

**О.Б.КАЛИНКИНА¹, Ю.В.ТЕЗИКОВ¹, Т.А.ТЕЗИКОВА²,
И.С.ЛИПАТОВ¹, Г.А.КРЮКОВА³, О.Р.АРАВИНА^{1,4}**

¹ Самарский государственный медицинский университет

² Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина

³ Самарская областная клиническая больница им. Н.А.Семашко

⁴ Самарская городская больница № 6, женская консультация №2

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОИДНЫМИ КИСТАМИ ЯИЧНИКОВ

Проведено обследование у 37 пациенток с эндометриомой, получивших хирургическое лечение с последующим лечением диеногестом в дозе 2 мг (препарат «Визанна»). Обследование пациенток проводилось через 3 и 6 месяцев после назначения «Визанны». Как через 3, так и через 6 месяцев у всех пациенток отмечалось отсутствие рецидива эндометриомы. Проведенное нами исследование показало эффективность использования диеногеста в дозе 2 мг («Визанна») с целью профилактики рецидива эндометриомы.

Ключевые слова: эндометриома, диеногест, эндометрий, миометрий, ультразвуковое исследование, лапароскопия

Калинкина Ольга Борисовна - доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 Самарского государственного медицинского университета. E-mail: maiorof@mail.ru

Тезиков Юрий Владимирович - доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 Самарского государственного медицинского университета. E-mail: yra.75@inbox.ru

Тезикова Татьяна Аркадьевна - заместитель главного врача по акушерству и гинекологии Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина. E-mail: zgvakusb@sokb.ru

Липатов Игорь Станиславович - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 Самарского государственного медицинского университета. E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru.

Крюкова Галина Анатольевна - врач акушер-гинеколог отделения оперативной гинекологии Самарской областной клинической больницы им. Н.А.Семашко. E-mail: semgkb@gmail.com

Аравина Оксана Романовна - старший лаборант кафедры акушерства и гинекологии №1 Самарского государственного медицинского университета, врач акушер-гинеколог женской консультативной поликлиники № 2. E-mail: dr.omaslova@gmail.com

**O.V.KALINKINA¹, Y.V.TEZIKOV¹, T.A.TEZIKOVA²,
I.S.LIPATOV¹, G.A.KRUKOVA³, O.R.ARAVINA^{1,4}**

¹ Samara State Medical University

² Samara State Regional Hospital n.a. V.D. Seredavin

³ Samara State Hospital № 2 n.a. N. A. Semashko

⁴ Samara State Hospital №6, Women's Consultation Clinic № 2

EFFECTIVENESS OF THE THERAPY OF PATIENTS WITH OVARIAN ENDOMETRIOTIC CYSTS

The aim of this study was to evaluate the impact of post-operative dienogest (visanna) managment in dosage of 2 mg continously on the rate of recurrence after laparoscopic excision of ovarian endometrioma. For this purpose we introduced a 'post-operative dienogest recommendation' for patients treated with laparoscopic excision of endometrioma and not seeking pregnancy. The endometrioma recurrence rate and clinical signs and severity were evaluated at 3 and 6 moths of post operative follow-up. This research showed effectiveness of the usage of dienogest in order to prevent post-operative recurrence of endometiotic cysts.

Key words: endometrioma, dienogest, endometrium, myometirum, ultrasound examination, laparoscopy

Olga Kalinkina - Doctor of Medicine, Professor, the Chair of Obstetrics and Gynaecology, Samara State Medical University E-mail: maiorif@mail.ru

Yuriy Tezikov - Doctor of Medicine, Head of the Obstetrics and Gynaecology Chair, Samara State Medical University E-mail: yra.75@inbox.ru

Tatijana Tezikova - Deputy Head of Samara State Regional Hospital n.a. V.D. Seredavin in the field of Obstetrics and Gynaecology E-mail: zgvakusb@sokb.ru

Igor Lipatov - Doctor of Medicine, Professor, the Chair of Obstetrics and Gynaecology, Samara State Medical University E-mail: ilipatoff2012@yandex.ru

Galina Krukova - Obstetrician and Gynaecologist, Samara State Hospital № 2 n.a. N.A. Semashko E-mail: semgkb@gmail.com

Olga Aravina - Obstetrician and Gynaecologist at Samara State Hospital №6, Women's Consultation Clinic № 2, Research technician of the Obstetrics and Gynaecology Chair at Samara State Medical University. E-mail: dr.omaslova@gmail.com

Проведено обследование у 37 пациенток с эндометриомой, получивших хирургическое лечение с последующим лечением диеногестом в дозе 2 мг (препарат «Визанна»). Обследование пациенток проводилось через 3 и 6 месяцев после назначения «Визанны». Как через 3, так и через 6 месяцев у всех пациенток отмечалось отсутствие рецидива эндометриомы. Проведенное нами исследование показало эффективность использования диеногеста в дозе 2 мг («Визанна») с целью профилактики рецидива эндометриомы.

Эндометриоз

как хроническое заболевание

Эндометриоз – хроническое, эстрогензависимое заболевание, поражающее приблизительно 10% женщин репродуктивного возраста, с пиком манифестации приблизительно в возрасте 25-30 лет [1]. Заболевание характеризуется формированием эндометриоидных повреждений вне матки, включая яичники и другие тазовые структуры. Эти повреждения вызывают хроническую воспалительную реакцию, которая может привести к формированию рубцовой ткани и спаечному процессу. Клинически женщины с эндометриозом могут предъявлять жалобы на дисменорею, предменструальные боли, кровомазание, диспареунию и хронические тазовые боли. Также может затрагиваться функция толстого кишечника и мочевого пузыря в зависимости от места расположения эндометриоидных поражений. Около половины женщин с эндометриозом страдают бесплодием [5]. Однако заболевание также может протекать бессимптомно, а степень клинических проявлений не всегда коррелирует со степенью эндометриоидных поражений [7].

Исследования качества жизни пациенток показывают, что эндометриоз влияет на многие аспекты жизни женщины, включая работу и образование, отношения и социальную роль [21]. С нарастанием симптоматики качество жизни снижается. В недавнем международном исследовании авторы сообщают о существенном (до 38% от исходного) снижении производительности, что вызвано в первую очередь тазовыми болями. Болевой синдром при эндометриозе также суще-

ственно влияет на психическое здоровье. В одной работе авторы указывают, что 87% женщин с эндометриозом, вошедших в исследование, имеют признаки депрессии, 88% отмечают тревожные расстройства, степень выраженности которых коррелирует с тяжестью клинических проявлений эндометриоза [24].

Яичниковое разрастание эндометриоидной ткани (эндометриома) по данным ряда авторов составляет до 55% случаев диагностированного эндометриоза [10]. В большинстве случаев выбирают консервативную тактику ведения, так как эндометриомы обычно диагностируются у женщин репродуктивного возраста [15]. В настоящее время лапароскопическое удаление, как полагают, является «золотым стандартом» для консервативного лечения эндометриом. В клинических рекомендациях Европейского общества репродуктологов лапароскопическую яичниковую цистэктомию показано выполнять при разрастании эндометриоидной ткани до 3 см в диаметре (чтобы подтвердить диагноз гистологически) и в целях снижения риска инфекции, восстановления фертильности и, возможно, улучшения яичникового ответа при стимуляции в циклах ВРТ [20].

Однако наиболее расстраивающий аспект лапароскопического удаления очагов разрастания эндометриоидной ткани – это рецидив болезни после операции. По данным некоторых авторов, рецидив случается в 30,4% случаев в течение 2 лет после операции [9]. И хотя само понятие «рецидив» и претерпело ряд изменений, другие недавние исследования также указывают на 30-процентную частоту рецидивирования после 3–5 лет от оперативного лечения [23].

Принимая во внимание, что лапароскопическое удаление очагов эндометриоза, как известно, положительно влияет на восстановление фертильности [20], необходимо учитывать тот факт, что повторные хирургические вмешательства могут существенно повредить ткань яичника, таким образом значительно снизив репродуктивный овариальный резерв. Учитывая, что большинство женщин, подвергающихся оперативному лечению,

планируют беременность в будущем, врач оказывается перед дилеммой сохранения овариального резерва с целью восстановления фертильности, с одной стороны, и радикального удаления очагов эндометриоза и предотвращения спаечного процесса, с другой стороны.

Несмотря на очевидную необходимость, «золотого стандарта» противоречивой терапии еще не существует. Согласно рекомендациям Европейского общества репродуктологов [11] и данным библиотеки Кокрейна [21], послеоперационное гормональное лечение незначительно уменьшает проявления эндометриоза в 12 или 24 месяца после операции и лишь незначительно снижает рецидивирование в течение последующих 5 лет наблюдения. Однако основной вывод исследователей, изучавших данные библиотеки Кокрейна, – «недостаточно доказательств, чтобы прийти к заключению, что гормональное лечение в сочетании с оперативным лечением имеет ряд преимуществ» [21]. В результате остается спорным, есть ли преимущества постоперационного медикаментозного лечения в плане снижения частоты рецидивирования эндометриоза?

На данный момент не существует этиотропной терапии эндометриоза. По определению Американского общества репродуктивной медицины, «эндометриоз должен рассматриваться как хроническая болезнь, которая требует пожизненного плана ведения с целью максимального использования преимуществ медикаментозной терапии и минимизирования риска повторных операций» [18]. Женщины с эндометриозом требуют продолжающегося совместного с лечащим врачом поддерживающего управления течением своего заболевания, а также пониманием его существенного влияния на качество их жизни [2].

Медикаментозная терапия эндометриоза

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) часто используются женщинами с целью купирования болевого синдрома, хотя недостаточно данных доказательной медицины, подтверждающих факт их эффективности при эндометриозе. Главное ограничение к длительному применению НПВС – их значительные побочные эффекты, включая риск развития язвы желудка и подавления овуляции при приеме в середине цикла [15].

К средствам, рекомендованным для терапии эндометриоза, относятся агонисты гонадотропина, даназол и некоторые прогестины. У прогестинов и комбиниро-

ванных оральных контрацептивов (КОК) сходный гормональный механизм действия при эндометриозе. В настоящее время КОК широко используются для снижения клинических проявлений эндометриоза, хотя в показаниях для назначения эндометриоз не значится из-за недостатка доказательной базы, подтверждающей их эффективность. По этой же причине практическими рекомендациями не оговариваются и оптимальные режимы назначения КОК при эндометриозе. Есть клинические исследования, подтверждающие безопасность и эффективность КОК в отношении симптомов эндометриоза при применении в длительном непрерывном режиме. Однако существенным недостатком такого режима приема являются кровотечения «прорыва» [27].

Агонисты гонадотропина и андрогены показаны для лечения эндометриоза с одобренным подкожным, внутримышечным или интраназальным способами введения. Однако эти группы препаратов связаны с неоптимальным профилем безопасности и переносимости, которые ограничивают их долгосрочное использование [8]. Состояние гипострогения при лечении агонистами гонадотропина приводит к таким нежелательным эффектам, как снижение минеральной плотности костной ткани, приливов и сухости во влагалище. Для юных пациенток, которые еще не достигли максимальной плотности кости, врачи рекомендуют избегать агонистов гонадотропина из-за возможной деминерализации костной ткани [8]. Даназол-андрогенный стероид является эффективным в купировании симптомов эндометриоза, но его использование существенно ограничено отрицательными воздействиями на метаболизм липидов и андрогенной активностью, способствующей развитию акне, отеков, вагинальной сухости, приливов, жирной кожи, гирсутизма, а также токсичностью для печени и риском атрофии молочной железы. Из-за этих эффектов даназол на сегодняшний момент заменен во многих странах альтернативными средствами [9].

Существующий ряд прогестинов, также используемых в терапии эндометриоза, эффективен в плане купирования симптомов при длительном назначении. Однако в зависимости от фармакологического профиля они могут вызвать увеличение веса или андрогенные эффекты в больших дозах, требуемых для достижения терапевтического эффекта [13].

Диеногест и эндометриоз

Диеногест широко исследован в качестве монотерапии эндометриоза в раз-

личных мультицентровых, рандомизированных и плацебо-контролируемых исследований в Америке, Европе и странах Азии. Фармакологически диеногест объединяет преимущества 19-норстероидов, оказывающих антипролиферативное действие и производных прогестерона, имеющих благоприятный метаболический профиль. Связываясь с рецепторами прогестерона, диеногест практически не имеет эстрогенподобного действия, глюко- и минералкортикоидной активности. В отличие от других представителей производных класса 19-норстероидов, диеногест не имеет андрогенподобных эффектов, скорее, наоборот: у него есть выгодные антиандрогенные свойства, типичные для производных прогестерона, которые связаны с минимальными изменениями в уровнях углеводов и липидов [25].

Диеногест уменьшает эндометриоидные очаги повреждения через многие биологические механизмы. Диеногест связан с умеренным ингибированием секреции гонадотропинов, что приводит к незначительному сокращению продукции эндогенного эстрадиола. При назначении в непрерывном режиме диеногест приводит к формированию гипергестагенной местной среды, способствуя децидуализации эндометриоидной ткани, приводящей к атрофии эндометриоидных повреждений. В многочисленных исследованиях при лечении эндометриоза диеногест также демонстрирует антипролиферативный, противовоспалительный и антиангиогенные эффекты. Косвенный противовоспалительный эффект, реализуемый посредством цитокинов, специфических белков и факторов роста был продемонстрирован диеногестом как *in vitro*, так и в естественных условиях. При применении в дозе 2 мг в непрерывном режиме отмечено управляемое подавление синтеза яичниковых эстрогенов и быстрое восстановление овуляции после отмены препарата [3, 4, 5, 6, 25].

Цель исследования: оценка клинической эффективности диеногеста в дозе 2 мг (препарат «Визанна») в лечении пациенток с эндометриоидными кистами яичников (эндометриомами) с целью профилактики рецидива их возникновения после проведенного хирургического лечения.

В исследование вошло 37 пациенток в возрасте от 25 до 38 лет с эндометриомами, получавших хирургическое лечение в гинекологическом отделении Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина. Диагноз эндометриомы

был поставлен в результате осмотра органов малого таза с применением эндоскопических методов с последующим удалением эндометриом и гистологическим подтверждением диагноза. Кратко в лапароскопической методике лечения можно выделить следующие этапы: освобождение яичника от возможных спаек, отделение капсулы кисты от нормальной ткани яичника, ушивание. Эндометриоидные поражения брюшины при этом либо иссекались ножницами, либо коагулировались с помощью электрокоагулятора.

В послеоперационном периоде пациенткам с целью профилактики рецидива назначался диеногест в дозе 2 мг ежедневно (препарат «Визанна») непрерывно в течение 6 месяцев. Пациентки, вошедшие в исследование, не планировали беременность в ближайшее время. Контроль эффективности лечения осуществлялся с помощью исследования клинической картины заболевания, включающей изучение жалоб, гинекологического статуса при проведении осмотра и ультразвукового исследования органов малого таза. Первичный осмотр трансвагинальным датчиком проводился на 4-й и 30-й день после операции, чтобы исключить остаточные кисты. Рецидив эндометриомы был определен как присутствие кист с типичным аспектом, обнаруживаемым трансвагинальной ультрасонографией [13] больше чем 2 см в диаметре. Также к рецидивам эндометриом было решено относить те случаи, когда киста неотличима от желтого тела или внутрияичниковой гематомы или не исчезла после нескольких последовательных исследований. Рецидивом считалось разрастание эндометриоидной ткани, ограниченное яичником, появившееся в любое время после операционного лечения в течение 6 месяцев наблюдения. Рецидив боли был определен как необходимость применения обезболивающих средств по крайней мере один раз в месяц для дисменореи или хронической тазовой боли в течение 6 месяцев после лапароскопии. Характеристики группы пациенток представлены в таблице.

Таблица

Характеристика группы пациенток (n=37)

Факторы	Количество случаев (абс/%)
Возраст (в годах)	33.4 ± 4.6
Продолжительность бесплодия (в годах)	6 (12.6%)

продолжение таблицы

Боли	23 (62,1%)
Предыдущее медикаментозное лечение эндометриоза	31 (83,7%)
Предыдущее хирургическое лечение эндометриом	7 (18,9%)
Наибольший диаметр эндометриоидной кисты (см)	5,3 ± 2,1
Билатеральный процесс	12 (32,4%)
Беременность после операции	1 (2,7%)

До начала терапии у всех пациенток при ультразвуковом исследовании органов малого таза были выявлены признаки эндометриомы: в яичниках располагались гипоэхогенные полости различных размеров и формы. Контрольное обследование пациенток проводилось через 3 и 6 месяцев после начала лечения. Как через 3, так и через 6 месяцев после начала терапии диеногестом в дозе 2 мг у всех пациенток выявлена стойкая ремиссия заболевания, что характеризовалось как отсутствием клинических проявлений, так и отсутствием патологических изменений при исследовании органов малого таза, что было подтверждено ультразвуковым исследованием. У одной пациентки наступила незапланированная беременность на 5-м месяце наблюдения. Из побочных эффектов медикаментозной терапии у 7% пациенток отмечались головные боли, снижение либидо в 3%, в 11% случаев — скудные метроррагии в первые месяцы приема препарата.

Таким образом, проведенное нами исследование показало эффективность использования диеногеста в дозе 2 мг («Визанна») с целью профилактики рецидива эндометриомы.

Список литературы

1. Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Роль современной гормонмодулирующей терапии в комплексном лечении генитального эндометриоза // Проблемы репродукции. – 2011. № 6. – С. 66-77.
2. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. Руководство для врачей. Изд. 2-е. М.: Медицина, 2006. – 411 с.
3. Кузнецова И.В., Ховрина Е.А., Кирпиков А.С. Возможности применения комбинированных оральных контрацептивов у больных генитальным эндометриозом // Гинекология. – 2012. Т. 14, № 5. – С. 17-21.
4. Опыт применения «Визанны» у пациенток с диагностированным эндометриозом / Ю.Э. Доброхотова, И.Г. Гришин, Д.Н. Ибрагимова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2014. № 3. – С. 33-35.
5. Сонова М.М., Ласкевич А.В., Шамугия Н.М. Эволюция гормональной терапии эндометри-

оза // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. – 2014. №2. – С. 38-44.

6. Эндометриоз: Диагностика, лечение и реабилитация // Клинические рекомендации по ведению больных / под ред. Л.В. Адамян. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. – 2013. – С. 9-37.

7. Эндометриоз: от трудностей диагностики к новым возможностям терапии / В.Н. Прилепская, Е.В. Иванова, А.В. Тагиева [и др.] // Consilium Medicum. – 2012. № 4. – С. 4-8.

8. Brown J., Pan A., Hart R.J. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis [Electronic resource] // Cochrane Library Database Syst. Rev. – 2010. Dec. 8, Vol. (12) : CD008475. Access mode : http://www.cochrane.org/CD008475/MENSTR_gonadotrophin-releasing-hormone-analogues-for-pain-associated-with-endometriosis. Title screen (date of access 31.03.16).

9. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis [Electronic resource] / V. Selak, C. Farquhar, A. Prentice [et al.] // Cochrane Library Database Syst. Rev. 2007. Oct. 17, Vol. (4) : CD000068. Access mode : http://www.cochrane.org/CD000068/MENSTR_danazol-for-pelvic-pain-associated-with-endometriosis. Title screen (2.04.16).

10. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease / N. Sinaii, K. Plumb, L. Cotton [et al.] // Fertil. Steril. – 2008. Mar., Vol. 89(3). – P. 538-545.

11. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis / S. Kennedy, A. Bergqvist, C. Chapron [et al.] // Hum. Reprod. – 2005. Oct., Vol. 20(10). – P. 2698-2704.

12. Global study of women's health: A multicentre study of the global impact of endometriosis / K.E. Nnoaham, S. Sivananthan, L. Hummelshoj [et al.] // Hum. Reprod. – 2010. Vol. 25 (Suppl. 1). – P. i9-i11.

13. Guo, S.W. Recurrence of endometriosis and its control // Hum. Reprod. Update. – 2009. Jul.-Aug., Vol. 15(4). – P. 441-461.

14. Holoch K.J., Lessey B.A. Endometriosis and infertility // Clin. Obstet. Gynecol. – 2010. Jun., Vol. 53(2). – P. 429-438.

15. Huntington A., Gilmour J.A. A life shaped by pain: women and endometriosis // J. Clin. Nurs. – 2005. Oct., Vol. 14(9). – P. 1124-1132.

16. Life after a diagnosis with endometriosis - a 15 years follow-up study / B. Fagervold, M. Jenssen, L. Hummelshoj [et al.] // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. – 2009. Vol. 88(8). – P. 914-919.

17. Mueck A.O. What makes dienogest a unique progestogen for the treatment of endometriosis? // Gynaecol. Forum. – 2010. Vol. 15(2). – P. 18-23.

18. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis / P. Vercellini, B. Eskenazi, D. Consonni [et al.] // Hum. Reprod. Update. – 2011. Mar.-Apr., Vol. 17(2). – P. 159-170.

19. Patients' report on how endometriosis affects health, work, and daily life / J. Fourquet, X. Gao, D. Zavala [et al.] // Fertil. Steril. – 2010. May 1. Vol. 93(7). – P. 2424-2428.

20. Post-operative oral contraceptive use reduces the risk of ovarian endometrioma recurrence after laparoscopic excision / M.

Takamura, K. Koga, Y. Osuga [et al.] // Hum. Reprod. – 2009. Vol. 24, № 12. – P. 3042-3048.

21. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery [Electronic resource] / S. Furness, C. Yap, C. Farquhar [et al.] // Cochrane Library Database Syst. Rev. 2004. Issue. 3. Art. No.: CD003678. Access mode : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003678.pub2/abstract>. Title screen (2.04.16).

22. Priorities for endometriosis research: recommendations from an international consensus workshop / P.A. Rogers, T.M. D'Hooghe, A. Fazleabas [et al.] // Reprod. Sci. – 2009. Apr., Vol. 16(4). – P. 335-346.

23. Recurrence rate of endometriomas following a laparoscopic cystectomy / I. Kikuchi, H. Takeuchi, M. Kitade [et al.] // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. – 2006. Vol. 85. – P. 1120-1124.

24. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment / Petraglia F., Hornung D., Seitz C. [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2012 Jan., Vol. 285(1). – P. 167-173.

25. Schindler A.E. Dienogest in long-term treatment of endometriosis // Int. J. Womens Health. – 2011. Vol. 3. – P. 175-184.

26. Sepulcri Rde P., do Amaral V.F. Depressive symptoms, anxiety, and quality of life in women with pelvic endometriosis // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2009. Jan., Vol. 142(1). – P. 53-56.

27. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine // Fertil. Steril. – 2008 Nov., Vol. 90(5 Suppl.). – P. S260-S269.