



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.13.2.003>
УДК 618.14-007.415-085.357



Гутикова Л.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Опыт использования комбинированных оральных контрацептивов при внутреннем генитальном эндометриозе

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 15.03.2023

Принята: 03.04.2023

Контакты: klam4@mail.ru

Резюме

В течение 1,5 года обследовано 60 женщин репродуктивного возраста с аденомиозом на фоне лечения комбинированным оральным контрацептивом, содержащим 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг диеногеста, в пролонгированном режиме. Оценка результатов цветового доплеровского картирования (ЦДК) миометрия выявила исходное усиление кровотока в зонах расположения гетеротопий в миометрии. Эффективность лечения подтверждается уменьшением количества локусов кровотока в миометрии на 45% и более. Сохраняющийся повышенный уровень васкуляризации миометрия у 10% женщин по данным ЦДК может использоваться как предиктор неэффективности длительной стероидной терапии у пациенток с аденомиозом.

Ключевые слова: внутренний эндометриоз, цветовое доплеровское картирование, диеногест

Gutikova L.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Experience in Using Combined Oral Contraceptives for Internal Genital Endometriosis

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 15.03.2023

Accepted: 03.04.2023

Contacts: klam4@mail.ru

Abstract

There were examined 60 women of reproductive age with adenomyosis for 1.5 years during treatment with a combined oral contraceptive containing 30 µg of ethinyl estradiol and 2 mg of dienogest in a prolonged regimen. Evaluation of the results of color Doppler mapping (CDC) of the myometrium revealed an initial increase in blood flow in the areas of heterotopias in the myometrium. The effectiveness of the treatment is confirmed by a

decrease in the number of blood flow loci in the myometrium by 45% or more. The persistent elevated level of myometrial vascularization in 10% of women according to the CDC can be used as a predictor of the failure of long-term steroid therapy in patients with adenomyosis.

Keywords: internal endometriosis, color Doppler imaging, dienogest

Эндометриоз – одно из наиболее распространенных гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста, приводящих к значительному снижению качества жизни и нарушению фертильности. При этом проблема этиологии, патогенеза и определение подходов к лечению данного заболевания остаются предметом дискуссий [1, 2].

Согласно современным представлениям, эндометриоз – это эстрогензависимое доброкачественное пролиферативное заболевание, при котором за пределами границ нормального расположения слизистой оболочки матки происходит разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам идентичной эндометрию (иначе – «эндометриоидные очаги», «эндометриоидные эктопии», «эндометриоидные гетеротопии»), и сопровождающееся местной воспалительной реакцией, гиперэстрогемией, усиленным ангиогенезом, иммуносупрессией и дисбалансом в системе про- и антиапоптотических сигналов в клетках эктопического эндометрия, их выраженным инвазивным и пролиферативным потенциалом [3, 4]. Эндометриоз рассматривается как длительно текущее заболевание, требующее долгосрочного лечения в течение всей жизни, цель которого – достижение максимального эффекта от медикаментозной терапии и предотвращение повторных операций [4, 5].

В этой связи, несмотря на то, что именно операция является «золотым стандартом» в диагностике и лечении эндометриоза, что позволяет врачу оценить степень распространения патологии и радикально удалить очаги, важным представляется использование гормональных препаратов не только для лечения, но и, что не менее важно, для профилактики возможных рецидивов [1, 2, 5].

Базовым принципом консервативной гормональной терапии является подавление секреции эстрадиола [5]. Из многообразных схем лечения наиболее приемлемой по переносимости при длительном применении является использование комбинированных оральных контрацептивов (КОК), предусматривающее циклический оральный прием препаратов, содержащих эстрогены (чаще всего этинилэстрадиол) и различные синтетические гестагены [6–9].

Системные эффекты КОК сводятся к торможению секреции гонадотропинов в гипофизе, фолликулогенеза и стероидогенеза в яичниках, подавлению пролиферации эндометрия и митотической активности миометрия, а также влиянию на процессы межклеточного и внутриклеточного взаимодействия. Благоприятные антипролиферативные системные эффекты КОК обусловлены гестагенным компонентом, что компенсирует действие этинилэстрадиола. Эти эффекты более выражены у монофазных КОК. Такое таргетное лечение ослабляет боли, снижает вероятность повторного возникновения проявлений болезни и, соответственно, риск операции в будущем. Эффективность лечения эндометриоза монофазными препаратами, содержащими сильный гестаген, составляет в среднем 60% [6, 8, 10].

Тем не менее, несмотря на длительные курсы лечения, после отмены терапии частота рецидивов заболевания составляет до 20% в первый год, а через 5 лет достигает 75% [1, 2]. В этой связи высокая частота рецидивирования заболевания в ближайшее время после отмены лечения объясняет актуальность поиска прогностических маркеров эффективности проводимого гормонального лечения.

По данным литературы, структурно-функциональные особенности железистого эпителия в эндометриoidных гетеротопиях связаны с состоянием их стромального компонента и кровоснабжением эпителия. Кроме того, известно, что атрофические изменения в очагах эктопированного эндометрия на фоне гормонотерапии сопровождаются уменьшением количества сосудов в строме. Поэтому ультразвуковое исследование с использованием цветового доплеровского картирования (ЦДК) дает возможность исследовать интенсивность кровотока в зонах эндометриoidных гетеротопий и неинвазивно оценить выраженность изменений в этих очагах на фоне гормонального лечения.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность комбинированных оральных контрацептивов в лечении внутреннего генитального эндометриоза.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 60 женщин репродуктивного возраста (основная группа) с подтвержденным внутренним генитальным эндометриозом. Для верификации диагноза у всех пациенток проводился сбор рутинных клинических данных (анамнез, объективный и гинекологический статусы, измерение артериального давления, общий анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма, глюкоза крови, общий билирубин, креатинин, инфекционный скрининг (мазок на флору цервикального канала и влагалища, реакция Вассермана, маркеры гепатитов В и С), электрокардиограмма, консультация терапевта по показаниям, эхография в режимах серой шкалы, ЦДК).

Ультразвуковое исследование проводилось на сканерах SSD-3500, SSD-4000 (Aloka, Япония) трансабдоминальным и трансвагинальным датчиками. У всех пациенток внутренний эндометриоз тела матки был верифицирован по данным петлевой биопсии миометрия. Жидкостную гистероскопию (гистероскоп Karl Storz, Германия, с 0- и 30-градусным углом обзора) с петлевой биопсией миометрия выполняли на 5–9-й дни менструального цикла. Гистологическое исследование эндо- и миометрия производилось с окраской препаратов по стандартной методике гематоксилином и эозином.

Доплерографические исследования проводились с использованием вагинальных датчиков при положении пациенток лежа на спине на 3–6-й дни менструального цикла, на фоне пролонгированной гормональной терапии – без учета дней менструальноподобных реакций, с интервалом в 3 месяца в течение 1,5 года.

Подсчет количества визуализируемых локусов кровотока в режиме ЦДК осуществлялся при стандартных настройках ультразвуковых сканеров (оптимальный (до появления шумов) уровень приема доплеровского блока, при котором отсутствуют помехи в виде пятен сплошного окрашивания от движения тканей).

Критерии исключения из исследования: пациентки со множественной миомой матки, с единичными миоматозными узлами, превышающими 30 мм в диаметре,

а также случаи сочетания внутреннего эндометриоза тела матки с атипической гиперплазией эндометрия.

Пациентки основной группы для лечения клинически выраженного внутреннего эндометриоза тела матки получали оральный контрацептив, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг диеногеста (препарат Сибилла): первые три месяца (63 дня) – в непрерывном режиме, далее в течение 6 месяцев – в режиме оральной контрацепции.

Контрольную группу составили 20 пациенток репродуктивного возраста без гинекологических заболеваний, которым препарат Сибилла был назначен в режиме оральной контрацепции на 9 месяцев. Ультразвуковые исследования в контрольной группе производились в те же дни и по аналогичным принципам, как и в основной группе. Все пациентки давали информированное согласие на участие в исследовании.

У женщин основной группы оценивали клинические симптомы заболевания (интенсивность болей (по С.М. Mac-Laverty, P.W. Shaw, 1995), объем менструальной кровопотери – субъективная оценка и результаты общего анализа крови 1 раз в три месяца), данные ЦДК миометрия. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета анализа Microsoft Excel. Вычислялись средняя арифметическая величина (M), стандартное отклонение (m). Достоверность различий оценивалась с применением t -критерия Стьюдента.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациенток основной группы составил $35,2 \pm 0,4$ года, контрольной группы – $33,5 \pm 0,3$ года. При гистологическом исследовании гиперпластические процессы эндометрия были обнаружены у 46 пациенток основной группы, что составило 76,7%.

В зависимости от результатов лечения при наблюдении в течение 1,5 года пациентки основной группы были разделены на две подгруппы: эффективное – 54, неэффективное – 6 пациенток. В течение первых шести месяцев наблюдения объем менструальной кровопотери достоверно снизился в обеих подгруппах ($p < 0,05$), что подтверждалось как субъективными ощущениями пациенток, так и повышением уровня гемоглобина по данным общего анализа крови.

При этом следует отметить, что в контрольной группе также зафиксировано снижение объема менструальной кровопотери по данным субъективной оценки пациенток, однако по результатам динамических общих анализов крови статистически достоверной разницы в уровне гемоглобина не выявлено ($p > 0,05$).

По нашим данным, интенсивность болевого синдрома у пациенток основной группы достоверно снизилась уже после 3 месяцев лечения. Причем этот результат мы отметили в обеих подгруппах. Следует, тем не менее, подчеркнуть, что в первой подгруппе после 6 месяцев приема КОК и далее отсутствовала достоверная разница по сравнению с данными контрольной группы, а во второй подгруппе данные 6, 12 и 18 месяцев достоверно не отличались от результатов 3 месяцев (табл. 1).

Согласно результатам исследования с применением ЦДК количество локусов кровотока во внутреннем и среднем слоях миометрия на единицу площади достоверно снизилось в первой подгруппе в течение первых 3 месяцев приема КОК ($p < 0,01$) и оставалось приблизительно на этом же уровне в течение всего периода наблюдения и спустя 9 месяцев после его отмены (табл. 2).

Мы выявили, что во второй подгруппе ультразвуковая доплерометрия не показала достоверного уменьшения васкуляризации миометрия в течение всего периода



Таблица 1

Интенсивность болевого синдрома (баллы) у пациенток с внутренним генитальным эндометриозом на фоне приема КОК в пролонгированном режиме

Table 1

Intensity of pain syndrome (points) in patients with internal genital endometriosis while taking long-term COCs

Количество месяцев	0	3	6	12	18
1-я подгруппа	5,9±0,3	3,3±0,4*	1,5±0,5*	1,3±0,4*	1,1±0,3*
2-я подгруппа	5,7±0,6	3,7±0,6*	3,3±0,6*	3,4±0,5*	3,3±0,8*
Контрольная группа	1,3±0,3	1,2±0,2	1,1±0,1	1,1±0,1	1,1±0,1

Примечание: * достоверное различие в сравнении с первым визитом ($p < 0,05$).

Таблица 2

Васкуляризация миометрия (число локусов кровотока на 1 см² площади миометрия) у пациенток с внутренним генитальным эндометриозом по данным ЦДК на фоне приема КОК в пролонгированном режиме

Table 2

Vascularization of the myometrium (number of blood flow loci per 1 sq. cm of the area of the myometrium) in patients with internal genital endometriosis according to the color doppler data while taking long-term COCs

Количество месяцев	0	3	6	12	18
1-я подгруппа	8,4±1,3	1,7±0,6*	1,8±0,5*	1,9±0,4*	1,8±0,7*
2-я подгруппа	8,3±1,4	5,8±1,4	6,6±1,5	7,2±1,8	7,4±1,6
Контрольная группа	1,2±0,3	1,3±0,4	1,2±0,5	1,2±0,3	1,1±0,7

Примечание: * достоверное различие в сравнении с первым визитом ($p < 0,01$).

наблюдения ($p > 0,05$). В контрольной группе по данным трансвагинальной ультразвуковой доплерографии нами не зафиксировано существенной разницы в количестве локусов кровотока в миометрии при динамических исследованиях до и на фоне приема КОК в режиме контрацепции.

Полученные нами данные подтверждают результаты исследований авторов, показывающих выраженную эффективность пролонгированного приема низкодозированных КОК у пациенток с клиническими проявлениями аденомиоза [5–9]. Известно, что вследствие приема низкодозированных КОК в эндометрии происходит подавление обычных пролиферативных изменений эндометрия с формированием его дезактивации или атрофии [5, 7]. В эндометриоидных гетеротопиях происходят аналогичные процессы, так как доказано морфологическое и функциональное сходство эндометрия и эндометриоподобной ткани [4].

Известно, что диеногест, входящий в состав низкодозированного орального контрацептива Сибилла, кроме прогестероноподобного антипролиферативного эффекта обладает способностью нормализации внутриклеточных сигнальных систем и подавления ангиогенеза, что было доказано в экспериментальных работах [11]. Воздействуя посредством экспрессии генов, образования специфических белков, цитокинов и факторов роста, диеногест является триггером для усиления процессов апоптоза и снижения пролиферативной активности клеток эндометриоидных гетеротопий. Кроме того, выраженный клинический эффект КОК, содержащего диеногест, подтверждается уменьшением васкуляризации пораженного миометрия у пациенток с аденомиозом по данным ЦДК.

Тем не менее, имеются сведения о том, что гормональная терапия действует только на часть клеточных элементов эндометриоидных очагов. По данным авторов,

при исследовании внутриматочных эндометриоидных гетеротопий рецепторы эстрогенов выявляются только в половине случаев, а железистый эпителий в очагах внутреннего генитального эндометриоза характеризуется низкой функциональной активностью [4]. В этой связи мы полагаем, что данный факт объясняет отсутствие эффекта от консервативного лечения у части пациенток с внутренним эндометриозом тела матки: у 10% пациенток с аденомиозом было обнаружено неполное подавление активности очагов эндометриоза, хотя у них наблюдалось клиническое улучшение на фоне лечения. У этих женщин сохранялась усиленная васкуляризация, а атрофические изменения в гетеротопиях отсутствовали. Таким пациенткам рекомендовали альтернативные методы лечения.

■ ВЫВОДЫ

1. У здоровых женщин по данным ЦДК до и на фоне использования КОК, содержащих этинилэстрадиол и диеногест, не выявлено статистически значимых изменений в изображении тела матки.
2. До использования стероидной терапии у 90% пациенток с внутренним генитальным эндометриозом, имеющих такие клинические проявления, как гиперполименорея, перименструальные кровомазания, тазовые боли, диспареуния, а также в 76,7% случаев сочетание с гиперпластическими процессами эндометрия, по данным ЦДК выявлено диффузное усиление кровотока в зонах расположения гетеротопий в миометрии.
3. В результате лечения внутреннего генитального эндометриоза у женщин с использованием КОК, содержащих этинилэстрадиол и диеногест, в пролонгированном режиме выявлено достоверное уменьшение количества локусов кровотока в миометрии по данным ЦДК, что свидетельствует об эффективности длительной стероидной терапии этой патологии.
4. При отсутствии либо незначительном уменьшении количества локусов кровотока в миометрии у пациенток с аденомиозом на фоне лечения КОК можно прогнозировать рецидив клинических проявлений заболевания.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Adamyan L., Andreeva E., Apolikhina I. (2013) *Endometriosis: diagnosis, treatment, rehabilitation. Federal clinical guidelines for the management of patients*, 65 p. (in Russian)
2. Luisi S., Centini G., Lazzeri L. (2015) Current approach to treatment of pain in patients with endometriosis: results of a survey of specialists in Italy. *Journal of Endometriosis*, vol. 7, no 1, pp. 49–50.
3. Momoeda M., Taketani Y. (2007) Randomized double-blind, multicentre, parallel-group dose-response study of dienogest in patients with endometriosis. *Jpn Pharmacol Ther.*, vol. 35, pp. 769–783.
4. Kondrikov N., Adamyan L., Mogirevskaya O. (1997) Adenomyosis: some clinical and morphological features. Endoscopy in the diagnosis and treatment of uterine pathology: *Materials of the international congress (with a course of endoscopy)*, vol. 2, pp. 13–15. (in Russian)
5. Adamyan L., Andreeva E. (2011) The role of modern hormone modulating therapy in the complex treatment of genital endometriosis. *Problems of reproduction*, vol. 6, pp. 66–77. (in Russian)
6. Harada T., Momoeda M., Taketani Y. (2009) Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis – a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertility and Sterility*, vol. 91, no 3, pp. 675–681.
7. Cosson M., Querleu D., Donnez J. (2002) Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: Results of a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril*, vol. 77, no 4, pp. 684–692.
8. Strowitzki T., Marr J., Gerlinger C. (2010) Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod*, vol. 25, pp. 633–641.
9. Yoshiaki Ota, Masaaki Andou, Shiori Yanai (2015) Long-term administration of dienogest reduces recurrence after excision of endometrioma. *Journal of Endometriosis*, vol. 7, no 2, pp. 63–67.
10. Haider Z., D'Souza R. (2009) Non-contraceptive benefits and risk of contraception. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol.*, vol. 23, pp. 249–262.
11. Guo S.W. (2009) Epigenetics of endometriosis. Review. *Mol Hum Reprod*, vol. 15, pp. 587–607.