

УДК 618.145-007.415-07-08:618.173

© Коллектив авторов, 2019

Статья поступила в редакцию / Received: 15.12.2018
Решение о публикации принято / Accepted: 25.01.2019

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭНДОМЕТРИОЗА, ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО В ПЕРИОД МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА И В ПОСТМENOПАЗУЗЕ

ENDOMETRIOSIS IN PERIMENOPAUSAL TRANSITION PERIOD AND IN POSTMENOPAUSE: CLINICAL, DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ASPECTS

О.Б. Калинкина
Ю.В. Тезиков
И.С. Липатов
О.Р. Аравина
Н.С. Мартынова

Ol'ga B. Kalinkina
Yurii V. Tezikov
Igor' S. Lipatov
Oksana R. Aravina
Nadezhda S. Martynova

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Samara State Medical University (Samara, Russia)

Цель — оценка эффективности диеногеста (препарат Визанна) в дозе 2 мг в лечении пациенток перименопаузального возраста и женщин в постменопаузе с впервые диагностированным аденомиозом.

Материал и методы. Обследованы 64 пациентки в возрасте 45–52 лет, получавшие хирургическое лечение по поводу аденомиоза с последующей терапией диеногестом в дозе 2 мг и 47 пациенток в возрасте 54–57 лет с впервые диагностированным аденомиозом на фоне МГТ. Все пациентки получали лечение диеногестом 2 мг (Визанна, Байер) длительностью 3–6 месяцев. Контрольное обследование пациенток проводилось через 3 и 6 месяцев после начала лечения.

Результаты и их обсуждение. У всех обследованных женщин обеих групп через 3 месяца лечения отмечалось уменьшение клинических проявлений и улучшение строения и структуры стенок матки, но у 25% эхографические изменения еще носили выраженный характер. Через 6 месяцев лечения у всех пациенток отмечалась стойкая ремиссия заболевания и аменорея.

Заключение. Проведенное исследование показало высокую эффективность использования диеногеста (препарат Визанна) в дозе 2 мг с целью терапии эндометриоза у пациенток позднего перименопаузального возраста и в постменопаузе с диагнозом «аномальное маточное кровотечение на фоне аденомиоза».

Ключевые слова: эндометриоз, постменопауза, перименопауза, комбинированное лечение, гистероскопия, биопсия эндометрия.

Конфликт интересов: не заявлен.

Objectives — efficiency assessment of the dienogest (Visanne) in treatment of perimeopausal patients with adenomyosis and postmenopausal women, in whom the adenomyosis was newly diagnosed.

Material and methods. Included in the study, there were 64 patients (aged 45–52 years) who had undergone the surgical treatment of adenomyosis followed by the dienogest treatment at a dose of 2 mg, and 47 women in the age of 54–57 years with newly diagnosed adenomyosis in the course of menopausal hormone therapy (MHT). All patients received 2 mg of dienogest (Visanne, Bayer) during the period of 3–6 months. Medical checkup was performed in 3 and 6 months after initiation of treatment.

Results and Discussion. The remarkable reduction in clinical manifestations and improvement of uterine walls structure was registered in both groups of patients in 3 months of treatment. However, in 25% of patients the echographic changes remained significant. In 6 months all the patients had a sustained remission and amenorrhea.

Conclusion. In the course of investigation the dienogest (Visanne) at a dose of 2 mg revealed high efficacy in treatment of endometriosis in late perimeopausal and postmeopausal patients with a diagnosed abnormal uterine bleeding associated with adenomyosis.

Keywords: endometriosis, postmenopause, perimenopause, combined treatment, hysteroscopy, endometrial biopsy.

Conflict of Interest: nothing to disclose.

■ ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз — это заболевание, выявляющееся, по данным разных авторов, у 6–10% женщин репродуктивного возраста [1, 2]. Морфологический субстрат заболевания представляет собой наличие эндометриодных гетеротопий вне полости матки [2]. Эндометриоз является хроническим заболеванием, проявляющимся тазовыми болями, диспареунией, дисменореей и бесплодием [3]. Однако время от возникновения первых симптомов до постановки диагноза иногда составляет до 8–10 лет, что непосредственно проявляется в ряде экономических последствий, в том числе от снижения работоспособности женщины до психоэмоционального дискомфорта и финансовых вложений в длительное лечение пациенток [3].

Патофизиологические процессы, которые стоят за комплексом изменений, приводящих к появлению эндометриодных гетеротопий, не до конца изучены [4, 7]. Теория ретроградной менструации, указывающая на миграцию клеток эндометрия по маточным трубам в брюшную полость во время менструации, нашла наибольшую поддержку в научной общественности. Гиперэстрогения, сниженная чувствительность рецепторов к прогестерону, местное и системное воспаление — вот признанные звенья патогенеза заболевания [5–7].

Принимая во внимание нарушенный гормональный баланс при эндометриозе, многие клиницисты используют эстрогенозависимость гетеротопических очагов для патогенетической терапии заболевания [8]. Широко назначаются медикаменты, направленные на подавление функции яичников или снижение местных эффектов эстрогенов [9]. Период менопаузального перехода ассоциируется со снижением уровня эстрогенов вплоть до полного отсутствия их секреции. При этом могут облегчаться симптомы ранее существующего заболевания, однако нарастать вновь возникшие проявления климактерического синдрома [9, 10].

Состояние медикаментозной гипоэстрогении оказывает существенное влияние на здоровье и жизнь женщины [5, 9]. В первую очередь снижение уровня эстрогенов является существенным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и снижения минеральной плотности костной ткани. Существенные изменения при гипоэстрогении претерпевают сексуальная активность и половая жизнь женщины, сопутствующие перепады настроения и раздражительность сопровождают менопаузу и в той или иной степени выявляются у миллионов женщин по всему миру. Применение МГТ позволяет улучшить качество жизни женщин и снизить вышеуказанные риски [5]. Принимая решение о назначении МГТ женщинам с эндометриозом в анамнезе и с впервые выявленным эндометриозом в период постменопаузы, клиницист должен учитывать многие факторы риска применения этих препаратов, помимо основных противопоказаний и рекомендации по применению с осторожностью. Например, это касается пациенток с эндометриозом и ожирением, когда повышенная

ароматазная активность в периферических тканях может повышать системные уровни эстрогенов [6].

■ ЦЕЛЬ

Разработка комплексного клинико-диагностического подхода и терапевтической тактики при впервые выявленном эндометриозе у женщин в период перименопаузального перехода и в постменопаузе.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 64 пациентки в возрасте 45–52 лет (первая группа), получавшие хирургическое лечение в гинекологическом отделении Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина. Основными клиническими проявлениями эндометриоза у женщин были тазовая боль и болезненные, обильные менструации. Диагноз эндометриоз был поставлен в результате осмотра органов малого таза и брюшины на наличие очагов эндометриоза с применением эндоскопических методов с последующим их удалением и гистологическим подтверждением диагноза. В послеоперационном периоде пациенткам назначался диеногест в дозе 2 мг ежедневно (препарат Визанна®) и непрерывно в течение 6 месяцев.

Во вторую группу наблюдения вошли 47 женщин с впервые выявленным диагнозом аденомиоз в постменопаузе в возрасте 54–57 лет. Все пациентки этой группы жаловались на кровотечение или мажущие выделения, впервые возникшие в постменопаузе на фоне применения МГТ.

При ультразвуковом исследовании органов малого таза у пациенток второй группы были выявлены признаки аденомиоза: в миометрии располагались гипоэхогенные полости, без четких контуров, различных размеров и формы, аналогичные ткани эндометрия. У всех пациенток было выявлено увеличение суммарных размеров матки за счет переднезаднего размера. Пациенткам второй группы была выполнена диагностическая гистероскопия с последующим гистологическим исследованием эндометрия. Признаков злокачественности не обнаружено ни у одной пациентки, вошедшей в исследование.

После комплексно-лабораторного обследования, включавшего помимо перечисленного определение гормонального профиля (ТТГ, пролактин), параметров гемостазиограммы, гинекологических онкомаркеров организма, пациенткам был поставлен диагноз аденомиоз, впервые выявленный в постменопаузе.

В терапевтическую схему был включен препарат Визанна 2 мг ежедневно длительно курсом 3–6 месяцев и отмена препаратов МГТ. На фоне проводимой терапии мажущие кровянистые выделения прекратились на 2–3 месяце приема препарата Визанна.

Контроль эффективности терапии в обеих группах исследования осуществлялся с помощью оценки клинической картины заболевания, включающей изучение жалоб, оценки гинекологического статуса при проведении осмотра и ультразвукового исследования органов малого таза.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первое контрольное обследование пациенток проводилось через 3 месяца после начала лечения. При оценке характера менструальной функции у пациенток первой группы было выявлено, что у 5 женщин в течение первых трех месяцев лечения отмечались незначительные ациклические кровотечения из половых путей. У всех пациенток отмечалось клиническое улучшение (уменьшение боли во время менструации, тазовой боли и количества менструальных кровотечений). Кроме того, отмечалось улучшение строения и структуры стенок матки, но у 18 (25%) пациенток, несмотря на проведенное лечение, изменения все еще носили выраженный характер. Необходимо отметить, что у этих женщин длительность заболевания составляла более 10 лет и распространенность эндометриоза, а также его клинические проявления также были выраженными.

Через 6 месяцев после начала терапии диеногестом в дозе 2 мг у всех пациенток первой группы отмечалась стойкая ремиссия заболевания. Это характеризовалось как отсутствием клинических проявлений (болевого синдрома, нарушений менструального цикла), так и отсутствием патологических изменений в миометрии, что было подтверждено ультразвуковым исследованием органов малого таза.

У пациенток второй группы ациклические маточные кровотечения на фоне ежедневного применения Визанны прекратились в среднем к $60 \pm 10,7$ дня приема препарата. После достижения стойкой аменореи в течение 6 месяцев препарат был отменен.

При проведении ультразвукового исследования малого таза после 6 месяцев применения Визанны 2 мг не было выявлено эхографических признаков гиперплазии эндометрия ни у одной пациентки в обеих группах.

На фоне приема Визанны® не отмечалось побочных нежелательных явлений, таких как вегетососудистые реакции в виде приливов, головная боль, диспепсические расстройства, депрессия, артериальная гипертензия, дискомфорт в молочных железах, аллергические реакции. Поэтому ни у одной пациентки нам не пришлось прекращать лечение из-за плохой переносимости. Кроме того, ни у кого не было выявлено прибавки массы тела.

В настоящее время хирургическое лечение не рассматривается как единственно возможный метод диагностики эндометриоза, поскольку альтернативным вариантом выявления эндометриоза как причины хронической тазовой боли признается гормональная терапия [1].

Уникальным по структуре и действию гестагенным компонентом является диеногест, обладающий свойствами группы 19-норстероидов (антипролиферативная активность) и производных прогестерона (благоприятный метаболический профиль) [10]. Сочетание этих свойств позволяет использовать препараты, содержащие диеногест, при планировании длительного лечения [11–12].

Мы присоединяемся к мнению авторов, которые считают, что диеногест обладает высокой клинической

эффективностью в отношении эндометриоза, демонстрируя оптимальный фармакологический профиль, подавляя пролиферацию стромальных эндометриодных клеток [11] и продукцию провоспалительных цитокинов этими клетками [12]. Реализуя свое влияние через экспрессию генов, образование специфических белков, цитокинов и факторов роста, диеногест одновременно со снижением пролиферативной активности клеток эндометриодных гетеротопий приводит к усилению процессов апоптоза и подавляет неоангиогенез [12]. Высокая эффективность препарата в отношении эндометриодных очагов может быть обусловлена выраженным локальным прогестагенным, антиэстрогенным и антипролиферативным эффектами, которыми обладает диеногест [10–13].

В процессе выполнения исследования мы убедились в хорошей переносимости диеногеста (Визанны®), так как не наблюдали каких-либо выраженных побочных реакций, которые вынуждали бы пациентку отказаться от приема препарата даже при продолжительном (в течение 6 месяцев) его использовании. У отдельных пациенток в перименопаузе сохранялись мажущие межменструальные выделения, но с увеличением продолжительности лечения этот симптом купировался. У всех пациенток второй группы удалось добиться стойкой аменореи без рецидивов ациклических маточных кровотечений к 4–6 упаковке приема препарата, у 11,1% женщин пременопаузального возраста отмечалась аменорея, что в данной возрастной группе может расцениваться как положительный результат лечения. Кроме того, при эхографическом исследовании эндометрия ни у одной пациентки не было выявлено его гиперплазии. Это, несомненно, свидетельствует о положительном влиянии препарата, причем не только на очаги эндометриоза, но и на эндометрий. Профилаксируя гиперплазию эндометрия, диеногест предотвращает и возникновение маточных кровотечений, обусловленных этим процессом.

■ ВЫВОДЫ

1. Применение диеногеста (Визанны®) в дозе 2 мг в течение 6 месяцев эффективно с целью терапии эндометриоза у пациенток пременопаузального возраста и в постменопаузе.

2. Эффективность диеногеста (Визанны®) в дозе 2 мг в течение 6 месяцев в отношении терапии эндометриоза у женщин данных возрастных групп доказана клинически, что характеризовалось отсутствием болевого синдрома и ациклических менструальных кровотечений. При ультразвуковом исследовании органов малого таза отмечено снижения степени выраженности аденомиоза.

3. Применение диеногеста (Визанны®) в дозе 2 мг в течение 6 месяцев у женщин пременопаузального возраста и в постменопаузе при впервые выявленном эндометриозе характеризуется хорошей переносимостью и не сопровождается побочными эффектами, делающими невозможным его длительный прием. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кузнецова И.В., Ховрина Е.А., Кирпиков А.С. Возможности применения комбинированных оральных контрацептивов у больных генитальным эндометриозом. *Гинекология*. 2012;14(5):17–21. [Kuznesova IV, Hovrina EA, Kirpikov AS. Combined oral contraceptive pill in patients with genital endometriosis. *Ginekologija*. 2012;14(5):17–21. (In Russ.)].
2. Cramer DW, Missmer SA. The epidemiology of endometriosis. *Ann NY Acad Sci*. 2002 Mar.;955:11–22; discussion 34–6, 396–406.
doi: 10.4324/9780203319390_chapter_4
3. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2009; 360:268.
doi: 10.1056/nejmra0804690
4. Bisboff F, Heard M, Simpson J. Somatic DNA alterations in endometriosis: High frequency of chromosome 17 and p53 loss in late stage endometriosis. *J Reprod Immunol*. 2002;55:49–64.
doi: 10.1016/s0165-0378(01)00131-0
5. Gemmell LC, Webster KE, Kirtley S, Vincent K, Zondervan KT, Becker CM. The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2017;23(4):481–500.
doi: 10.1093/humupd/dmx011
6. Osteen K, Bruner-Tran K, On D et al. Paracrine mediators of endometrial matrix metalloproteinase expression: Potential targets for progestin-based treatment of endometriosis. *Ann NY Acad Sci*. 2002; 955:139–46.
doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02774
7. Van Kaam KJAF, Romano A, Schouten JP et al. Progesterone receptor polymorphism +331G/A is associated with a decreased risk of deep infiltrating endometriosis. *Hum reprod*. 2006;22(1):129–35.
doi: 10.1093/humrep/del325
8. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet*. 2004; 364: 1789–99.
doi: 10.1016/s0140-6736(04)17403-5
9. Al Kadri H, Hassan S, Al-Fozan HM, Hajeer A. Hormone therapy for endometriosis and surgical menopause. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;Cd005997.
doi: 10.1002/14651858.CD005997.pub2
10. Momoeda M, Harada T, Terakawa N et al. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009;35:1069–76.
doi: 10.1111/j.1447-0756.2009.01076
11. Kives S, Brown J, Prentice A, Deary A, Bland ES. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2000, Issue 2. Art. No.: CD002122.
doi: 10.1002/14651858.CD002122
12. Fu L, Osuga Y, Hirata T et al. Dienogest inhibits BrdU uptake with G0/G1 arrest in cultured endometriotic stromal cells. *Fertil Steril*. 2008;89:1344–7.
doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.03.042
13. Калинкина О.Б., Тезиков Ю.В., Тезикова Т.А. и др. Эффективность терапии пациенток с эндометриодными кистами яичников. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2016;1–2:21–26. [Kalinkina OB, Tezikov YuV, Tezikova TA et al. Effektivnost' terapii pacientok s ehndometrioidnymi kistami yaichnikov [Effectiveness of the therapy of patients with ovarian endometriotic cysts]. *Aspirantskij vestnik Povolzh'ya*. 2016;1–2:21–26. (In Russ.)].

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Калинкина О.Б. – д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 СамГМУ.
E-mail: maiorof@mail.ru
ORCID 0000-0002-1828-3008

Тезиков Ю.В. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 СамГМУ.
E-mail: yra.75@inbox.ru
ORCID 0000-0002-8946-501X

Липатов И.С. – д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 СамГМУ.
E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru
ORCID 0000-0001-7277-7431

Аравина О.Р. – ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1 СамГМУ
E-mail: dr.aravina@gmail.com
ORCID 0000-0002-2107-1508

Мартынова Н.В. – клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии №1 СамГМУ.
E-mail: nadya-martynova@yandex.ru
ORCID 0000-0003-2762-9346

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Kalinkina OB – PhD, Associate Professor, Professor, obstetrics and gynecology chair №1 of the SamSMU.
E-mail: maiorof@mail.ru
ORCID 0000-0002-1828-3008

Tezikov YuV – PhD, Professor, Head of chair №1 of obstetrics and gynecology of the SamSMU.
E-mail: yra.75@inbox.ru
ORCID 0000-0002-8946-501X

Lipatov IS – PhD, Professor, Professor of chair №1 of obstetrics and gynecology of the SamSMU.
E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru
ORCID 0000-0001-7277-7431

Aravina OR – teaching assistant of obstetrics and gynecology chair №1 of the SamSMU.
E-mail: dr.aravina@gmail.com
ORCID 0000-0002-2107-1508

Martynova NV – clinical resident of obstetrics and gynecology chair №1 of the SamSMU.
E-mail: nadya-martynova@yandex.ru
ORCID 0000-0003-2762-9346

Автор для переписки

Тезиков Юрий Владимирович
Адрес: 155, ул. Ташкентская,
г. Самара, Россия, 443095.
E-mail: yra.75@inbox.ru
Тел.: + 7 (927) 685 44 85

Corresponding Author

Tezikov Yuri Vladimirovich
Address: 155 Tashkentskaya st.,
Samara, Russia, 443095.
E-mail: yra.75@inbox.ru
Phone: +7 (927) 685 44 85