

КОРРЕКЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ЭНДОМЕТРИОЗА И НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА



Г.Ф. РОЩИНА

к.мед.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шуплика

Эндометриоз – единственный в своем роде дисгормональный процесс, обладающий способностью к инфильтративному росту и метастазированию. Это заболевание характеризуется разрастанием эндометриоидной ткани за пределами эндометрия, которая по морфологическим признакам подобна слизистой оболочке матки [1-3, 7].

Термин «эндометриоз» впервые предложил Blair Bell в 1892 г. Эндометриоидную ткань нельзя рассматривать как эктопически расположенный эндометрий, так как они существенно различаются по содержанию рецепторов к гормонам, ответу на гормональное воздействие и по визуальным проявлениям [1, 3, 6].

Актуальность проблемы эндометриоза обусловлена возрастающей его распространенностью, повышением частоты бесплодия при его наличии, формированием стойкого болевого синдрома при некоторых формах, а также увеличением числа наблюдений «острого живота». Эндометриоз чаще всего встречается у женщин репродуктивного возраста 25-40 лет. Эндометриоидные кисты (эндометриомы) в среднем образуются у пациенток до 30 лет, внутренний эндометриоз – в 40 лет [5, 16, 17, 29, 30].

пациенток, обследовавшихся по поводу нарушений менструального цикла (МЦ), тазовой боли, бесплодия, эндометриоз выявляется у практического большинства – у 23-59% женщин [1, 2, 16, 29, 30].

ПАТОГЕНЕЗ

Профессор А.И. Давыдов весьма точно и образно охарактеризовал эндометриоз как «болезнь теорий»: «Чем больше мы знаем об эндометриозе, тем мы меньше знаем об эндометриозе».

Согласно теории R.W. Shau, патогенетическое обоснование развития эндометриоидных гетеротопий включает несколько аспектов (схема 1):

- наследственные факторы, связанные с процессами метаплазии и реализующиеся на фоне иммунологических и гормональных нарушений/перестройки;
- транспортные факторы – менструальный рефлюкс, который также может быть связан с гормональными нарушениями.

В дальнейшем развитие гетеротопий может идти по общему сценарию – имплантация, прогрессирующая инвазия, гематогенная и/или лимфогенная диссеминация [7].

Рассматривая патогенез теории метаплазии, следует отметить тот факт, что она дает понимание того, каким образом могут возникать все известные кисты и кистомы яичника, а также почему в яичниках могут развиваться малые эндометриоидные образования – «глазки» (рис. 1) или крупные опухоли – эндометриомы яичников (рис. 2).

Теория метаплазии

Всю поверхность яичника покрывает целомический эпителий, который имеет зародышевое происхождение, а именно – парамезонефральное происхождение из мюллерова протока. Из парамезонефрального протока развивается трубный, эндоцервикальный и эндометриальный эпителии. Метаплазированный целомический эпителий является тканевым зачатком всех известных опухолей и опухолевидных образований яичников – серозных, муцинозных и эндометриальных.

Париетальная и висцеральная брюшина тоже имеет мезотелиальное происхождение, но это уже является зрелым мезотелием, хотя и в нем могут присутствовать вкрапления целомического (незрелого) эпителия. Установлены существенные изменения местных

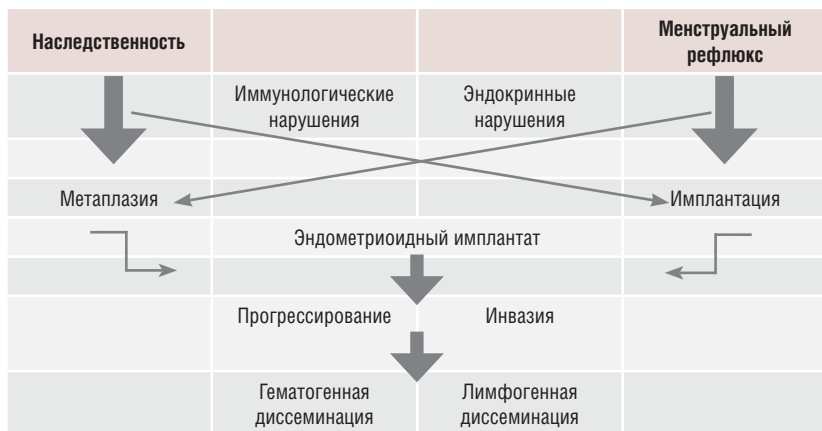


СХЕМА 1. ПАТОГЕНЕЗ ЭНДОМЕТРИОЗА

Статистические данные этой проблемы чрезвычайно разнятся [1-3, 7, 17, 29], хотя во всех научных публикациях и в практической деятельности отмечается прогрессивный рост случаев эндометриоза. Так, его частота в популяции составляет от 7 до 50%, хирургическая констатация процесса имеет место в 9-11% случаев. При УЗИ диагност аденомиоза устанавливают в 2,9-5% случаев, в то время как после гистерэктомии гистологически аденомиоз выявляется в 11-24% случаев. Среди



РИС. 1.
МАЛЫЕ ЭНДОМЕТРИОИДНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ – «ГЛАЗКИ»

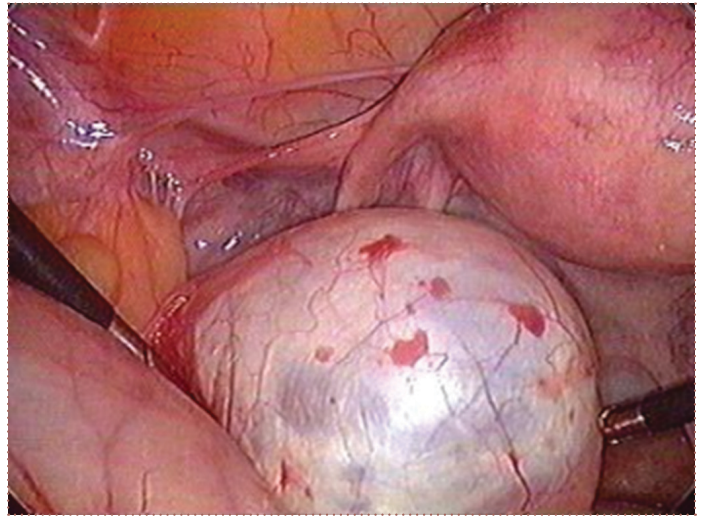


РИС. 2.
КРУПНЫЕ ОПУХОЛИ – ЭНДОМЕТРИОМЫ ЯИЧНИКОВ

факторов иммунитета и циркулирующих иммунологических комплексов в крови больных с эндометриозом [22, 23, 32]. Вероятнее всего, эндометриоз является следствием недостаточной функции макрофагов или сниженной активности естественных клеток-киллеров. Имеются доказательные данные о том [23], что в очагах эндометриоза и в гиперплазированной эндометрии нарушен баланс молекулярно-генетических показателей процессов пролиферации и апоптоза (абсолютно низкий апоптоз и высокая пролиферативная активность).

Имеет место также теория развития эндометриодной ткани из аномально расположенных эмбриональных зачатков – мюллерова протока [23].

ДИАГНОСТИКА

Диагностика эндометриоза основывается на следующих критериях:

- констатация косвенных и клинических признаков;
- регистрационные критерии УЗИ (рис. 3), компьютерной или магнитно-резонансной томографии (МРТ), эндоскопии (визуализация) (рис. 1, 2);
- морфологическое изучение операционного материала – обязательное наличие эпителиального и стромального компонентов, обычно имеющих эндометриальный характер.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Переходя к характеристике клинических форм эндометриоза, необходимо остановиться на дефинициях этой патологии [1-3, 23, 32]. Перечисленные ниже формы отражают как клинические характеристики процесса, так и возможность реализации репродуктивной функции.

Различают следующие формы эндометриоза:

- начальные;
- малые;
- классический клинический эндометриоз – неблагоприятный эндометриоз (bad endometriosis);
- бессимптомное течение – благоприятный эндометриоз (good endometriosis).

Начальные формы эндометриоза – это фактически его начальные стадии. Имплантаты эндометрия (даже если они и множественные) еще не обладают свойствами инфильтративного роста. При этой форме эндометриоза практически у большинства пациенток отсутствует болевой синдром.

Малые формы эндометриоза. Данная форма указывает лишь на размер эндометриодных гетеротопий (не более 5 мм в диаметре) и может включать начальные формы, а также иметь инфильтративный рост. Наличие болевого синдрома зависит от локализации гетеротопий.

Классический клинический эндометриоз, или неблагоприятный эндометриоз (bad endometriosis) имеет выраженные клинические проявления – нарушения менструальной функции (усиление и удлинение менструальных кровотечений), наличие тазовой боли различной степени тяжести, диспареунии. Первичное бесплодие у таких пациенток диагностируется в 78% случаев [23]. Ультразвуковая доплерометрия фиксирует изменения в периферической гемодинамике: резистентность стенки маточной артерии и постоянное давление в фазу систолы. Лапароскопия позволяет визуально определить спаечный процесс – эндометриодные «глазки» с инфильтрацией, эндометриодные кисты. Имеются данные о нарушении физиологической регуляции транспортной функции труб за счет изменения уровня простагландина $F_{2\alpha}$ [10]. Уровень последнего у женщин с эндометриозом повышен в 5 раз из-за стимулирующего влияния на циклооксигеназу 2-го типа в клетках стромы эндометрия.

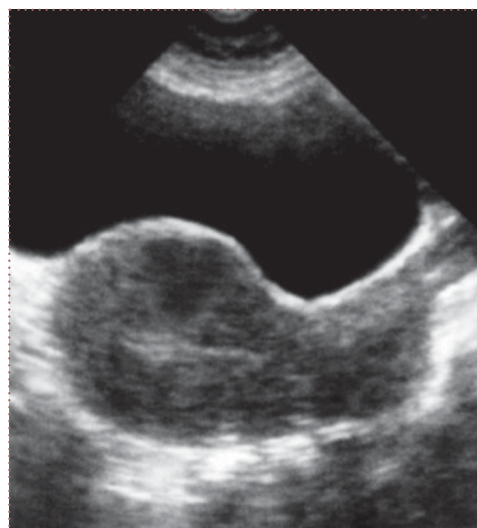


РИС. 3.
ЭХОГРАММА МАТКИ С АДЕНОМИОЗОМ



Кроме того, очаги эндометриоза продуцируют факторы роста, цитокины, онкогены при отсутствии экспрессии гена-супрессора p53 (его активация связана с определенными уровнями эндогенного прогестерона), инициируя последующие нарушения и усугубляя имеющийся иммунодефицит [22].

Еще одной особенностью классического клинического эндометриоза является низкий уровень рецепторов прогестерона, что делает бесперспективным лечение прогестинами [23].

Бессимптомное течение, или благоприятный эндометриоз (good endometriosis) характеризуется:

- ❖ отсутствием клинических симптомов при первом обращении; диагноз устанавливается в результате проведения ряда исследований;
- ❖ ультразвуковая доплерометрия не выявляет изменений в периферической гемодинамике;
- ❖ физиологическая регуляция транспортной функции труб не нарушена (определяется соотношением простагландинов $E/F_{2\alpha}$);
- ❖ пациентки имеют возможность спонтанно забеременеть – первичное бесплодие отсутствует, вторичное составляет до 2% случаев.

Качественная характеристика этой формы эндометриоза заключается в том, что уровень представленности прогестероновых рецепторов многократно (в 9 раз) выше по сравнению с классической клинической его формой, чем и объясняется благоприятный эффект при его лечении синтетическими прогестинами.

ЭНДОМЕТРИОЗ И БЕСПЛОДИЕ

Существует абсолютно четкая зависимость между возможностью реализации репродуктивных планов и развитием эндометриоза, особенно некоторых его форм. Необходимо отметить, что эпителий маточных труб не является местом эндометриоидных имплантов, т.е. сама проходимость маточной трубы сохранна. В основе трубного фактора бесплодия при эндометриозе лежат следующие механизмы:

- ❖ нарушение анатомии маточных труб – наличие спаечного процесса, вызывающего деструкцию труб по их ходу и непроходимость ампулярной части;

- ❖ при эндометриозе повышается концентрация простагландина $F_{2\alpha}$ в эндометриоидной ткани и в сыворотке крови, что обуславливает:

- нарушение транспортной функции маточных труб (физиологическая регуляция транспортной функции определяется соотношением простагландинов $E/F_{2\alpha}$);
- преждевременное угасание желтого тела – недостаточность лютеиновой фазы.

Еще одна особенность, касающаяся проблемы эндометриоза и бесплодия, заключается в том, что развитие эндометриоидных имплантов приводит к преждевременному истощению овариального резерва и развитию синдрома преждевременного истощения яичников [4].

Согласно научным публикациям, эндометриоз ассоциируется с риском развития рака яичников (относительный риск [ОР] 1,32) – при применении комбинированных оральных контрацептивов (КОК) на протяжении 10 мес отмечается статистически доказанное снижение риска (ОР 0,21).

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение эндометриоза – весьма длительный процесс, позитивные результаты которого не всегда достижимы. И тем не менее, намечая план лечения, врачи должны понимать, что в настоящее время существуют два возможных пути терапии – медикаментозный и хирургический.

Цели лечения эндометриоза:

1. Уменьшение болевого синдрома.
2. Локализация/коррекция спаечного процесса.
3. Препятствование распространению очагов эндометриоза.
4. Нормализация МЦ, ликвидация диспареунии.
5. Вступление в беременность.

Рассматривая вопрос методов лечения, необходимо отметить возможность комбинации их различных вариантов [1, 2, 11, 16-18]:

• медикаментозное лечение – агонисты гонадотропных релизинг-гормонов (аГнРГ) + хирургические методы (лапароскопия, мини-лапаротомия, крестцово-маточная денервация и пресакральная нейрэктомия при выраженном болевом синдроме);

• хирургическое лечение + медикаментозные методы (аГнРГ, прогестины);

• медикаментозное лечение – прогестины, низкодозированные КОК с селективными прогестинами.

Анализируя возможные варианты лечения, необходимо отметить, что все они зависят от клинической ситуации, профессионализма врача, оснащенности и возможностей медицинского учреждения, а также материального положения пациентки.

Остановимся на реальных возможностях всех применяемых методов лечения, ожидаемых результатах и/или их осложнениях и побочных эффектах.

Лапароскопия

Этот метод хирургического вмешательства имеет четкие показания при наличии:

- эндометриом;
- аденомиоза, сопровождающегося обильными кровотечениями и анемизацией;
- выраженного болевого синдрома;
- в случае непереносимости или неэффективности гормональных препаратов.

По данным литературы [2, 4, 16, 17], из всех вариантов современных лапароскопических технологий *только безгазовая и однопортовая лапароскопия снижает риск спайкообразования*. Таким образом, надежды на хирургическое лечение спаечного процесса при обширном наружном эндометриозе и уменьшение спайкообразования в послеоперационном периоде можно отнести к желаемым, а не реальным результатам.

Агонисты гонадотропных релизинг-гормонов

Концепция медикаментозного лечения с применением аГнРГ основана на следующих позитивных моментах этой терапии:

- влияние на репродуктивную ось гипоталамус – гипофиз – яичники: подавление продукции ГнРГ гипоталамуса → снижение синтеза гонадотропных гормонов гипофиза → «молчание» яичников;
- отсутствие циклической работы яичников → уменьшение пролиферативных, инфильтративных и сосудистых составляющих эндометриальных гетеротопий;
- минимизация побочных эффектов (влияние на метаболизм через сродство к различным рецепторам).

Прекрасная возможность применения разнообразных препаратов аГнРГ в предоперационной подготовке и послеоперационном периоде давно апробирована. Вместе с тем нецелесообразно использование аГнРГ более 6 мес в

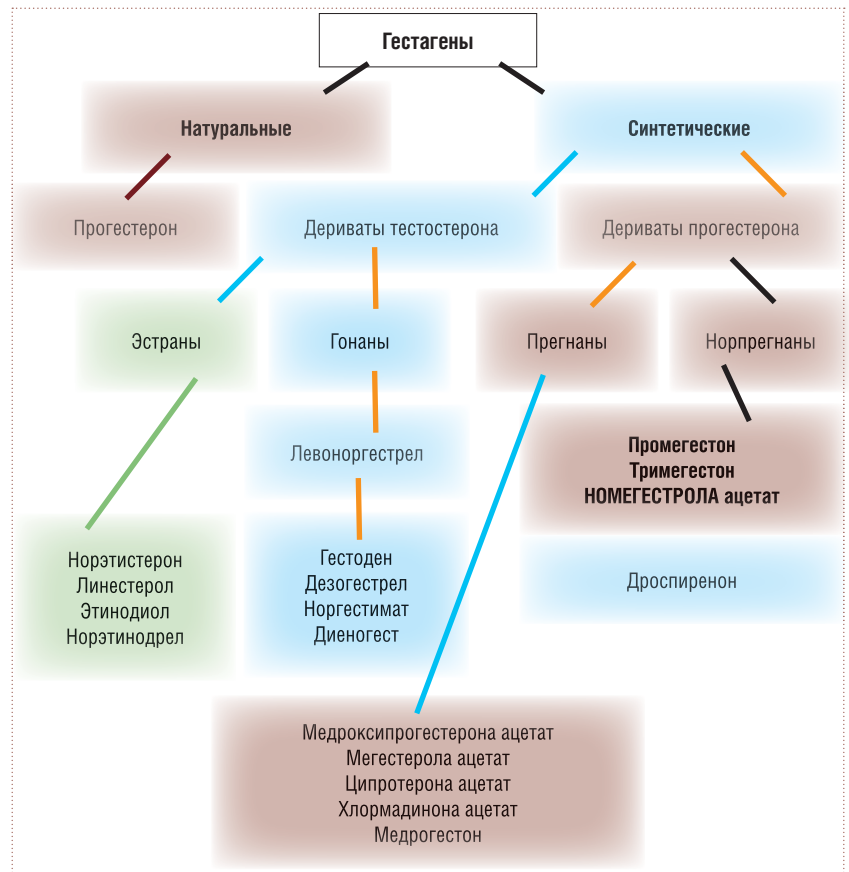


СХЕМА 2. ПРОИСХОЖДЕНИЕ НОМЕГЕСТРОЛА АЦЕТАТА [31]

связи с появлением у женщин репродуктивного возраста значительных побочных эффектов.

К наиболее тяжело переносимым побочным эффектам аГнРГ с возможным отказом от их применения относят (Perino A. et al., 1993):

- сухость во влагалище;
- чувство жжения во влагалище;
- диспареунию;
- смену настроения, депрессию.

Длительное применение аГнРГ (> 6 мес) может привести также к ингибированию синтеза гонадотропинов и формированию резистентных яичников, потере костной ткани за счет губчатого вещества и развитию других симптомов эстрогендефицита [9, 15, 33].

Комбинированные оральные контрацептивы

Современные однофазные КОК можно применять в разных режимах – циклическом и пролонгированном (24 + 4, 42 + 7, 126 + 7). Основное достоинство современных КОК – наличие в их составе селективных прогестинов, обладающих выраженными антипролиферативными свойствами. Однако высокая суммарная доза эстрогенов при пролонгированных приемах, связанные с этим особенности переносимости препарата и наличие маточных геморрагий обуславливают необходимость рекомендовать КОК на последующих этапах ведения пациенток с эндометриозом, после выполнения основного лечения.

Прогестины

Все нижеперечисленные прогестины (норэтистерона ацетат, медоксипрогестерона ацетат, дидрогестерон, 17-оксипрогестерона

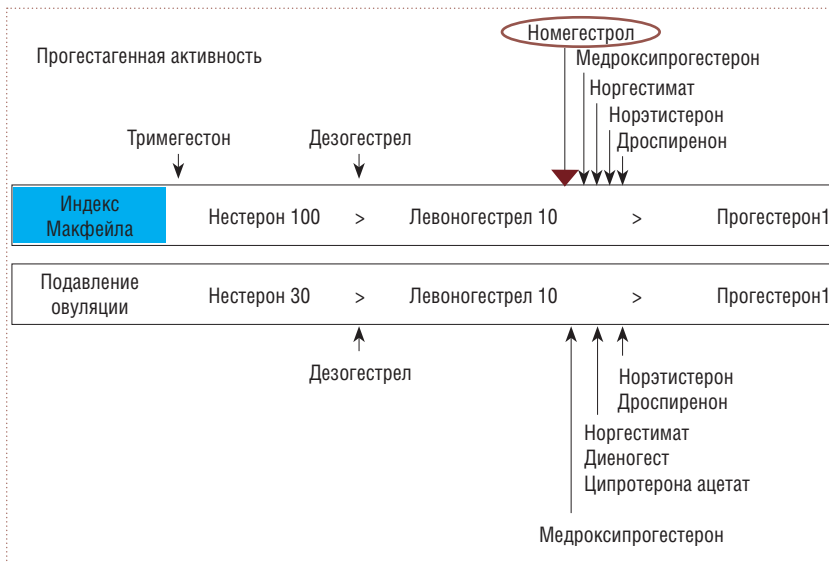


СХЕМА 3. СРАВНЕНИЕ ПРОГЕСТАГЕННОЙ АКТИВНОСТИ ГЕСТАГЕНОВ (SITRUK-WARE R., 2004)

капролат, микронизированный прогестерон, левоноргестрелвысвобождающая система) хотя и применяются в гинекологической практике, но не имеют каких-либо определенных оптимальных свойств [9, 19, 24, 27, 31, 34].

При лечении эндометриоза прогестины должны обладать оптимальными/идеальными свойствами:

- антигонадотропным эффектом;
- антипролиферативным действием;
- активировать апоптоз (цитохром P_{450A} в очагах эндометриоза);
- возможностью длительного применения с минимальными метаболическими эффектами и в минимальной дозе, а также возможностью реализации репродуктивных планов.

ТАБЛИЦА 1

Прогестин	Рецепторы стероидных гормонов				
	Прогестерона	Андрогенов	Эстрогенов	Глюкокортикоидов	Минералокортикоидов
Натуральный прогестерон	50	0	0	10	100
Дидрогестерон	75	0			
Ципротерона ацетат	90	6	0	6	8
Медрокси-прогестерона ацетат	115	6	0	29	160
Промегестрон	100	0	0	3	53
Номегестрол (Лютенил)	125	6	0	6	0

Сродство NOMAC к рецепторам прогестерона в 2,5 раза выше, чем у прогестерона, и в 1,7 раза выше, чем у дидрогестерона

ТАБЛИЦА 1. ОТНОСИТЕЛЬНОЕ СРОДСТВО РАЗЛИЧНЫХ ПРОГЕСТИНОВ К РЕЦЕПТОРАМ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ (%) (KUNL H., 2000)

Прогестины (синтетические гестагены) имеют различное происхождение, мы же остановимся на группе дериватов прогестерона – норpregнанах (схема 2). Норpregнаны – производные 17α-гидроксипрогестерона – получили свое название в результате удаления радикала CH₃ в позиции C-19 (nor – по radical), а добавление двойной связи между C-6 и C-7 в молекуле гидроксипрогестерона повысили его

прогестагенную активность [26]. В регистре препаратов Украины зарегистрирован представитель этой группы – номегестрола ацетат (NOMegestrol ACetat, NOMAC), являющийся активным веществом препарата Лютенил. Номегестрола ацетат успешно использовали для лечения некоторых видов гинекологической патологии (менструальные нарушения, дисменорея, предменструальный синдром), а также в качестве компонента заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в комбинации с эстрадиолом для уменьшения выраженности менопаузальных симптомов [8, 12, 15, 20, 21, 25]. Данный препарат был одобрен в Европе в качестве монотерапии для лечения лиц с менструальными расстройствами, заболеваниями матки и менорагией, а в комбинации с эстрогенами – для лечения пациенток с менопаузальными симптомами [28, 35, 36]. Создан и применяется также контрацептив – комбинация натурального эстрогена и номегестрола ацетата [35].

Сотрудники кафедры акушерства и гинекологии № 1 НМАПО им. П.Л. Шупика, начиная с 2010 г., проводили клиническое внедрение данного препарата в гинекологическую практику.

Прогестагенная активность Лютенила прошла исследования согласно протоколу по индексу Макфейла (схема 3) – доза прогестина, вызывающая секреторную трансформацию эндометрия и обладающая антигонадотропной активностью [24, 25].

Установлено влияние Лютенила на шейную слизь: под его действием происходит потеря вязкости, отсутствует феномен папоротника, повышается уровень гликопротеидов.

Действие Лютенила на эндометрий имеет следующие точки приложения:

- секреторную трансформацию;
- антипролиферативное действие – снижение синтеза ДНК и рецепторов эстрадиола, повышение активности 17β-эстрадиолдегидрогеназы.

Значительно позже [13, 14, 18, 36] появились данные об антигонадотропном действии Лютенила. Имеется четкая дозозависимая ингибция овуляции при назначении Лютенила с 5-го по 25-й день МЦ:

- при применении препарата в дозе 1,25 мг/сут происходит ингибция овуляции, но отмечается рост фолликула;
- Лютенил в дозе 2,5-5 мг/сут вызывает супрессию овуляции и роста фолликула.

В реализации биологических эффектов прогестинов большое значение имеет их связь с рецепторами стероидных гормонов (табл. 1) [24].

Отсутствие сродства к андрогенным, минералокортикоидным, эстрогенным и глюкокортикоидным рецепторам (отличие от норэтистерона ацетата, медроксипрогестерона ацетата, линестренола) свидетельствует о метаболической

нейтральности Лютенила. Отличием Лютенила от прогестерона, дидрогестерона является наличие у него антигонадотропного действия, более выраженное прогестагенное и антиэстрогенное действие (более выраженный антипролиферативный эффект).

Доказательная база безопасности Лютенила [11, 12, 15, 21, 25, 27, 33, 35, 36]

Нейтральный метаболический эффект «чистых» прогестагенных молекул, к которым относится и номегестрола ацетат (Лютенил), объясняет его лучшую переносимость.

Препарат оказывает влияние на метаболические факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний:

- нейтральное или положительное действие на липидный профиль (рис. 4);
- нейтральное влияние на уровень глюкозы (рис. 5);
- положительное действие на уровни С-реактивного протеина и гомоцистеина;
- отсутствие отрицательного влияния на гемостатические факторы.

Анализируя данные литературных источников, касающихся доказательной базы безопасности приема прогестина номегестрола ацетата (Лютенила), можно сделать выводы об отсутствии у него чувствительности к:

- глюкокортикоидным рецепторам – не влияет на углеводный обмен и массу тела;
- минералокортикоидным рецепторам – не повышается артериальное давление и нет задержки жидкости (отеков);
- андрогенным рецепторам – отсутствие возможности проявления акне, гирсутизма, себореи;
- эстрогенным рецепторам – не оказывает отрицательного влияния на молочную железу.

Фармакокинетика Лютенила заключается в том, что у этого препарата отмечается быстрое всасывание в желудочно-кишечном тракте, достигающее пика в плазме крови в течение 2 ч. Длительный период полувыведения (в среднем 40 ч) и связывание в плазме только с альбумином обеспечивает постоянное гормональное насыщение и постоянный уровень номегестрола ацетата в плазме крови в течение суток.

Существующими клиническими исследованиями [10, 11, 28, 33] доказана эффективность применения 5 мг Лютенила в лечении менструальных расстройств у женщин различных возрастных групп, лейомиомы, эндометриоза, коррекции мастодиний и мастопатий.

Введение препарата Лютенил в гинекологическую практику (на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии № 1 НМАПО им. П.Л. Шупика) мы начали с коррекции клинической симптоматики и метrorрагий у пациенток с эндометриозом. Критерии включения препарата номегестрола ацетата и ожидаемый лечебный эффект при эндометриозе основывались на следующих его свойствах:

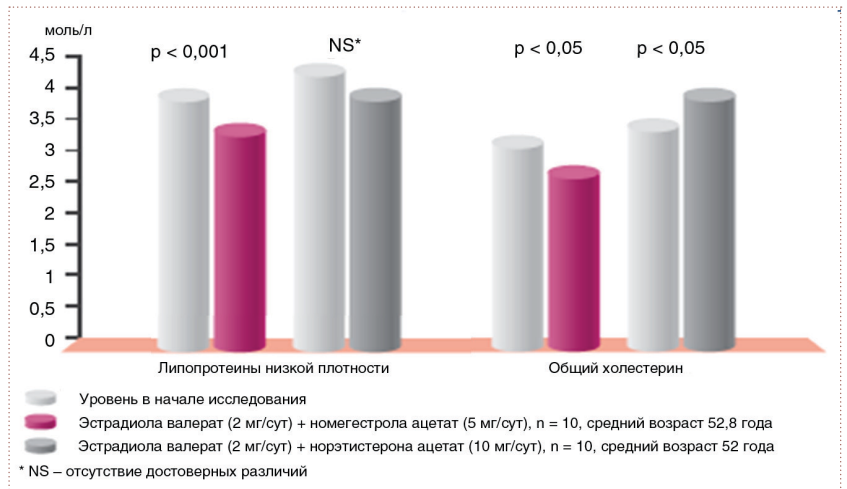


РИС. 4. ДЕЙСТВИЕ НОМЕГЕСТРОЛА АЦЕТАТА НА ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ (DORANGEON P, THOMAS J.L., GILLERY P. ET AL., 1992)

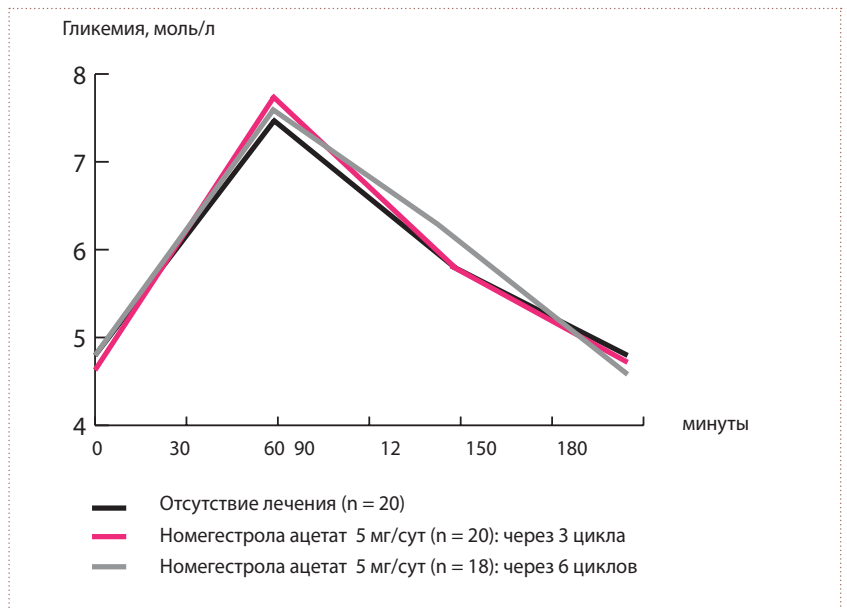


РИС. 5. ВЛИЯНИЕ НОМЕГЕСТРОЛА АЦЕТАТА НА УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ (DORANGEON P, THOMAS J.L., CHOISY H. ET AL., 1993).

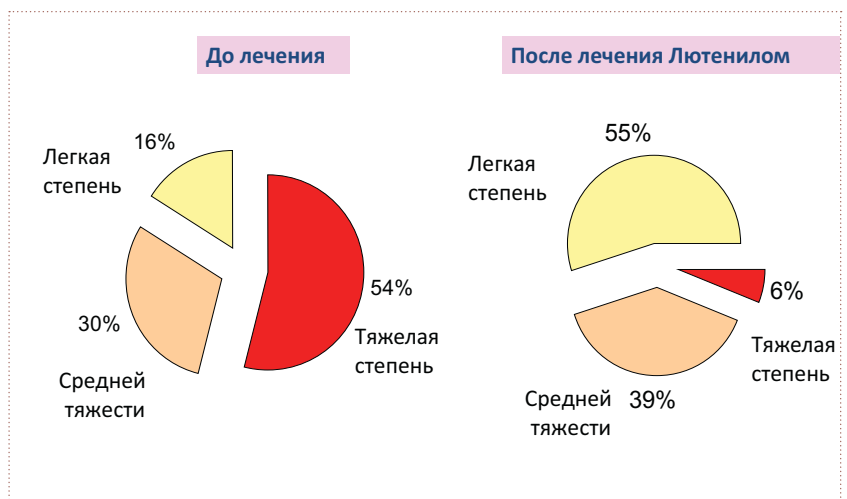


РИС. 6. СОВОКУПНОСТЬ ВЫРАЖЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ЭНДОМЕТРИОЗА (СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)

ТАБЛИЦА 2	
Протокол МРТ № 1331	Протокол МРТ № 2437
До лечения (20.05.2011)	После лечения (13.09.2011)
<p>Правый яичник увеличен в размерах за счет кистоподобного образования округлой формы с четкими контурами, с толстой капсулой, с неоднородным содержимым, гиперинтенсивным и резко гипоинтенсивным сигналом на T2 33, T2 FSat – последовательности, слабогиперинтенсивным и изоинтенсивным сигналом на T1 33, размерами 29x27x23 мм – с большой вероятностью киста со сгустком крови.</p> <p>Левый яичник с четкими контурами, 26x23x24 мм. В толще яичника визуализируется кистоподобное образование округлой формы с четкими контурами, с толстой капсулой, со слабо гиперинтенсивным МР-сигналом на T2, T1 33, T2 FSat – последовательности, размерами 10x8x8 мм – с большой вероятностью киста с геморрагическим содержимым.</p> <p>Заключение: МР-признаки кистоподобного образования с неоднородным содержимым (с большой вероятностью киста желтого тела, нельзя исключить эндометриоз), кистоподобное образование левого яичника (с большой вероятностью киста желтого тела, нельзя исключить эндометриоз), фолликулярные кисты левого яичника</p>	<p>Правый яичник размером 30x20x22 мм, в структуре яичника определяется участок гиперинтенсивного МР-сигнала – на T1-ВИ и неоднородного гипоинтенсивного – на T2-ВИ, T2 FSat, неправильной формы 14x10x9 мм – характерно для геморрагического содержимого. Перифокально субкапсулярно визуализируются тонкостенные округлые кисты 4-6 мм в диаметре с жидкостным содержимым (с гиперинтенсивным МР-сигналом на T2-ВИ, T2 FSat, гипоинтенсивным на T1-ВИ).</p> <p>Левый яичник – 32x27x20 мм, субкапсулярно визуализируется тонко- и толстостенные кисты 4-11 мм в диаметре с жидкостным содержимым.</p> <p>Заключение: МР-признаки функциональных кист яичников (фолликулярных и кист желтого тела), кистозное образование правого яичника с геморрагическим содержимым, возможно кровоизлияние в кисту желтого тела, эндометриома</p>

ТАБЛИЦА 2.
ДАННЫЕ МРТ
ПАЦИЕНТКИ С ПЕРВИЧНО
ДИАГНОСТИРОВАННЫМ
НАРУЖНО-ВНУТРЕННИМ
ЭНДОМЕТРИОЗОМ ДО И ПОСЛЕ
ЛЕЧЕНИЯ

• влияние на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось и снижение овуляторного пика лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов (дополнительный эффект препарата позволяет применять его с целью контрацепции);

• подавление созревания фолликулов и снижение овариальной секреции эстрогенов;

• антипролиферативное действие – эндометриальная супрессия (топическая и эктопическая).

В клиническое исследование вошли пациентки в возрасте от 23 до 44 лет с ранее диагностированным наружно-внутренним эндометриозом либо диагностика производилась нами при первичных визитах женщин. Режим назначения Лютенила – с 5-го по 25-й день МЦ в дозе 5 мг/сут (1 таблетка). Документальную верификацию процесса осуществляли с помощью УЗИ с доплеровской приставкой либо путем МРТ. При наличии образований в яичниках исследовали онкомаркеры СА-125 и HE-4. Следует отметить, что диагностическая триада – исследование этих двух онкомаркеров в сочетании с доплер-УЗИ – относится к ранним возможностям диагностики неопластических процессов в яичниках. При активных пролиферативных процессах в очагах эндометриоза обнаруживается существенное повышение уровня СА-125 (неспецифический маркер), и в дальнейшем при эффективном лечении его уровень снижается. В то же время у пациенток фиксируется крайне низкий уровень высокоспецифичного раннего онкомаркера HE-4.

Также нами оценивались основные клинические признаки эндометриоза (тазовая боль, дисменорея, гиперполименорея, диспареуния) с их детализацией по степени тяжести (легкая, среднетяжелая и тяжелая).

Результаты динамики клинических симптомов эндометриоза на фоне лечения Лютенилом в течение 3 мес таковы:

• **тазовая боль:** 80% пациенток отмечали тяжелую степень болевых ощущений, легкая степень отсутствовала. Через 3 мес тяжелая степень наблюдалась у 10% женщин, среднетяжелая – у 30%, легкая – у 60%;

• **дисменорея:** до лечения легкая степень отсутствовала, средняя степень тяжести имела у 25% лиц, тяжелая – у 75%. Через 3 мес тяжелую степень зафиксировали у 3% пациенток, среднетяжелую – у 40%, легкую – у 60%.

• **гиперполименорея:** до лечения легкая степень была обнаружена у 2% участниц исследования, средняя – у 38%, тяжелая – у 60%. Через 3 мес тяжелая степень отсутствовала, среднетяжелая выявлена в 67% случаев, легкая – в 33%.

• **диспареуния:** до лечения легкая степень наблюдалась у 60% женщин, средней тяжести – у 40%, тяжелая степень отсутствовала. Через 3 мес среднетяжелая степень имела у 10% пациенток, легкая – у 90%.

Совокупность выраженности всех клинических симптомов эндометриоза и их динамика при лечении Лютенилом представлена на рис. 6.

Ниже приводятся данные МРТ пациентки К., 24 лет, с первично диагностированным наружно-внутренним эндометриозом (табл. 2). Отмечается уменьшение образования в правом яичнике в 2 раза: при первичном исследовании выявлено образование размером 29-27-23 мм, при вторичном – 14-10-9 мм.

При длительном лечении чистыми прогестинами могут отмечаться незначительные межменструальные кровотечения, которые при приеме Лютенила исчезают по мере лечения (возможно также добавление одной дополнительной таблетки препарата в течение 2-3 дней). Симптомы вагинальной сухости, выраженных проявлений диспареунии купировали колпотрофином – препаратом проместрина (эстроген, действующий исключительно локально). У всех пациенток на протяжении лечения не выявлено изменений параметров артериального давления и колебания веса.

ВЫВОДЫ

Эндометриоз – единственный в своем роде дисгормональный процесс, характеризующийся способностью к инфильтративному росту и метастазированию. Выбор методов лечения эндометриоза требует дополнительной и тщательной диагностики.

Среди медикаментозных методов терапии в приоритете остаются чистые прогестины, которые имеют минимальные метаболические эффекты и обладают высокой фармакологической активностью. Селективный прогестин номегестрола ацетат (Лютенил) имеет все вышеперечисленные характеристики и быстро купирует клинические проявления эндометриоза. Возможность его длительного применения в минимальной дозе и с минимальными побочными эффектами создает дополнительные преимущества для пациенток, которые еще не реализовали свои репродуктивные планы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамьян Л.А., Кулаков В.И. Эндометриозы. – М.: Медицина, 1998. – 316 с.
2. Андреева Е.Н. Распространенные формы генитального эндометриоза. Медико-генетические аспекты, диагностика, клиника, лечение и мониторинг больных.: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М. – 1997. – 50 с.
3. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Диагностика и лечение эндометриоза на современном этапе. – СПб.: НЛ, 1998. – 452 с.
4. Всемирный конгресс по менопаузе. – Рим, 2011. – Тезисы. – С. 109.
5. Кулаков В.И., Адамьян Л.А., Аскольская С.И. Гистерэктомия и здоровье женщины. – М.: Медицина, 1999. – 312 с.
6. Справочник по акушерству, гинекологии и перинатологии / Под ред. акад. РАМН Г.М. Савельевой. – М.: МИА, 2006. – С. 518-526.
7. Хмельницкий О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. – СПб.: СОТИС, 1994. – 480 с.
8. Bazin B., Thevenot R., Bursaux C. et al. Effect of nomegestrol acetate, a new 19-norprogesterone derivative, on pituitary ovarian function in women. Br J Obstet Gynaecol 1987 Dec; 94 (12): 1199-1204.
9. Bullock L.P., Bardin C.W. Androgenic, synandrogenic, and antiandrogenic actions of progestins. Ann N Y Acad Sci 1977 Mar 11; 286: 321-330.
10. Cohen A., Engelmann P., Erny R. et al. Lutenyl and menstrual disorders: a hospital study. Rev Fr Gynecol Obstet 1988 Nov; 83 (11): 741-743.
11. Cohen A. Multicenter study of the clinical use of nomegestrol acetate in outpatients. Contracept Fertil Sex (Paris) 1994; 21: 417-427.
12. Conard J., Basdevant A., Thomas J.L. et al. Cardiovascular risk factors and combined estrogen-progestin replacement therapy: a placebo-controlled study with nomegestrol acetate and estradiol. Fertil Steril 1995 Nov; 64 (5): 957-962.
13. Couzinet B., Young J., Brailly S. et al. The antigonadotropic activity of progestins (19-nortestosterone and 19-norprogesterone derivatives) is not mediated through the androgen receptor. J Clin Endocrinol Metab 1996 Dec; 81 (12): 4218-4223.
14. Couzinet B., Young J., Kujas M. et al. The antigonadotropic activity of a 19-norprogesterone derivative is exerted both at the hypothalamic and pituitary levels in women. J Clin Endocrinol Metab 1999 Nov; 84 (11): 4191-4196.
15. De Leo V., la Marca A., Morgante G. et al. Comparison of two HRT regimens with bimonthly and monthly progestin administration in postmenopause. Maturitas 1999 Jan 4; 31 (2): 171-177.
16. Donnez J., Nisolle M. Laparoscopic management of large ovarian endometrial cysts // J. Gynecol. Surg. – 1991. – Vol. 7. – P. 163-167.
17. Donnez J., Nisolle M., Casanas-Roux F. et al. Endometriosis: rational for surgery. The current status of endometriosis. – 1993. – P. 385-395.
18. Duc I., Botella J., Bonnet P., et al. Antiandrogenic properties of nomegestrol acetate. Arzneimittelforschung 1995 Jan; 45 (1): 70-74.
19. Dusterberg B., Humpel M., Speck U. Terminal half-lives in plasma and bioavailability of norethisterone, levonorgestrel, cyproterone acetate and gestodene in rats, beagles and rhesus monkeys. Contraception 1981 Dec; 24 (6): 673-683.
20. Ezan E., Benech H., Bucourt R. et al. Enzyme immunoassay for nomegestrol acetate in human plasma. J Steroid Biochem Mol Biol 1993 Oct; 46 (4): 507-514.
21. Fraser D.I., Padwick M.L., Whitehead M.I. et al. The effects of the addition of nomegestrol acetate to postmenopausal oestrogen therapy. Maturitas 1989 Mar; 11 (1): 21-34.
22. Gleicher N., Dmowski W.P., Siegel I. Lymphocyte subsets in endometriosis. Obstet Gynecol 1984; 63: 463.
23. Kennedy S. The genetics of endometriosis // J Reprod Med 1998; 43: 263-268.
24. Kuhl H. Comparative pharmacology of newer progestogens. Drugs 1996 Feb; 51 (2): 188-195.
25. Kumar N., Koide S.S., Tsong Y. et al. Nestorone: a progestin with a unique pharmacological profile. Steroids 2000 Oct; 65 (10-11): 629-636.
26. Paris J., Thevenot R., Bonnet P. et al. The pharmacological profile of TX 066 (17 alpha-acetoxy-6-methyl-19-nor-4,6-pregnadiene-3,20-dione), a new oral progestative. Arzneimittelforschung 1983; 33 (5): 710-715.
27. Pasqualini J.R. Progestins and breast cancer. Gynecol Endocrinol 2007 Oct; 23 Suppl. 1: 32-41.
28. Persiani P., Radici E., Lombardi P.A. et al. Use of nomegestrol acetate in the treatment of menstruation disorders: our experience in 56 cases. Minerva Ginecol 1997 Apr; 49 (4): 181-185.
29. Redwin D.B. Laparoscopic approach to the diagnosis of endometriosis. Матер. межд. конгресса. – М. – 1996. – С. 128-136.
30. Sampson J.A. Perforating hemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary. Arch. Surg. – 1991. – P. 245-323.
31. Schindler A.E., Campagnoli C., Druckmann R. et al. Classification and pharmacology of progestins. Maturitas 2003 Dec 10; 46 Suppl. 1: S7-16.
32. Shaw R.W. Atlas of endometriosis. The Parthenon Publishing Group. – 1993. – P. 31-32.
33. Sitruk-Ware R. New progestogens: a review of their effects in perimenopausal and postmenopausal women. Drugs Aging 2004; 21 (13): 865-883.
34. Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. Maturitas 2004 Apr 15; 47 (4): 277-283.
35. Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. Hum Reprod Update 2006 Mar; 12 (2): 169-178.
36. Stefano Lello Drugs 2010; 70 (5): 541-559.

