Протокол Экспертного совета

«Два года Визанны в России»,

29 марта 2014, Флоренция

Присутствующие:

- 17 российских докторов (Балан В.Е., Герасимов А.М., Давыдов А.И., Енькова Е.В., Ермолова Н.В., Завалко А.Ф., Зиновьев А.Н., Ильина Л.М., Каппушева Л.М., Карахалис Л.Ю., Кулешов В.М., Кутушева Г.Ф., Новикова Н.В., Сандакова Е.А., Сонова М.М., Ткачев В.Н., Усольцева Е.Н.)

- 8 белорусских докторов

- 6 сотрудников Байер (Мария Перелыгина, Елизавета Тхостова, Ирина Макарова, Майя Быстрикова, Оксана Долдо, Анастасия Сотникова)

Модераторы:

профессор Балан В.Е., Тхостова Е.Б.

Эндометриоз – гормонально-зависимое, хроническое рецидивирующее заболевание, сложный этиопатогенез которого остается до конца не раскрытым. Примерно 176 млн. женщин, в основном, репродуктивного возраста, фактически каждая 10-я женщина, страдают этим заболеванием, главными признаками которого является **бесплодие** (21-47%) и **хроническая тазовая боль** (71-87%). Эндометриоз относят к социально значимым заболеваниям и ключевым вызовам XXI века, поскольку годы изнуряющей боли, бесплодие, спорадическая и иногда полная потеря трудоспособности препятствуют раскрытию потенциала и полной реализации возможностей пациенток с этим заболеванием.

Лечение эндометриоза предусматривает три основные цели: (1) уменьшение интенсивности/прекращение боли; (2) предотвращение прогрессирования и рецидивов заболевания, что снижает риск повторного/радикального хирургического вмешательства и (3) сохранение фертильности женщин.

Согласно рекомендациям Американского общества по репродуктивной медицине (ASRM), «Эндометриоз следует рассматривать как хроническое заболевание, требующее разработки долгосрочного плана ведения пациентки с максимальным использованием медикаментозной терапии во избежание повторных хирургических вмешательств» [Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Fertil Steril 2008; 90:S260]. Хотя хирургическое лечение во многих случаях представляется целесообразным, нередко оно имеет тенденцию быть чрезмерным по объему вмешательства и несет определенный риск осложнений, особенно при инвазивной глубокой форме заболевания, поэтому необходимо максимальное использование доступных методов медикаментозного лечения и, по возможности, отказ от повторных хирургических вмешательств.

Поскольку специфического медикаментозного лечения не существует, оно должно быть эффективным и безопасным, нацеленным на облегчение симптомов и использоваться практически до возраста менопаузы или пока не встанет вопрос о беременности. В

настоящее время в клинической практике эксперты рекомендуют применять пошаговый подход к ведению связанной с эндометриозом боли [Leyland N, Casper R, Laberge Ph, et al. J Obstet Gynaecol Can 2010;32(7):1-28].

В связи с присутствием в России высокоэффективного прогестагена диеногеста в суточной дозе 2 мг (Визанны) уже более 2-х лет, большой интерес представляет обсуждение его значения среди других методов лечения в свете новых многочисленных данных в пользу медикаментозного лечения и собственного опыта российских экспертов, полученного в клинической практике.

Заседание Экспертного совета включало: (1). Презентацию проф. Балан Веры Ефимовны «Профилактика и лечение эндометриоза. Возможности медикаментозной терапии»; 2. Презентацию проф. Герасимова Алексея Михайловича «Эндометрий как зеркало эндометриоза»; (3) Обсуждение докладов и собственного опыта участников. (4). Доклад Елизаветы Борисовны Тхостовой «DIVA – предварительные результаты». (5) Суммирование высказанных мнений и подведение итогов Экспертного совета.

Доклад 1. Проф. Балан Вера Ефимовна

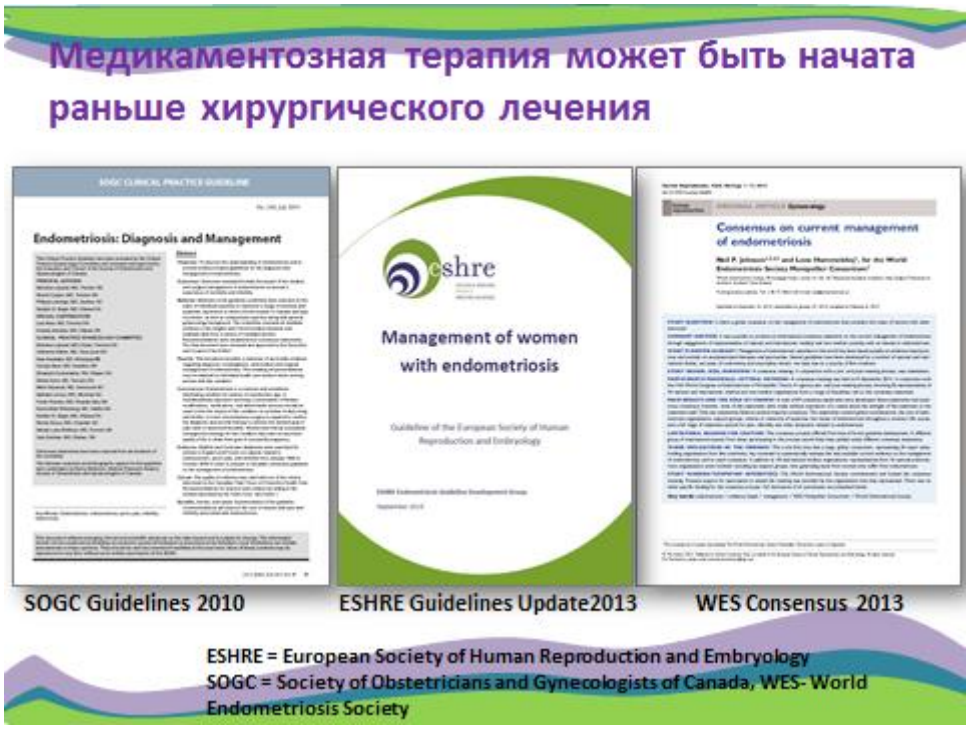
«Профилактика и лечение эндометриоза. Возможности медикаментозной терапии»

В начале своей презентации проф. Балан поставила вопрос, который часто встает перед врачами в клинической практике: как поступать с женщинами, у которых диагноз не подтвержден лапароскопически, нет изменений при гинекологическом осмотре и проведении УЗИ, требующих экстренного хирургического вмешательства, и при этом клинические проявления характерны для эндометриоза. Обязательно ли в таких случаях хирургическое подтверждение диагноза? Стоит ли подвергать пациентку рискам оперативного вмешательства, когда налицо все признаки эндометриоза?

В этой связи, докладчик привела высказывания известных экспертов по вопросам эндометриоза. Проф. Кеннеди (Kennedy), опираясь на свой клинический опыт еще в 2006 г. написал: «*Диагностическая лапароскопия расценивалась в прошлом как «золотой стандарт» при хронической тазовой боли. Однако в настоящее время она может рассматриваться в качестве второго этапа лечения, если другие консервативные методы терапии оказались неэффективными. Нет никакой гарантии, что симптомы исчезнут после лапароскопической эксцизии/аблации очагов, особенно при минимальной форме эндометриоза*» [Kennedy S. Fertil Steril 2006;86(5):1312–1313]. Сходное мнение высказал двумя годами позднее не менее известный ученый и клиницист проф. Верчеллини (Vercellini): *«Общему убеждению, что предварительная лапароскопия должна всегда выполняться, чтобы точно диагностировать заболевание, нужно бросить вызов, поскольку нехирургическая диагностика эндометриоза продемонстрировала свою высокую надежность и может ускорить начало лечения»* [Vercellini P, et al. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2008;22(2):275–306]. И добавил: «*В большинстве случаев боль представляет основное беспокойство и если она эффективно купируется в результате лечения, для многих женщин может оказаться не важным, является ли причиной боли именно эндометриоз*».

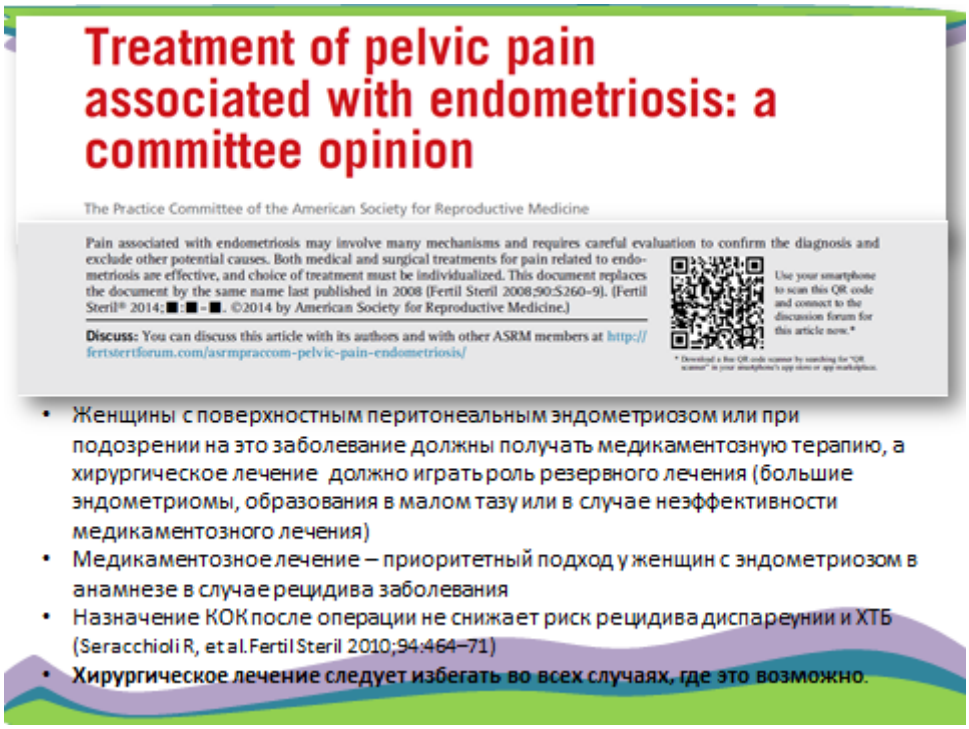
Международные руководства для врачей и последние консенсусные документы рекомендуют рассматривать потенциальное наличие эндометриоза при проведении дифференциального диагноза тазовой боли у женщин, как и возможность раннего медикаментозного лечения [Leyland N et al. J Obstet Gynaecol Can 2010; 32(7 Suppl 2):1–32.

Johnson N and Hummelshøj L. Hum Reprod 2013; 28(6): 1552–68]. Кроме того, эмпирическое лечение позволяет не только успешно купировать симптомы, но косвенно подтвердить предполагаемый диагноз эндометриоза. В Канадских рекомендациях был впервые предложен ступенчатый (пошаговый) подход к раннему лечению связанной с эндометриозом боли с целью возможного снижения потребности в хирургическом вмешательстве [Leyland N et al. J Obstet Gynaecol Can 2010; 32(7 Suppl 2): 1–32].



Следует напомнить, что ~ у 1 из 4 женщин потребуется повторное хирургическое лечение в течение ближайших 4 лет после первой операции [Weir E et al. J Minim Invasive Gynecol 2005; 12: 486−931] и чем моложе женщина, тем выше этот риск [Cheong Y et al. J Obstet Gynaecol 2008; 28: 82−85. Shakiba K et al. Obstet Gynecol 2008; 111: 1285–1292]. Кроме того, положительный «ответ» на первое хирургическое вмешательство всегда выше, чем на все последующие [Abbott et al. Fertil Steril 2004; 82: 878–884]. В связи с вышесказанным, врачи должны по возможности избегать повторных лапароскопических вмешательств [WES Consensus statement 2013].

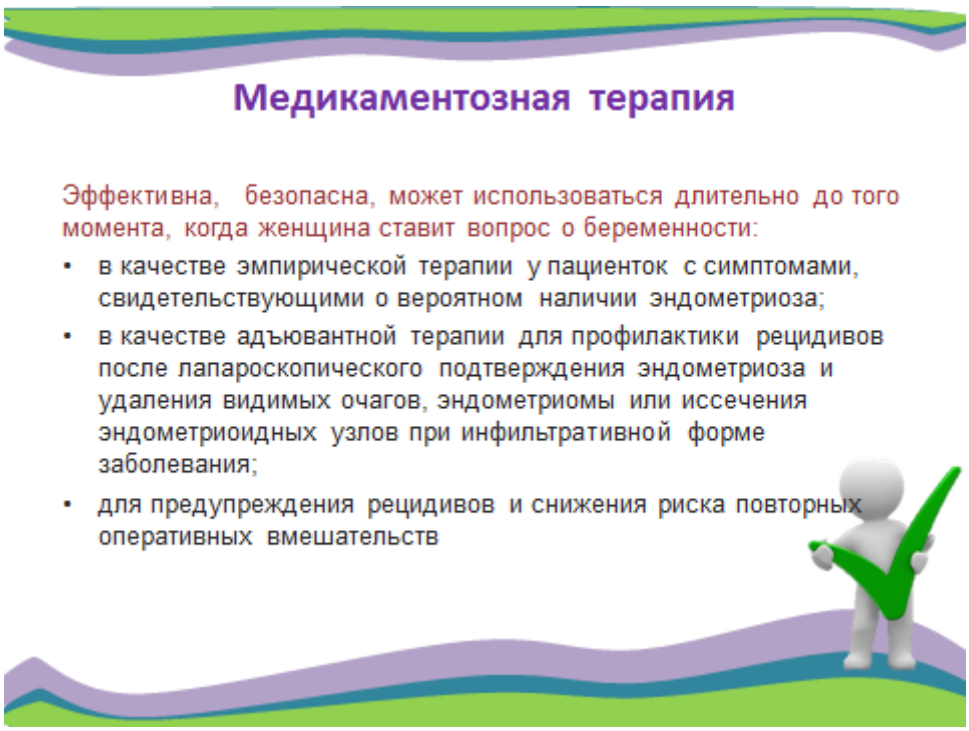
В документе ASRM от 2014 г. по лечению тазовой боли при эндометриозе повторяется фраза, впервые приведенная в аналогичном документе от 2008 г. о подходе к нему, как к хроническому заболеванию, требующему разработки пожизненного плана ведения пациентки [The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertil Steril 2014 online. http://fertstertforum.com/asrmpraccom-pelvic-pain-endometriosis]. В.Е. Балан особо подчеркнула, что в этом новом документе в разделе «Долговременное ведение пациенток с эндометриозом» отмечается: «Лучше всего эндометриоз рассматривать, как заболевание, нуждающееся в использовании медикаментозного лечения, а хирургическое лечение оставить в качестве резервного метода. …Следует всячески избегать повторных операций там, где это возможно, потому что хирургическое лечение сопровождается неотъемлемыми рисками, а также может привести к развитию спаек, вызывающих тазовую боль, и к уменьшению овариального резерва».



Проф. Балан, как и многие видные международные эксперты, рекомендует придерживаться так называемого «прагматического подхода» к лечению эндометриоза: лечить пациентку, а не заболевание [Vercellini P, et al. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2008;22(2):275–306]. Если главным проявлением эндометриоза является боль, необходимо купировать боль; если основная проблема для пациентки − бесплодие, направить все силы на восстановление фертильности. Главные задачи: своевременная диагностика и лечение (купирование боли, регрессия эндометриоидных поражений даже при тяжелых формах заболевания); сохранение фертильности; профилактика развития хронического болевого синдрома; снижение вероятности хирургического вмешательства, особенно, повторного [Rocha, AL et al. Expert Opin Investig Drugs 2012;21(7):905–919].

Медикаментозное лечение является высокоэффективным методом, может применяться на различных этапах ведения пациенток с эндометриозом: в качестве эмпирической и адъювантной терапии после хирургического лечения, а также в случае возникновения рецидивов боли/заболевания. Оно должно служить основой ведения этих женщин по многим причинам: возможность на длительный период ингибировать функцию яичников, как часть необходимого плана лечения; легкость и удобство применения; возможность избежать хирургического риска и осложнений.

Методы медикаментозного лечения делятся на терапию первой линии (комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и прогестины) и лишь в случае безуспешного лечения в течение не менее 3 месяцев следует переходить на средства второй линии (агонисты гонадотропин- рилизинг гормона (аГнРГ) с «возвратной» («add-back») терапией/терапией прикрытия и Мирена). Лечение другими препаратами является или паллиативным (аналгетики, НПВС) или вызывает большое число побочных эффектов (даназол, гестринон) или экспериментальным (ингибиторы ароматазы, селективные эстроген-рецепторные модуляторы (СЭРМ), агонисты эстрогеновых рецепторов-β (ЭР-β), антиангиогенные препараты и др.).

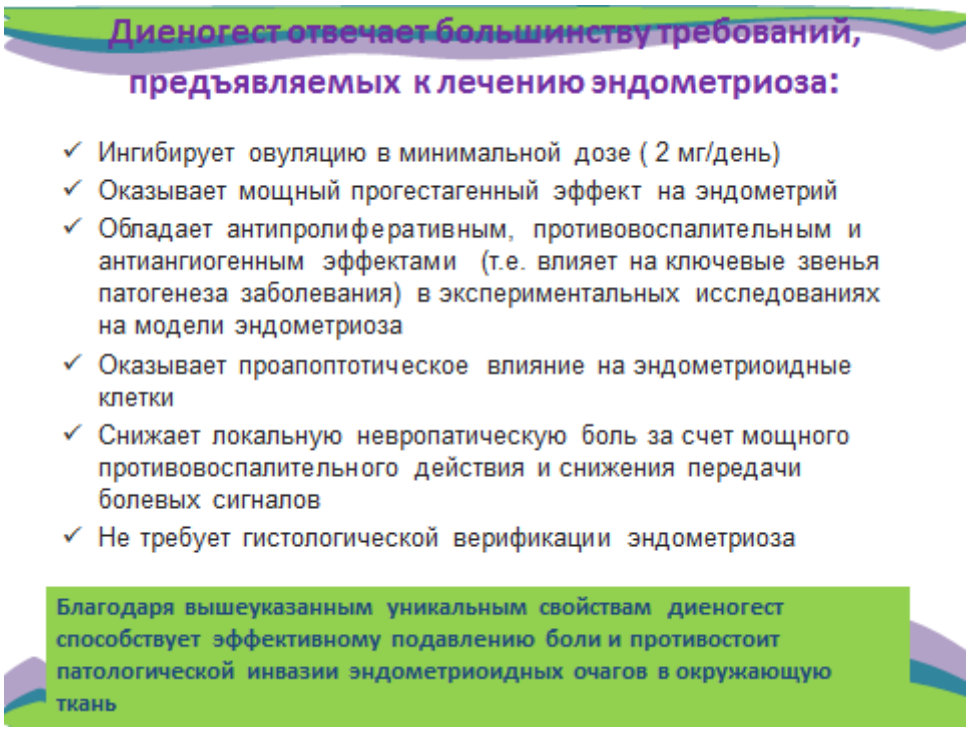


В своей презентации особое внимание проф. Балан уделила еще одному выбору, который нередко стоит перед клиницистом: какой препарат предпочесть в качестве терапии первой линии? КОК широко применяются без одобренных показаний (off- label) для снижения связанной с эндометриозом боли, часто в качестве терапии первой линии [Davis LJ, et al. Cochrane Database Syst Rev 2007; 3:CD001019. Vercellini P et al. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2008;22(2):275–306] и воспринимаются большинством врачей как эффективное и безопасное лечение, к тому же менее дорогостоящее по сравнению со многими одобренными средствами. Действительно, эти препараты эффективны для лечения дисменореи [Vercellini P et al. Fertil Steril 2003;80(3):560–563. Seracchioli R et al. Hum Reprod 2009;24(11):2729–2735] и большинство женщин (60–95%) испытывают облегчение боли [Kappou D, et al. Minerva Ginecol 2010;62:415–432], однако недостаточно доказательных данных, подтверждающих долговременную безопасность такого лечения, особенно при других типах боли.

Не стимулирует ли эстрогенный компонент КОК риск возникновения и прогрессирования эндометриоза, который относится к числу эстроген-зависимых заболеваний? Не маскируют ли КОК симптомы эндометриоза, не удлиняют ли постановку диагноза? Далее докладчик привела важные аргументы видных экспертов по этому вопросу.

Недавний мета-анализ позволяет предположить, что хотя КОК подавляют овуляцию, что снижает риск эндометриоза, эстрогенный компонент в их составе может фактически стимулировать развитие этого заболевания [Vercellini P et al. Hum Reprod Update 2011; 17(2): 159–170]. Другое исследование показало, что достаточно широко распространенное назначение КОК по поводу дисменореи коррелирует с хирургически подтвержденным эндометриозом в последующем, при этом в случае назначения этих препаратов по поводу тяжелой первичной дисменореи – с глубокими инвазивными формами заболевания. [Chapron Ch. et al. Human Reproduction 2011;26(8): 2028–2035]. В систематическом обзоре было показано также, что в отличие от дисменореи, КОК не оказывают должного влияния на хроническую тазовую боль и диспареунию [Seracchioli1 R, et al. Human Reproduction 2009;24(11):2729–2735]. Harada и соавт. удалось обнаружить существенное облегчение дисменореи на фоне КОК по сравнению с плацебо, но отсутствие значимого влияния терапии на хроническую тазовую боль [Harada T, et al. Fertil Steril 2008;90(5):1583–1588].

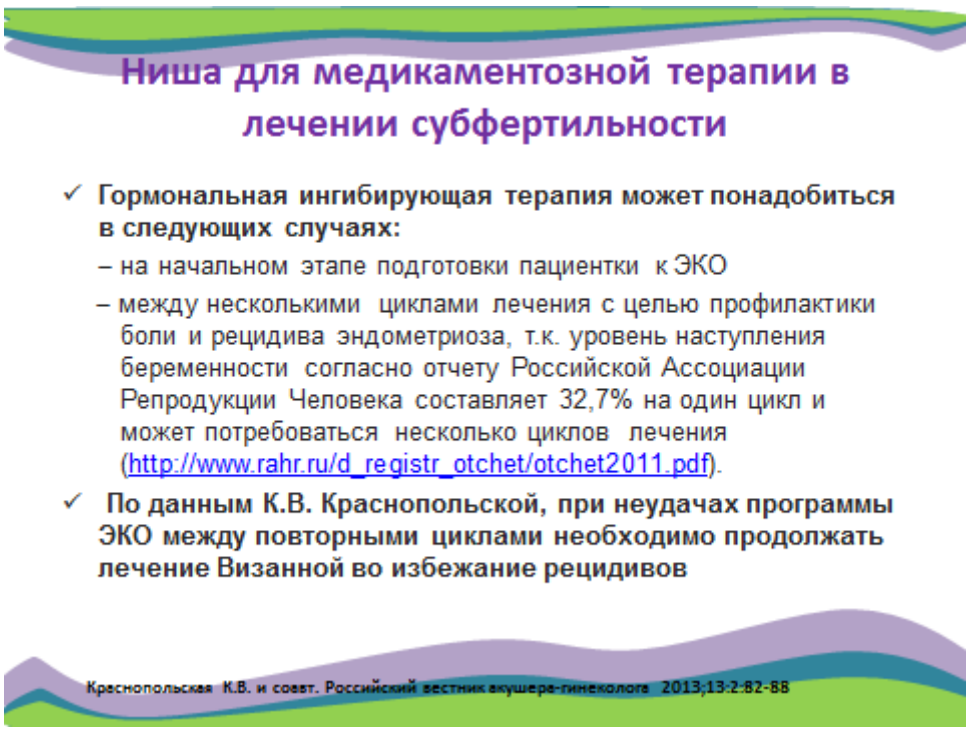
Проф. Балан отметила, что КОК традиционно широко используются для снижения связанной с эндометриозом боли без одобренных показаний, в то время как существует препарат, разработанный специально для лечения эндометриоза и не содержащий эстрогенов, а именно, Визанна (диеногест 2 мг/сут), высокая эффективность которого связана с уникальным сочетанием нескольких механизмов действия на важнейшие звенья патогенеза этого заболевания.



Она привела результаты нескольких недавних долговременных исследований продолжительностью 52-75 недель [Petraglia F, et al. Arch Gynecol Obstet. 2011;285(1): 167–173. Momoeda M, et al. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. *J* Obstet Gynaecol Res. 2009;35(6):1069–1076. Takagi H, et al. 32th Japan Endometriosis Society

Meeting, Jan 22 – 23, 2011, Tokyo, Japan], которые продемонстрировали высокую эффективность и безопасность диеногеста (2мг/сутки) для лечения эндометриоза. Терапевтический эффект оставался не только стабильным, но и возрастал по данным общепринятых шкал для определения интенсивности болевых ощущений, практически достигая 100%, и сохранялся как минимум в течение 6 месяцев наблюдения даже после отмены лечения. Не отмечено неблагоприятных изменений биохимических и коагуляционных параметров, а также снижения минеральной плотности костной ткани даже при длительном использовании препарата. Помимо выраженного снижения боли, доказано *значимое уменьшение размеров и количества эндометриоидных очагов* на тазовой брюшине по данным rAFS в ходе повторной лапароскопии после курса лечения диеногестом (2 мг/сут) [Kohler G, et al.. Int J Gynecol Obstet 2010;108:21–25].

Если преимущества и высокая эффективность Визанны для лечения боли и очагов эндометриоза, а также его профилактики не вызывает сомнения, практическому врачу трудно определить «нишу» так называемой «ингибирующей» терапии при лечении еще одного главного проявления этого заболевания – **бесплодия**. Предложено несколько методов лечения связанного с эндометриозом бесплодия: хирургическое, медикаментозное, вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) и комплексное использование нескольких методов. Как помочь пациентке с эндометриозом сохранить фертильность в течение всего репродуктивного периода и родить ребенка в тот момент, когда она этого пожелает? Согласно современным рекомендациям диагностическая лапароскопия с гистологическим исследованием иссеченных поражений является не только «золотом стандартом» для диагностики эндометриоза, но и увеличивает шансы спонтанного наступления беременности даже при тяжелых инвазивных формах заболевания [Hughes E, et al. Cochrane Database Syst Rev 2007 Jul18;(3):CD000155. The Practice Committee ASRM. Endometriosis and infertility: a committee opinion. Fertil Steril 2012;98:591-8].

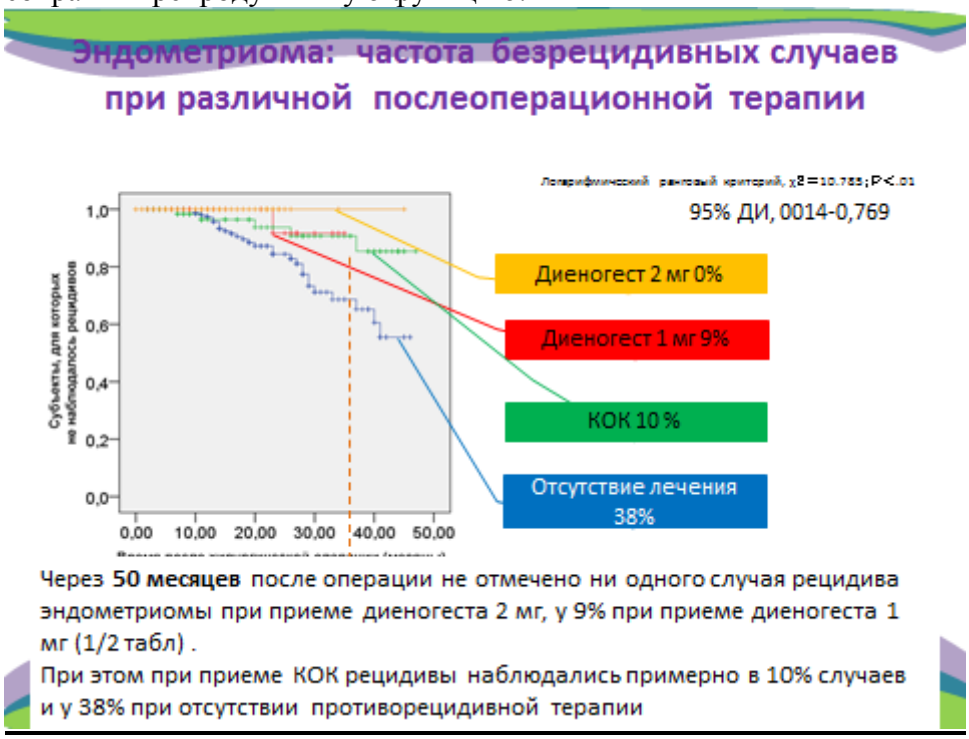


Хирургическое лечение не приводит к полной нормализации биомолекулярных нарушений, связанных с хроническим воспалением и нарушением иммунного ответа со стороны брюшины малого таза, во многом, обусловливающих бесплодие. Послеоперационная медикаментозная терапия служит профилактикой рецидива

заболевания и болевых симптомов и по образному выражению может играть роль «моста» (bridge treatment) между хирургическим лечением и планируемой беременностью, позволяя сохранить репродуктивную систему женщины в функциональном состоянии.

Ведение пациенток с эндометриоидными кистами яичника остается объектом пристального внимания ученых в контексте их крайне неблагоприятного влияния на овариальный резерв, особенно в случае повторных оперативных вмешательств. В.Е. Балан подчеркнула, что подавление овуляции значительно снижает риск повторных операций на яичниках [Busacca M, et al. Am J Obstet Gynecol 2006;195:421-5; Lee D-Y, et al. Gynecol Endocrinol, 2011; 27(10): 733–736]. Гормональное лечение в непрерывном режиме и отсутствие менструаций уменьшает риск рецидива эндометрием более чем в три раза [Seracchioli R, et al. Fertil Steril 2010;93:52–6] или удлиняет продолжительность безрецидивного периода [Vercellini P et al. Acta Obstet Gynecol Scand 2012. Seracchioli R et al. Fert Steril 2010;93(1):52–56]. Поскольку «репродуктивный ответ» на первое хирургическое вмешательство всегда выше, чем на все последующие, врач должен приложить максимальные усилия, чтобы избежать повторных лапароскопий.

В проспективном исследовании японские авторы изучали частоту рецидивов эндометриомы (кисты диаметром ≥ 2 см) у пациенток, подвергшихся консервативному хирургическому лечению и на данный момент времени не нуждавшихся в беременности, которым было назначено гормональное лечение (диеногест в дозе 1 мг/сут или 2 мг/сут или КОК) или пациентки просто находились под наблюдением [Ota Y, et al. The VIIIth International congress on reproductive medicine, Jan 21-23 2014, Moscow, Russia]. Через 4 года кумулятивный риск рецидива эндометриомы у женщин, получавших диеногест в дозе 1 мг/сут. составил 9%, КОК – 10 %, а в отсутствие медикаментозной терапии – 38% (!). Особенно впечатляющими были данные, полученные на фоне Визанны (диеногест 2 мг/сут) – ни одного случая рецидива. Таким образом, гормональная терапия позволила уберечь многих женщин от повторного оперативного вмешательства на яичниках и сохранить репродуктивную функцию.



Таким образом, имеются убедительные аргументы в пользу назначения Визанны и после удаления эндометриоидных кист яичников. Применять препарат следует до тех пор, пока пациентка не поставит вопрос о беременности. Столь успешное применение диеногеста можно объяснить подавлением каскада взаимосвязанных воспалительных и иммуносупрессивных реакций в области брюшины малого таза. Послеоперационное медикаментозное лечение на этапе подготовки пациентки к ЭКО также представляется вполне оправданным.

В заключение проф. Балан подчеркнула важность максимально раннего выявления и начала лечения эндометриоза − заболевания, требующего практически пожизненного наблюдения. Правильный выбор времени хирургического лечения может быть ключевым фактором для сохранения качества жизни и репродуктивного потенциала женщины в последующем. Адъювантная терапия является важным дополнением к хирургическому лечению и снижает риск рецидивов заболевания и боли. В последние годы растет поддержка экспертами эмпирического медикаментозного лечения эндометриоза. Существование препарата, разработанного специально для лечения эндометриоза (диеногест 2 мг/сут) без эстрогенного влияния, высокая эффективность которого связана с уникальным сочетанным воздействием на ключевые звенья заболевания и доказанная в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях, возможно, положит конец часто безуспешным и безсистемным попыткам смены препаратов, что только повышает риск повторных хирургических вмешательств. Визанна может применяться длительно и практически на всех этапах ведения пациенток с этим заболеванием.

<u>Доклад 2.</u> Профессор Герасимов Алексей Михайлович

«Эндометрий как зеркало эндометриоза»

В начале своей презентации проф. Герасимов привел определение эндометриоза, как в**оспалительного заболевания**, характеризующегося наличием поражений, включающих сходную с эндометрием ткань за пределами матки, связанного с тазовой болью и бесплодием и развивающегося на фоне **хронической гиперэстрогении и резистентности к прогестерону**. Прежде чем перейти к освещению результатов своего исследования докладчик обсудил ряд теоретических вопросов, уделив особое внимание отличию эутопического эндометрия пациенток от здорового эндометрия, что и определило название презентации. Доказано, что *молекулярно-генетические дефекты* самой ткани эндометрия могут играть важную роль в развитии и прогрессировании очагов эндометриоза, помимо *иммунологических нарушений,* выражающихся в неспособности содержащихся в перитонеальной жидкости иммунокомпетентных клеток противостоять имплантации и выживанию эндометриоидных клеток.

Ферментативный дисбаланс в эутопическом эндометрии

Существует класс ферментов, которому отводится важная регуляторная роль в механизмах пролиферации эстроген-зависимых тканей – *гидроксистероид-дегидрогеназы* (ГСД). В рамках эндометриоза важную роль играют два из них: 17β-ГСД 1-го и 2-го типов (17β-ГСД1 и 17β-ГСД2). Биохимическая роль 17β-ГСД1 связана с конверсией эстриола (Е1) в мощный эстрадиол (Е2), тогда как 17β-ГСД2 наоборот преобразует Е2 в Е1, что ослабляет эстроген-зависимый пролиферативный потенциал. При эндометриозе существует чрезмерная активность 17β-ГСД1, благодаря которой сохраняется высокая локальная концентрация эстрогена, в то время как активность 17β-ГСД2 невысока, что отражает неспособность эндометриоидной ткани противостоять пролиферативной активности эстрогенов. Кроме того, в отличие от нормального эндометрия при эндометриозе в эутопическом эндометрии в большом количестве экспрессируется

фермент *ароматаза*, преобразующая андрогенные предшественники в эстрогены. В норме определенное количество Е2 превращается в более слабый Е1 под влиянием фермента 17βГСД-2 и этот процесс усиливается под влиянием прогестерона в лютеиновую фазу цикла. Однако, как отмечалось выше, при эндометриозе в эутопическом эндометрии повышение локальной продукции Е2 сочетается с недостаточной активностью фермента 17βГСД-2, в определенной мере связанной с *резистентностью к прогестерону*. В результате конверсия Е2 в Е1 в эндометрии снижается и растет эстрогенное влияние.

В последнее время все больше внимания уделяется важнейшему патогенетическому звену эндометриоза − **резистентности к прогестерону и нарушению экспрессии/ соотношения типов эстрогеновых рецепторов (ЭР) и изоформ прогестероновых рецепторов (ПР)**.

Существует два типа ЭР (ЭРβ и ЭРα) и две изоформы ПР (ПРА и ПРВ) [Khan K.N., Masuzaki H., Fujishita A. et al. Hum Reprod 2005;7:2004-2013]. В норме эстрогены стимулируют экспрессию ПР, т.е. при чрезмерной активности эстрогенов стимуляция экспрессии ПР должна предотвращать гиперэстрогению за счет усиления образования фермента 17βГСД-2, восстанавливающего эстрогеновый баланс. В течение пролиферативной фазы менструального цикла в норме происходит прогрессивное повышение экспрессии обеих изоформ ПР, достигающее пика непосредственно перед овуляцией, при этом ПРВ действует, как транскрипционный активатор генов-мишеней для прогестерона («активирующая» изоформа), а ПРА – как «ингибиторная» изоформа. Поскольку ПРА подавляют активность ПРВ, возможно, ключевое значение имеет изменение соотношения экспрессии ПРВ/ПРА, что и определяет дефект в сигнальной системе прогестерона в эндометриоидных тканях [Sasaki M, et al. Cancer Res 2001; 1: 97-102. Bulun SE, et al. Mol Cell Endocrinol 2006; 2: 94-103].

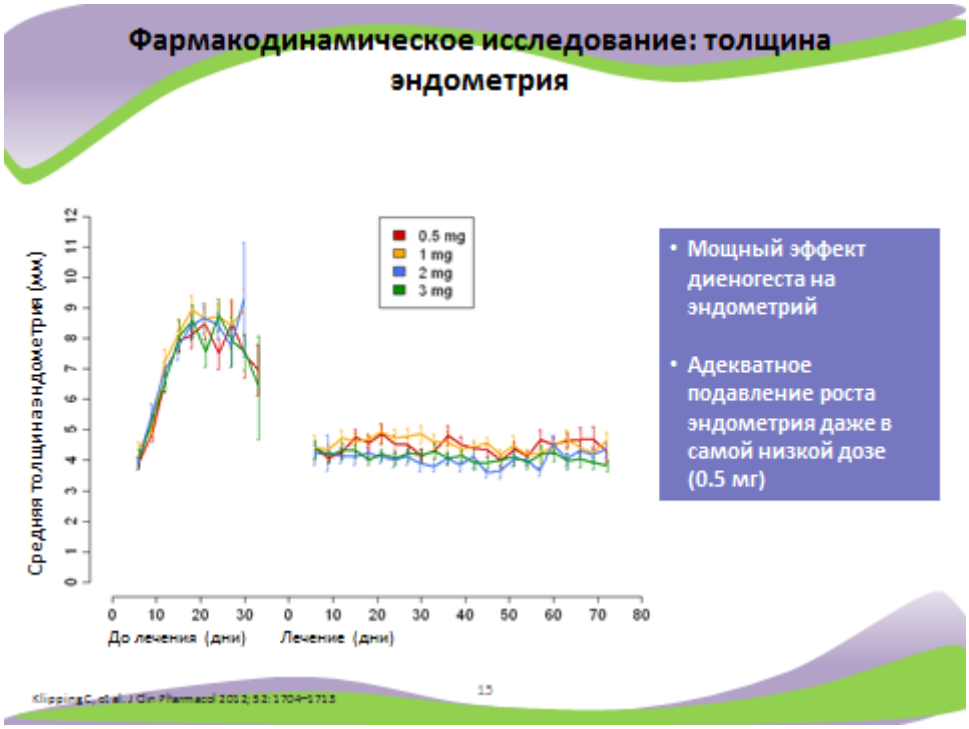
Нарушение экспрессии и соотношения типов ЭР и изоформ ПР при эндометриозе:

- Повышение экспрессии ЭРβ по сравнению с ЭРα и увеличение соотношения ЭРβ/ЭРα по сравнению с нормальным эутопическим эндометрием;
- Изменение экспрессии и нарушение баланса между ингибиторной изоформой ПРА и активирующей изоформой ПРВ прогестероновых рецепторов (снижение соотношения ПРВ/ПРА) – одна из причин развития резистентности к прогестерону;
- Повышение связывания ЭРβ с промотерной зоной ПР снижает экспрессию этих рецепторов в целом и также усиливает резистентность к прогестерону.

Создается патологический «замкнутый круг». Рецепторы к гормонам – это белки, экспрессия которых динамически меняется в результате многих влияний. Видный эксперт Булун (Bulun) полагает, что экспрессия ЭР может быть «нормальной», в то время как количество ПР заметно снижено или они почти полностью отсутствуют, в результате чего эндометриоидные очаги «воспринимают» фармакологическую дозу эстрогена в составе КОК, необходимую для подавления овуляцию, но не получают достаточного антагонистического эстрогенам влияния прогестагена [Bulun SE, et al. Mol Cell Endocrinol 2006;248:94-103. Bulun SE. Endometriosis. N EnglJMed 2009;360:268-79]. В экспериментальных работах показано, что снижение экспрессии ПР и развитие резистентности к прогестагенному влиянию при эндометриозе во многом определяются характерным для этого заболевания провоспалительным микроокружением (Lee B, et al.. Biol Reprod. 2009;80:79–85), поэтому противовоспалительный потенциал того или иного медикаментозного лечения для восстановления чувствительности к прогестерону трудно переоценить.

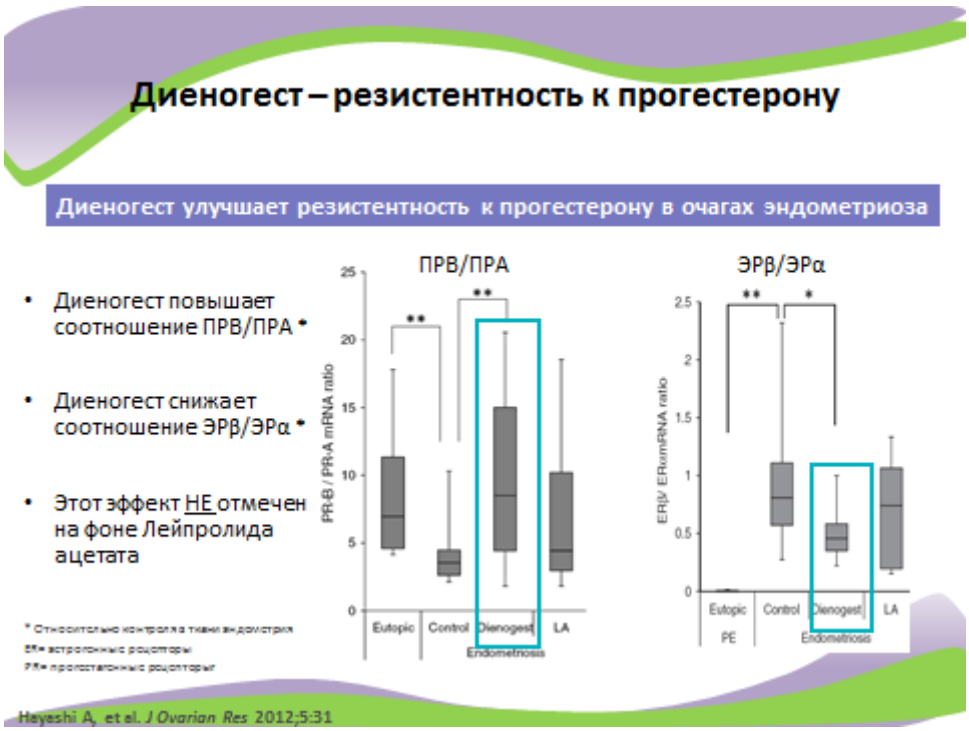
Прогестины являются популярными средствами терапевтического воздействия при эндометриозе. В норме прогестерон и синтетические прогестины вызывают дифференциацию стромальных клеток (децидуализацию) и секреторную трансформацию эпителиальных клеток эндометрия, поэтому назначение прогестинов представляется весьма обоснованным.

Однако вследствие развития резистентности к прогестерону терапия прогестинами не у всех пациенток достигает желаемого эффекта. Далее докладчик охарактеризовал фармакологические свойства и механизмы действия диеногеста, которые отличают его от многих других прогестинов, например, выраженное **антиэстрогенное** воздействие на эндометрий.



При использовании модели экспериментального эндометриоза обнаружена не только выраженная антиэстрогенная активность и антипролиферативный эффект диеногеста за счет подавления начальной фазы деления G0/G1 стромальных клеток и влияния на внутриклеточные сигнальные системы (например, ингибирование протеинкиназы С), но и более мощная прогестагенная активность по данным теста McPhail по сравнению с другими прогестагенами [Katsuki Y et al. Eur J Endocrinol 1998;138:134-6. Nakamura M, et al.Eur J Pharmacol 1999;386:33–40. Katayama H et al. Hum Reprod 2010;25:2851-2858].

Как докладчик отмечал ранее, эффекты половых стероидов на эндометрий во многом зависят от числа и распределения их рецепторов, при этом для эндометриоза характерно резкое повышение соотношения ЭРβ/ЭР и, наоборот, снижение соотношения ПРВ/ПРА, во многом определяющие характерную для эндометриоза резистентность к прогестерону. Как было показано в экспериментальном исследовании с использованием эндометриоидной ткани человека, диеногест способен разрешать этот «парадокс», благоприятно влияя на относительную экспрессию ПР и ЭР.



Безусловно, антипролиферативный эффект диеногеста тесно связан с его мощным противовоспалительным влиянием, что предположительно может менять экспрессию ПР в эндометриоидных очагах и снижать резистентность к прогестагенному влиянию.

Гиперэстрогения в эутопическом эндометрии как «зеркало» хронической гиперэстрогении при эндометриозе

Далее докладчик привел свои данные, свидетельствующие о повышенном эстрогенном влияния в ткани эндометрия у женщин с эндометриозом:

- В 48,72% наблюдений в эктопическом эндометрии выявлена железистая и железисто-кистозная гиперплазия эндометрия; значительно чаще, чем в группе контроля ($p<0,05$);
- В 47,05% из них – смешанная железистая гиперплазия;
- У 62,5% в строме не определялась преддецидуальная реакция и имелись признаки умеренной пролонгированной гипоэстрогении/гиперэстрогении и гипопрогестеронемии;
- У 55,56% женщин с «чистой» формой гиперплазии эндометрия отмечались признаки острой и пролонгированной гипер- и гипоэстрогении.

Одновременно у пациенток выявлялась недостаточность лютеиновой фазы, возможно, как отражение резистентности к прогестерону, поскольку при анализе соответствия гистологической структуры дню менструального цикла были выявлены:

- В 15% случаев изменения, соответствующие острой гиперэстрогении;
- В 20% случаев несоответствие характеристик стромальных и эпителиальных элементов эндометрия стадии менструального цикла;
- У большинства женщин с наружным эндометриозом (66,67%) − гистологические проявления диссонанса в гормональном уровне и рецепции к половым гормонам.

Принимая во внимание ключевые гормональные изменения в эутопическом эндометрии женщин с эндометриозом главные задачи лечения: устранение последствий хронической

гиперэстрогении и восстановление чувствительности к прогестерону. Благодаря вышеприведенным характеристикам, диеногест позволяет воздействовать на оба звена патогенеза эндометриоза, тесно связанные с провоспалительными реакциями, поэтому препарат был выбран для коррекции этих взаимосвязанных нарушений.

.

Безусловно, антипролиферативный эффект диеногеста тесно связан с его мощным противовоспалительным влиянием, что, предположительно может менять экспрессию ПР в эндометриоидных очагах и снижать резистентность к прогестагенному влиянию. На локальном уровне ингибирование провоспалительного каскада под влиянием этого прогестина происходит с помощью прямого ингибирования активности внутриядерного фактора *kappa*-B (NF *k*B) и простагландина E2 [Horie S, et al. Fertil Steril 2005;83:1530–1535], а также опосредованного влияния за счет снижения выработки эстрадиола в яичниках.

Гистологическая характеристика эндометрия в зависимости от длительности приема Визанны:

- 30 – 40 день от начала лечения: эндометрий, в основном, гипопластического типа;
- 3 – 4 месяц от начала лечения: полная атрофия эндометрия (крайне скудный материал, единичные десквамированные клетки эндометрия);
- 5 месяц от начала лечения: крайне скудный материал (слизь и мелкие фрагменты желез с уплощенным эпителием), однако появляются участки стромы пролиферативного типа, что авторы оценили как «*положительный эффект от лечения*».

Не является ли реакция эндометрия в виде децидуализации, пусть даже на фоне атрофии эпителиальных компонентов, критерием ликвидации двух основополагающих звеньев патогенеза эндометриоза: гиперэстрогении и прогестероновой резистентности?

В исследовании проф. Герасимова и его коллег у пациенток с различными формами эндометриоза (n= 35) Визанна назначалась или адъювантно после операции (n= 20), при этом беременность наступила спонтанно после окончания лечения в 2-х случаях, а также в качестве эмпирической терапии (n=15) – беременность наступила спонтанно у 7-ми женщин.

По мнению А.М. Герасимова, высокая эффективность диеногеста для лечения и профилактики рецидивов эндометриоза связана с уникальным сочетанием нескольких механизмов действия на важнейшие звенья заболевания, при этом антипролиферативный эффект диеногеста связан с его мощным противовоспалительным влиянием, благодаря общности этих патогенетических звеньев данного заболевания.

Обсуждение и собственный опыт участников Экспертного совета

Вопросы

Зиновьев А.Н. – Герасимову А.М.

З: Как был доказан эндометриоз у пациенток в Вашем исследовании?

Г: В исследовании приняли участие пациентки с бесплодием, классической клинической картиной эндометриоза и специфическими жалобами. При обследовании с применением УЗИ и МРТ (по показаниям) никаких других причин бесплодия выявлено не было.

З: Не согласен. На сегодня заключительным этапом обследования женщин с бесплодием неясного генеза является лапароскопия. Подтвердить перитонеальный эндометриоз без

лапароскопии нельзя. Возможно, у Ваших пациенток не было эндометриоза, а был спаечный процесс. Эндометриоз может сочетаться с воспалительными заболеваниями.

Г: Действительно, «золотым стандартом» для постановки диагноза эндометриоза сегодня остается прямая лапароскопическая визуализация с гистологическим подтверждением. Консервативные методы постановки диагноза эндометриоза имеют ограничения и даже визуализационные технологии не позволяют выявить глубокий перитонеальный эндометриоз. Однако как показала в своей презентации В.Е. Балан, необходимость в хирургической постановке диагноза до начала лечения в настоящее время активно обсуждается. Трансвагинальное УЗИ и тем более МРТ являются эффективными не инвазивными методами диагностики глубокого инфильтративного эндометриоза [Abrao MS et al. Hum Reprod 2007; 22(12): 3092–3097. Goncalves *et al.* Int J Gynaecol Obstet 2009; 104(2): 156–160] и, наряду с гинекологическим осмотром, могут быть вполне достаточными для начала эффективной медикаментозной терапии первой линии у больных с типичными симптомами заболевания. Для исследования состояния маточных труб можно использовать гистеросальпингографию (ГСГ).

З: У ГСГ слишком много ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Надежно оценить состояние маточных труб можно только во время лапароскопии по объему вытекающей в брюшную полость жидкости. Формы эндометриоза, наличие перитонеального эндометриоза и степень его распространения в Вашем исследовании подтвердить нельзя. Можно только исключить эндометриоидные кисты яичников.

***Общее обсуждение*:** Большинство собравшихся экспертов не оспаривали значение лапароскопии, как таковой, а только необходимость обязательной хирургической постановки диагноза. Трансвагинальное УЗИ является эффективным не инвазивным методом диагностики глубокого инфильтративного эндометриоза и, наряду с гинекологическим осмотром и МРТ в неясных случаях, может быть вполне достаточным для определения распространенности заболевания и начала эффективной медикаментозной терапии первой линии у больных с типичными симптомами. Однако по мнению большинства собравшихся, при проведении научного исследования у пациенток с бесплодием для подтверждения эндометриоза все же необходимо провести лапароскопию.

Зиновьев А.Н. – Герасимову А.М.

З: У диеногеста есть противовоспалительное влияние. Может быть полученные Вами результаты отражают ремиссию воспалительного процесса в эндометрии?

Г: В большинстве зарубежных работ хронический эндометрит диагностируется в случае обнаружения в эндометрии в пролиферативную фазу менструального цикла морфологических и иммуногистохимических признаков воспаления (плазматические клетки, стромальный отек, воспалительные лимфоидные инфильтраты и др.). Однако выскабливание эндометрия, необходимое для его диагностики – инвазивное вмешательство, поэтому возможное наличие хронического эндометрита нельзя полностью исключить у некоторых наших пациенток. Будем продолжать наше исследование провоспалительных изменений в эутопическом эндометрии при эндометриозе для прояснения этого вопроса и возможного выявления сочетанной патологии.

Балан: Действительно, клиническая картина хронического эндометрита (перименструальные кровянистые выделения, обильные менструации, тазовая боль, диспареуния, бесплодие и др.) сходна с проявлениями эндометриоза, с чем связаны трудности дифференциальной диагностики. Думаю, все со мною согласятся, что хронический эндометрит мы лечить не умеем. Не исключено, что это – аутоиммунное

заболевание, к тому же эта проблема сегодня не является предметом нашего обсуждения. Пайпель – это цитология, а нужна морфология, а это уже инвазивное вмешательство. В любом случае, перспективы для дальнейшего изучения этой проблемы есть.

Карахалис Л.Ю. – Герасимову А.М.

К: Спасибо за интересное сообщение. В случае умеренной/легкой формы заболевания и отсутствия грубых анатомических нарушений из-за рубцов и спаек, причина сниженной фертильности при эндометриозе до конца не ясна и может быть связана, в том числе, с нарушением имплантации плодного яйца вследствие изменения *рецептивности эндометрия*. Оценивали ли Вы рецептивность эндометрия во взаимосвязи с повышенным эстрогенным влиянием? В Йельском университете была проведена работа по оценке влияния острофазных белков на рецепторы эндометрия.

Г: Безусловно, в процессы воспаления при эндометриозе вовлекаются отдельные белки острой фазы, каскад цитокинов, оксидативный стресс, в ответ на продукты деструкции ткани эутопического эндометрия во время менструации, которые резко усиливаются при попадании этой «дефектной» ткани ретроградным путем на брюшину малого таза. Однако мы не ставили перед собой цели изучить воздействие воспаления на нарушение рецептивности эутопического эндометрия у пациенток с эндометриозом.

В целом, полученные А.М. Герасимовым и его коллегами данные все собравшиеся эксперты признали интересными и пришли к единому мнению, что исследования в этом направлении следует продолжить.

Одна из белорусских коллег – Балан В.Е.

БД: Изучалось ли влияние диеногеста на молочные железы?

Б: В последние годы ряд исследований аутопсийного материала позволил получить важные данные, проливающие свет на вопросы влияния гормонов на молочную железу. Было показано, что у 7% женщин в возрасте от 50 до 80 лет уже имеются не диагностированные опухоли («резервуар опухолей», из них 6% *in situ* и 1% - инвазивные формы). Примерно две трети опухолей в молочной железе остаются относительно бездействующими.

Сейчас исследователи отходят от понятия «эффект класса» тех или иных гормонов. Действительно, не все прогестагены одинаковы и в зависимости от их структуры, дозы и продолжительности воздействия эффекты на молочную железу могут быть различными. Отдельные прогестагены оказывают различное влияние на ферменты, участвующие в метаболизме эстрогенов в ткани молочной железы. Я прицельно изучала эти работы. Так в одной работе авторы исследовали линии гормонально-зависимых клеток рака молочной железы человека, которые культивировались в среде, содержащей эстрадиол, к которой добавлялись различные прогестагены [B. Xu, J. Kitawaki, H. Koshiba et al. Maturitas 2007; 56: 142-152]. Медроксипрогестерона ацетат стимулировал ферментативную активность и повышал состояние гиперэстрогении, в то время как при добавлении в культуру ткани левоноргестрела и диеногеста не отмечено стимулирующего влияния на активирующие эстрогены ферменты.

Нужно обследовать женщин не один год, чтобы прийти к четким выводам. Единичные публикации уже встречаются. Во всяком случае, в японских исследованиях, где диеногест применяли 4 года, авторы не выявили негативного влияния на молочные железы. У нас в МОНИИАГ запланировано исследование на 2 года по изучению безопасности Визанны, в том числе и по влиянию на молочные железы.

Усольцева Е.Н. – Балан В.Е.

У: Можно ли их использовать КОК с диеногестом (Жанин) в пролонгированном или непрерывном режиме для профилактики эндометриоза у женщин, не планирующих беременность?

Б: Я приводила в своей презентации данные мета-анализа и систематического обзора, согласно которым широко распространенное назначение КОК по поводу дисменореи коррелирует с хирургически подтвержденным эндометриозом в последующем, при этом в случае назначения этих препаратов по поводу тяжелой первичной дисменореи – с глубокими инвазивными формами заболевания [Chapron Ch. et al. Human Reproduction 2011;26(8): 2028–2035]. Поэтому надо учитывать клинические характеристики конкретной женщины и степень риска (например, неблагоприятный семейный анамнез).

Два года назад я и сама бы задала такой вопрос, но сегодня надо отдавать предпочтение «чистому» диеногесту у женщин с диагностированным эндометриозом и при подозрении на него. Ведь Визанна не содержит этинилэстрадиол! В отношении рецидивирования эндометриоза: что КОК в непрерывном режиме, что в прерывистом, результат, к сожалению, один и на этот счет в последних документах нет четких рекомендаций. Клинический пример: 3 года назад у меня была пациентка 42 лет со сниженным овариальным резервом и эндометриомой в анамнезе. Она 12 лет принимала Регулон. Встал вопрос о беременности и КОК отменили, начали готовить пациентку к ЭКО. Через 3 месяца началось кровотечение из прямой кишки – прорастание эндометриоза. Второй пример: женщина из Ижевска после лапароскопического удаления эндометриомы. Получала Визанну 6 месяцев, рецидива кист не отмечено и Визанну отменили. Теперь в свете приведенной мною японской работы, может быть, зря отменили? Если есть подозрения или тем более диагноз точно установлен, надо назначать препарат, специально разработанный для лечения эндометриоза, который не содержит эстрогенов.

Другой интересный аспект этого вопроса, обладает ли диеногест контрацептивным эффектом? Действительно, некоторые женщины с эндометриозом имеют овуляторный менструальный цикл и нуждаются в контрацепции. В настоящее время имеются данные, свидетельствующие о том, что диеногест (2 мг/сутки) обеспечивает надежный антиовуляторный эффект за счет апоптоза гранулезных клеток доминантного фолликула. Ингибирование овуляции осуществляется также за счет слабого центрального эффекта (подавления ФСГ и ЛГ) и умеренного снижения уровня эстрогенов в сыворотке крови, что является преимуществом этого прогестагена по сравнению с различными формами аГнРГ. Многие практические врачи считают, что дополнительные методы контрацепции необходимы в первые 6–8 недель использования диеногеста. Тем не менее, согласно инструкции: «Во время приема препарата Визанна при необходимости контрацепции пациенткам рекомендуется применять негормональные контрацептивные методы (например, барьерный).

Каппушева Л.М. – Балан В.Е.

К: Есть симптоматический эндометриоз и есть бессимптомный эндометриоз. Если нет жалоб, насколько активно мы должны его лечить? В последнее время у хирургов меняется мировоззрение. Надо ли лечить препаратами?

Б: Надо. На это есть указания и в Национальных рекомендациях по эндометриозу (2013) в разделе «Специальные вопросы». К сожалению, без информированного согласия пациентки не представляется возможным расширение объема операции, что может быть связано с риском осложнений. Эксперты Американской ассоциации гинекологов-эндоскопистов (AAGL) считают, что хирургический подход необходим при обнаружении

любого эндометриоидного поражения. Мы придерживаемся такого же мнения: если эндометриоз диагностирован во время лапароскопии и легко поддается хирургическому лечению, очаги следует удалять независимо от предшествующего лечения и отсутствия фактических жалоб с важной оговоркой – при минимальном риске возможных осложнений и наличии информированного согласия пациентки о том, что окончательный объем выбирается во время операции. Кроме того, во время диагностической лапароскопии по поводу бесплодия неясного генеза хирургическое удаление эндометриоидных поражений улучшает показатели спонтанного наступления беременности.

Енькова Е.В. – Герасимову А.М.

Е: Впервые исследование метаболитов эстрогенов началось в отношении молочной железы, пролиферативные изменения в которой всецело зависят от активности отдельных ферментов на локальном уровне. Исследовались ли метаболиты эстрогенов в Вашем исследовании?

Г: Мы не исследовали метаболиты в крови. Мы изучали эндометрий.

Е: Жаль, ведь метаболиты позволяют косвенно оценить активность пролиферации или ангиогенеза и на локальном уровне. Тогда, следующий вопрос: в какие сроки патоморфологи оценивали состояние эндометрия?

Г: К 5 месяцам уже были видны четкие изменения в эндометрии. К 6 месяцам в строме выявлялась неадекватная секреторная трансформация.

Балан: Что касается метаболитов эстрогенов в крови, в НЦ АГиП была выполнена одна работа. Это как с 17-кетостероидами в моче, которые представляют сумму метаболитов из всех органов, где происходят процессы их образования. Когда научимся разделять, из какого органа каждый метаболит – это будет иметь смысл. Возможно, следует смотреть и другие маркеры.

Карахалис Л.Ю. – Балан В.Е.

К: Как долго следует применять Визанну до ЭКО?

Б: Многие врачи полагают, что гормонотерапия после хирургического лечения эндометриоза существенно не повышает фертильность и лишь приводит к отсрочке наступления беременности. С другой стороны, хирургическое лечение не нормализует полностью хронические воспалительные и иммунные нарушения брюшины малого таза, негативно влияющие на фертильность. Показано также, что шансы спонтанного зачатия после операции эндометриоза наиболее высоки в течение первого года [Somigliana E, et al. Reprod Biomed Online 2010;20:410–5]. По истечению этого срока уровень рецидивов болей увеличивается, а уровень наступления беременности снижается.

Как правило, трудно объяснить пациентке, страстно желающей наступления беременности, почему надо долго ее лечить и, например, 6 месяцев – возможно малый срок для такого лечения. Ей нужна беременность, она, возможно уже 7-10 лет идет по пути лечения эндометриоза. Нет четких рекомендаций в отношении этого вопроса.

По-видимому, если уровень фертильности низкий, необходимо как можно быстрее начать медикаментозное лечение бесплодия. Однако учитывая, что уровень успешной ВРТ обычно составляет не более 30-35 % в один цикл, и что для возникновения беременности может потребоваться несколько циклов, желательно между двумя проведенными циклами

снова начать гормональную блокаду с целью предотвращения рецидива боли и эндометриоза как такового (терапевтическая аменорея).

При появлении Визанны на нашем рынке ее назначали не более чем на 6 месяцев. Как я уже сказала, сейчас мы планируем исследование на 2 года. Как правило, в МОНИИАГе назначают Визанну на 6 месяцев, ждут 1-ю менструацию и затем пациентку берут в протокол ЭКО. По мнению проф. Краснопольской, интраоперационное подтверждение тяжелой формы наружного генитального эндометриоза следует рассматривать как показание к безальтернативному и безотлагательному назначению ЭКО, которое следует применять уже через 2-3 месяца после хирургического вмешательства [Краснопольская К.В. и соавт. Российский вестник акушера-гинеколога 2013;13:2:82-88].

К: У меня есть пациентка, 38 лет, 2 детей. С декабря 2012 года принимает Визанну. Болевой синдром полностью исчез только через 9 месяцев от начала приема, сейчас женщина чувствует себя настолько хорошо, что не хочет прекращать прием препарата. Это к вопросу о продолжительности лечения.

Б: Пациентка не должна терпеть боль, это может привести к формированию хронической тазовой боли. В таких случаях на начальном этапе можно присоединить антидепрессанты, например, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, если боль не купируется в достаточной мере. Худая, депрессивная, злая пациентка – это типичная пациентка с эндометриозом. Вообще, эндометриоз – это междисциплинарный вопрос, однако психоневрологи не обладают, как правило, необходимыми знаниями об этом заболевании. Может быть, надо обращаться в тяжелых случаях к специалистам по хронической боли для выработки сочетанной терапии.

Что касается длительности лечения, этот вопрос надо решать в каждом конкретном случае. Наиболее хорошо он изучен в Японии, где препарат появился раньше, чем в других странах мира. О продолжительности этих работ Вы слышали.

Усольцева Е.В. – Балан В.Е.

У: Возьмем женщину среднего репродуктивного возраста. Оцениваем овариальный резерв. Всегда ли нужно ЭКО после Визанны? И сколько месяцев можно ждать спонтанную беременность?

Б: Существуют результаты исследования M. Cosson и соавт. [Cosson M, et al. Fertil Steril. 2002;77(4):684–692], когда женщинам с эндометриозом и бесплодием в качестве послеоперационного лечения в течение 16 недель назначали диеногест (2мг/сутки) в непрерывном режиме или аГнРГ трипторелин по общепринятой схеме. После отмены диеногеста беременность самостоятельно наступила в 33% случаев, а трипторелина – в 29% и завершилась родами у 29% и 22% пациенток, соответственно.

С другой стороны, я привела мнение К.В. Краснопольской: если уровень фертильности низкий, необходимо как можно раньше начать медикаментозное лечение бесплодия.
Поэтому не следует ждать спонтанной беременности 1 год точно. Возможно, 3 – 6 месяцев, скорее даже, 3-4 месяца, не более.

Белорусский доктор – Балан В.Е.

БД: При какой форме эндометриоза лучше назначать Визанну? У пациенток лучше идет лечение наружного генитального эндометриоза, а при аденомиозе – оно не столь успешно. При аденомиозе мы чаще назначаем гинестрил (мифепристон), особенно при узловой форме.

Карахалис: А как подтвердить заранее узловую форму аденомиоза? У меня была пациентка с узлом 5 см по передней стенке, думали − миома. На операции оказалось, что аденомиоз. Есть публикации, что если очаг аденомиоза не более 5 см в диаметре, то можно рекомендовать Визанну.

БД: То есть Визанна показана для всех форм эндометриоза?

Балан: Аденомиоз – все же отдельное заболевание, хотя в последние годы «истоки» эндометриоза и аденомиоза опять сближаются. Гораздо интереснее обсудить возможность назначения Визанны после хирургического лечения глубокого **инвазивного** эндометриоза. Лечение этой формы заболевания представляется особенно сложным, может оказаться неэффективным даже при выполнении его опытным хирургом и сопровождаться тяжелыми осложнениями. Второй Европейский конгресс по эндометриозу, как раз был посвящен этой форме заболевания. Один из авторов Канадских рекомендаций по эндометриозу (2013 г.) проф. Leyland и его коллеги достигли хороших результатов, используя Визанну у больных с глубокой инвазивной формой заболевания в тех случаях, когда не требуется экстренного хирургического вмешательства, что сопровождалось значимым снижением размера очагов эндометриоза и симптомов боли, особенно диспареунии. Они также широко используют Визанну для непрерывного послеоперационного лечения с целью профилактики рецидива боли и эндометриоидных поражений, а также для максимального удлинения безрецидивного периода. В клинике, которую возглавляет проф. Petta (Бразилия), также широко и успешно применяют Визанну во всех случаях тяжелых инвазивных форм эндометриоза, если нет показаний для экстренного вмешательства и вовлечение кишечника приводит к уменьшению его диаметра не более, чем на 40%, при характерных эндометриоидных узлах в области ректовагинальной перегородки и Дугласова пространства и эндометриомах < 5 мм в диаметре.

Карахалис: Очень важно, чтобы пациентка находилась в руках у одного опытного специалиста, когда после проведения адекватной операции ей назначают правильное медикаментозное лечение. Не всегда есть преемственность между хирургом и консервативным гинекологом. Повторные операции у женщин с вовлечением кишечника и мочевых путей ведут к инвалидизации, а вмешательство на яичнике – к снижению овариального резерва и фертильности. Кроме того, повторные лапароскопические вмешательства могут способствовать формированию спаек/рубцов, что также неизбежно окажет негативное влияние на фертильность.

Балан: Раньше считали, что при инвазивной форме эндометриоза гормональное лечение неэффективно, т.к. очаги не содержат гормональных рецепторов. Однако недавно были обнаружены прогестероновые рецепторы в гладко-мышечных клетках, включенных в узлы глубокого инвазивного эндометриоза, что дает теоретическое обоснование для использования Визанны при этой форме заболевания [Noël JC et al. Fertil Steril 2010; 93(6): 1774–1777]. Эффективность препарата подтверждается результатами многих клинических исследований [Vercellini P et al. Hum Reprod 2009; 24(10):2504–2514. Harada M, et al. Gynecol Endocrinol 2011; 27(9): 717–720. Takagi H et al. Clin Exp Obstet Gynecol 2011;38(2):184–185]. Нельзя забывать, что при инвазивной форме эндометриоза можно достаточно успешно примененять Мирену. Возможно, если репродуктивная функция выполнена, то лучше − Мирена, если нет – то Визанна.

Таким образом, медикаментозное лечение имеет свою «нишу» и в случае глубокого инвазивного эндометриоза, особенно когда основная цель лечения – это ослабление боли, а не удаление всех эндометриоидных поражений любой ценой. Попытка полного хирургического удаления очагов глубокого эндометриоза может представлять

значительные технические трудности и потенциально привести к тяжелой заболеваемости, особенно если выполняется хирургами, не имеющими достаточного специального опыта.

Предварительные результаты собственных исследований экспертов и их мнение о Визанне

Зиновьев А.Н.:

Основным при эндометриозе остается хирургическое лечение и для этого есть весомые основания. Диагностическая лапароскопия предоставляет клиницисту единственную возможность поставить точный диагноз и удалить все видимые очаги во время одной процедуры, не следует также сбрасывать со счетов онкологию. Проф. Краснопольский в недавнем докладе в Санкт-Петербурге показал увеличение фертильности у больных с эндометриозом после лапароскопии. Существуют весомые аргументы в пользу хирургического лечения: у 40% пациенток с бесплодием после адекватного удаления очагов глубокого эндометриоза значимо улучшаются репродуктивные показатели и может наступить спонтанная беременность [Guo S-W. Hum Reprod Update 2009;15(4):441–461], а рецидивы наступают менее чем 30% случаев [Neukomm C, Mueller MD. Gynakol Geburt Runds. 2007;47(3):113-7].

Я полностью поддерживает прагматический подход к ведению женщин с эндометриозом: следует лечить пациентку, а не болезнь. Если она страдает от боли, следует лечить боль, если главная жалоба – бесплодие, нужно активно лечить бесплодие. С другой стороны, даже при одной форме заболевания, например, при эндометриоме, подход может быть различным. Если односторонняя киста, в большинстве случаев, необходима операция. А если небольшие образования и тем более при предыдущих вмешательствах установлен эндометриоз и нужна беременность – надо постараться обойтись без повторной лапароскопии. А если двусторонние эндометриоидные кисты? В таких случаях следует относить заболевание к инфильтративной форме, часто на операции эндометриоидные узлы обнаруживается и в ретроцервикальном пространстве, тактика ведения может быть совершенно другая.

Мы наблюдали 68 пациенток в течение 24 месяцев. На лечении «уходят» все виды боли: диспареуния и дисменорея значительно снижаются при приеме Визанны. Поэтому мое личное отношение к диеногесту – это оптимальный препарат из всех прогестагенов для лечения эндометриоза. К негативным сторонам можно отнести нежелательные явления. В среднем, прибавка массы тела составляла 1,5 - 2 кг, однако у одной пациентки − 10 кг, у другой – 25 кг за 25 месяцев приема. Правда, вторая пациентка сломала ногу и перенесла 3 операции на коленном суставе, возможно, прибавка массы тела связана с резким снижением ее активности, поэтому этот результат нельзя считать репрезентативным. Большинство женщин ощущали болезненное нагрубание молочных желез. У 10 женщин отмечено выпадение волос (все другие причины исключены) и изменения кожи. Качество жизни у большинства пациенток улучшалось по мере купирования боли, однако 2 пациентки отказались от дальнейшего приема диеногеста из-за депрессии.

Мы изучали также влияние диеногеста на фертильность. Оказывает ли диеногест контрацептивный эффект? По всем исследованиям овуляции нет, этот вопрос будет и далее изучаться. Мы оценивали также уровень АМГ у всех женщин, нуждающихся в беременности: Визанна не снижает овариальный резерв.

Таким образом, в целом диеногест показал себя, как очень перспективный препарат, дополнительные выводы можно будет сделать после проведения анализа всех полученных результатов.

Балан: Ваш опыт бесценен. Нежелательные явления есть при приеме любого препарата и они, как правило, встречаются не чаще, чем у 10 % пациенток, на фоне Визанны по разным данным – в 4-7% случаев. Нагрубание молочных желез будет на любом гормональном препарате, проходит самостоятельно через 3 месяца, можно предложить пациентке, например, мастодинон, если это ее очень беспокоит. Большинство гормональных препаратов обладают анаболическим действием, чем может быть обусловлено небольшое повышение массы тела. Тем более, что прекращение боли и улучшение общего самочувствия может улучшить аппетит и т.д. Следует дать соответствующие рекомендации по здоровому образу жизни и ограничению калорийности питания. Что касается выпадения волос это, по-видимому, связано с предрасположенностью данных женщин к такого рода нарушениям. Дополнительные факторами может быть сопутствующая патология (те же депрессивные расстройства) и ятрогенный фактор (например, постоянный прием некоторых лекарств – антигипертензивных, антикоагулянтов, статинов, антидепрессантов и др.). Диеногест обладает антиандрогенным эффектом и, значит выпадение волос вследствие влияния андрогенов исключено, а уровень эстрогенов остается на приемлемом уровне, а они тоже важны для трофики волосяного фолликула. В таких случаях надо более глубоко разбираться и на чашу весов положить купирование боли и профилактику возможных повторных операций.

Новикова Н.В.:

В Хабаровске мы широко используем Визанну для лечения эндометриоза уже 2 года и успели высоко оценить его эффективность. На основании своего личного могу ответить на вопрос: как долго стоит ждать беременности после отмены Визанны? Это зависит от состояния женщины. Например, прооперировали пациентку, назначили Визанну, если после отмены не появился болевой синдром, можно не спеша планировать беременность. А если появились первые признаки рецидива – ускорить процесс планирования беременности с помощью ЭКО.

Н.В. Новикова задала вопрос для общего обсуждения: на фоне длительного приема Визанны, а значит, длительной атрофии эндометрия появились кровянистые выделения – как лучше поступить? У кого из коллег были такие пациентки?

Балан: Да, были. Если кровотечение возникло на фоне атрофического (тонкого) эндометрия, следует приостановить лечение на 3-5 дней и затем начать вновь. Пациентки в большей степени беспокоятся о боли, сопровождающейся кровотечениями, чем о кровотечениях как таковых. Если кровотечение возникло после длительного приема Визанны, следует успокоить пациентку, что оно объясняется физиологическими причинами и не свидетельствует о снижении эффекта или о каких-то онкологических рисках со стороны эндометрия.

Сонова М.М.:

Все согласны, что нужны организации для пациенток с эндометриозом (март – месяц по повышению информированности населения об эндометриозе во всем мире), однако нужно активнее работать и с врачами, в том числе гинекологами. Я провела маленькое исследование, задала простой вопрос 82 знакомым докторам (из них 12 гинекологов, остальные – врачи других специальностей): «Болезненные менструации – норма или патология?». Представляете, 76 человек ответили, что это норма.

Что нового я вынесла для себя за последние 2 года по ведению пациенток с эндометриозом? Существуют общеизвестные формы эндометриоза: перитонеальный, глубокий инфильтративный (ретроцервикальный) и эндометриоидные кисты яичников. Аденомиоз должен все же рассматриваться отдельно. Чтобы помощь этим женщинам была эффективной, нужно тесное взаимодействие хирургов, гинекологов-эндокринологов, репродуктологов, урологов и общих хирургов. Так устроены центры эндометриоза в разных странах. Я организовала группу единомышленников, не понаслышке знакомых с проблемами эндометриоза, что очень помогает нам справляться даже с самыми тяжелыми случаями заболевания.

Я всегда стараюсь вынести что-то «практическое» для своей работы из международных конгрессов. Так после Всемирного конгресса по эндометриозу в Монпелье (2011 г.) мы ввели следующее новшество в практику отделения гинекологии ГКБ № 50. У всех женщин, поступающих в наше отделение с подозрением на эндометриоз делаются следующие исследования для определения дальнейшей стратегии ведения данной пациентки:

1. Определение выраженности боли по данным визуальной аналоговой шкалы (ВАШ);
2. Измерение уровня АМГ + фолликулометрия;
3. Определение уровня СА-125, хотя он не считается специфичным, но при яичниковых формах нельзя исключить рак яичников, а решается вопрос об операции. Если пациентка старше 35 – 40 лет, нельзя исключить онкологию и об этом помнить.
4. УЗИ почек. Бессимптомных форм эндометриоза мочевых путей много. Нужно оценить вовлечение мочевого тракта, в случае выявления изменений проводится также экскреторная урография.

Нерегулярные кровотечения в первые 3 месяца встречаются ~ в 20 % случаев. Они хорошо купируются при назначении диеногеста в дозе 4 мг (однако off label!) в течение первых 6- 8 недель особенно у женщин высокого риска по прорывным кровотечениям. Правильное консультирование пациенток очень важно, чтобы они были готовы к возможным кровотечениям на начальных этапах лечения и не думали, что свидетельствуют о неэффективном лечении.

Эмпирическая терапия. Назначение Визанны ex juvantibus возможно – такая «ниша» существует, но ни в коем случае нельзя использовать эту терапию при анатомических изменениях органов малого таза. В общем, вопрос с назначением эмпирической терапии остается открытым и практический врач должен поскорее получить четкие рекомендации на этот счет.

Балан: В ходе подготовки консенсуса по эндометриозу после Всемирного Конгресса в Монпелье (Montpellier Consensus Workshop Group WES 2011), было высказано предложение о замене термина «превосходное качество» («excellence») на термин «экспертиза» («expertise») в названиях специализированных центров по лечению эндометриоза. Согласно Оксфордскому Словарю, «expertise» определяется как наличие специальных или экспертных знаний и/или навыков в какой либо области знаний или при выполнении какого либо рода деятельности, в то время как «excellence» является просто определением «превосходного качества». Создание центров экспертизы позволит предложить женщинам с доказанным эндометриозом или при подозрении на него не «идеальную», а реальную помощь в каждом конкретном случае. Появление таких центров в нашей стране также весьма актуально.

Живую дискуссию вызвал вопрос о применении Визанны у молодых девушек.

Новикова Н.В.− Соновой М.М.: Марина Мусабиевна, а что делать, если девочке 18 лет, страдает от боли. Что выбрать – КОК или Визанну?

Сонова: Charles Chapron опубликовал важную статью, эндометриоз встречается у юных пациенток, а в 21 – 23 года могут развиться тяжелые эндометриоза. Я перестала назначать КОК.

Балан: С 18 лет можно Визанну.

Вопрос из зала: А если 16 лет?

Перелыгина: Проф. Уварова Е.В. назначает Визанну подросткам с положительным результатом. Нужно сразу правильно лечить эндометриоз.

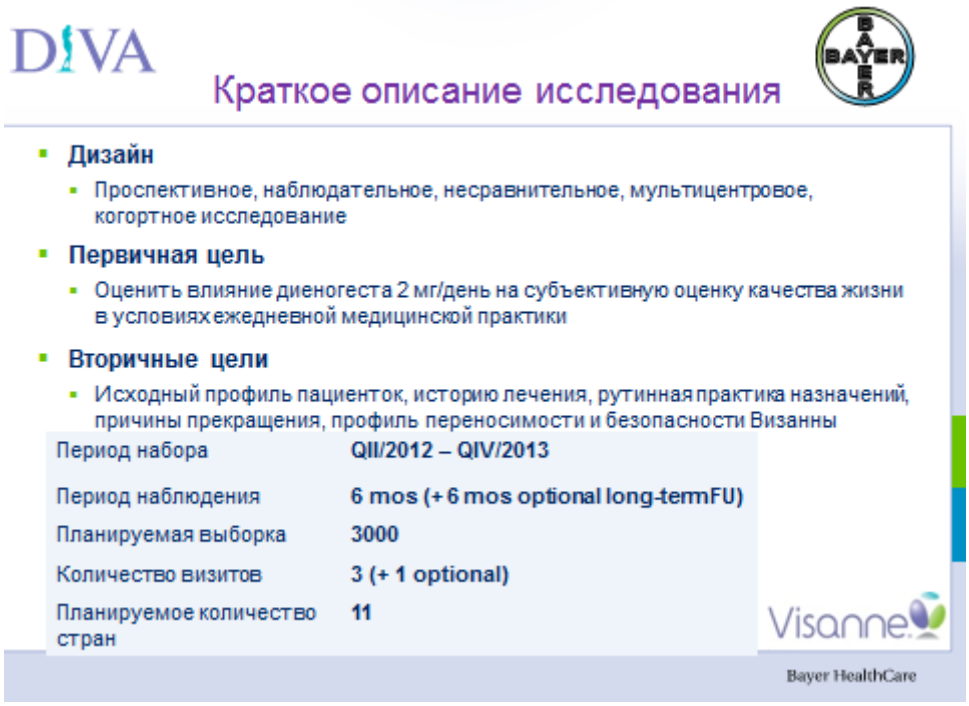
Балан: Без хирургического лечения, наверное, в большинстве случаев не обойтись. Но надо ли оттягивать этот момент? До 18 лет КОК, потом Визанна, у Визанны нет показаний для девочек до 18 лет.

Карахалис: Согласно рекомендациям ASRM от 2008 и 2014 гг. «Эндометриоз следует рассматривать как хроническое заболевание, требующее разработки долгосрочного плана ведения пациентки с максимальным использованием медикаментозной терапии во избежание повторных хирургических вмешательств». Одним словом, нужна ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ терапии в каждом конкретном случае.

Доклад 3. Тхостова Елизавета

«DIVA – предварительные результаты»

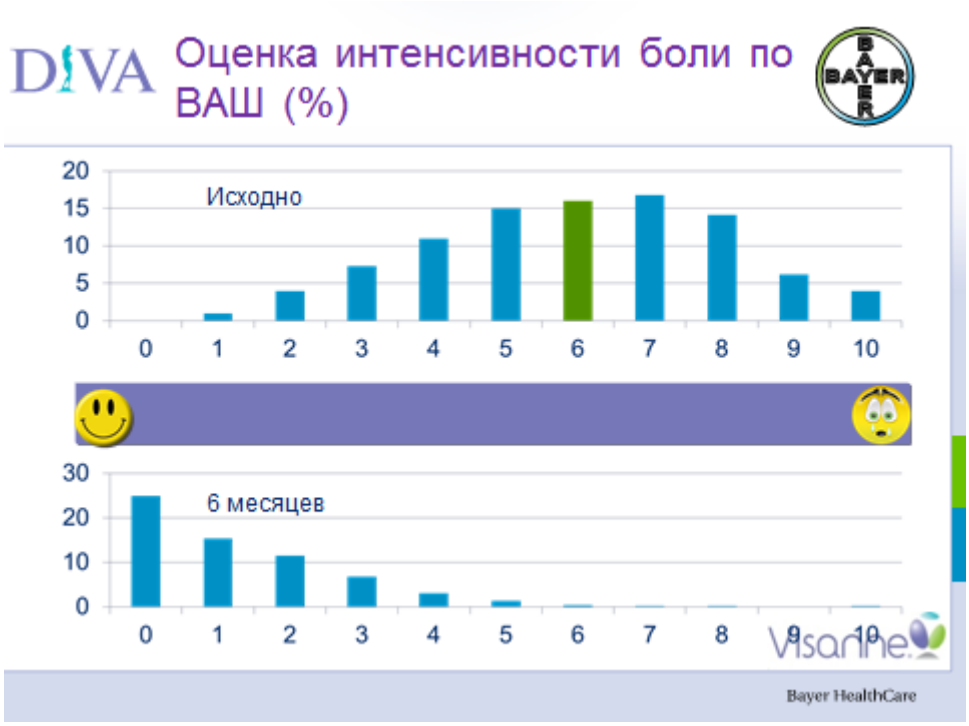
Исследование **DIVA** (*D*aily practice treatment and *I*nfluence of *V*isanne on the patient *A*ssessment of quality of life parameters), проводилось в следующих странах: Россия, Украина, Средний Восток, Казахстан и Беларусь. Изучалось влияние препарата Визанна на оценку качества жизни пациенток в условиях рутинной клинической практики. Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет; диагноз эндометриоза подтвержден клинически или лапароскопически; наличие боли, связанной с эндометриозом, как основного симптома; решение врача о назначении препарата Визанна; пациентки подписали форму информированного согласия.



Диагностические методы: УЗИ органов малого таза (88.6%), МРТ/КТ (5.2%) и лапароскопия/лапаротомия (33.8%).

Согласно предварительным результатам, общее клиническое впечатление: очень выраженное улучшение − 33,3%, выраженное улучшение – 54,0%, улучшение −7,1%, без изменений – 1,3% и ухудшение – 0,1-0,2%.

Из прекративших лечение (n= 1 227) успешное лечение отмечалось у 63,1% и в половине случаев определялось планированием беременности. Нежелательные явления наблюдались только в 4,1% случаев.



Мнения, по которым достигнуто общее согласие и подведение итогов Экспертного совета:

- Необходим «прагматический» подход к лечению эндометриоза: следует лечить пациентку, а не заболевание. Если главным проявлением эндометриоза является боль, необходимо купировать боль; если основная проблема для пациентки − бесплодие, направить усилия на восстановление фертильности.
- Задержка с постановкой диагноза эндометриоза строго коррелирует с ухудшением качества жизни женщин и ростом бремени экономических затрат в будущем. «Золотым стандартом» для постановки диагноза эндометриоза на сегодняшний день остается лапароскопическая визуализация с гистологическим подтверждением.
- Главные задачи, которые встают перед врачом при ведении пациентки с эндометриозом: своевременная диагностика и лечение; сохранение фертильности; профилактика развития хронического болевого синдрома; снижение, по возможности, необходимости хирургического вмешательства, особенно, повторного.
- Принимая во внимание длительную задержку с диагностированием эндометриоза и эффективность имеющихся в распоряжении врача медикаментозных методов лечения симптомов тазовых болей, необходимость в хирургической постановке диагноза до начала лечения активно обсуждается и этот вопрос требует дальнейшего изучения.
- Там, где это возможно приоритет должен быть отдан медикаментозной терапии и обеспечен пошаговый подход к ведению пациенток с эндометриозом. Методы медикаментозного лечения делятся на терапию первой (прогестины и КОК) и второй линии (аГнРГ с «add-back» терапией и Мирена), к которой следует перейти

в случае безуспешности лечения препаратами первой группы в течение не менее 3 месяцев.

- Множество рандомизированных клинических исследований последовательно продемонстрировали высокую эффективность и хорошую переносимость диеногеста 2 мг/сут для лечения различных форм эндометриоза. Диеногест – единственный прогестин, который в низкой дозе показал сходную с аГнРГ эффективность, однако лучший профиль безопасности и переносимости, что делает его препаратом выбора для длительного лечения. Препарат не содержит эстрогена и одобрен для лечения эндометриоза.
- Важнейшие преимущества диеногеста 2 мг/сут:
  − доступные данные лечения и наблюдения сроком до 30 месяцев демонстрируют эффективное лечение боли;
  − уровни эстрадиола остаются в пределах критического «терапевтического окна» для эндометриоза (надежная профилактика рецидива при одновременном отсутствии неблагоприятных последствий эстроген-дефицитного состояния);
  − подходит для большинства клинических ситуаций, включая адъювантную терапию при инвазивном эндометриозе и эндометриомах (снижение боли; улучшение качества жизни; профилактика повторных хирургических вмешательств).
- Медикаментозное лечение не улучшает фертильность, но гормональное ингибирование перед процедурами ЭКО улучшает его результаты.
- Диеногест подавляет овуляцию во время лечения, однако активность яичников быстро возобновляется после прекращения лечения; препарат сохраняет фертильность женщины до тех пор, пока не потребуется беременность.
- При подозрении на эндометриоз КОК нельзя считать лучшим методом лечения, т.к. существуют медикаментозные средства, эффективность которых подкреплена доказательными данными. Остающиеся вопросы к назначению КОК при эндометриозе:
  − наличие эстрогенного компонент в составе КОК для лечения эстроген-зависимого заболевания представляется нецелесообразным;
  − недостаточно *доказательных* данных в поддержку применения КОК при эндометриозе;
  − нет консенсуса о пользе КОК для лечения нециклической тазовой боли при эндометриозе;
- Применение медикаментозного лечения при глубоком инвазивном эндометриозе остается нерешенным до конца вопросом; вряд ли оно полностью заменит хирургическое лечение. Дальнейшее изучение этой проблемы должно быть направлено на возможное сочетание хирургических и медикаментозных подходов к лечению этой сложной формы заболевания, которое нередко приводит к потере фертильности и инвалидизации пациенток.