

Эндометриоз: гормональная терапия с позиций патогенеза

Л.В. Сапрыкина¹, Ю.Э. Доброхотова¹, О.А. Сапрыкина²

Адрес для переписки: Людмила Витальевна Сапрыкина, lioudsap@yandex.ru

В статье представлены современные данные о гормональной терапии эндометриоза. Приведено патогенетическое обоснование использования комбинированных оральных контрацептивов, гестагенов, ингибиторов ароматазы, агонистов гонадотропных релизинг-гормонов при лечении эндометриоза с целью коррекции данной патологии.

Ключевые слова: эндометриоз, агонисты гонадотропных релизинг-гормонов, Бусерелин-лонг ФС

По мнению отечественных и зарубежных авторов, наружный генитальный эндометриоз относится к наиболее распространенным гинекологическим заболеваниям. Оценить его истинную частоту невозможно, поскольку вопросы нехирургической верификации диагноза остаются открытыми [1], а клиническая значимость неинвазивных маркеров, например Ca-125, согласно данным Кохрановского исследования, до конца не установлена [2]. Кроме того, не изучены полностью этиология и патогенез заболевания [3]. Между тем очевидно, что эндометриоз развивается в условиях повышенной способности эктопических клеток к выживанию и неспособности тканей, подвергшихся инвазии, обеспечить уничтожение этих клеток [4].

Единственным радикальным способом лечения эндометриоза можно считать удаление не только эндометриоидных гетеротопий, но и самого эндометрия как потенциального источника рецидивов. Не случайно эндометриоз является третьей по распространенности причиной гистерэктомии [5]. Все остальные методы лечения – оперативные и консервативные – обеспе-

чивают временный эффект и требуют индивидуального подхода [4].

Основной целью органосохраняющего хирургического лечения эндометриоза является как удаление (механическое или с помощью лазера, ультразвука, крио- и электровоздействия и др.) морфологического субстрата эндометриоза, так и восстановление фертильности (при нарушении репродуктивной функции, вызванном гетеротопическим разрастанием эндометриоидной ткани на яичниках, брюшине, органах малого таза, крестцово-маточных связках). Лапароскопический метод с использованием современных технологий (лазерных, электрических и ультразвуковых) позволяет проводить полное иссечение всех очагов эндометриоза [6].

При полном удалении эндометриоидных гетеротопий (в частности, эндометриоидной кисты яичника, очагов на брюшине малого таза, крестцово-маточных связках) можно ограничиться хирургическим лечением [1]. Хирургическое лечение пациенток репродуктивного возраста с эндометриозом необходимо проводить с максимальным сохранением овариального резерва [7].

Несмотря на то что целесообразность подготовки больных эндометриозом к оперативному лечению подвергается сомнению рядом авторов [8], общепризнанным считается современный подход, состоящий из двух этапов – хирургического и медикаментозного.

Согласно российским клиническим рекомендациям, для лечения эндометриоза используются в основном гестагены, комбинированные оральные контрацептивы (КОК), антигонадотропины, ингибиторы ароматазы и агонисты гонадотропных релизинг-гормонов (аГнРГ) [9].

Универсального метода лечения эндометриоза не существует. Согласно данным Королевской коллегии акушеров и гинекологов (Royal College of Obstetricians and Gynecologist) (2006) и Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology) (2008), исследованные гормональные препараты (КОК, гестагены, даназол, гестринон, медроксипрогестерона ацетат и аГнРГ) одинаково эффективно подавляют овариальную функцию, уменьшая выраженность симптомов эндометриоза (уровень доказательности А) [10]. Таким образом, выбор препарата зависит от возраста пациентки, ее репродуктивных планов, сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии, наличия противопоказаний.

КОК являются препаратом выбора у пациенток репродуктивного возраста, заинтересованных в контрацепции. При использова-



нии КОК запускается каскад процессов. В гипоталамусе блокируется выработка ГнРГ. В гипофизе не происходит секреция фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов в циклическом режиме. В яичниках подавляется овуляция. В эндометрии наблюдается децидуализация стромы, эндометриоидные гетеротопии подвергаются атрофии [7].

Целесообразность приема КОК при эндометриозе доказана результатами ряда исследований, продемонстрировавшими эффективность КОК при лечении дисменореи по сравнению с плацебо. Однако существует мнение о потенцирующем влиянии КОК на прогрессирование и рецидивирование заболевания.

С. Charpon и соавт. оценивали случаи хирургического подтверждения эндометриоза и временные характеристики приема КОК у 566 пациенток с глубокой инфильтрирующей формой эндометриоза. Авторы сделали вывод, что прием КОК не повышает риск развития эндометриоза. Однако применение КОК пациентками в анамнезе при тяжелой форме первичной дисменореи ассоциировано с хирургически подтвержденным диагнозом эндометриоза, особенно его глубокой инфильтрирующей формы [11]. Согласно данным P. Vercellini и соавт., применение КОК приводит лишь к отсрочке хирургического лечения вследствие подавления болевого синдрома при уже существующем, но не диагностированном эндометриозе [12].

Обоснованным является не циклический, а пролонгированный прием КОК [13]. При длительном непрерывном использовании КОК возможны прорывные кровотечения. Обратите внимание: КОК противопоказаны курящим пациенткам старше 35 лет из-за увеличения риска развития тромбозомболических осложнений. При выборе КОК для лечения эндометриоза следует учитывать ряд факторов, в том числе особенности гестагенного компонента.

Кроме того, возможно проведение монотерапии гестагенами [9].

Однако надо отметить, что при монотерапии гестагенами возможны побочные эффекты: напряжение молочных желез, прибавка массы тела, возникновение отеков, появление ациклических кровяных выделений [9].

В настоящее время в России для лечения эндометриоза разрешены диеногест в непрерывном режиме 2 мг/сут и гидрогестерон 10–60 мг/сут. Механизм действия гестагенов при эндометриозе аналогичен таковому КОК. Кроме того, гестагены активируют фермент 17-бета-гидростероид-дегидрогеназу, преобразующий эстрадиол в слабый эстрон, что меняет соотношение половых гормонов в сторону снижения эстрогенного влияния на локальном уровне [9].

На сегодняшний день применение антигонадотропинов при эндометриозе ограничено высокой частотой побочных эффектов (гепатотоксического, андрогенного, анаболического, гипоэстрогенного) [9].

В последнее время обращает на себя внимание факт экспрессии эпителиальными и стромальными клетками эндометрия при эндометриозе фермента ароматазы цитохрома P450 [14]. У здоровых женщин этот фермент в эндометрии не выявляется. По данным Л.В. Адамян и соавт., фермент обнаруживается в большинстве эпителиальных и части стромальных клеток эутопического и эктопического эндометрия при эндометриозе, в том числе ретроцервикальном [4].

Проводятся исследования ингибиторов ароматаз. Имеются определенные сложности, связанные с их использованием у молодых женщин. Дело в том, что перед применением ингибиторов ароматаз должна быть исключена функция яичников, а при длительной терапии это приводит к потере костной массы. Обоснованной считается комбинация ингибиторов ароматаз с КОК, гестагенами. Однако это значительно удорожает стоимость лечения [9].

С начала 1980-х гг. для лечения эндометриоза используются аГнРГ [15].

По заключению Международного консенсуса по лечению эндометриоза в Зальцбурге (2005), основанному на данных рандомизированных исследований, аГнРГ – более эффективно подавляют эндометриоидные очаги по сравнению с гестагенами и оральными контрацептивами [16].

Механизм действия аГнРГ связан с восстановлением нарушенных взаимосвязей в гипоталамо-гипофизарной системе у больных миомой и эндометриозом. В результате продолжительного воздействия аГнРГ на гипофиз происходят десенситизация клеток гипофиза и быстрое снижение интенсивности секреции и биосинтеза гонадотропинов [17]. Угнетение стероидогенеза, вызываемое аГнРГ, индуцирует атрофию как самого эндометрия, так и эктопических эндометриальных желез и стромы. Этот феномен называют медикаментозной кастрацией. Блокада обратима, и после отмены аГнРГ у женщин репродуктивного возраста полностью восстанавливается чувствительность аденогипофиза к гипоталамической стимуляции [18, 19].

Бусерелин-лонг ФС (ЗАО «Ф-Синтез», Россия) – аГнРГ, рекомендованный при всех видах пролиферативных процессов матки. При внутримышечном введении один раз в 28 дней в дозе 3,75 мг препарат обеспечивает стойкий терапевтический эффект. Возможно эндоназальное использование препарата Бусерелин Ф-Синтез (ЗАО «Ф-Синтез», Россия) 300 мкг три-четыре раза в сутки. Рекомендованная длительность лечения – до шести месяцев. Пролонгированные формы более удобны для обеспечения длительного поступления препарата [20]. Активное вещество препарата Бусерелин-лонг ФС заключено в микросферы размером от 30 до 150 мкм с разным временем высвобождения. Основу микросфер составляет биоразлагаемый сополимер DL молочной и гликолевой кислот. Микросферы в виде водной суспензии вводятся глубоко внутримышечно.

После инъекции пролонгированной формы препарата начинается постепенное высвобождение аГнРГ с поверхности микросфер, что сначала – в течение первых суток – приводит к стимуляции синтеза гонадотропинов, а затем к десенситизации гипофиза и блокаде гипофизарно-гонадной оси. Впоследствии микросферы, подвергаясь биодegradации в тканях, медленно высвобождают содержащийся в них аГнРГ, длительно (до 28 дней) поддерживая необходимую для десенситизации гипофиза концентрацию препарата в крови. Сам сополимер метаболизируется в организме до мономеров молочной и гликолевой кислот.

Бусерелин-лонг ФС рекомендован для лечения эндометриоза: при распространенных формах, эндометриозе и бесплодии, наличии клинической симптоматики, аденомиозе в сочетании с миомой матки, гиперпластических процессах эндометрия, отказе пациенток от операции и т.д. Длительность терапии – шесть месяцев (Бусерелин-лонг ФС 3,75 мг внутримышечно один раз в 28 дней или Бусерелин ФСинтез 900 мкг/сут интраназально, возможно увеличение дозы до 1200 мкг/сут). В репродуктивном возрасте нормальный менструальный цикл восстанавливается спустя два-три месяца после отмены препарата [21].

При комбинированной терапии эндометриоза лечение осуществляется в течение трех месяцев (Бусерелин-лонг ФС 3,75 мг внутримышечно один раз в 28 дней или Бусерелин ФСинтез 900 мкг/сут интраназально, возможно увеличение дозы до 1200 мкг/сут). На втором этапе проводится хирургическое лечение. Дальнейшая терапия агонистом продолжается в течение трех циклов (в прежнем режиме). Возможно выполнение хирургического лечения на первом этапе с дальнейшей шестимесячной послеоперационной терапией [22].

Предоперационная подготовка Бусерелином снижает интенсивность симптомов заболевания, нормализует гематологические

показатели, уменьшает эндометриоидные очаги, облегчает проведение оперативного вмешательства и способствует благоприятному течению послеоперационного периода [23].

Состояние медикаментозной псевдоменопаузы в сочетании с активизацией апоптоза и блокированием ряда ростовых факторов в гетеротропных имплантатах при эндометриозе способствует устранению болевого синдрома и уменьшению распространенности эндометриоидных поражений примерно у 75–92% больных [19]. Необходимость гормонального лечения при эндометриозе яичников в пред- и послеоперационном периодах обусловлена высоким процентом рецидива заболевания даже после радикальной операции [15]. По мнению ряда авторов, если нет метода, обеспечивающего точную оценку радикальности хирургического удаления эндометриоидного образования во время операции, отсутствие рецидива не может быть гарантировано, равно как и при использовании только медикаментозной терапии. К тому же не следует забывать о роли системных нарушений (изменения иммунитета, генетическая предрасположенность) в патогенезе эндометриоза. При рассмотрении эндометриоза как доброкачественной опухоли все случаи рецидивирования надо расценивать либо как ранее не диагностированный эндометриоз яичников, либо как неполное удаление эндометриоидной ткани из яичника.

Появление в клинической практике аГнРГ позволило сохранить репродуктивную функцию у больных, отказаться от выполнения радикальных операций, улучшить результаты консервативной терапии. Несмотря на перечисленные преимущества, широкое применение аГнРГ ограничено развитием эстрогендефицитных симптомов и не может продолжаться более шести месяцев. Сроки лечения ограничены также из-за выраженности побочных эффектов, в частности снижения минеральной плотности костной ткани. С целью уменьше-

ния тяжести побочных эффектов при приеме аГнРГ рекомендуют заместительную гормональную терапию (add-back-терапия). Обоснованием тому служит гипотеза пороговой концентрации эстрогенов, согласно которой концентрация эстрогенов в пределах определенного диапазона может частично предотвращать снижение минеральной плотности костной ткани при длительном лечении аГнРГ и в то же время не оказывать стимулирующего воздействия на рост эндометриоидных имплантатов. Add-back-терапию рекомендуется проводить вместе с курсом лечения аГнРГ не менее шести месяцев [24].

С учетом многочисленных данных о рецидивировании эндометриоза по окончании гормональной терапии, невозможности длительного использования аГнРГ оправданным считается использование аГнРГ в течение шести месяцев с последующей длительной терапией диеногестом. Уменьшение интенсивности тазовых болей при данном курсе сопоставимо с 12-месячным применением аГнРГ. Кроме того, данный режим снижает вероятность ациклических кровяных выделений, обеспечивая хороший контроль менструального цикла и делая комбинацию диеногеста и аГнРГ многообещающей в терапии эндометриоза [25].

По окончании терапии аГнРГ можно назначать КОК (с учетом показаний и противопоказаний). Предпочтение следует отдавать КОК, содержащим диеногест.

Гормональная терапия эндометриоза многообразна и сложна, требует индивидуального подхода с учетом возраста, гинекологической и экстрагенитальной патологии. Особая роль принадлежит медикаментозной терапии. Уточнение патогенетических аспектов развития заболевания позволяет применять новые группы препаратов и внедрять новые комбинации лекарственных средств. Дальнейшее изучение этиологических и патогенетических особенностей эндометриоза позволит разработать новые консервативные методы его лечения [26].

Бусерелин

Аналог гонадотропин-рилизинг гормона



Ф-СИНТЕЗ



**Патогенетически обоснованная терапия
гормонозависимой патологии
репродуктивной системы:**

- Эндометриоз
- Миома матки
- Гиперпластические процессы эндометрия
- Бесплодие (в программе ЭКО)

я снова радуюсь жизни!



Бусерелин ФСинтез
назальный спрей 150 мкг/доза



Бусерелин-лонг ФС
3,75 мг

ЗАО "Ф-СИНТЕЗ"
Россия, 143422, Московская область,
Красногорский район, с. Петрово-Дальнее
тел.: (495) 608-33-80, факс: (495) 608-13-80
e-mail: info@f-sintez, www: f-sintez.ru

ЛСР-003577/10
ЛСР-003576/10
Условия отпуска из аптеки: по рецепту врача

Литература

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2006.
2. Nisenblat V., Farquhar C., Akoum A. et al. Non-invasive tests for the diagnosis of endometriosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Vol. 1. CD009591.
3. Ищенко А.И., Кудрина Е.А. Эндометриоз: диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-мед, 2002.
4. Адамян Л.В., Зайратьянц О.В., Максимова Ю.В., Мурдалова З.Х. Новые патогенетические аспекты распространенного инфильтративного эндометриоза: теории и практика // *Проблемы репродукции.* 2010. № 4. С. 31–36.
5. Кузнецова И.В. Эндометриоз: патофизиология и выбор лечебной тактики // *Гинекология.* 2008. Т. 10. № 5. С. 74–79.
6. Доброхотова Ю.Э., Шингарева Т.А. Новые возможности применения орального дезогестрела 75 мкг у больных эндометриозом // *Русский медицинский журнал.* 2009. Т. 17. № 16. С. 1024–1027.
7. Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Роль современной гормонотерапии в комплексном лечении генитального эндометриоза // *Проблемы репродукции.* 2011. Т. 17. № 6. С. 66–77.
8. Yip C., Furness S., Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004. Vol. 3. CD003678.
9. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М., 2013.
10. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and management of endometriosis. Green-top Guideline № 24 // [www.pelvicpain.org.uk/uploads/documents/InvestigationEndometriosis2006\[-guidelines.pdf](http://www.pelvicpain.org.uk/uploads/documents/InvestigationEndometriosis2006[-guidelines.pdf).
11. Chapron C., Souza C., Borghese B. et al. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis // *Hum. Reprod.* 2011. Vol. 26. № 8. P. 2028–2035.
12. Vercellini P., Eskenazi B., Consonni D. et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Update.* 2011. Vol. 17. № 2. P. 159–170.
13. Zorbas K.A., Economopoulos K.P., Vlahos N.F. Continuous versus cyclic oral contraceptives for the treatment of endometriosis: a systematic review // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015. Vol. 292. № 1. P. 37–43.
14. Attar E., Bulun S.E. Aromatase and other steroidogenic genes in endometriosis: translational aspects // *Hum. Reprod. Update.* 2006. Vol. 12. № 1. P. 49–56.
15. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриозная болезнь. СПб.: Н-Л, 2002.
16. Schweppe K.W.S. Guidelines for the use of GnRH-analogues in the management of endometriosis—results of an international consensus. Salzburg, 2005.
17. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М.: МИА, 2001.
18. Сметник В.П. Клиническое применение аналогов лютеинизирующего релизинг-гормона в гинекологии // *Проблемы репродукции.* 1995. № 2. С. 8–14.
19. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Патогенетическое обоснование применения агонистов ГнРГ в терапии сочетанной гинекологической патологии // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2006. Т. 5. № 1. С. 82–87.
20. Ищенко А.И., Кудрина Е.А., Абдуллаева У.А. Эффективность комбинированного лечения наружного генитального эндометриоза с синдромом хронических тазовых болей с использованием агониста гонадотропин-релизинг-гормона Декапептил-депо // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2003. Т. 2. № 3. С. 13–18.
21. Valle R.F. Endometriosis: current concepts and therapy // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2002. Vol. 78. № 2. P. 107–119.
22. Доброхотова Ю.Э., Коган Е.А., Чернышенко Т.А., Горбунова Е.А. Клинико-патогенетическое обоснование применения Бусерелина в комбинированной органосберегающей терапии аденомиоза в позднем репродуктивном возрасте и пременопаузе // *Фарматека.* 2008. № 14. С. 68–74.
23. Антоненко М.В., Сапрыкина О.А. Использование агонистов гонадотропных релизинг-гормонов в терапии эндометриоза // *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология.* 2012. № 1. С. 34–35.
24. Olive D.L. The role of add-back therapy in the United States // *Drugs Today (Barc).* 2005. Vol. 41. Suppl. A. P. 23–26.
25. Kitawaki J., Kusuki I., Yamanaka K., Suganuma I. Maintenance therapy with dienogest following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for endometriosis-associated pelvic pain // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011. Vol. 157. № 2. P. 212–216.
26. Адамян Л.В., Осипова А.А., Сонова М.М. Эволюция гормональной терапии эндометриоза (обзор литературы) // *Проблемы репродукции.* 2006. № 5. С. 11–16.

Endometriosis: a Pathogenetically Justified Hormone Therapy

L.V. Saprykina¹, Yu.E. Dobrokhotova¹, O.A. Saprykina²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University

² Medical Center 'Vrachevatel'

Contact person: Lyudmila Vitalyevna Saprykina, lioudsap@yandex.ru

Modern data regarding hormone therapy of endometriosis are presented in the paper. Use of combined oral contraceptives, gestagens, aromatase inhibitors and gonadotropin-releasing hormone agonists is pathogenetically justified for treatment of endometriosis to correct this pathology.

Key words: endometriosis, gonadotropin-releasing hormone agonist, Buserelin-Long FS