



Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона в лечении хронической тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом

Д. м. н., проф. И.В. КУЗНЕЦОВА

В гормонотерапии эндометриоза используются антигонадотропины (даназол), агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), прогестины, антипрогестины и комбинированные оральные контрацептивы. В статье обсуждается место агонистов ГнРГ в лечении гормонозависимых гинекологических заболеваний. Описаны схемы терапии, при которых применение агонистов ГнРГ (например, препарата Бусерелин-депо) у пациенток с умеренно тяжелой тазовой болью, ассоциированной с эндометриозом, позволяет задержать прогрессирование заболевания и улучшить качество жизни благодаря воздействию на все звенья патогенеза эндометриоза: гиперэстрогению, дисбаланс пролиферации и апоптоза, аномальную воспалительную/иммунную реакцию, активный неоангиогенез, что способствует быстрому устранению болевого симптома, уменьшению распространенности эндометриозидных поражений и длительному сохранению эффекта после окончания лечения.

Хроническая тазовая боль (ХТБ) относится к группе болевых синдромов, включающей такие значимые заболевания и состояния, как остеоартроз, миофасциальные боли, радикулопатия, головные боли и др. Актуальность проблемы ХТБ определяется и высокой распространенностью, и этиологическим разнообразием синдрома. ХТБ встречается приблизительно у 15% женщин в возрасте 18–50 лет. Даже если не учитывать гастроэнтерологические, урологические и прочие болезни, ассоциированные с ХТБ, одни только гинекологические нарушения, лежащие в основе ХТБ, представляют собой широкую палитру заболеваний: эндометриоз, злокачественные опухоли, синдром

остаточных яичников, синдром тазовой венозной конгестии, воспалительные заболевания органов малого таза, туберкулезный салпингит, спаечный процесс в малом тазу, кистозная доброкачественная мезотелиома, миома, послеоперационные жидкостные образования брюшной полости воспалительного и невоспалительного генеза, аденомиоз, дисменорея и овуляторные боли, неэндометриозидные кисты придатков матки, атрезия цервикального канала, внематочная беременность, хронический эндометрит, полипы эндометрия и цервикального канала, эндосальпингоз (дистопия эпителия маточных труб), осложнения внутриматочной контрацепции (внутриматочная спираль), пролапс гениталий.

Самой частой причиной ХТБ у женщин является эндометриоз, который поражает около 10% популяции женщин репродуктивного возраста и определяется как доброкачественное заболевание, характеризующееся разрастанием вне полости матки ткани, имеющей морфологическое сходство со слизистой оболочкой тела матки. В свою очередь, именно боль представляет собой самый частый симптом эндометриоза. Распространенность эндометриоза у пациенток с ХТБ достигает 40–70% [1], а при сочетании ХТБ и бесплодия эндометриоз диагностируется у 84% пациенток. Наиболее типичной жалобой больных эндометриозом является дисменорея, но обычны также диспареуния и ациклическая тазовая боль, а также сочетание всех трех болевых симптомов [2]. Происхождение боли при эндометриозе нельзя объяснить только развитием спаечного процесса или попаданием частиц эндометрия и крови на брюшину. Выраженность спаечного процесса, как и распространенность самого эндометриоза, не коррелируют с тяжестью боли. Вероятно, не столько сами эндометриозидные гетеротопии, сколько факторы, обуславливающие их выживание и инвазию, то есть факторы развития эндометриоза, являются причиной болевого симптома. Причины развития эндометриоза не ясны. Пик заболеваемости приходится на 25–40 лет. К факторам риска относят неблагоприятные



экологические условия (диоксин, продукты сгорания топлива), стресс, ранние, обильные, длительные менструации, короткие менструальные циклы, отсутствие родов, обструктивные пороки развития гениталий, спонтанные и искусственные аборты, внутриматочную спираль [3]. Главными патогенетическими звеньями эндометриоза считаются локальное нарушение гормонального баланса, увеличивающее пролиферативный потенциал эктопических эндометриальных клеток, генетически детерминированная склонность к избыточной пролиферации [4, 5], а также персистирующее воспаление, вызванное как функционированием эндометриоидных гетеротопий, так и особой (вероятно, врожденной) склонностью тканей к избыточной воспалительной/иммунной реакции [6]. Не исключено, что характер восприятия болевого сигнала при эндометриозе, так же как и другие элементы воспалительной реакции, имеет генетически детерминированные особенности. Патофизиология эндометриоза неразрывно связана с формированием его главного симптома – тазовой боли. Активированные макрофаги, продуцирующие различные цитокины [6], не только участвуют в имплантации эндометриальных клеток, но и вызывают болевой сигнал. Например, интерлейкин-1 индуцирует синтез простагландинов, стимулирует пролиферацию фибробластов, накопление коллагена и образование фибриногена, то есть процессы, которые способствуют фиброзу и образованию спаек. Матриксные металлопротеиназы, воздействуя на компоненты внеклеточного матрикса и вызывая его деструкцию, способствуют фиксации и имплантации эктопического эндометрия в подлежащие ткани, вместе с тем провоцируя каскад воспалительных изменений [7]. В результате реализации воспалительной реакции, локальной гиперэстрогении, повышенной активности макрофагов и цитокинов в тканях вырабатываются простагландины, избыточная кон-

центрация которых ответственна за возникновение боли [6]. Характеристики тазовой боли при эндометриозе в большей мере зависят от локализации процесса, чем от степени его распространения. Дисменорея – характерный, но не строго обязательный симптом эндометриоза. Дисменорея обычно связана с отеком и экстравазацией в ткани, окружающие эндометриоидные гетеротопии, и чаще сопровождается аденомиозом. Диспареуния обычно встречается при ретроцервикальном эндометриозе или при поражении крестцово-маточных связок. Оценка интенсивности болевых ощущений субъективна, но нестерпимая тазовая боль часто свидетельствует об инфильтративном эндометриозе с глубоким поражением тканей. Боль при эндометриозе может появляться в середине цикла, а затем во время менструации, может быть вовсе лишена цикличности. Боль может быть четко локализована, может иррадиировать в поясничную область, крестец, копчик, задний проход, промежность. Оценка степени выраженности боли всегда субъективна, но, тем не менее, именно субъективное представление о тяжести, умеренной или легкой боли ложится в основу выбора тактики ведения пациентки. Объективизация оценки выраженности болевого симптома имеет важное значение в процессе наблюдения за эффектом терапии, при этом рекомендуется использовать визуально-аналоговые шкалы. При длительном существовании боли, ассоциированной с эндометриозом, возможно формирование психоневрологических расстройств, что крайне затрудняет диагностику и контроль эффективности последующего лечения. Известно, что, вне зависимости от происхождения боли, люди, длительно ее испытывающие, жалуются на бессонницу, раздражительность, депрессию, нередко испытывают трудности в принятии самых простых решений. Длительные болевые ощущения способны вызвать необратимые патологические изменения в работе мозга в ре-

зультате постоянного перевозбуждения ответственных отделов коры больших полушарий. В результате даже после ликвидации источника боли сохраняется болевой синдром, причины персистенции которого трудно определить и устранить, так как болевой синдром в подобных случаях может с равной степенью вероятности обуславливаться и эндометриозом, и нарушениями деятельности нервной системы. Безусловно, само наличие боли не предопределяет диагноза эндометриоза. Жалобы на боль в нижних отделах живота требуют клинического осмысления и дифференциальной диагностики с учетом всех возможных причин их появления [8]. При том что необходимость ранней диагностики эндометриоза совершенно очевидна, существуют объективные трудности в установлении диагноза. Ультразвуковое исследование представляет ценность, главным образом, в выявлении кист яичников и, в меньшей степени, ректовагинального эндометриоза. «Золотым стандартом» диагностики считается лапароскопия, позволяющая визуально определять эндометриальные имплантаты, а также проводить их морфологическую верификацию. Одновременно лапароскопия предполагает эксцизию эндометриоидных имплантатов, являясь основным методом лечения эндометриоза. Но у больных, предъявляющих жалобы исключительно на тазовую боль, хирургический метод диагностики и лечения применяется не всегда, уступая место эмпирической гормональной терапии. Такой щадящий подход обусловлен относительной неудовлетворенностью результатами хирургического лечения в долгосрочной перспективе. Совокупная частота рецидивов эндометриоза через 5 лет составляет 19–20%, увеличиваясь до 32% через 7 лет. При эндометриоидном поражении яичников имеет значение еще одна проблема, связанная с фертильностью женщин. Резекция яичников является травматичным методом лечения, приводя к снижению ова-

эндометриоз



риального резерва и раннему истощению яичников. Генез раннего истощения овариальной функции до конца не ясен. Известно, что аналогичный объем оперативного вмешательства у больных при других заболеваниях крайне редко становится причиной преждевременной менопаузы. Вероятно, причиной столь неблагоприятного исхода операций является не только удаление части яичника, но и сам эндометриоз. Наконец, у пациенток с сочетанными гиперпластическими процессами репродуктивной системы хирургическое вмешательство априори не способно решить всех проблем здоровья [9].

Исходя из неполной эффективности и возможных негативных исходов операции по восстановлению фертильности, лапароскопия у женщин, не предъявляющих жалоб на бесплодие, а обратившихся только в связи с наличием тазовой боли, проводится в следующих случаях:

- тяжелая (нестерпимая) тазовая боль или другие основания предполагать наличие инфильтративного эндометриоза;
- наличие тазовой боли у пациентки с впервые обнаруженной кистой яичника;
- дополнительные показания к лапароскопии.

Гормонотерапия эндометриоза включает антигонадотропины (даназол), агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), прогестины, антипрогестины и комбинированные оральные контрацептивы (КОК).

Основными принципами медикаментозного лечения эндометриоза являются подавление эстрогенпродуцирующей функции яичников и непосредственное антипролиферативное воздействие на ткани. Антипролиферативные и противовоспалительные эффекты лекарственных средств могут устранить боль, ассоциированную с эндометриозом, таким образом, подобное лечение оказывается и симптоматическим, и патогенетическим, позволяющим задержать прогрессирование заболевания, одновременно улучшая качество жизни.

Эмпирическое лечение болевого синдрома при подозрении на эндометриоз может проводиться в виде трехмесячного курса прогестинов, КОК или агонистов ГнРГ. Следует учитывать, что КОК могут назначаться только женщинам, нуждающимся в предохранении от беременности. Прогестины и агонисты ГнРГ являются равноценными средствами; назначение оральные прогестинов следует предпочесть, но только в том случае, если женщина ранее не имела опыта их использования либо использовала КОК с сомнительным лечебным эффектом.

Агонисты ГнРГ в настоящее время представляют собой одну из наиболее эффективных и хорошо изученных групп препаратов для лечения гиперпластических процессов репродуктивной системы, в том числе эндометриоза. Изначально агонисты ГнРГ создавались как лекарственные средства, обладающие большей активностью и длительностью действия по сравнению с эндогенным ГнРГ. Однако длительное непрерывное введение агонистов ГнРГ обеспечивало лишь кратковременное повышение уровня гонадотропинов, а затем синтез и секреция фолликулолестимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) снижались. Этот парадоксальный эффект оказался полезным в лечении гормонозависимых гинекологических заболеваний.

Рецепторы ГнРГ обнаружены не только в гипофизе, но и во многих других тканях, в ряду которых яичники, эндометрий, а также клетки злокачественных опухолей яичников и молочных желез; следовательно, действие агонистов ГнРГ не ограничивается центральным компонентом, но также имеет и местный характер, вмешиваясь в процесс внутриклеточных взаимодействий [10]. В цитометрических и морфометрических исследованиях ядерной ДНК *in vivo* было продемонстрировано быстрое антипролиферативное влияние агонистов ГнРГ на гиперплазированный эндометрий и на эндометриоидные имплантаты. Описан блокирующий эффект агонистов ГнРГ на рецепторы

эпидермального фактора роста [9], под их влиянием в эндометриоидных гетеротопиях активизируются процессы апоптоза. Агонисты ГнРГ в экспериментальных исследованиях достоверно редуцируют экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста, что уменьшает ангиогенез и, следовательно, пролиферативный потенциал тканей. Таким образом, действие агонистов ГнРГ, в их числе бусерелина, направлено не только на создание гипоестрогенного статуса, но и на локальные пролиферативные процессы и ангиогенез, представляющие не менее значимое звено патогенеза эндометриоза.

Положительные изменения, индуцируемые агонистами ГнРГ, включают в себя коррекцию нарушений иммунного статуса: уменьшение количества естественных клеток-киллеров, увеличение процентного содержания Т-хелперов и снижение числа Т-супрессоров, нормализацию иммуно-регуляторного индекса, содержания В-клеток, С4-компонента комплемента, С-реактивного белка. Доказан противовоспалительный эффект этой группы препаратов, реализуемый через снижение интенсивности воспалительных процессов и влияние на факторы свертывания.

Комплексное воздействие агонистов ГнРГ на органы репродуктивной системы, направленное на все четыре основных звена патогенеза эндометриоза (гиперэстрогения, дисбаланс пролиферации и апоптоза, аномальная воспалительная/иммунная реакция, активный неангиогенез), способствует устранению болевого симптома и уменьшению распространенности эндометриоидных поражений примерно у 75–92% пациенток [9, 11, 12].

Агонисты ГнРГ по праву считаются одним из наиболее эффективных и безопасных методов лечения эндометриоза [12]. В клинической практике используются несколько вариантов депонированных форм препаратов этой группы, среди которых отечественный Бусерелин-депо (3,75 мг бусерелина для внутримышечных инъекций), обладающий хорошим соотноше-



нием цены и качества. Кратность введения лекарственного средства составляет 1 раз в 28 дней, длительность курса – 6 и более месяцев. Частота рецидивов боли через 4–12 месяцев после окончания лечения агонистами ГнРГ колеблется в пределах 15–20%. Длительные, до пяти лет, наблюдения за больными эндометриозом после проведенного курса лечения также демонстрировали удивительные результаты. Возврат симптомов, требующий медицинского вмешательства, по разным оценкам, наблюдался приблизительно в 28% случаев. Более чем в 70% наблюдений боль не возвращалась или ее интенсивность при рецидиве была незначительной, не снижала качество жизни и не требовала применения каких-либо методов лечения. Однако при наличии современных таблетированных препаратов для лечения эндометриоза, в том числе комбинированных оральных контрацептивов, целесообразным надо признать переход с агонистов ГнРГ на другие средства супрессивной терапии.

Агонисты ГнРГ рекомендуются для эмпирического применения при умеренно тяжелой хронической тазовой боли у женщин с подозрением на эндометриоз. В течение первых трех месяцев лечения положительный эффект в отношении болевых симптомов достигается в 92% случаев. Далее обычно рекомендуется продление лечебного курса еще в течение трех месяцев с последующим переходом на долговременную терапию прогестинами или комбинированными оральными контрацептивами.

Преимущества агонистов ГнРГ как средства для первичного назначения пациенткам с тазовой болью состоят в быстром наступлении эффекта при отсутствии прогестагенных и андрогенных побочных реакций, негативного влияния на липидный спектр крови и гемостаз. Более того, агонисты ГнРГ могут оказывать дополнительное лечебное воздействие при миоме матки, синдроме поликистозных яичников, мастопатии.

Эффективность лечения эндометриоз-ассоциированной тазовой

боли агонистами ГнРГ зависит от длительности лечения, которое должно продолжаться не менее 6 месяцев. Однако врачи часто ограничивают продолжительность курсового лечения, а пациентки преждевременно отказываются от него не только из-за относительно высокой стоимости лечения, но и из-за страха возникновения побочных реакций. Эти побочные реакции, действительно, возможны и обусловлены значительным снижением уровня эстрогенов. Побочные эффекты агонистов ГнРГ включают в себя приливы (85–92%), потливость (48–90%), сухость влагалища (50–60%), уменьшение либидо (35–45%), эмоциональную лабильность (25–40%). Кроме того, применение агонистов ГнРГ ведет к обратимой потере костной массы. Эффект потери минеральной плотности кости (МПК) обычно возникает только при продолжительном, более 6 месяцев, использовании агонистов ГнРГ [13], но возможность снижения МПК важно учитывать и при стандартных курсах, проводя лечение в группах риска развития остеопороза.

Побочные эффекты агонистов ГнРГ, обусловленные гипоэстрогенией, могут купироваться дополнительным назначением так называемой терапии прикрытия (add-back therapy). Терапия прикрытия снижает частоту и выраженность побочных реакций, сопровождающих применение агонистов ГнРГ, не влияя на их эффективность. Вопрос о времени ее инициации не решен. В Северной Америке рекомендуется использование терапии прикрытия с первой инъекции агониста ГнРГ. Однако большинство женщин хорошо переносят лечение и не нуждаются в дополнительном назначении лекарственных средств. Мы считаем, что назначать препараты для купирования симптомов гипоэстрогении и предотвращения потери МПК необходимо в группах риска женщин с исходной вегетативной дисфункцией или остеопенией, а также в случаях, когда симптомы, нарушающие качество жизни, появились на фоне применения агонистов ГнРГ. В качестве

средств терапии прикрытия можно использовать тиболон (гестагенный препарат, обладающий также анаболической, слабой андрогенной и эстрогенной активностью) или комбинированные монофазные низкодозированные эстроген-гестагенные препараты для заместительной гормональной терапии. Претензии к агонистам ГнРГ в связи с побочными реакциями и переносимостью лечения не сколько преувеличены. Частота прекращения лечения агонистами ГнРГ из-за побочных эффектов составляет всего 1–8%, по сравнению с антигонадотропином даназолом, отказ от лечения которым отмечается в 9,7–20% наблюдений. Практически не встречаются отказы от продолжения применения агонистов ГнРГ среди пациенток, страдающих ХТБ, ассоциированной с эндометриозом, качество жизни которых значительно снижено по сравнению со здоровыми женщинами [14]. Сравнительная оценка качества жизни пациентов, применяющих для лечения тазовой боли прогестин диеногест с хорошим профилем переносимости и использующих бусерелина ацетат, показала сопоставимые результаты [15]. Побочные явления в этом исследовании встречались при обоих методах лечения и характеризовались прорывными кровотечениями у больных, принимавших диеногест, и вазомоторными симптомами у женщин, использовавших бусерелин. Однако значимость купирования болевого синдрома, по-видимому, превышает дискомфорт от побочных реакций, что отразилось на улучшении качества жизни вплоть до полной нормализации его обобщенного показателя. Разумеется, при планировании долговременного курса лечения прогестины имеют ряд преимуществ по сравнению с агонистами ГнРГ. Тем не менее следует помнить о том, что быстрое достижение эффекта и длительное его сохранение после окончания лечения по праву позволяют считать агонисты ГнРГ одними из важнейших препаратов для лечения больных с эндометриоз-ассоциированной болью. ❁