией очагов ЭМ. Лечение ЭМ эстроген-гестагенными препаратами должно проводиться не менее 6-12 мес. В зависимости от переносимости препаратов и сопутствующей соматической патологии продолжительность курсов может быть изменена. Следует помнить, что дополнительные терапевтические и профилактические свойства КОК, как и нежелательные побочные эффекты, зависят от дозировки эстрогена, характеристик гестагенного компонента и индивидуальной переносимости.

Поскольку все современные КОК в качестве эстрогенного компонента содержат этинилэстрадиол в дозе 0,02-0,03 мг, то при выборе препарата следует особенно учитывать свойства гестагенного компонента. В последние годы выделяют особую группу синтетических прогестагенов – так называемых гибридных прогестагенов. Первым представителем этой группы является диенгест. Диенгест отличается от других производных 19-нортестостерона тем, что содержит 17 $\alpha$ -цианметилловую группу (-CH<sub>2</sub>-CN) вместо 17 $\alpha$ -этиниловой группы и дополнительную двойную связь в В-кольце (9-10С), что придало ему ряд специфических свойств: он обладает выраженной гестагенной активностью, сравнимой с таковой 19-нортестостерона, при этом у него нет эстрогенной, антиэстрогенной и андрогенной активности. Кроме того, диенгест обладает крайне редким и очень ценным качеством – антиандрогенной активностью, что в значительной мере расширяет спектр его применения в клинической практике. Будучи гибридным прогестагеном диенгест обладает всеми преимуществами, свойственными как 19-нортестостерону, так и производным прогестерона: высокой биодоступностью, выраженным гестагенным влиянием на эндометрий и, следовательно, на эндометриозные гетеротопии.

В экспериментальных работах доказано, что в отличие от других прогестагенов диенгест значительно снижает объем эндометриозных имплантатов, обладая прямым ингибирующим действием на пролиферацию эктопически расположенной ткани эндометрия. Полагают, что его специфический антипролиферативный эффект не является чисто прогестагенным,

Продолжение на стр. 24.

**З.М. Дубоссарская, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии  
ФПО Днепропетровской медицинской академии**

## Этиопатогенез и методы гормональной терапии эндометриоза

Продолжение. Начало на стр. 22.

а обусловлен нормализацией вызванных эндометриозом имплантатами нарушений внутриклеточных сигнальных систем и иммунных сдвигов, а также связан с подавлением процессов неангиогенеза. Показано, что уже в дозе 1 мг диеногест подавляет овуляцию, при этом созревание фолликула останавливается на преантральной стадии (10 мм), что исключает развитие фолликулярных кист в яичниках и является дополнительным преимуществом, особенно при лечении ЭМ яичников. Диеногест нормализует не только естественную киллерную активность, но и снижает в перитонеальной жидкости количество макрофагов, продуцирующих интерлейкин-1β. Эффективность лечения диеногестом в дозе 2 мг/сут в непрерывном режиме сравнима с таковой при применении обычных схем даназола или агнРГ, однако безопасность и толерантность его оказалась выше. Эти результаты способствовали широкому применению данного прогестагена для лечения различных форм ЭМ.

Диеногест в суточной дозе 2 мг (одна таблетка) в течение не менее 24 недель обеспечивает:

- эффективное уменьшение болевого синдрома (хроническая тазовая боль, диспареуния, дисменорея);
- регрессию эндометриозных гетеротопий;
- благоприятный профиль безопасности и переносимости при длительном применении.

Учитывая большое разнообразие клинических проявлений ЭМ, можно утверждать, что причиной его развития является сочетание многих факторов. Такое сочетание может включать экзогенные (факторы среды, инфекции) и эндогенные факторы, связанные с нарушениями метаболизма, гормональными нарушениями и нарушениями в иммунной системе. По данным В.П. Баскакова (1998), хронические заболевания желудочно-кишечного тракта обнаруживаются у 50% больных ЭМ, заболевания гепатобилиарной системы наблюдаются у каждой пятой больной с этим заболеванием. Изменения паренхимы печени не могут не отразиться на конъюгации эстрогенов и подавлении их активности. Дисфункция желудочно-кишечного тракта усугубляют нарушения белкового обмена

и вызывают иммунные нарушения. Каждая четвертая больная аденомиозом имеет избыточную массу тела. Для нормализации обмена веществ, улучшения метаболизма гормонов в печени, профилактики возможных побочных эффектов гормональных препаратов на гепатобилиарную систему рекомендуется прием гепатопротекторов в стандартных дозировках.

ЭМ является результатом системного заболевания организма, которое приводит к нарушениям в гипоталамо-гипофизарно-овуляторной оси и развитию гиперэстрогении. Состояние гиперэстрогении ведет к стимуляции пролиферации клеток эндометрия, вызывая ЭМ и гиперплазию эндометрия, которые в свою очередь могут переходить в злокачественные опухоли. В этой связи важнейшим элементом терапии ЭМ становится супрессивная гормональная терапия, где наиболее эффективным инструментом являются агнРГ.

В литературе имеются единичные и противоречивые данные об использовании антиэстрогенов для терапии ЭМ. Большинство синтетических антиэстрогенов обладает активностью антагонистов или агонистов эстрогеновых рецепторов в зависимости от их строения, ткани-мишени и уровня эндогенных эстрогенов. Например, антиэстроген тамоксифен ингибирует эстрогензависимый рост клеток рака молочной железы у женщин в постменопаузе (антагонистическая активность), но стимулирует пролиферацию эндометрия (агонистическая активность). Однако в присутствии эстрогенов рост эндометрия блокируется; таким образом, тамоксифен является чистым антиэстрогеном. Агонистическая и антагонистическая активность тамоксифена зависят от уровня эндогенного эстрогена. Наиболее частыми побочными эффектами тамоксифена являются приливы, высокий риск развития рака эндометрия у постменопаузальных женщин, а также тамоксифенассоциированное развитие ЭМ.

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов имеют селективную тканевую агонистическую или антагонистическую активность. Ралоксифен — нестероидный селективный модулятор эстрогеновых рецепторов, первоначально был разработан для лечения постменопаузального остеопороза. На животных моделях было доказано, что он эффективен при лечении ЭМ.

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования с целью определения

эффективности данной группы препаратов.

Выявление роли повышенной ароматазной активности в патогенезе ЭМ способствовало попытке использования ингибиторов ароматаз (ИА) в комплексном лечении стойких рецидивирующих форм заболевания. Сложность использования ИА у молодых женщин состоит в том, что перед их применением должна быть исключена функция яичников (агнРГ или овариоэктомия), чего не требуется в постменопаузе. Основным недостатком при длительном использовании ИА является подавление активности ароматаз в различных органах и тканях, включая те, где эффекты эстрогенов крайне важны, например для поддержания нормальных процессов минерализации костной ткани (остеопения, остеопороз). По-видимому, научные исследования в будущем будут направлены на поиск тканеспецифических ИА по типу селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов.

Сравнительно недавно была описана экспрессия циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в эутопическом эндометрии, эндометриозных поражениях и аденомиозе. Таким образом, анализ исследований диктует необходимость включения в комплекс мероприятий, предпринимаемых для лечения больных генитальным ЭМ, ингибиторов синтеза простагландинов. Новые, специфические ингибиторы ЦОГ-2 имеют меньше побочных эффектов на желудочно-кишечный тракт, так как селективно связываются с внутриклеточной ЦОГ-2. В настоящее время ингибирование ЦОГ-2 рассматривается как один из ведущих механизмов противовоспалительной активности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а ЦОГ-1 — развития побочных эффектов. Однако эти препараты также нельзя считать абсолютно безопасными. На фоне лечения ЦОГ-2 ингибиторами нередко отмечается развитие симптомов диспепсии и даже тяжелых гастроэнтерологических побочных эффектов, хотя и значительно реже, чем при приеме стандартных НПВП.

Тем не менее современные селективные ингибиторы ЦОГ-2 так же, как и ИА, еще официально не утверждены для терапии ЭМ. Необходимы клинические исследования для определения безопасности и эффективности этих препаратов у пациенток с ЭМ.

Существующие методы лечения ЭМ далеки от совершенства. Концепция антиангиогенной терапии является одной из самых перспективных и многообещающих в лечении этого заболевания.

Исследования, направленные на изучение механизмов и триггерных факторов ангиогенеза, потенциально рассматриваются как возможность найти средства управления развитием и ростом кровеносных сосудов при различных патологических состояниях в области гинекологии и в других областях медицины.

Антиангиогенная терапия — это терапия, направленная на подавление образования и роста новых сосудов посредством прямых или непрямых воздействий на проангиогенные факторы роста. Прямые ингибиторы действуют системно и блокируют ангиогенную активность промоторов ангиогенеза, в частности СЭФР, или основного фактора роста фибробластов. Непрямые — являются антагонистами проангиогенных факторов роста, блокируя биосинтез ангиогенных молекул или их рецепторы на эндотелиальных клетках сосудов, нейтрализуя их активность.

В настоящее время известно уже около 300 ингибиторов ангиогенеза. Эти вещества, подавляя посредством различных механизмов миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток сосудов, индуцируя их апоптоз, способствуют снижению уровня оксигенации и препятствуют поступлению питательных веществ, необходимых для роста опухолевых клеток. Также

нарушается возможность взаимодействия факторов роста, продуцируемых эндотелиальными клетками, с клетками опухоли.

Таким образом, разработка новых возможностей лечения ЭМ является одной из наиболее важных проблем, так как существующие методы лечения этого заболевания далеки от совершенства.

С позиций доказательной медицины выделены следующие рекомендации при ведении пациенток с ЭМ American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 2010 г. (табл.).

В заключение следует отметить, что до настоящего времени остаются невыясненными некоторые вопросы этиопатогенеза глубокой инфильтративной формы ЭМ. В связи с этим разработка адекватных консервативных методов терапии, направленных на профилактику рецидивов, развитие стойкой ремиссии при эндометриозной болезни, которые можно использовать в комплексе с хирургическим лечением, является актуальной задачей. Однако, помимо высокой эффективности, главным условием успешной разработки медикаментозных средств для консервативной терапии ЭМ считается их безопасность и отсутствие выраженных побочных эффектов при длительном использовании.

### Литература

1. Адамьян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. — М.: Медицина, 2006. — 414 с.
2. Адамьян Л.В., Осипова А.А., Сонова М.М. Эволюция гормональной терапии эндометриоза (Обзор литературы) // Проблемы репродукции. — 2006. — № 5. — С. 11-16.
3. Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и репродуктологии / Под ред. Коханевич Е.В. — М.: Трида Х, 2006. — С. 346-373.
4. Андреева Е.Н., Гаврилова Е.Ф. Профилактика и лечение генитального эндометриоза комбинированными оральными контрацептивами — миф или реальность? — М.: ФТУ ЭНМЦ Росмедтехнологии, 2007. — С. 1-8.
5. Андреева Е.Н. Эндометриоз. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона в комплексном лечении больших эндометриозов // Consilium medicum. — 2005. — Т. 7, № 9. — С. 25-28.
6. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриозная болезнь. — СПб.: НЛ, 2002. — 452 с.
7. Бурлев В.А., Шорохова М.А., Самойлова Т.Е. Современные принципы патогенетического лечения эндометриоза // Consilium medicum. — 2007. — Т. 9, № 6. — С. 12-15.
8. Вдовиченко Ю.П., Волосовский П.Р. Реабілітація пацієнток після лапароскопічного лікування ендометріозу яєчників з використанням бусереліну // Репродуктивне здоров'я жінки. — 2005. — № 1(21). — С. 65-67.
9. Генітальний ендометріоз у жінок репродуктивного віку (діагностика та лікування). Метод. рекомендації. — Київ, 2005. — 36 с.
10. Дубоссарская З.М., Дубоссарская Ю.А. Репродуктивная эндокринология (перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты). — Днепропетровск: Лира ЛТД, 2008. — 416 с.
11. Дубоссарская З.М. Новые подходы к терапии генитального эндометриоза // Ліки України. — 2003. — № 4. — С. 43-46.
12. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. — М.: МИА, 2005. — 240 с.
13. Марченко Л.А. Преимущества лечения эндометриоза с использованием непрерывного режима оральных контрацептивов // Consilium medicum. — 2007. — Т. 9, № 6. — С. 16-22.
14. Наказ МОЗ України № 582 від 31.12.2003 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».
15. Наказ МОЗ України № 417 від 15.07.2011 р. «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні».
16. Прилепская В.Н. Эндометриоз и контрацептивные гормоны: возможности и перспективы // Русский медицинский журнал. — 2007. — Т. 15, № 3. — С. 182-185.
17. Стрижаков А., Давыдов А. Эндометриоз: спорное и нерешенное // Врач. — 2006. — № 9. — С. 25-30.
18. Теория и практика эндокринной гинекологии / Под ред. проф. Дубоссарской З.М. — Днепропетровск: Лира ЛТД, 2010. — 460 с.
19. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Management of endometriosis. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); 2010 Jul. 14 p. (ACOG practice bulletin; no. 114).
20. Farquhar C. Endometriosis // BMJ. — 2007. — V. 334. — P. 249-253.
21. Gambone J. et al. Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process // J. Fertil. Steril. — 2002. — Vol. 78, № 5. — P. 961-972.
22. Mounsey A. L., Wilgus A., Slawson D. C. Diagnosis and Management of Endometriosis // American Family Physician. — 2006. — Vol. 74. — P. 594-600.

Таблица. Рекомендации при ведении пациенток с ЭМ American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 2010 г.	
Уровень доказательств	Основные рекомендации
<b>A</b>	Трансвагинальное УЗИ является методом выбора при оценке наличия ЭМ Медикаментозная супрессивная терапия уменьшает болевой синдром, однако высока частота рецидивов ЭМ после прекращения лечения После консервативного хирургического лечения значительно снижается болевой синдром, но высока частота рецидивов ЭМ Медикаментозная супрессивная терапия (КОК и агнРГ) является неэффективной для лечения бесплодия, связанного с ЭМ Хирургическое лечение бесплодия, связанного с ЭМ, чаще приводит к восстановлению репродуктивной функции Исечение эндометриом превосходит дренирование и удаление капсулы кисты
<b>B</b>	После исключения других причин хронической тазовой боли и неудачи начального лечения ОК и НПВП эмпирическая терапия агнРГ (3 мес) является целесообразной У пациенток с ЭМ и дисменореей КОК или перорально норэтиндрон или медроксипрогестерона ацетат депо являются эффективными по сравнению с плацебо и эквивалентны другим, более дорогостоящим схемам лечения Долгосрочное (не менее 24 мес) использование КОК является эффективным в уменьшении рецидивов эндометриоза, а также снижении частоты и тяжести дисменореи Гормональная терапия эстрогенами не противопоказана после гистерэктомии и двусторонней сальпингоофорэктомии при ЭМ У пациенток с нормальными яичниками должны проводиться гистерэктомия с сохранением яичников и удаление эндометриозных поражений
<b>C</b>	При отсутствии эффекта от медикаментозной терапии, радикальное хирургическое лечение целесообразно только у пациенток, выполнивших репродуктивную функцию