УДК 618.14–002–07–08:616-02

© О. П. Танько, 2011.

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЕНДОМЕТРІОЗУ

О. П. Танько

Кафедра акушерства та гінекології №2 (зав. кафедри – проф. Ю. С. Паращук), Харківський національний медичний університет, м. Харків.

MODERN ASPECTS OF PROPHYLAXIS AND TREATMENT FOR ENDOMETRIOSIS

O. P. Tan'ko

SUMMARY

Modern data of ethiopathogenesis, clinical manifestation, diagnostics and methods of treatment for endometriosis are given in the paper.

The research of patients with ovarian endometrioma and peritoneal endometriosis received surgical laparoscopic treatment with endometriosis foci removal is done. It was revealed therapeutic complex Diferelin-Regulon is effective, lead to regress of clinical symptoms of disease and prevent new endometrioisis foci development, during postoperative period of the patients.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА

О. П. Танько

РЕЗЮМЕ

В статье приведены современные взгляды на этиопатогенез, клинические проявления, диагностику и методы лечения эндометриоза.

Проведено исследование пациенток с эндометриомами яичников и перитонеальным эндометриозом, прошедших хирургическое лапароскопическое лечение с удалением эндометриоидных очагов. Выявлено, что в послеоперационном периоде у данных пациенток лечебный комплекс Диферелин-Регулон эффективен, приводит к регрессу клинической симптоматики заболевания и предупреждает развитие новых эндометриоидных очагов.

Ключові слова: ендометріоз, етіологія, патогенез, клініка, діагностика, лікування.

Ендометріоз – одна з найбільш загадкових та невирішених проблем сучасної гінекології. Відомо, що ендометріоз характеризується розростанням ендометріоїдної тканини за межами звичайної локалізації ендометрія. Ці розростання можуть розташовуватись у тілі самої матки (так званий «внутрішній» ендометріоз) та за її межами – «зовнішній».

Актуальність проблеми зумовлена значною розповсюдженістю ендометріоїдної хвороби, а також доведеною етіопатогенетичною складовою генітального ендометріозу в 30-40% випадків жіночої неплідності. В структурі гінекологічної патології ендометріоз займає третє місце після запальних захворювань жіночих статевих органів та фіброміоми матки.

Жінок, що страждають на ендометріоз, відносять до групи високого ризику виникнення генітального раку (тіла матки, яєчників), а також екстрагенітального раку: товстого кишечника, шлунку, молочних залоз [1, 3, 4, 23].

Враховуючи вищевикладене, на теперішній час ендометріоз перестає бути тільки медичною проблемою та набуває вагомого соціального значення, тому як призводить до порушення репродуктивної функції, інвалідізації, ушкоджуючи найбільш активну частину жіночого населення.

Вперше ендометріоз згадується в єгипетських папірусах, датованих 1600 р. до нашої ери. Термін «аденоміоз» визначив Карл Рокитанський у 1860 році, а термін «ендометріоз» був введений Blair Bell у 1982 році. У 1921 році Sampson описав ретроградне просування життєздатних клітин ендометрія під час менструації по фаллопієвим трубам з наступною їх імплантацією на очеревині, яєчниках та розвитком ендометріоїдних гетеротопій. Ним же запропоновано і першу класифікацію ендометріозу. У 1949 році Wicks та Larson розробили гістологічні критерії діагностики ендометріозу. Термін «ендометріоїдна хвороба» вперше був введений P.R. Koninсks та співавт. у 1994 році.

Ендометріоз є широко розповсюдженим гінекологічним захворюванням жінок репродуктивного віку: за даними В.П. Баскакова, частота ендометріозу дорівнює 8-15%, а за ствердженням Л.В. Адамян, у загальній популяції його розповсюдженість складає 7-10%; у пацієнток з неплідністю – 38%, у жінок з хронічними тазовими болями – 71-87%. Під час профілактичних оглядів вперше діагноз ендометріозу було встановлено в 6% випадків, а при дослідженні з приводу різних гінекологічних захворювань у 7-21%. Під час лапароскопії ендометріоз виявляють у 23-50%,

а при лапароскопічному лікуванні неплідності діагноз ендометріозу встановлюють у 50-80% пацієнтів. При гістеректомії діагноз ендометріозу визначають, за даними різних авторів, від 6 до 20% випадків. Натепер інтенсивно досліджуються генетичні аспекти ендометріозу. Документовано наявність сімейних форм ендометріозу: при першому ступені спорідненості ризик його розвитку збільшується в 10 разів [1, 5]. У кожної десятої хворої з тяжкими формами ендометріоз виявляється у матері чи у сестри. Встановлено, що при сімейних формах ендометріоз розвивається раніше та має тяжчий перебіг. Звертає на себе увагу часте поєднання ендометріозу з вадами розвитку урогенітального тракту та інших органів [6, 7, 15, 25, 26, 27].

Ендометріоз у жінок, що народжували, зустрічається рідше (27%), ніж у пацієнток з неплідністю (30-40%).

Генітальний ендометріоз складає 92-94%, екстрагенітальний зустрічається значно рідше, в 6-8% випадків [1, 10, 23].

На жаль, етіопатогенез даного захворювання, не дивлячись на численні дослідження, залишається не до кінця з'ясованим. Але немає сумнівів у тому, що ендометріоз є типовим представником полігенних, мультіфакторіальних захворювань. Це означає, що в генезі ендометріозу важлива роль належить не одному, а декільком різним генам. Генна мережа цього захворювання складна та різноманітна. Вона поєднує в собі різні гени метаболізму (детоксикації), гени, що відповідають за імунний статус, ендокринні функції, гени міжклітинних взаємодій. Патологічні ефекти мутантних варіантів (алелей) цих генів в значній мірі провокуються дією неблагоприємних факторів зовнішнього середовища [6].

До факторів, що підвищують ризик розвитку ендометріозу, відносяться: надмірний рівень естрогенів; раннє менархе; ятрогенна дисемінація після оперативних втручань; запальні захворювання статевих органів; ретроградна менструація; вади розвитку геніталій (порушення відтоку менструальної крові); целомічна метаплазія; активація ембріональних останків; лімфатичні та судинні метастази; вісцеральний тип ожиріння; відмова від грудного вигодовування дитини; зловживання алкоголем та кофеїном; спадкова схильність; імунологічні зміни; порушення в системах протеолізу, ангіогенезу, метаболізму заліза.

Фактори, що знижують ризик ендометріоїдної хвороби: прийом гормональних контрацептивів (ефективніше в пролонгованому режимі); попереднє використання ВМС; адекватне фізичне навантаження; відсутність ожиріння та стресів.

Певний інтерес викликають результати досліджень про частоту розвитку ендометріозу серед представників різних рас (у азіаток, переважно, японок, виявлено більш високий ризик розвитку ендометріозу у порівнянні з жінками європеідної раси, у котрих, в свою чергу, ендометріоз зустрічається частіше, ніж у жінок негроідної раси).

На сьогодні ведучими етіопатогенетичними теоріями розвитку ендометріозу є наступні: імплантаційна; метапластична; генетична; імунна; гормональна.

Не дивлячись на чисельні пошуки клінічних та експериментальних досліджень, достовірних відомостей про етіологію ендометріозу досить мало. Відомо, що захворювання зустрічається лише у людини та найвищих приматів. Зручними біологічними моделями для вивчення ендометріозу виявились безтимусні миші, яким в черевну порожнину трансплантують вогнища ендометріоідної тканини та вивчають їх розвиток [6, 14].

Існують дві основні теорії походження ендометріозу. Згідно першій з них, ендометріоз розвивається з клітин целомічного епітелію очеревини, котрі в нормі ще у внутрішньоутробному періоді повинні давати початок Мюлеровим протокам. У відповідності до другої теорії, ендометріоз розвивається безпосередньо з клітин ендометрія, що попадають в черевну порожнину під час ретроградної менструації. Ця теорія, що получила назву «трансплантаційної», на теперішній час є загальновизнаною. Але, беручи до уваги, що ретроградний закид менструальної крові відмічається у 90% жінок, залишається незрозумілим, чому лише у деяких він набуває агресивного характеру, тобто завершується імплантацією та проростанням клітин ендометрія у підлеглі тканини. Не ясно також, чому у частини жінок процес швидко переходить в ендометріоїдну хворобу, тоді як у інших він має повільний хронічний перебіг.

Серед відомих причин, що провокують розвиток ендометріозу, виділяють екзогенні та ендогенні фактори. Останні достатньо умовно поділяються на генетичні, імунологічні та гормональні.

Найбільш переконливі дані по відношенню до екзогенних причин ендометріозу пов'язані з галогенізованими ароматичними вуглеводородами, котрі відносяться до речовин забруднення навколишнього середовища, що досить часто зустрічаються. Зокрема, за допомогою одного з них – дігоксина (1,2,3,7,8-тетрахлордібензо-3-дігоксина), котрий входить до складу багатьох пестицидів та сільськогосподарських отрут, в умовах експерименту на мавпах вдалося получити типовий ендометріоз.

В якості інших екзогенних провокаторів ендометріозу можуть виступати речовини, що стимулюють виникнення вільних радикалів та перекисів. Не випадково частота ендометріозу збільшена у промислово развинутих районах та виявляє певну залежність від ступеня забруднення навколишнього середовища. При цьому, у цих неблагоприємних для здоров'я екологічних умовах особливо часто відмічається злоякісне переродження ендометріоїдної тканини.

Перші припущення про участь генетичних факторів у розвитку ендометріозу були зроблені при

аналізі сімейних випадків захворювання. З'ясувалось, що серед близьких родичів однієї сім'ї ендометріоз зустрічається в середньому в 7-10 разів частіше, ніж в популяції. Про генетичну природу схильності до ендометріозу свідчать расові та міжнаціональні відмінності виявлення ендометріозу в різних країнах. Згідно деяким дослідженням, при ендометріозі спостерігається аутосомно-домінантний тип спадкування. Разом з тим, як і при інших мультифакторіальних захворюваннях, ендометріоз не спадкується за класичними правилами Г. Менделя.

Чисельні дослідження вказують на наявність щільного зв'язку між ендометріозом та змінами в імунній системі. Останні стосуються як гуморальної, так і клітинної ланок імунітету. Можливо, що пригнічення імунної системи імунотоксичними речовинами полегшує імплантацію клітин ендометрія в ектопічні місця у випадках ретроградної менструації та індукує розвиток ендометріозу. Існують відомості, що ендометріоїдні клітини стають резистентними до лізису завдяки експресії на їх поверхнях антигенів HLA класів, що пригнічують лізуючу активність природних клітинних кілерів. Не виключено, що при цьому у якості первинної патологічної ланки можуть бути генетичні дефекти НК-клітин, що позбуваються здатності пізнавати та лізувати ектопічно розташовані ендометріоїдні клітини.

Порушенням гормонального гомеостазу надається важлива роль у розвитку ендометріозу.

Згідно існуючим уявленням, найбільш вірогідною первинною біохімічною ланкою в патогенезі ендометріозу є локальна активація продукції клітинами ендометрія фермента 1-ої фази системи детоксикації – цитохрома CYP 19 (ароматази), що стимулює перетворення С-19-стероідів в естрогени. Останні через систему циклогенази 2 індукують продукцію простагландинів, котрі, в свою чергу, сприяють підтриманню високої активності ароматази. Так, виникає порочне коло біохімічних реакцій, що сприяють трансформації клітин ендометрія в ендометріоїдні клітини. Згідно дослідженням останніх років, більшість ендометріоїдних кіст мають моноклональне походження, тобто є нащадками одиничних клітин. Це означає, що патологічний процес, у крайній мірі, початково, торкається лише одиничних клітин ендометрія, котрі набувають здатності до імплантації, проліферації та клонального росту в ектопічних місцях.

Всі викладені спостереження доводять вирішальну роль локальної продукції естрогенів у розвитку ендометріозу. На користь цього факту свідчать і виявлена в останні роки участь у ґенезі ендометріозу рецепторів естрогенів, що забезпечують внутрішньоклітинне надходження та внутрішньоядерну транслокацію стероїдних гормонів.

До основних клінічних виявлень ендометріозу відносяться: неплідність, дисменорея (60-80%); диспареунія (25-40%); дисхезія; порушення менструального циклу (табл. 1).

Таблиця 1

Клінічні симптоми ендометріозу (Л.В. Адамян, 2001)

Синдроми	Симптоми
Больовий	Дисменорея, овуляторні болі, диспареунія, гострий біль під час та після оргазму, ректальний біль, біль у спині, нижніх кінцівках та під час менструації, головний біль, дизурія
Геморагічний	Менорагія, гематурія, ректальні кровотечі, екстрагенітальні кровотечі під час менструації (інтраперитонеальне, легеневе та ін.)
Диспептичний	Пов'язані з менструальним циклом нудота та рвота, метеоризм, затримки дефекації, діарея
Неплідність	Ановуляція, недостаність жовтого тіла, трубно-перитонеальний фактор, гіперпролактинемія, гіперандрогенемія

Неплідність у хворих на генітальний ендометріоз розвивається на тлі змін у перитонеальній рідині, що призводять до порушення процесів овуляції (дефектів фолікулогенезу, недостатності жовтого тіла яєчників), імунологічних змін та трубно-перитонеального злукового процесу, непрохідності маткових труб. Ендометріоїдна хвороба супроводжується ановуляцією в 17-27% випадків.

Наявність у перитонеальній рідині некротизуючого пухлинного фактору та інтерлейкінів, збільшення кількості макрофагів погіршують рухливість сперми [18, 23].

Деякі дані свідчать про зниження процесів апоптозу у вогнищах ендометріоїдних гетеротопій, що пояснює високий ризик онкопатології у даного контингенту хворих.

Дисменорея може бути пов'язана з ретроградною менструацією та подразненням очеревини, з кровотечею вогнищ ендометріоїдної кисти та збільшенням у ній тиску, з зростанням продукції простагландинів, котрі викликають спазм судин, підвищують матковий тонус. Диспареунія найбільш виражена у хворих з залученням у процес піхви, ректопіхвової перетинки, крижово-маткових зв'язок, пря-

мокишково-маткового простору. В 5-16% випадків симптомом ендометріозу є менорагія, здебільше у хворих на аденоміоз. Ендометріоз часто поєднується з супутньою патологією: лейоміомою матки, синдромом полікістозних яєчників, гіперплазією ендометрія.

Клінічні контрасти ендометріозу на диво парадоксальні: при мінімальних ступенях ендометріоїдної хвороби часто має місце найсильніший больовий синдром поряд з казуїстичними знахідками безсимптомних ендометріоїдних кист великих розмірів.

Діагностична програма при ендометріозі, запропонована В.М. Запорожаном (2002), має наступні етапи:

– І етап (скринінговий) складається з оцінки скарг та анамнезу, загального об'єктивного дослідження, кольпоскопії, бімануального та ректовагінального дослідження, бактеріологічного дослідження виділень з уретри, піхви та цервікального каналу, цитологічного дослідження.

– ІІ етап включає ультразвукову діагностику органів малого тазу, гормональне обстеження, визначення онкомаркерів, гістероскопію, цистоскопію, ректороманоскопію, рентгеноскопію поперекового відділу хребта, комп'ютерну томографію та ЯМР.

– ІІІ етап складається з діагностичної та лікувальної лапароскопії з наступним гістологічним дослідженням препаратів.

Питання терапії ендометріозу набуває все більшої актуальності. Лікування цього захворювання повинне бути комплексним та етапним. Сучасний та оптимальний підхід до лікування хворих на ендометріоз полягає в комбінації оперативного лікування і супресивної гормональної терапії. Така точка зору має багато прихильників.

Лікування хворих на ендометріоз переслідує три мети:

– обмеження прогресування захворювання і полегшення симптомів;

– зменшення ектопій;

– відновлення фертильності.

Існують наступні види лікування:

– консервативне, головними компонентами якого є терапія гормонами, неспецифічна протизапальна терапія, імуномодуляція, системна ензимо- та знеболююча терапія;

– хірургічне органозберігаюче (лапароскопія або лапаротомія), яке передбачає видалення вогнищ ендометріозу із збереженням органів;

– хірургічне радикальне з видаленням матки і яєчників;

– комбіноване [2, 13, 14, 26].

І медикаментозна, і хірургічна терапія спрямовані на елімінацію симптомів, профілактику прогресування хвороби і лікування безплідності.

Лікування хворих на ендометріоз полягає не тільки в пригніченні клінічно активного ендометріозу гормональними препаратами або видаленні його вогнищ хірургічним шляхом. Необхідно позбавити пацієнток від ускладнень і наслідків ендометріозу – спайкової хвороби, больового синдрому, постгеморагічної анемії і психоневрологічних порушень [8, 9, 11, 12, 16, 17, 24, 29, 30].

Виходячи з сучасних уявлень про патогенез ендометріоїдної хвороби, основними напрямами лікування є: імунокорегуюча; антиоксидантна; десенсибілізуюча; протизапальна (інгібітори простагландинів); симптоматична; гормональна; хірургічна; загальнозміцнююча терапія (табл. 2).

Таблиця 2

Методи лікування хворих на ендометріоз

Вид терапії	Методи (засоби)
Гормональна	– комбіновані естроген-гестагенні препарати (Фемоден, Мікропінон, Ановлар, Овідон, Марвелон, Димулен, Діане-35 та ін.); – прогестагени (Норколут, Примолют-нор, Депо-провера та ін.); – інгібітори гонадотропінів (Данол, Дановал, Даноген); – антипрогестіни (Гестрінон (Неместран); – антагоністи гонадоліберіна (Золадекс, Декапептіл-депо, Супрефект-депо та ін.); – антиестрогени (Тореміфен, Тамоксифен); – анаболічні стероїди (Ретаболіл, Метиландростендіол та ін.); – андрогени (Тестостерон, Сустанон-250, Метилтестостерон)
Імунокорегуюча	– імуномодулятори (Спленін, Левамізол (Декаріс), Тімалін, Тімоген, Пентаглобін, Циклоферон); – апаратна стимуляція тимуса; – ВЛОК ензими (Вобензим, Флогензим)
Антиоксидантна	– вітаміни (токоферола ацетат, аскорбінова кислота); Пікногенол; – Унітіол; – Хофітол; – Есенціалє форте; – Трентал

Продовження таблиці 2

Десенсибілізуюча	Реополіглюкін, Реосорбілакт та ін..
Протизапальна	інгібітори простагландинів (Індометацин, Бруфен, Аспірин, Диклофенак, Німесулід та ін.)
Симптоматична	– спазмолітики і анальгетики (Баралгін, Галідор, Но-шпа, Анальгін та ін.); – рефлексотерапія в поєднанні з транквілізаторами і седативними препаратами (Тазепам, Седуксен, Еленіум, Феназепам, Анселан, Рудотель та ін.); – психотерапія; – препарати заліза (Фенюльс, Ферроградумед, Ферроплекс та ін.)
Загальнозміцнююча	– оксибаротерапія; – голкорефлексотерапія; – електрофорез; – лазеротерапія; – УФО аутокрові; – дієта та ін.
Хірургічна	– ендоскопічні операції; – лазерна термотерапія; – радіохвильова хірургія та ін.

Одним з провідних методів лікування є гормональна терапія. Вона полягає в пригніченні активності гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи або в розвитку атрофічних (децидуоподібних) змін в гетеротопічних вогнищах. Реалізується ця мета через різні механізми, залежно від вибору препарату: стан псевдовагітності (комбіновані естроген-гестагенні препарати – однофазні КОК), розвиток атрофії ендометрія за типом зворотного зв'язку (прогестини, похідні норстероїдів), стан псевдоменопаузи (антигонадотропіни, похідні андрогенів) і ефект медикаментозної кастрації або медикаментозної гіпофізектомії (агоністи рилізинг-гормонів).

Тобто, при гормональній терапії штучно імітують стани, які у фізіологічних умовах приводять до регресу ендометріоїдних гетеротопій: вагітність, менопаузу, а також гіперандрогенію (табл. 3).

Таблиця 3

Основні препарати, які використовують для лікування хворих на аденоміоз

Група препаратів	Препарат	Доза
Естроген-гестагенні (монофазні) препарати	Демулен, Діане-35, Марвелон, Новінет, Нон-овлон, Овідон, Овісмен, Регулон, Рігевідон, Фемован, Фемоден та ін.	За схемою контрацепції
Прогестагени	Норколут Примолют-нор Провера Депо-провера	5-10 мг/добу; 5-10 мг/добу; 30-50 мг/добу; 150 мг в/м кожні 2 тижні
Інгібітори гонадотропінів	Данол Дановал Даноген	200-400-600 мг/добу
Антипрогестіни	Гестрінон (Номестран)	2,5 мг 2-3 рази на тиждень
Агоністи гонадоліберіна	Золадекс Декапептіл Діферелін Бусереліна ацетат Бусерелін-депо	3,6 мг 1 раз на 28 діб (п/ш в передню черевну стінку); 3,75 мг 1 раз на 28 діб (в/м або п/ш); 3,75 мг 1 раз на 28 діб (в/м); 0,9-1,2 мг/добу (інтраназально); 3,75 мг 1 раз на 28 діб (в/м)

Гормональну терапію, як правило, проводять в передопераційному періоді для обмеження патологічного процесу і полегшення оперативного втручання.

У хворих з «малими формами» і зовнішнім ендометріозом призначення гормональної терапії до операції недоцільне, оскільки може ускладнити повне видалення ендометріоїдних вогнищ через атрофічні зміни і частковий регрес.

Лікування хворих на ендометріоз шийки матки залежить від ступеня розповсюдження процесу. Як правило, лікування у пацієнток із збереженим менструальним циклом комбіноване – гормональне і оперативне (найбільш ефективна коагуляція вогнищ ендометріозу з використанням CO_2-лазера). Видалення вогнища необхідно виконувати в ранню фолікулінову фазу менструального циклу (6-7-й день, до 10-го дня циклу). При ендометріозі шийки матки за один місяць до і після третього місяця коагуляції гетеротопій назначають КОК або гестагени. Використання гестагенів доцільніше, але внаслідок більш частого розвитку побічних ефектів при «малих формах» ендометріозу із незначними клінічними проявами назначають КОК. Схема терапії залежить від розповсюдження процесу і вираженості клінічних симптомів. Агоністи гонадотропін-рилізинг гормонів або препарати з антигонадотропною дією використовують при поширеному ендометріозі шийки матки або при його поєднанні з внутрішнім ендометріозом [13, 19, 22].

Внутрішній ендометріоз тіла матки вимагає диференційованого підходу до лікування. Ендокринна залежність ендометріоїдних гетеротопій не викликає сумнівів, і гормональна терапія стала обов'язковою складовою лікування [9, 20-22, 28].

Підбір гормональних препаратів і методика їх застосування залежать від локалізації процесу, тривалості перебігу і ступеня розповсюдження ендометріозу, супутньої гінекологічної і соматичної патології, віку хворих, переносимості медикаментів, їх побічної дії.

Як правило, гормональна терапія максимально ефективна на початкових стадіях розвитку ендометріозу. Стабільний ефект зберігається в процесі лікування і може помітно знижуватися після завершення курсу. Така терапія є тривалою, іноді важко переносимою. Важливою є також економічна сторона питання.

З комбінованих естроген-гестагенних препаратів для лікування ендометріозу застосовують Марвелон, Фемоден, Регулон безперервно по контрацептивній схемі, 6-9 місяців (до року). Переважно дану групу гормональних засобів використовують з профілактичною метою після абортів або інвазивних втручань у молодих жінок.

Застосування КОК нерідко супроводжується побічними ефектами у вигляді диспепсичних розладів, надлишку ваги, нагрубання молочних залоз, порушення функцій нирок і печінки, несприятливої дії на систему гемостазу (гіперкоагуляція).

Прогестіни зазвичай застосовують у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія і коли протипоказані естрогени. До них відносяться Норколут, Примолют-нор, Оргаметрил, Провера, Мегестрол, Лінестрол, Дуфастон; застосовуються безперервно, протягом 10-12 місяців, або в II-й фазі циклу 3 місяці. При лікуванні прогестинами можуть з'являтися ациклічні кров'яні виділення з піхви, що робить даний вид терапії не дуже зручним.

Ефективнішими препаратами при лікуванні ендометріозу є антагоністи гонадотропінів (антигонадотропіни) – Даназол, Дановал, Данол, Данотрон (600-800 мг/добу протягом 3-6 місяців). Клінічні побічні ефекти антигонадотропінів залежать від дози і визначаються їх андрогенними і гіпоестрогенними властивостями: збільшення маси тіла, гіпертензія, гіперліпідемія, гірсутизм, акне, сальна шкіра, затримка рідини, зменшення об'єму молочних залоз, зниження лібідо, емоційна нестабільність. Одним з необоротних побічних ефектів Даназола і його аналогів є пониження тембру голосу. Дані препарати протипоказані при захворюваннях печінки, нирок, гіпертонічній хворобі, серцево-судинній недостатності та ожирінні.

З групи антигестагенів при лікуванні хворих на ендометріоз у сучасній лікарській практиці використовуються Міфепристон та Неместран. Частіше застосовують Неместран (похідне 19-норстерону, що має не тільки антипрогестагенну, але й антиандрогенну, антигонадотропну та антиестрогенну дію). Форма введення Неместрану пероральна, при цьому оптимальною вважається доза 2,5 мг 2 рази на тиждень. У відповідності з механізмом дії препарату на тлі лікування настає аменорея та «псевдоменопауза». Терміни зупинення менструацій залежать від дози препарату та висхідних характеристик менструального циклу. Нормальний менструальний цикл встановлюється приблизно через 4 тижні після зупинення лікування. Больовий синдром, зумовлений ендометріозом, в тому числі дисменорея та диспареунія, зменшуються або зникають на другому місяці лікування у 55-60% хворих, а після чотирьох місяців лікування – у 75-100%. У тих випадках, коли лікування Неместраном передує хірургічному видаленню вогнищ, частота рецидивів захворювання протягом першого півріччя після закінчення курсу коливається від 10 до 15%. Одним з основних критеріїв використання Неместрану є відновлення фертильності. Частота настання вагітності протягом першого місяця після лікування складає 15%, через рік частота доношуваних вагітностей складає 60%.

Позицію золотого стандарту в лікуванні ендометріозу зберігають в даний час агоністи (аналоги) рилізинг-гормонів, які здатні блокувати ендогенні стимули розвитку ендометріоїдних гетеротопій будь-якої локалізації. Ця блокада є оборотною, і після відміни препаратів чутливість гіпофіза до гіпоталамічної стимуляції повністю відновлюється.

Найширше застосовуються агоністи рилізинг-гормонів пролонгованої дії: Декапептил, Диферелін, Люкрин-депо у вигляді однієї ін'єкції 1 раз на 28 днів (у передню черевну стінку або внутрішньом'язово 3-6 місяців).

З препаратів короткої дії використовують Трипторелін (0,1 мг підшкірно щоденно 6 місяців) або спрей Бусереліна ацетату (інтраназально 3 рази на добу 4-6 місяців).

Лікування агоністами рилізинг-гормонів особливо ефективно при ендометріозі очеревини та яєчників як варіант першого етапу комбінованого лікування і компонент допоміжної репродукції при безплідді.

Агоністи рилізинг-гормонів не мають несприятливого впливу на ліпідний спектр крові, активацію внутрішньосудинного згортання крові, не володіють маскулінізуючим ефектом. До побічної дії препаратів слід віднести розвиток естрогендефіцитного стану, що виявляється клімактеричним синдромом, урогенітальними порушеннями, зниженням мінеральної щільності кісток (остеопенія, остеопороз). Для їх профілактики і терапії запропонована так звана оборотна терапія (add-back-режим), що базується на принципі відновлення рівня естрогенів (застосування ЗГТ).

Новий напрям в лікуванні ендометріозу включає застосування антагоніста прогестерону – Міфепристона, що викликає атрофію в ендометріоїдних гетеротопіях через секреторні і децидуальні зміни. В останній час з'явилися повідомлення про застосування Анастрозолу – препарату, який блокує перетворення тестостерона на естроген, що сприяє гальмуванню проліферації і розповсюдження ендометріозу.

Гормональну терапію проводять пацієнткам з аденоміозом, ускладненим менометрорагіями, альгодисменореєю або диспареунією. Крім пігулкових і ін'єкційних форм, використовується внутрішньоматкова гормональна система, що містить левоноргестрел (внутрішньоматковий контрацептив «Мірена»).

На теперішній час у лікуванні ендометріоїдної хвороби зберігається тенденція до комбінованої терапії ендометріозу за принципами індивідуального підходу та інформованої згоди пацієнтки [23].

Вибір алгоритму лікування ендометріозу залежить від багатьох факторів: віку пацієнтки, її сімейного, репродуктивного та соматичного анамнезу; ступеня тяжкості, локалізації та розповсюдженості ендометріозу, клінічної маніфестації, необхідності відновлення репродуктивної функції при неплідності, можливості органозберігаючої терапії. Необхідно звернути увагу на часте поєднання ендометріозу з запальними захворюваннями органів малого тазу, гіперплазією ендометрія та деструктивними змінами в яєчниках та матці, ускладненнями ендометріоїдної хвороби (формуванням злук та рубців), особистості пацієнтки [18, 27]. Професійний вибір тактики та стратегії терапії ендометріоїдної хвороби визначає повне усунення активного процесу та позбавлення жінки від ускладнень ендометріозу (неплідності, дизурії. диспареунії, болісних актів дефекації, психоневрологічних реакцій, утворення сполук у ділянці малого тазу, яєчників. Пацієнти, що страждають на ендометріоз, потребують ретельного спостереження протягом всього життя з органозбережуючою терапією, відновленням фертильності, забезпеченням профілактики рецидивів та гідної якості життя.

Нами проведене власне дослідження у 32 пацієнток у віці 21-45 років з ендометріомами яєчників та перитонеальним ендометріозом, які пройшли хірургічне лапароскопічне лікування з видаленням ендометріоїдних осередків.

Ступінь розповсюдженості процесу оцінювалась в балах згідно класифікації Американського товариства фертильності. Всі пацієнтки підлягали загальноклінічному обстеженню, визначенню пухлинних маркерів крові та рівня гормонів (ФСГ, ЛГ, пролактину, естрадіолу, прогестерону, кортизолу, ДЕАС, 17-гідроксипрогестерону, тестостерону), ультразвуковому скануванню органів малого тазу, лапароскопічному втручанню, морфометричному дослідженню видалених вогнищ ендометріозу.

Усі хворі у післяопераційному періоді отримували наступний курс лікування: Диферелін 3,75 мг 1 раз на 28 днів №3 внутрішньом'язово чи підшкірно, а у наступні 6 місяців – Регулон у безперервному контрацептивному режимі.

Клінічну ефективність запропонованого лікування оцінювали через 9 місяців після оперативного втручання. Після проведеного лікування дисменорея спостерігалась лише у 9,3% пацієнток (до лікування – у 67,7%), тазові болі – у 6,25% (до лікування – у 79%), диспареунія – у 9,37% (до лікування – у 58,4%). Наявність нових ендометріом у післяопераційному періоді спостерігалась лише у 3 пацієнток. Слід зауважити, що після проведення курсу лікування мало місце статистично достовірне зниження онкомаркеру СА 125.

Таким чином, у післяопераційному періоді пацієнток з ендометріомами яєчників та перитонеальним ендометріозом лікувальний комплекс Диферелін-Регулон виявився ефективним щодо регресу клінічної симптоматики захворювання та попередження розвитку нових ендометріоїдних осередків.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адамян Л. В. Эндометриозы: руководство для врачей / Л. В. Адамян, В. И. Кулаков. – М.: Медицина, 1998. – 318 с.

2. Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и репродуктологии / под ред. Е. В. Коханевич. – М.: Триада-Х., 2006. – 480 с.

3. Баскаков В. П. Эндометриоидная болезнь / Баскаков В. П., Цвелев Ю. В., Кира Е. Ф. – СПб.: ООО Издательство Н. – Л., 2002. – 452 с.

4. Безнощенко Г. Б. Неоперативная гинекология: руководство для врачей / Безнощенко Г. Б. – М.: Мед.книга; Н. Новогород: Изд-во НГМА, 2001. – 392 с.

5. Берестовой О. А. Генитальный эндометриоз и основная палитра фенотипической организации (соматотип, компонентный состав массы тела и антропометрические данные): (обзор литературы) / О. А. Берестовой // Вісник акушерів-гінекологів України. – 2003. – № 1. – С. 3–13.

6. Генетические аспекты профилактики и лечения эндометриоза / Методические рекомендации / [Айламазян Э. К., Баранов В. С., Иващенко Т. Э. и др.]. – СПб., 2004. – 22 с.

7. Гинекология / Л. Н. Василевская, В. И. Грищенко, Н. А. Щербина, В. П. Юровская. – 2-е изд., доп. и перераб. – Ростов н/Д.: Феникс, 2002. – 576 с.

8. Гинекология / под ред.: Г. М. Савельевой, В. Г. Бреусенко. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 480 с.

9. Дамиров М. М. Аденомиоз / Дамиров М. М. – М.: БИНОМ, 2004. – 320 с.

10. Железнов Б. И. Генитальный эндометриоз / Б. И. Железнов, А. Н. Стрижаков. – М.: Медицина, 1985. – 159 с.

11. Клиника, диагностика и лечение генитального эндометриоза : метод. указания / сост.: В. И. Грищенко, Н. А. Щербина, Л. В. Потапова, О. П. Танько. – Харьков: ХГМУ, 1999. – 18 с.

12. Клинические лекции по акушерству и гинекологии / под ред.: А. Н. Стрижакова, А. И. Давидова, Л. Д. Белоцерковцевой. – М.: Медицина, 2000. – 379 с.

13. Кулаков В. И. Эндоскопия в гинекологии / В. И. Кулаков, Л. В. Адамян. – М.: Медицина, 2000. – 383 с.

14. Новый взгляд на природу эндометриоза (аденомиоза) / И. С. Сидорова, Е. А. Коган, О. В. Зайратьянц [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 3. – С. 32–38.

15. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги : Наказ № 582 від 15.12.2005 / МОЗ України. – К., 2003. – С. 122–135.

16. Радецкая Л. Е. Клинические аспекты дифференциальной диагностики генитального эндометриоза / Л. Е. Радецкая, С. Н. Занько // Медицинская консультация. – 2000. – № 3. – С. 7–12.

17. Саидова Р. А. Эндометриоз: клиника, диагностика и лечение / Р. А. Саидова // Русский медицинский журнал. – 1999. – Т. 7, № 18. – С. 13–16.

18. Сметник В. П. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей / В. П. Сметник, Л. Г. Тумилович. – М.: Мед. информ. агенство, 2002. – 591 с.

19. Старцева Н. В. Эндометриоз как новая болезнь цивилизации / Старцева Н. В. – Пермь, 1997. – 179 с.

20. Стрижаков А. Н. Патогенез, клиника и терапия генитального эндометриоза : автореф. дис. на соискание науч. степени д-ра мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / А. Н. Стрижаков. – М., 1977. – 32 с.

21. Стрижаков А. Н. Эндометриоз: клинические и теоретические аспекты / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов. – М.: Медицина, 1996. – 330 с.

22. Схемы лечения. Акушерство и гинекология / под ред.: В. И. Кулакова, В. Н. Серова. – М.: Литтерра, 2007. – 400 с.

23. Эндометриоидная болезнь: как избежать гипердиагностики и ятрогении? / В. В. Каминский, Е. Н. Борис, А. А. Суханова, В. В. Коноплянко // Доктор. – 2006. – № 5 (35). – С. 2–7.

24. Diagnostic imaging and endoscopy in gynecology: a practical guide / eds.: I. Brosens, K. Wamsteker. – New York: Saunders Company Ltd., 1997. – 365 p.

25. Eskenazi B. Epidemiology of endometriosis / B. Eskenazi, M. L. Warner // Obstet. Gynecol. Clin North Am. – 1997. – № 24. – P. 235–258.

26. Koninckx P. P. Treatment of deeply infiltrative endometriosis / P. P. Koninckx, D.C. Martin // Cuu. Opin. Obstet. Gynecol. – 1994. – № 6. – P. 231.

27. Marcoux S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal and mild endometriosis / S. Marcoux, R. Maheux, S. Berube // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 337. – P. 217–222.

28. Murphy A. A. Clinical Aspects of Endometriosis / A. A. Murphy // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2002. – № 955. – P. 1–10.

29. Olive D. L. Endometriosis / D. L. Olive, L. B. Schwartz // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 328, № 17. – P. 1759–1769.

30. Olive D. L. Treatment of Endometriosis / D. L. Olive, E. A. Pritts // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345. – № 4. – P. 266–275.