doi: 10.17116/repro201723170-79

Возможности терапии диеногестом 2 мг у больных наружным генитальным эндометриозом

Д.м.н., проф. РАН М.И. ЯРМОЛИНСКАЯ, М.С. ФЛОРОВА

ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродукции им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия, 199034

Цель исследования — оценить эффективность и переносимость длительного применения диеногеста 2 мг, а также возможность реализации репродуктивных планов, профилактику рецидивов у больных с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ).
Материал и методы. Диагноз НГЭ у всех больных был установлен на основании лапароскопии и подтвержден результатами гистологического исследования. У 69,2% больных был отмечен распространенный эндометриоз, позадишеечный эндометриоидный инфильтрат наблюдался у 26,3% пациенток, экстрагенитальный эндометриоз был выявлен у 8,7% больных. У 67% женщин заболевание носило рецидивирующий характер.
Результаты. 937 больных НГЭ получили 6-месячный курс терапии диеногестом 2 мг, 572 пациентки в дальнейшем продолжили данный вид лечения. Продолжительность терапии составила от 10 до 37 мес (в среднем 29,5±8,2 мес). На фоне 6-месячного курса применения диеногеста отмечено достоверное уменьшение болевого синдрома: выраженность дисменореи снизилась в 4,4 раза, диспареунии — в 2 раза, тазовой боли — в 2,5 раза, дизурии — в 3 раза, дисхезии — в 3,4 раза. На фоне пролонгированного применения диеногеста 2 мг наблюдалось дальнейшее достоверное уменьшение выраженности болевого синдрома. После гормономодулирующей терапии диеногестом 2 мг беременность наступила у 33,8% женщин, страдающих бесплодием у 41,5% — в естественном цикле, у 58,5% — в результате проведения процедуры ЭКО. Важно отметить, что сниженный овариальный резерв наблюдался у 59,2% женщин. Частота рецидивов заболевания в группе пациенток, получавших диеногест 2 мг, оказалась невысокой (11,9%) по сравнению с другими видами гормональной терапии.
Выводы. Терапия диеногестом 2 мг является эффективной у больных с распространенным эндометриозом, рецидивирующим характером течения заболевания, а также может служить препаратом выбора у больных со сниженным овариальным резервом, планирующих беременность.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, диеногест, болевой синдром, бесплодие, рецидивы заболевания.

The possibility of treatment with dienogest 2 mg in patients with genital endometriosis

M.I. YARMOLINSKAYA, M.S. FLOROVA

FSBSI «Research Institute of Obstetrics and Gynecology named after D.O. Ott», Saint-Petersburg, Russia, 199034

Objective. To evaluate the effectiveness and tolerability of 6 month therapy with dienogest 2 mg and the results of its long-term use in patients with genital endometriosis (GE).
Methods. In all the patients diagnosis of GE was stated on the basis of laparoscopy and confirmed by histological examination.
Results. Clinical examples demonstrating the effectiveness of this treatment: a significant decrease in the severity of pain, possibility of realization of reproductive plans, prevention of recurrence of the disease, are described.

Keywords: genital endometriosis, dienogest, pain syndrome, infertility, recurrence of the disease.

Эндометриоз является хроническим мультифакториальным заболеванием, поражающим каждую десятую женщину репродуктивного возраста. Установить точную распространенность эндометриоза сложно из-за многообразия симптомов и инвазивности методов достоверной диагностики. По данным нескольких источников [1, 2], авторы которых использовали разные методологические подходы, эндометриозом страдают приблизительно 5,5 млн женщин в США и Канаде, находящихся в репродуктивном возрасте, а также 16 млн женщин в Европе.

Главными симптомами эндометриоза являются бесплодие и хроническая тазовая боль. Хронический болевой синдром ведет к снижению или временной потере трудоспособности, что приводит к серьезным социальным и экономическим последствиям. В последние годы отмечается повышение интереса к изучению влияния эндометриоза на качество жизни. Хроническая природа заболевания создает проблемы во многих аспектах жизни пациентки — профессиональной, социальной и личной сфере, эмоцио-

© М.И. Ярмолинская, М.С. Флорова, 2017

e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

нальности и сексуальности, приводя к достоверному снижению качества жизни [3—6].

Относительно расходов на здравоохранение, очевидна необходимость хирургического вмешательства для постановки окончательного диагноза и оценки рецидивов, а также госпитализация из-за болевого синдрома. Результаты многоцентрового исследования, проведенного S. Simoens и соавт. [7], показали, что затраты, связанные с эндометриозом, складываются из расходов на оперативное лечение (29%), диагностические методы обследования (19%), госпитализации (18%) и лекарственные препараты (18%). Величина затрат также зависит от степени распространенности эндометриоза, наличия тазовой боли, бесплодия и продолжительности заболевания до постановки диагноза. Затраты на лечение эндометриоза в США (включая обезболивание, гормональную терапию, консультации специалистов, стационарное и хирургическое лечение, дни, пропущенные по болезни, а также снижение репродуктивного потенциала) составляют около 20 млрд долл. в год, что значительно превышает затраты на лечение других хронических заболеваний, таких как болезнь Крона или мигрень [8].

Кроме того, у большинства женщин с эндометриозом был отмечен высокий уровень тревожности и депрессии [9, 10]. Согласно другому исследованию [11—14], наличие эндометриоза также коррелирует с тревожными и депрессивными состояниями и часто ведет к неудовлетворенности в профессиональной и социально-экономической сфере, высокому уровню психологического стресса. Известно, что с момента возникновения хронической тазовой боли у женщин с эндометриозом начинает прогрессировать социальная изоляция. Все вышеперечисленное подчеркивает необходимость мультидисциплинарного подхода к лечению этой болезни [15].

Итак, эндометриоз оказывает большое влияние на профессиональную и личную жизнь пациенток, а эффективное лечение данного заболевания позволяет значительно улучшить качество жизни женщин.

В настоящее время в мире не существует единой стратегии выбора и назначения гормональной терапии у больных эндометриозом. Современные подходы к комбинированному лечению эндометриоза предполагают использование агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) в качестве эффективного медикаментозного лечения. Однако применение такой терапии сопровождается выраженными побочными эффектами, обусловленными гипоэстрогенемией, что снижает приверженность к данному виду лечения и обусловливает невозможность ее пролонгированного применения без дополнительного назначения add-back терапии.

Важным является следующий постулат — для эффективного лечения генитального эндометриоза необходимо, чтобы гормональный препарат подавлял овуляцию, т.е. обладал антигонадотропным свойством. Однако без овуляции невозможно планировать беременность. На первый взгляд, это две взаимоисключающие стратегии лечения. Однако, согласно подходам к выбору терапии, сначала необходимо проводить гормональную терапию эндометриоза с использованием препаратов с антигонадотропным действием, что позволит не только воздействовать на различные аспекты патогенеза заболевания, но и сохранить желанную беременность и проводить профилактику рецидива заболевания. На следующем этапе лечения пациентке назначаются препараты, на фоне которых планируется наступление беременности (прогестагены, не обладающие антигонадотропным свойством).

Согласно рекомендациям ESHRE (European Society for Human Reproduction and Embryology), гестагены «...можно рассматривать как терапию выбора для лечения эндометриоза, так как они также эффективны для уменьшения тяжести заболевания по [лапароскопической] шкале оценки и для борьбы с болевым синдромом, как даназол и агонисты ГнРГ, более дешевые и характеризуются более низкой частотой побочных эффектов» [16]. Поэтому, учитывая хорошую переносимость прогестагенов, минимальные метаболические эффекты и низкую стоимость, они могут рассматриваться как препараты выбора [17].

Известно, что возникновение и прогрессирование эндометриоидных гетеротопий зависят от системного и локального уровня эстрогенов и сопровождаются увеличением локальной концентрации цитокинов, хемокинов и факторов роста.

Механизм действия прогестагенов, обладающих антигонадотропным свойством, базируется на воздействии на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось, приводящем к ановуляции, снижению уровня эстрогенов в сыворотке, децидуализации и последующей атрофии эндометриоидных гетеротопий, понижению уровня перитонеальных маркеров воспаления, а также модулированию иммунного ответа, вовлеченного в патогенез эндометриоидной болезни [18—20].

Диеногест является прогестагеном 4-го поколения и объединяет фармакологические свойства группы прогестерона и прогестероноподобных соединений, а также производных 19-нортестостерона. Специфичность его действия дополняется минимальными влияниями на метаболические параметры. Диеногест — первый гестаген, который дает клинически значимый антиандрогенный эффект, при этом не проявляя эстрогенной и андрогенной активности [21]. Исследования показали, что диеногест оказывает ановуляторное и антипролиферативное влияние за счет подавления секреции цитокинов в строме эндометриальных клеток [17].

Таким образом, диеногест характеризуется хорошей переносимостью, относительно умеренным ин-

гибирующим действием на секрецию гонадотропинов, а также сильным прогестагенным влиянием на эндометрий и высокой биодоступностью при приеме внутрь (>90%) [22, 23]. Диеногест в дозе 2 мг был специально разработан для комплексного лечения эндометриоза и изучен в специальной программе исследований [24].

Известно, что, кроме эстрогенов, на прогрессирование заболевания в значительной мере оказывают влияние медиаторы воспаления, в большом количестве синтезирующиеся в эндометриоидных гетеротопиях [25]. Рецепторы прогестерона, являющиеся основной точкой приложения диеногеста, принимают участие в регуляции местной воспалительной реакции, подавляя ее через ядерный фактор κB (NF-κB — фактор транскрипции, отвечающий за синтез провоспалительных цитокинов) [26]. Кроме того, определено, что в эндометриоидной ткани существует обратная связь между NF-κB и экспрессией прогестероновых рецепторов B [27].

Таким образом, эффективность диеногеста во многом обусловлена его противовоспалительным действием. В 2015 г. группой ученых из Италии и Швейцарии был проведен систематический обзор о влиянии диеногеста на воспалительную реакцию в очагах эндометриоза. Проанализированы данные 15 исследований, на основании которых получено достоверное подтверждение противовоспалительного действия диеногеста на эпителиальные клетки в очагах эндометриоза через прогестероновые рецепторы [28]. Но при изучении стромальных клеток эндометриоидных гетеротопий было отмечено аналогичное влияние препарата, несмотря на блокирование прогестагенного воздействия. В эксперименте с созданием модели эндометриоза на крысах [29] антипролиферативный эффект диеногеста сохранялся даже при применении блокатора прогестероновых рецепторов, также как увеличение экспрессии матричной РНК интерлейкина (IL)-8, ассоциированное с диеногестом, не было подавлено при применении антигестагенов [30]. Полученные данные позволяют предположить наличие дополнительных механизмов противовоспалительного действия диеногеста. Это было подтверждено в исследовании 2015 г., в котором проводился сравнительный анализ изменения интенсивности тазовых болей и качества жизни у пациенток, принимавших диеногест и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Больные наружным генитальным эндометриозом (НГЭ), получавшие терапию диеногестом, отмечали снижение болевых ощущений во время менструации на 61% по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), а также значительное улучшение качества жизни. Применение НПВП не оказало существенного влияния на оценку женщинами интенсивности болевых ощущений и качества жизни, 25% пациенток в этой группе отказались от участия во время исследования (по сравнению с 5% в группе диеногеста) [31].

В патогенезе болевого синдрома одну из главных ролей играет повышенный уровень медиаторов воспаления в эндометриоидном очаге, включающих простагландины, цитокины и факторы роста. Последние данные свидетельствуют о том, что фактор роста нервов (ФРН) является одним из ключевых медиаторов, который вызывает боль, ассоциированную с эндометриозом. ФРН способствует увеличению сенсорных нейронов в очаге эндометриоза и повышению количества ноцицептивных рецепторов на них. Активность этого фактора регулируется воспалительными цитокинами, такими как фактор некроза опухоли α (TNF-α) и IL-1β [22, 23].

В 2014 г. японскими учеными [32] в эксперименте *in vivo* было убедительно продемонстрировано, что диеногест уменьшает уровень TNF-α и IL-1β и тем самым подавляет экспрессию ФРН в эндометриоидной ткани, способствуя уменьшению болевого синдрома. При иммуногистохимическом анализе эндометриоидных гетеротопий женщин, получавших диеногест, было установлено его влияние на уровень ферментов, участвующих в локальном метаболизме эстрогенов в патологических очагах. Диеногест подавляет чрезмерную продукцию эстрогенов путем ингибирования ароматазы и 17β-гидроксистероиддегидрогеназы [33]. В одном из недавних исследований [34] было определено, что диеногест подавляет уровень фактора роста мидкайна в перитонеальной жидкости больных эндометриозом. Кроме того, диеногест также оказывает супрессивное влияние на экспрессию мидкайна в культуре эндометриальных стромальных клеток у больных эндометриозом. Важно отметить, что медроксипрогестерона ацетат и норэтистерона ацетат не продемонстрировали аналогичного эффекта. Полученные данные могут служить еще одним объяснением эффективности терапии диеногестом.

Таким образом, диеногест в настоящее время является патогенетически обоснованным препаратом выбора для лечения генитального эндометриоза. Однако опыт рутинного применения данного вида терапии в клинической практике и длительное наблюдение за пациентками имеют важное значение.

Цель исследования — оценить эффективность и переносимость длительного применения диеногеста 2 мг, а также возможность реализации репродуктивных планов, профилактику рецидивов у больных с НГЭ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проанализированы результаты наблюдения 937 больных НГЭ, которые получили 6-месячный курс терапии диеногестом 2 мг, 572 пациентки в дальнейшем продолжили данный вид лечения. У всех боль-

ных диагноз НГЭ был установлен на основании лапароскопии и подтвержден результатами гистологического исследования. Согласно классификации Американского общества фертильности (R-AFS), I степень распространенности заболевания диагностирована у 66 (7%) больных, II степень — у 223 (23,8%), III степень — у 254 (27,1%) и IV степень — у 394 (42,1%). Таким образом, у большинства — 648 (69,2%) больных был отмечен распространенный эндометриоз. Позадишеечный эндометриоидный инфильтрат наблюдался у 246 (26,3%) пациенток, экстрагенитальный эндометриоз (аппендикс, толстая кишка, мочевой пузырь, диафрагма) был выявлен у 81 (8,7%) больной. У 628 (67%) женщин заболевание носило рецидивирующий характер. Одной из проблем лечения эндометриоза является снижение овариального резерва после хирургического лечения, что в свою очередь может оказывать негативное влияние на репродуктивную функцию. Наиболее часто определяемым предиктором низкого ответа яичников при стимуляции овуляции можно считать снижение уровня антимюллерова гормона (АМГ) в периферической крови. Доказано, что эндометриоидные кисты снижают овариальный резерв, причем цистэктомия оказывает еще большее негативное влияние на него, что выражается в снижении уровня АМГ. Таким образом, потенциальное влияние многих обычных хирургических процедур на овариальный резерв является значимым. У больных с рецидивирующим характером течения эндометриоза терапия аГнРГ в анамнезе имела место у 402 (64%) пациенток. На основании определения уровня АМГ в сыворотке крови сниженный овариальный резерв отмечен у 694 (74,1%) женщин с НГЭ, средний уровень АМГ составил 0,56±0,29 нг/мл.

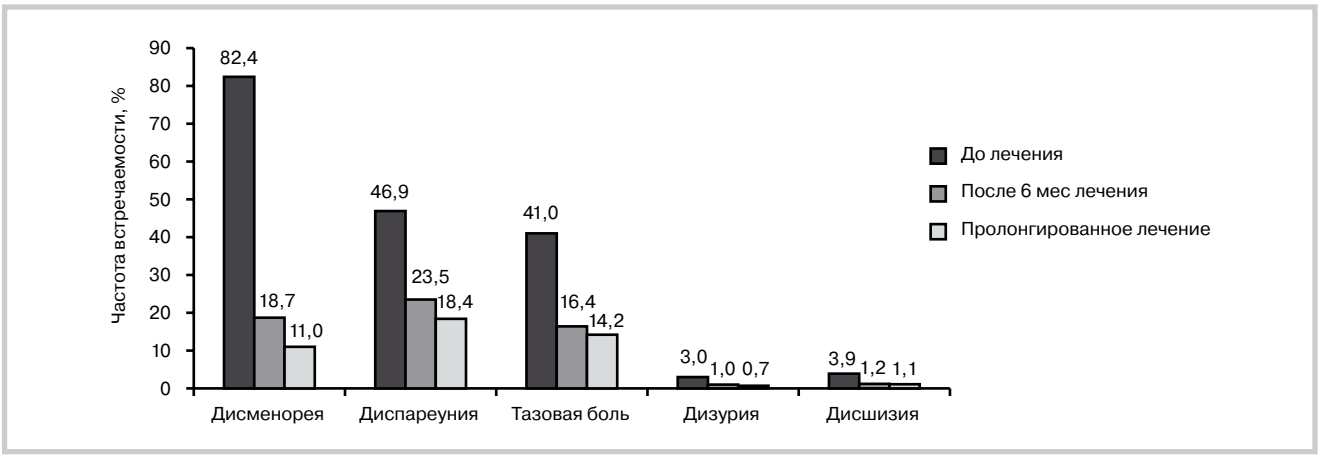
Согласно данным литературы [35], эндометриоз обнаруживается у 15—80% женщин, подвергнувшихся лапароскопическому вмешательству по поводу хронической тазовой боли. В структуре жалоб пациенток с эндометриозом преобладает болевой синдром, который может выражаться в виде дисменореи, диспареунии, хронической тазовой боли, дизурии и дисшизии. Исследования показали, что в половине случаев женщины, оперированные по поводу эндометриоза, впоследствии продолжают страдать от диспареунии, что приводит к проблемам в сексуальной жизни и отношениях с партнером [36]. На основе изучения субъективной оценки состояния здоровья (SF-36v2) по 8 ключевым аспектам и общему результату было установлено значимое снижение показателей общего здоровья у больных эндометриозом по сравнению с контрольной группой [37]. Важно отметить, что выраженность негативного влияния эндометриоза была сопоставима с таковой у пациенток с болезнью Крона [37].

Многоцентровое исследование [38] профессиональной деятельности больных эндометриозом показало, что симптомы заболевания оказывают негативное влияние на производительность труда на рабочем месте, что соответствует потере около одного рабочего дня в неделю. В другом исследовании [14] было определено, что 85% пациенток с эндометриозом отмечали явное снижение качества их работы, 19% сообщили, что не могут работать из-за боли и 69% пациенток отметили, что продолжают работать, несмотря на болезненные ощущения. Известно, что рецидив дисменореи в течение года после лапароскопического вмешательства отмечен почти у каждой третьей пациентки, не получавшей медикаментозного лечения [39].

Поэтому применение гормономодулирующей терапии для устранения болевого синдрома является одной из наиболее важных задач. До начала терапии диеногестом 2 мг дисменорея отмечалась у 772 (82,4%) больных НГЭ, диспареуния — у 439 (46,9%), жалобы на тазовую боль, не связанную с менструальным циклом, предъявляли 384 (41%), дизурия во время менструальной реакции была характерна для 28 (3%), дисшизия — для 37 (3,9%) пациенток.

На фоне 6-месячного курса применения диеногеста отмечено достоверное уменьшение болевого синдрома: выраженность дисменореи снизилась в 4,4 раза (18,7%), диспареунии — в 2 раза (23,5%), тазовой боли — в 2,5 раза (16,4%), дизурии — в 3 раза (1% на фоне лечения), дисшизии — в 3,4 раза (1,2%). Также проведена оценка динамики болевого синдрома у 572 больных НГЭ на фоне пролонгированного применения диеногеста 2 мг. Продолжительность терапии составила от 10 до 37 мес (в среднем 29,5±8,2 мес). Наблюдалось дальнейшее достоверное уменьшение выраженности болевого синдрома: дисменореи на 89%, тазовых болей на 85,8%, диспареунии на 81,6%, дисшизии на 98,9%, дизурии на 99,3% **(см. рисунок)**.

Известными и ожидаемыми побочными эффектами на фоне терапии прогестагенами являются нарушения менструального цикла, проявляющиеся нерегулярными, различными по длительности и обильности кровяными выделениями. Для повышения приверженности терапии с больными до начала применения диеногеста 2 мг была проведена беседа относительно возможных изменений характера кровотечений. При назначении диеногеста 2 мг в течение 6 мес регулярный менструальный цикл сохранился у 72 (12,6%) больных, однако менструации стали значительно более скудными. Нарушения менструального цикла по типу «межменструальных» мажущих кровяных выделений наблюдались у 261 (45,6%) женщины, эпизоды «прорывных кровотечений» были у 23 (4,0%). Отмечена достаточно высокая частота аменореи в данной группе — у 215 (37,6%) больных. На фоне пролонгированного приема диеногеста 2 мг регулярный менструальный цикл отмечен лишь у 6,8% больных. С увеличением продолжительности



Динамика болевого синдрома на фоне терапии диеногестом.

терапии наблюдалось снижение интенсивности, частоты и длительности межменструальных кровяных выделений — у 48,1% пациенток, нарушения менструального цикла по типу опсоменореи отмечены у 5,4%, увеличилось число пациенток с аменореей — 39,7%. Эпизоды «прорывных кровотечений» на фоне пролонгированного применения диеногеста наблюдались у 0,5% пациенток с НГЭ.

Любопытными являются данные о реализации репродуктивной функции у 314 больных НГЭ с бесплодием в возрасте от 27 до 39 лет после терапии диеногестом 2 мг. Первичное бесплодие отмечено у 216 (68,8%) пациенток, вторичное бесплодие — у 98 (31,2%). Длительность первичного бесплодия составила 6,3±2,8 года, вторичного — 5,4±2,3 года. Рецидивирующий характер течения заболевания в анамнезе до назначения диеногеста 2 мг отмечен у 135 (43%) пациенток, сниженный овариальный резерв — у 186 (59,2%). Учитывая собственный опыт, мы рекомендуем планирование беременности в естественном цикле или вступление в протокол экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) сразу после окончания терапии прогестагеном. После гормономодулирующей терапии диеногестом беременность наступила у 106 (33,8%) женщин; из них в естественном цикле у 41,5% и в результате проведения процедуры ЭКО у 58,5% пациенток. У 33% женщин беременность наступила через 3—5 циклов после отмены диеногеста 2 мг. В связи с тем что диеногест оказывает умеренно выраженное действие на уровень гонадотропинов, его применение оправдано у больных со сниженным овариальным резервом.

Клинический пример

Больная *В.*, 32 лет. В 2008 г. был установлен диагноз НГЭ IV степени. Двусторонние эндометриоидные кисты. Позадишеечный эндометриоидный инфильтрат. Выполнена лапароскопия. Двусторонняя резекция яичников по поводу эндометриоидных кист, иссечение позадишеечного эндометриоидного инфильтрата. В течение 2 лет принимала комбинированный контрацептив (КОК), содержащий 30 мкг этинилэстрадиола.

В период с 2010 по 2013 г. выполнено три попытки ЭКО без эффекта.

В 2014 г. произведена повторная лапароскопия. Диагноз НГЭ III степени, рецидив. Эндометриоидная киста левого яичника. Позадишеечный эндометриоидный инфильтрат (рецидив). Произведена резекция левого яичника, иссечение позадишеечного эндометриоидного инфильтрата и очагов эндометриоза.

После операции получала гормональную терапию: аГнРГ в дозе 3,75 мг внутримышечно через 28 дней №6. После окончания терапии пациентка вступила в протокол ЭКО — без эффекта.

В 2015 г. в связи с появлением болевого синдрома и рецидивом эндометриоза была выполнена третья лапароскопия, адгезиолизис, правосторонняя цистэктомия. Диагноз НГЭ IV степени, рецидив. Киста правого яичника. Установлен противоспаечный барьер.

Уровень АМГ после операции (4-й день менструального цикла) составил 0,42 нг/мл, ФСГ —13,7 мМЕ/мл.

Пациентке был назначен диеногест в дозе 2 мг 1 раз в день в течение 6 мес. Сразу после окончания терапии больной была проведена стимуляция суперовуляции в программе ВРТ. Наступила беременность, которая сопровождалась явлениями угрозы прерывания беременности в I и во II триместрах. Пациентка была родоразрешена путем кесарева сечения при сроке 38—39 нед.

Заслуживает внимания следующий клинический случай, который нечасто заканчивается наступлением беременности в рутинной практике.

Пациентка *В.*, 36 лет, обратилась с жалобами на первичное бесплодие в течение 7 лет, мажущие темно-коричневого цвета выделения до и после менструации, диспареунию. Менархе с 11 лет, менструальный цикл регулярный, через 27—30 дней, по 5—6 дней, болезненные менструации.

В 2009 г. выполнена лапароскопия. Левосторонняя тубэктомия. Диагноз: хронический двусторонний сальпингоофорит. Пиосальпинкс слева. Результаты гистологического исследования: флегмонозный сальпингит. Получала КОК в течение года. Проведена гистеросальпингография — проходимость правой маточной трубы сохранена.

С 2011 по 2013 г. проведено 6 циклов стимуляции овуляции гонадотропинами — без эффекта. Результаты гормонального исследования: ФСГ — 8,4 мМЕ/мл, АМГ — 0,64 нг/мл.

В 2013 г. выполнена гистерорезектоскопия в связи с железистым полипом эндометрия. В дальнейшем проведено 4 цикла стимуляции овуляции — без эффекта.

В 2015 г. обратилась в ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». Учитывая жалобы и анамнез пациентки, проведена лапароскопия, гистероскопии и иммуногистохимическое исследование эндометрия.

Диагноз: НГЭ II степени. Бесплодие первичное 7 лет. Хромогидротубация справа — маточная труба проходима. Произведено иссечение очагов эндометриоза.

На основании результатов иммуногистохимического исследования эндометрия — хронический эндометрит.

Результаты гормонального исследования (на 3-й день менструального цикла): ФСГ — 10,1 мМЕ/мл, АМГ— 0,32 нг/мл. Учитывая сниженный овариальный резерв, пациентке был рекомендован прием диеногеста 2 мг в течение 6 мес. От проведения процедуры ЭКО пациентка категорически отказывалась, настаивала на планировании беременности в естественном цикле. Результаты спермограммы мужа — нормозооспермия.

Через два цикла после окончания курса терапии диеногестом у пациентки самостоятельно наступила беременность, в настоящее время — срок 22—23 нед.

Несомненно, каждый лекарственный препарат может вызывать побочные эффекты. На фоне лечения диеногестом 2 мг наиболее часто наблюдались изменения настроения — у 143 (15,3%) женщин, мастодиния — у 132 (14%), увеличение массы тела — у 91 (9,7%), *acne vulgaris* — у 78 (8,3%), жалобы на головную боль или головокружение — у 34 (3,6%). Вышеперечисленные побочные эффекты были легкими или умеренновыраженными и не явились причиной для досрочного окончания лечения.

В мультицентровом исследовании VISADO [40] по применению диеногеста 2 мг у подростков с болевым синдромом, ассоциированным с эндометриозом, была отмечена безопасность и хорошая переносимость препарата в данной субпопуляции. Выраженность болевого синдрома, ассоциированного с эндометриозом, снизилась с 64,3 до 9 баллов (на основании ВАШ). Кроме того, в данном исследовании проводилось изучение минеральной плотности кости (МПК) на фоне применения диеногеста. После года лечения отмечалось минимальное снижение МПК (на 1,2%), постепенно восстанавливающейся в течение следующих 6 мес. У одной пациентки было выявлено снижение костной массы на 6,6%, что было оценено как непредвиденная нежелательная реакция. Данное исследование [40] показало безопасность и хорошую переносимость диеногеста у подростков с симптомами эндометриоза.

Известно, что современные женщины имеют индивидуальные факторы риска снижения МПК, связанные с образом жизни и питания, а также с наследственной предрасположенностью и медикаментозной терапией. Ряд препаратов для лечения эндометриоза (аГнРГ, антилюлиберины, ингибиторы ароматазы и депо-формы медроксипрогестерона ацетата) оказывает влияние на снижение МПК. Следует напомнить, что в представленной в нашем исследовании группе больных терапия агонистами ГнРГ в анамнезе отмечена у 64% пациенток. Поэтому при пролонгированном применении диеногеста 2 мг является целесообразным длительное назначение препаратов кальция с витамином D_3, что мы и применяем в рутинной практике. Результаты повторных остеоденситометрий (поясничный отдел позвоночника и проксимальные отделы бедра) подтвердили отсутствие значимых изменений МПК на фоне такой терапии. У пациенток с диагностированным остеопорозом или выраженной остеопенией, установленными до начала применения диеногеста 2 мг, назначаются бисфосфонаты (преимущественно ибандроновая кислота) на фоне обязательного приема препаратов кальция с витамином D_3 и остеотропными минералами.

Несомненно, особое внимание следует уделить современным аспектам назначения КОК для лечения эндометриоза. Известно, что механизм действия КОК осуществляется посредством торможения гипотоламо-гипофизарно-яичниковой системы, в результате в яичниках подавляется фолликулогенез и овуляция, снижается продукция эстрадиола. Использование КОК вызывает регресс пролиферативных процессов в первой фазе менструального цикла и неполноценную секреторную трансформацию во второй. При длительном приеме эстроген-прогестагенных контрацептивов происходит инволюция железистого эпителия эндометрия, а нередко его атрофия, строма подвергается децидуальной трансформации (состояние «псевдобеременности»), степень выраженности которой зависит от гестагенного компонента.

В последние годы в литературе появляются данные о возможном негативном влиянии КОК на течение эндометриоза. Учитывая, что эндометриоз характеризуется «прогестеронорезистентностью», а основным действующим компонентом в КОК является прогестаген, ряд исследователей предупреждают о возможном неполноценном взаимодействии комплекса гормон—рецептор и, как следствие, о недостаточном прогестагенном влиянии данного компонента и о негативной эстрогенной стимуляции, связанной с применением эстрогенного компонента в составе контрацептивного препарата. Несмотря на это, достаточно часто в условиях амбулаторного этапа лечения пациенткам после операции назначаются КОК. Длительное применение КОК, назначаемых в стандартном циклическом режиме, сопровождается так называемыми «масками ложного благополучия» эндометриоза, проявляющегося временным уменьшением симптомов, в первую очередь болевого синдрома (дисменореи, диспареунии, тазовой боли).

Согласно данным, полученным в ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», использование диеногестсодержащего КОК с 30 мкг этинилэстрадиола в циклическом режиме после оперативного лечения НГЭ характеризуется высокой частотой и степенью тяжести рецидивов заболевания [41]. Важно отметить, что рецидивы НГЭ, установленные на основании повторной лапароскопии после циклического применения вышеописанного КОК, в большинстве случаев сопровождались иссечением эндометриоидных инфильтратов. При проведении первой лапароскопии эндометриоидные инфильтраты обнаружены не были [41]. В одном из метаанализов также было показано, что у 95% больных, получавших КОК в связи с тяжелой первичной дисменореей, впоследствии был диагностирован глубокий инфильтративный эндометриоз [42].

Очевидно, что КОК не являются причиной возникновения эндометриоза — они только «маскируют» его проявления, уменьшая выраженность болевого синдрома. Как уже было отмечено, у всех пациенток до назначения данной группы препаратов наблюдался важный патогномоничный симптом эндометриоза — тяжелая дисменорея. Полученные данные показывают нецелесообразность применения КОК в циклическом режиме у больных НГЭ. Кроме того, известно, что при применении КОК в стандартном циклическом режиме с 7-дневным перерывом, уже с 4-го дня этого перерыва происходит рост фолликула, который при достижении размеров 8—10 мм обладает ФСГ-зависимой ароматазной активностью и, следовательно, эстрогенной активностью. Таким образом, согласно исследованиям [43], в настоящее время невозможно исключить вероятность того, что защитный эффект КОК (временное уменьшение болевых симптомов) при эндометриозе приводит к несвоевременному, отсроченному оперативному вмешательству. Известно, что КОК снижают выработку эндогенного эстрадиола за счет антигонадотропного действия, при этом вопрос заключается в том, не будет ли эстрогенный компонент стимулировать прогрессирование заболевания?

Вышесказанное также подтверждается следующим клиническим примером:

Больная *Б.*, 34 лет, обратилась в Центр «Диагностики и лечения эндометриоза» ФГБНУ АГиР им. Д.О. Отта, 31.03.16 с жалобами на дисменорею, дизурические явления во время менструации, мажущие кровяные выделения до и после менструации, выраженную диспареунию. Из анамнеза известно: менархе с 13 лет, менструальный цикл регулярный, через 26—28 дней, по 5 дней, менструации болезненные. Половая жизнь с 24 лет. Беременностей не было. В связи с альгодисменореей с момента наступления менархе получала КОК **(в течение 20 лет!)**.

На фоне 14-летнего приема КОК в 2009 г. выполнена лапароскопия, двусторонняя цистэктомия, удаление единичного миоматозного узла. Послеоперационный диагноз: НГЭ IV степени. Миома матки. Аденомиоз. Гистологическое заключение: эндометриоидные кисты, лейомиома матки. В послеоперационном периоде получала КОК Жанин 6 мес, далее Фемоден в режиме контрацепции — 3 года.

В 2012 г. проведена повторная лапароскопия, двусторонняя цистэктомия, адгезиолизис, сальпинголизис, хромогидротубация. Диагноз: НГЭ IV степени, рецидив. Двусторонние кисты яичников. Эндометриоз тазовый брюшины. Аденомиоз. Спаечный процесс 3—4-й степени. При хромогидротубации правая маточная труба непроходима, левая маточная труба проходима. Гистологическое заключение: эндометриоидные кисты яичников. Назначен КОК Евра трансдермально, который пациентка получала до ноября 2015 г. После отмены КОК в связи с планированием беременности появились жалобы на отсутствие менструального цикла на протяжении 6 мес, приливы, потливость в течение дня. Отметила возобновление менструальной реакции 07.16 через 3 мес на фоне фитотерапии.

Объективно: рост 173 см, масса тела — 73 кг, индекс массы тела — 24,5 кг/м^2. АД 120/80 мм рт.ст. Молочные железы с умеренно выраженными признаками диффузного фиброаденоматоза. Лактореи нет.

Гинекологическое исследование. В зеркалах: шейка матки с небольшой эктопией. Выделения слизисто-беловатые, скудные. *PV*: матка в интерпозиции, небольших размеров, неоднородной консистенции, подвижная, безболезненная. Пальпация заднего свода болезненная. Слева кзади от матки пальпируются придатки в виде тугоэластического образования, диаметром 6 см, в сращениях. Справа придатки отчетливо пропальпировать не удается. Признаки грубого рубцово-спаечного процесса в малом тазу.

Данные гормонального исследования от 07.16 (3-й день менструального цикла): АМГ — 0,22 нг/мл, ФСГ — 89,80 мМЕ/мл, ЛГ — 46,92 мМЕ/мл, пролактин — 263 мкМЕ/мл, прогестерон — 1,10 нг/мл, эстрадиол — 214 пг/мл. СА 125 от 03.16 — 69,40 МЕ/мл.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза от 05.16: состояние после повторных оперативных вмешательств. МР-признаки диффузного аденомиоза. МР-признаки кисты левого яичника, размером 52×35 мм, с геморрагическим содержимым (вероятно, эндометриоидная). Зона по ходу пузырно-маточной складки слева, наиболее вероятно, представлена очагом эндометриоза. Признаки спаечного процесса в малом тазу.

Клинический диагноз: НГЭ, рецидив? Киста левого яичника (эндометриоидная). Аденомиоз. Эндометриоз мочевого пузыря? Гипергонадотропная нормопролактинемическая недостаточность яичников. Отягощенный гинекологический анамнез (дважды — двусторонняя резекция яичников в анамнезе, НГЭ IV степени, рецидивирующий, миомэктомия).

Приведенный клинический пример еще раз подчеркивает необходимость определения овариального резерва у пациенток после оперативного вмешательства на яичниках для выбора гормономодулирующей терапии и реализации репродуктивной функции.

Несомненно, невозможно отказаться от применения КОК у больных эндометриозом, так как многие пациентки нуждаются в эффективной контрацепции, регуляции менструального цикла, коррекции болевого синдрома. Однако вопрос о необходимости пролонгированного режима применения КОК и минимальной дозе эстрогенного компонента в их составе у больных НГЭ имеет принципиальное значение [44].

Поэтому для лечения эндометриоза используются только монофазные препараты, с минимальной дозой эстрогенного компонента, возможен выбор препаратов с повышенной дозой гестагенного компонента и рекомендуется применять так называемый «пролонгированный» режим приема КОК, хотя данный режим зарегистрирован не у всех КОК. Возможно применение КОК, содержащих в своем составе эстрогены, биоидентичные натуральным, например, препарат, содержащий диеногест с 17β-эстрадиолом.

Следует помнить, что эффективность медикаментозной терапии и частота рецидивов также зависят от качества выполненного оперативного лечения. На основании данных центра «Диагностика и лечение эндометриоза» ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» был проведен ретроспективный анализ эффективности различных видов гормональной терапии у больных НГЭ после оперативного лечения. 573 пациентки получали терапию аГнРГ 6 циклов, 464 — диеногест 2 мг в течение 6 мес, 176 — КОК в стандартном режиме (преимущественно содержащие 30 мкг этинилэстрадиола), 6—8 мес, 158 — ингибиторы ароматазы на фоне прогестагена (линестренола), 6 мес. Частота рецидивов заболевания в группе пациенток, получавших КОК для терапии эндометриоза, оказалась наиболее высокой — 67,1%; после терапии аГнРГ — 14,3%; после применения диеногеста 2 мг — 11,9%; после терапии ингибиторами ароматазы на фоне прогестагенов — 8,2%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время, учитывая основные патогенетические звенья генитального эндометриоза, необходимо, чтобы лекарственный препарат не только подавлял овариальный синтез эстрогенов, но также оказывал непосредственное влияние на очаг эндометриоза (уменьшал выработку эстрадиола, обладал антипролиферативным, антиангиогенным, противовоспалительным и проапоптотическим свойствами). Согласно полученным результатам, терапия диеногестом 2 мг является эффективной у больных с распространенным эндометриозом, рецидивирующим характером течения заболевания, а также может служить препаратом выбора у больных со сниженным овариальным резервом, планирующих беременность.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Taylor MM. Endometriosis —A Missed Malady. *AORN J*. 2003;77(2):297-313.
   doi: 10.1016/s0001-2092(06)61201-5
2. Mueck OA. Dienogest: an oral progestogen for the treatment of endometriosis. *Expert Rev Obstet Gynecol*. 2011;6(1):5-15.
   doi: 10.1586/eog.10.71
3. Outley J, Gao C, Simon J, Spalding J, Botteman M. Health-Related Quality of Life Burden for Women With Endometriosis. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;107(Supplement):22S.
   doi: 10.1097/00006250-200604001-00051
4. Bergqvist A, Theorell T. Changes in quality of life after hormonal treatment of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80(7):628-637.
   doi: 10.1034/j.1600-0412.2001.800708.x
5. Dessole M, Melis GB, Angioni S. Endometriosis in adolescence. *Obstet Gynecol Int*. 2012;2012:869-191.
   doi: 10.1155/2012/869191
6. Ferrero S. Quality of sex life in women with endometriosis and deep dyspareunia. *Fertil Steril*. 2005;83(3):573-579.
   doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.07.973

7. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Human Reproduction*. 2012;27(5):1292-1299.
   doi: 10.3410/f.715898017.791452800
8. Simoens S, Hummelshoj L, D'Hooghe T. Endometriosis: cost estimates and methodological perspective. *Hum Reprod Update*. 2007;13:395-404.
   doi: 10.1093/humupd/dmm010
9. Sepulcri RP, do Amaral VF. Depressive symptoms, anxiety, and quality of life in women with pelvic endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;142(1):53-56.
   doi: 10.1016/j.ejogrb.2008.09.003
10. Romão A, Gorayeb R, Romão G, Poli-Neto O, dos Reis F, Rosa-e-Silva J. High levels of anxiety and depression have a negative effect on quality of life of women with chronic pelvic pain. *International Journal of Clinical Practice*. 2009;63(5):707-711.
   doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02034.x
11. Cunha-Filho J, Oliveira F, Freitas F, Glitz C, Chaves M, Pas-sos E. Anxiety, depression and QoL in patients with endometriosis and chronic pelvic pain. *Fertil Steril*. 2006;86:268-275.
12. Gao X, Outley J, Botteman M, Spalding J, Simon J, Pashos C. Economic burden of endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2006;86(6):1561-1572.
   doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.06.015
13. Music R. Endometriosis and self-management strategies. *Women's health Med*. 2005;2(1):38-39.
   doi: 10.1383/wohm.2.1.38.58868
14. Fourquet J, Gao X, Zavala D, Orengo J, Abac S, Ruiz A. Patients' report on how endometriosis affects health, work, and daily life. *Fertility and Sterility*. 2010;93(7):2424-2428.
   doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.09.017
15. Mellado B, Falcone A, Poli-Neto O, Rosa e Silva J, Nogueira A, Candido-dos-Reis F. Social isolation in women with endometriosis and chronic pelvic pain. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2016;133(2):199-201.
   doi: 10.1016/j.ijgo.2015.08.024
16. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24 week, randomized, multicentre, open label trial. *Hum Reprod*. 2010;25(3):633-641.
   doi: 10.1093/humrep/dep469
17. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis–a randomized, doubleblind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril*. 2009;91(3):675-681.
   doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.12.080
18. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2005;20(7):1993-1998.
   doi: 10.1093/humrep/deh869
19. Crosignani P, Olive D, Bergqvist A, Luciano A. Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. *Hum Reprod Update*. 2006;12(2):179-189.
   doi: 10.1093/humupd/dmi049
20. Sitruk-Ware R, Nath A. The use of newer progestins for contraception. *Contraception*. 2010;82(5):410-417.
   doi: 10.1016/j.contraception.2010.04.004
21. Kohler G, Faustmann TA, Gerlinger C, Seitz C, Mueck AO. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4 mg of dienogest daily for endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010;108(1):21-25.
   doi: 10.1016/j.ijgo.2009.08.020
22. Howard FM. Endometriosis and mechanisms of pelvic pain. *J Minim Invasive Gynecol*. 2009;16:540-550.
   doi: 10.1016/j.jmig.2009.06.017
23. Hey-Cunningham AJ, Peters KM, Barrera-Villa Zevallos H, Berbic M, Markham R, Fraser IS. Angiogenesis, lymphangiogenesis and neurogenesis in endometriosis. *Front Biosci*. 2013;E5(3):1033-1056.
   doi: 10.2741/e682
24. McCormack PL. Dienogest: a review of its use in the treatment of endometriosis. *Drugs*. 2010;70(16):2073-2088.
   doi: 10.2165/11206320-000000000-00000
25. McKinnon BD, Bertschi D, Bersinger NA, Mueller MD. Inflammation and nerve fiber interaction in endometriotic pain. *Trends Endocrinol Metab TEM*. 2015;26(1):1-10.
   doi:10.1016/j.tem.2014.10.003
26. Han SJ, O'Malley BW. The dynamics of nuclear receptors and nuclear receptor coregulators in the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(4):467-484.
   doi: 10.1093/humupd/dmu002
27. Guo S-W. Nuclear factor-kappaB (NF-kappaB): an unsuspected major culprit in the pathogenesis of endometriosis that is still at large? *Gynecol Obstet Invest*. 2007;63(2):71-97.
   doi: 10.1159/000096047
28. Andres M, Lopes L, Baracat E, Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(3):523-529.
   doi: 10.1007/s00404-015-3681-6
29. Katsuki Y, Takano Y, Futamura Y, Shibutani Y, Aoki D, Udagawa Y, et al. Effects of dienogest, a synthetic steroid, on experimental endometriosis in rats. *Eur J Endocrinol*. 1998;138(2):216-226.
   doi: 10.1530/eje.0.1380216
30. Horie S, Harada T, Mitsunari M, Taniguchi F, Iwabe T, Terakawa N. Progesterone and progestational compounds attenuate tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-8 production via nuclear factor kappa B inactivation in endometriotic stromal cells. *Fertil Steril*. 2005;83(5):1530-1535.
   doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.11.042
31. Grandi G, Xholli A, Napolitano A, Palma F, Cagnacci A. Pelvic Pain and Quality of Life of Women With Endometriosis During Quadriphasic Estradiol Valerate/Dienogest Oral Contraceptive: A Patient-Preference Prospective 24-Week Pilot Study. *Reproductive Sciences*. 2014;22(5):626-632.
   doi: 10.1177/1933719114556488
32. Mita S, Shimizu Y, Sato A, Notsu T, Imada K, Kyo S. Dienogest inhibits nerve growth factor expression induced by tumor necrosis factor-α or interleukin-1β. *Fertility and Sterility*. 2014;101(2):595-601.e1.
   doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.038
33. Mori T, Ito F, Matsushima H, Takaoka O, Koshiba A, Tanaka Y, Kusuki I, Kitawaki J. Dienogest reduces HSD17β1 expression and activity in endometriosis. *Journal of Endocrinology*. 2015;225(2):69-76.
   doi: 10.1530/joe-15-0052
34. Nirgianakis K, Grandi G, McKinnon B, Bersinger N, Cagnacci A, Mueller M. Dienogest mediates midkine suppression in endometriosis. *Human Reproduction*. 2016;31(9):1981-1986.
   doi: 10.1093/humrep/dew180
35. Kennedy S, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod*. 2005;20:2698-2704.
   doi: 10.1093/humrep/dei135
36. De Graaff A, D'Hooghe T, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Simoens S. The significant effect of endometriosis on physical,

mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey. *Human Reproduction*. 2013;28(10):2677-2685.

doi: 10.1093/humrep/det284

37. Juan J, Estiarte R, Colome´ E, Arte´s M, Jime´nez FJ, Alonso J. Burden of illness of Crohn's disease in Spain. *Dig Liver Dis*. 2003;35:853-861.

doi: 10.1016/j.dld.2003.07.002

38. Nnoaham K, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, Jenkinson C. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertility and Sterility*. 2011;96(2):366-373.e8.

doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.090

39. Redwine DB, Wright JT. Laparoscopic treatment of complete obliteration of the cul-de-sac associated with endometriosis: long-term follow-up of en bloc resection. *Fertil Steril*. 2001;76:358-365.

doi: 10.1016/s0015-0282(01)01913-6

40. Visanne Study to Assess Safety in Adolescents (VISADO) Доступно по: http://openrit.grupotiradentes.com/xmlui/bitstream/handle/set/933/tratamento%20hormonal%20da%20dor%20associada%20%C3%80%20endometriose.pdf?sequence=1

Ссылка активна на 01.09.2016

41. Беженарь В.Ф., Ярмолинская М.И., Байлюк Е.Н., Цыпурдеева А.А., Цыцкарава Д.З., Моругина Е.В. Сравнение эффективности различных схем гормономодулирующей терапии после хирургического лечения наружного генитального эндометриоза. *Проблемы репродукции*. 2015;21(4):89-98.

doi: 10.17116/repro201521489-98

42. Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D, Somigliana E, Parazzini F, Abbiati A. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and metaanalysis. *Human Reproduction Update*. 2010;17(2):159-170.

doi: 10.1093/humupd/dmq042

43. Ярмолинская М.И. *Наружный генитальный эндометриоз и бесплодие: учебное пособие*. СПб.: Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова. 2013.

44. Ярмолинская М.И., Денисова В.М. Значение генитального эндометриоза в патогенезе бесплодия. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013;62(6):67-77.

doi: 10.17816/jowd62667-77