

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ЭНДОМЕТРИОЗА

К.А. Тониян*, В.В. Поворова, О.О. Ростовцева

ФГБУ «Клиническая больница №1 (Волынская)» УД Президента РФ, Москва

CLINICAL GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS

K.A. Toniyan*, V.V. Povorova, O.O. Rostovtseva

Clinical Hospital №1, Moscow, Russia

E-mail: ktoniyan@mail.ru

Аннотация

Актуальность эндометриоза связана с широким распространением заболевания среди девочек-подростков и женщин репродуктивного возраста и вызванным им бесплодием, а также формированием стойкого болевого синдрома, негативно влияющим на качество жизни женщины. Проблема лечения пациенток с эндометриозом в современной гинекологии остается актуальной вследствие высокой распространенности данной патологии, а также ее отрицательного влияния на репродуктивную систему и общее состояние здоровья женщины.

Ключевые слова: эндометриоз, лечение эндометриоза, репродуктивная система.

Abstract

The relevance of endometriosis is associated with wide prevalence of the disease among adolescent girls and women of reproductive age and resulting infertility, as well as development of persistent pain syndrome the negatively affects the quality of life of a woman. The problem of treating patients with endometriosis in modern gynecology remains relevant due to the high prevalence of this conditions, as well as due to its negative effect on the reproductive system and the overall health of women.

Key words: endometriosis, treatment of endometriosis, reproductive system.

Ссылка для цитирования: Тониян К.А., Поворова В.В., Ростовцева О.О. Клинические рекомендации по лечению эндометриоза. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 4: 147-151.

Вопросы, связанные с эндометриозом, в течение последних лет являются одними из наиболее актуальных и изучаемых в научном мире. Несмотря на весомые достижения, сегодня все еще остаются открытыми многие проблемы, такие как неопределенность окончательных причин возникновения заболевания, отсутствие четких неинвазивных стандартов верификации диагноза и, что тоже очень важно, трудности выявления этой патологии на ранних этапах, когда лечение может быть наиболее эффективным.

Согласно последним данным, во всем мире эндометриозом страдает около 176 млн женщин, каждая 10-я из которых репродуктивного возраста [1]. Настоящая частота эндометриоза окончательно не известна, а ее рост за последние десятилетия связывают с улучшением его диагностики. Эндометриоз встречается независимо от этнической принадлежности и расы, социально-экономических условий, в любом возрасте [2].

Цель обзора - провести анализ клинических рекомендаций по лечению эндометриоза.

Эндометриоз - это состояние, при котором определяется наличие функционально активных желез и стромы эндометрия за пределами полости матки, что вызывает хронический воспалительный процесс в этих тканях. Распространенность эндометриоза, по разным показателям, колеблется в пределах 5-10% среди всех женщин, 20-25% среди пациенток гинекологических стационаров и доходит до 45-50% среди женщин с бесплодием [3]. Диагноз эндометриоза окончательно может быть установлен только через визуализацию при хирургии, «золотым стандартом» является лапароскопия, хотя помочь в диагностике также могут такие методы, как ультрасонография и МРТ.

Лечение эндометриоза в последние годы стало наиболее широко дискутируемым аспектом проблемы [4]. Отсутствуют универсальные препараты, которые полностью излечивают эндометриоз, поэтому применяется комплексный под-

ход к лечению. Эндометриоз следует рассматривать как хроническое заболевание, которое требует разработки плана долгосрочного ведения пациентки с максимальным использованием медикаментозного лечения для предотвращения повторных хирургических вмешательств [1, 5]. Терапию необходимо продолжать до возраста менопаузы или пока не наступит беременность, если она желательна.

Как медикаментозная терапия первой линии применяются прогестины, оральные контрацептивы, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [1, 2, 5].

Пероральные прогестины непосредственно влияют на эндометриодные очаги, вызывая децидуализацию клеток стромы и секреторную трансформацию эпителиальных клеток эндометрия, что приводит при использовании их в непрерывном режиме к атрофии. В свою очередь, угнетение овуляции на фоне приема прогестинов позволяет, с одной стороны, снизить риски рецидивов эндометриоза, а с другой - сохранить сниженный овариальный резерв у пациенток с отсроченными репродуктивными планами [1, 2].

Как терапию первой линии следует рассматривать монотерапию одним из традиционных прогестинов, таких как медроксипрогестерон, ципротерон, норэтистерон, диеногест, в режимах и дозах, предусмотренных инструкцией по применению [2].

Диеногест оказывает мощное антипролиферативное действие, направленное на эндометрий, а также дает антиангиогенный, противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект. К преимуществам этого прогестина относят особый механизм блокады овуляции, направленный на апоптоз гранулезных клеток растущего фолликула, слабый центральный эффект (ингибирование уровня фолликулостимулирующего гормона – ФСГ и лютеинизирующего гормона – ЛГ) и умеренное снижение продукции эстрадиола, уровень которого находится в пределах терапевтического окна, что позволяет избежать развития симптомов эстрогенного дефицита при сохранении выраженного антипролиферативного эффекта [1, 6]. Его ежедневная доза 2 мг в течение 65 нед обеспечивает прогрессирующее уменьшение интенсивности болевых проявлений заболевания, улучшение качества жизни пациенток и отсутствие у них клинической симптоматики еще в течение 6 мес. после прекращения лечения.

Внутриматочная система с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС) может быть эффективным средством терапии эндометриоза, способствующим уменьшению дисменореи и тазовой боли, не связанной с

менструальным циклом, а также дисхезии и тяжелой диспареунии [2, 7].

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) широко применяются для лечения как болевого синдрома, связанного с эндометриозом, так и боли у женщин с подозрением на эндометриоз. Практическими преимуществами КОК, включая контрацепцию, являются безопасность длительного применения и обеспечение контроля менструального цикла [1, 8]. Более целесообразен непрерывный прием КОК. Однако следует подчеркнуть, что назначение КОК подросткам с тазовой болью без подтверждения эндометриоза может способствовать еще большей отсрочке времени диагностирования заболевания [3, 9].

Пока также недостаточно данных и о возможном влиянии эстрогенового компонента в составе КОК на течение заболевания, поскольку существует предположение о потенциальной стимуляции развития и прогрессирования заболевания под влиянием экзогенных эстрогенов, ведь известно, что эндометриоз является эстрогензависимым процессом [1, 10]. С другой стороны, современные комбинированные гормональные контрацептивы содержат слишком низкие дозы этинилэстрадиола для того, чтобы вызвать активацию болезни.

Крупнейшим достижением в фармакотерапии эндометриоза является недавнее появление аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона, которые дают возможность достичь обратной медикаментозной оофоректомии. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) – синтетические пептиды, которые являются аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона гипоталамуса. Механизм их действия обусловлен конкуренцией с эндогенным ГнРГ за рецепторы клеток гипофиза, секретирующих гонадотропину. Использование препаратов сопровождается симптомами дефицита эстрогенов: приливами жара, сухостью во влагалище, снижением либидо. Прием аГнРГ может привести к ятрогенному снижению минеральной плотности костной ткани в связи с дефицитом эстрогенов, что повышает риск остеопороза, ограничивает срок применения аГнРГ до 6 мес. и требует терапии прикрытия эстрогенами [1, 11]. Для предупреждения потери костной массы и гипоэстрогенного симптома во время лечения рекомендуется назначать гормональную терапию прикрытия: гестагены, заместительную гормональную терапию (ЗГТ) одновременно с началом терапии агонистами ГнРГ. Согласно имеющимся данным, гормональная терапия прикрытия не уменьшает эффективность лечения, направленного на уменьшение выраженности болевого синдрома [12].

НПВП могут назначаться как терапия первой линии при боли, вызванной эндометриозом. В то же время использование НПВП повышает вероятность побочных эффектов в отношении как желудочно-кишечной, так и сердечно-сосудистой системы, в связи с чем назначать эти лекарственные препараты желателно короткими курсами [13].

Клинически доказана эффективность при лечении симптомов эндометриоза лекарственных средств фармакотерапевтической группы ингибиторов ароматазы. Вместе с тем следует отметить, что рекомендовано их ограниченное назначение, преимущественно для лечения женщин в постменопаузе [1, 2, 10].

Умеренно эффективной и безопасной, но требующей повторных курсов лечения, является рефлексотерапия (лазерная пунктура, акупунктура). Она является вспомогательным методом, который помогает лучше перенести симптомы и лечение эндометриоза и способствует повышению качества жизни пациенток. Высокочастотная чрескожная электрическая нейростимуляция с эффективностью краткосрочно купирует болевой синдром [14].

Отсутствуют убедительные доказательства, что снижение массы тела имеет благоприятное влияние на уменьшение выраженности симптоматики эндометриоза, хотя есть данные, что диетические мероприятия после хирургического лечения эндометриоза (употребление витаминов, препаратов магния и кальция, рыбьего жира, продуктов, содержащих катехины и индол-3-карбинол) могут быть эффективными в ослаблении тазовой боли и улучшении качества жизни [15].

Хирургическое лечение эндометриоза проводится в следующих случаях:

1. При стойкой тазовой боли на фоне недостаточно эффективной медикаментозной терапии и при наличии противопоказаний к ней.

2. При остром заболевании придатков матки (разрыв кисты яичника, перекрут придатков).

3. При тяжелом глубоком инфильтративном эндометриозе с поражением кишечника, мочевого пузыря, мочеточников, тазовых нервов.

4. При наличии или подозрении на эндометриоз яичника диаметром более 3 см.

5. При наличии устойчивого бесплодия при неуточненном диагнозе.

Хирургическое лечение может быть «консервативным» или «радикальным». Целью консервативного хирургического лечения эндометриоза является восстановление нормальной анатомии и прекращение боли.

Хирургические методы включают (SOGC):

- прямую абляцию;

- лизис, иссечение очагов эндометриоза;

- удаление эндометрия яичников;

- одностороннюю аднексэктомию (в случае асимметричного поражения);

- резекцию;

- сбривание (шейвинг) эндометриоидных поражений смежных органов (кишечника, мочевого пузыря, мочеточников, аппендикса и т.д.) [2].

Радикальное хирургическое лечение включает двустороннюю овариоэктомию с целью создания менопаузы или гистерэктомию с двусторонней тубэктомией, удалением всех имеющихся поражений [2]. Радикальный подход следует рассматривать у женщин с тяжелым болевым синдромом, которые не заинтересованы в сохранении репродуктивной функции или которым показана гистерэктомию [1, 2, 10].

Лапароскопия является наиболее целесообразным хирургическим подходом к лечению эндометриоза независимо от тяжести заболевания благодаря лучшей визуализации очагов, более быстрой реабилитации состояния пациенток после операции по сравнению с лапаротомией [1, 2, 4, 9, 16].

Пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом с поражением кишечника, мочевого пузыря, мочеточников должны оперировать врачи, имеющие соответствующий опыт и специальную подготовку для ведения таких случаев с учетом необходимости мультидисциплинарного подхода [17].

При обнаружении эндометриоза во время лапароскопии у пациенток с тазовой болью и(или) бесплодием рекомендуется провести хирургическое лечение эндометриоза, поскольку этот метод позволяет эффективно уменьшить боль, связанную с эндометриозом, а также улучшить репродуктивные результаты как в естественном цикле, так и при применении ВРТ. Может быть выполнена как абляция, так и резекция перитонеального эндометриоза с целью уменьшения связанной с ним боли, хотя преимущество следует отдавать резекции, если это возможно [2, 4].

При наличии глубокого инфильтративного эндометриоза рекомендуется выполнять следующие хирургические шаги:

1) лапароскопическая ревизия тазовой и абдоминальной полости;

2) адгезиолизис и «secondlook», лапароскопическая ревизия, верификация глубокого инфильтративного эндометриоза, его локализации и стадии;

3) этап хирургического лечения эндометриоза (техника энуклеации и частичной абляции), временная фиксация яичников;

4) латеральная перитонеальная диссекция (частичная или тотальная);

5) центральная перитонеальная диссекция (передняя и задняя);

6) сбривание (шейвинг) или резекция эндометриоидных узлов из прямой кишки, мочевого пузыря, мочеточников, резекция сигмовидной кишки, аппендэктомия при необходимости;

7) эвакуация макропрепаратов, контроль целостности полых органов (мочевой пузырь, прямая, сигмовидная кишка), гемостаз и дренирование брюшной полости [1, 9].

Хирургическое вмешательство в случаях инфильтративных форм эндометриоза с поражением кишечника требует междисциплинарного подхода с предоперационной консультацией смежных специалистов. При тяжелых формах глубокого инфильтративного эндометриоза операцию следует выполнять в многопрофильных стационарах или специализированных центрах лечения эндометриоза, поскольку хирургический этап лечения может включать резекцию прямой или сигмовидной кишки, мочевого пузыря, мочеточников и др.

При наличии эндометрия яичников объем хирургического вмешательства должен зависеть от наличия у пациентки репродуктивных намерений. Варианты хирургических вмешательств включают удаление стенки кисты (энуклеация) или аспирацию и абляцию ложа кисты. Эндометриомы яичников большие (3 см в диаметре) у женщин с устойчивой тазовой болью должны быть удалены хирургическим путем, если это возможно [1, 4, 16].

Очень важно оценить овариальный резерв перед проведением лапароскопической операции у женщин с бесплодием. Для молодых женщин с целью сохранения детородной функции целесообразно замораживание яйцеклеток перед хирургическим удалением эндометрия яичников, особенно в случае двусторонних эндометриоидных кист. У пациенток, не заинтересованных в беременности, в послеоперационном периоде целесообразно использование пероральных гестагенов, левоноргестрела внутриматочной системы или КОК в циклическом или преимущественно в непрерывном режиме [2, 6, 14].

Объем хирургических вмешательств, связанных с болью, при эндометриозе включает все вышеуказанные методы. Пресакральная нейрэктомия может рассматриваться как дополнение к хирургическому лечению стойкого болевого синдрома, связанного с эндометриозом.

Лечение бесплодия, вызванного эндометриозом, включает хирургическое удаление эндометриоидных гетеротопий и разъединение спаек с целью восстановления нормальной анатомии органов малого таза. Функциональная целостность маточных труб и яичников после лапароскопической опера-

ции является благоприятным аспектом для возможной спонтанной беременности. Лапароскопическое разъединение спаечного образования при эндометриозе, высвобождение яичников и маточных труб являются чрезвычайно важными в лечении бесплодия и предполагают с целью предупреждения повторного спайкообразования применение барьерных методов профилактики [18].

Лапароскопическое хирургическое удаление эндометриоидной ткани признано эффективным методом улучшения фертильности при I и II стадии эндометриоза. При этом отсутствуют преимущества удаления очагов эндометриоза над его абляцией. Лапароскопическое удаление эндометрия больших размеров (больше 3 см) может улучшить фертильность [1, 4].

Положительное влияние на фертильность хирургического лечения глубокого инфильтративного эндометриоза сегодня является спорным. Лапароскопическое лечение глубокого инфильтративного эндометриоза, включая колоректальный эндометриоз, следует рассматривать как вариант второй линии после неудачной попытки применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Частота наступления беременности после повторной операции независимо от формы эндометриоза примерно на половину ниже, чем после первой операции.

Оптимальная тактика хирургического лечения - это эндоскопическое вмешательство при наличии информированного согласия пациентки на возможное расширение объема операции в случае необходимости. При выборе объема вмешательства, даже при наличии тяжелых форм эндометриоза у женщин, заинтересованных в восстановлении генеративной функции, современным подходом считается соблюдение принципов реконструктивно-пластической консервативной хирургии. Прибегать к радикальным операциям считается целесообразным только в случаях, когда все другие возможности как хирургического, так и медикаментозного лечения исчерпаны [4, 6, 11].

Лапароскопическая хирургия может проводиться с применением электрохирургической техники, ультразвуковой и лазерной энергии.

Электрокоагуляция отдельных эндометриоидных очагов проводится с применением монополярных и биполярных электродов. Малые (меньше 2 см) эндометриомы следует разрезать, эвакуировать содержание, тщательно выживая оболочку опухолевидного образования, и/или коагулировать ее ложе. Иногда с целью удаления эндометриомы выполняют резекцию яичника.

Эндометриоидные имплантаты часто размещаются вблизи жизненно важных органов, что соз-

дает определенные трудности при их электрокоагуляции из-за опасности повреждения прилегающих органов и анатомических структур. По показаниям возможна лапароскопическая коагуляция, позволяющая уменьшить болевой синдром. Такой объем оперативного вмешательства рассматривают как альтернативу лапаротомной пресакральной нейрэктомии [1, 2, 9].

При тяжелых формах глубокого инфильтративного эндометриоза с нарушением функций или поражением эндометриозом соседних органов (мочеточники, кишечник, мочевой пузырь), при больших размерах эндометриоидных кист, сочетании эндометриоза с множественной лейомиомой матки или большими миомами (диаметр узла более 9–10 см) может быть выполнена лапаротомия [16].

Заключение

Таким образом, анализ литературы и клинических рекомендаций по лечению эндометриоза показал, что медицинские аспекты эндометриоза определяются значительным распространением данной патологии, прогрессирующим течением заболевания, его тяжестью, нарушением функции половых органов и других систем организма, в значительной степени влияющим на качество жизни.

В настоящее время лечение больных эндометриозом представляет собой сложную и далекую от решения проблему. Многие исследователи отмечают, что ни один из современных методов лечения эндометриоза не исключает возможность возникновения рецидивов заболевания. В связи с системным характером данной патологии необходим комплексный подход к лечению таких пациенток с учетом индивидуальных особенностей организма. Общим принципом лечения больных эндометриозом является хирургическое и медикаментозное воздействие на организм. Идеальной тактикой хирургического лечения на сегодня является тактика, направленная на предупреждение повторных хирургических вмешательств.

Литература

1. Клинические рекомендации. Эндометриоз. Минздрав РФ; 2016. с. 37 [Clinical recommendations. Endometriosis. Ministry of Health; 2016. p. 37. In Russian].
2. Leyland N., Casper R., Laberge P., Singh S.S., SOGC. Clinical practice guideline: diagnosis and management of endometriosis. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2010; 32(7 Suppl 2): S1–32.
3. Wang W.T., Sun Y.M., Huang W. et al. Genomewide Long Non-coding RNA Analysis Identified Circulating LncRNAs as Novel

Non-invasive Diagnostic Biomarkers for Gynecological Disease. *Sci Rep.* 2016; 6: 233–243. doi: 10.1038/srep23343.

4. Dunselman G.A.J., Vermeulen N., Becker C. et al. Management of women with endometriosis. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Hum Reprod. 2014; 29(3): 400–412. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/det457>.

5. Grechukhina O., Petracco R., Popkhadze S. et al. A polymorphism in a let-7 microRNA binding site of KRAS in women with endometriosis. *EMBO Mol Med.* 2012; 4: 206–17. doi: 10.1002/emmm.201100200.

6. Andres Mde P., Lopes L.A., Baracat E.C., 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.

7. Wrona W., Stepniak A., Czuczwar P. The role of levonorgestrel intrauterine systems in the treatment of symptomatic fibroids. *Prz Menopauzalny.* 2017; 16(4): 129–132. doi: 10.5114/pm.2017.72758.

8. Vercellini P., Viganò P., Somigliana E., Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014; 10(5): 261–75. doi: 10.1038/nrendo.2013.255.

9. Endocrine disrupting chemicals and endometriosis. M. M. Smarr et al. *Fert. Ster.* 2016; 106: 959–966. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.034>

10. ASRM. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis. *Fertil Steril.* 1997; 67: 817–821. doi: 10.1016/s0015-0282(97)81391-x.

11. Al-Inany H.G., Youssef M.A., Ayeleke R. et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 4: CD001750. doi: 10.1002/14651858.

12. Hickey M., Ballard K., Farquhar C. Endometriosis. *BMJ.* 2014; 348: 17–52. doi: 10.1136/bmj.g1752.

13. Brown J., Crawford T.J., Allen C. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 1: CD004753. doi: 10.1002/14651858.

14. Shah D.K., Correia K.F., Vitonis A.F., Missmer S.A. Body size and endometriosis: results from 20 years of follow-up within the Nurses' Health Study II prospective cohort. *Hum. Reprod.* 2013; 28(7): 1783–1792. doi: 10.1093/humrep/det120.

15. Peterson C.M., Johnstone E.B., Hammoud A.O. et al. Risk factors associated with endometriosis: importance of study population for characterizing disease in the ENDO Study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013; 208: 451–463. doi: 10.1016/j.ajog.2013.02.040.

16. Farland L.V., Tamimi R.M., Eliassen A.H. et al. Laparoscopically Confirmed Endometriosis and Breast Cancer in the Nurses' Health Study II. *Obstet. Gynecol.* 2016; 128(5): 1025–1031. doi: 10.1097/AOG.0000000000001684.

17. Vercellini P., Viganò P., Somigliana E., Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013; 7: 261–275. doi: 10.1038/nrendo.2013.

18. Mavrelou D., Saridogan E. Treatment of endometriosis in women desiring fertility. *J. Obstet. Gynaecol. India.* 2015; 65(1): 11–16. doi: 10.1007/s13224-014-0652-y.

Конфликт интересов отсутствует