

ЕНДОМЕТРІОЗ: СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ

Peter Y. Lu, M. D., Steven J. Ory, M. D.

Endometriosis: Current Management. Mayo Clinic Proc 1995; 70: 453—463

Предмет: *Огляд клінічних особливостей, теорій патогенезу, сучасного лікування ендометріозу, спрямованого насамперед на ліквідацію болю та усунення неплідності.*

Мета: *Розглянуто прояви ендометріозу та можливі механізми виникнення симптомів, проаналізовано ефективність сучасних підходів до лікування больового синдрому та неплідності, розроблено рекомендації щодо лікування захворювання, що ґрунтуються на даних сучасної літератури.*

Матеріали і методи: *Ендометріоз — це наявність гормонально залежної ендометріоїдної тканини поза порожниною матки. Цей стан може залишатися безсимптомним, але часто проявляється больовим синдромом з локалізацією в малому тазі чи неплідністю або їх поєднанням. Патогенез захворювання залишається до кінця нез'ясованим, проте можливо, що певну роль відіграє ретроградна менструація, при якій залози ендометрія поширюються за межі порожнини матки. Остаточний діагноз ендометріозу та стадії захворювання встановлюється під час лапароскопії. Для лікування ендометріозу використовуються різні підходи: вичікувальний, медикаментозний, хірургічний та комбінований.*

Результати: *ефективність лікування різна стосовно больового синдрому та неплідності. Біль, пов'язаний з ендометріозом, лікують і медикаментозно, і хірургічно. Ефективність медикаментозної терапії у лікуванні неплідності, спричиненої ендометріозом, не підтверджено. Хірургічне лікування неплідності буває ефективним, коли воно відновлює анатомію органів малого тазу, змінену захворюванням. Для подолання неплідності, спричиненої ендометріозом, доведено результативність стратегії суперовуляції* та запліднення in vitro.*

Висновки: *лікування больового синдрому та неплідності вимагає індивідуального підходу. Ні хірургічна, ні медикаментозна тактика не є ефективними в усіх випадках. Очевидно, що краще розуміння патогенезу ендометріозу дасть змогу підвищити ефективність лікування цього складного і недостатньо вивченого захворювання.*

Під терміном «ендометріоз» розуміють наявність функціонально активних ендометріальних залоз і стромі, які розміщені ектопічно поза порожниною матки. З часу першого опису цього захворювання в середині XIX століття обізнаність лікарів з ним значно зросла, і нині ендометріоз діагностується все частіше. Це одне з найбільш поширених захворювань, з якими стикаються гінекологи. Проте, незважаючи на десятки років досліджень і клінічного досвіду, його причини та лікування залишаються суперечливими.

Ендометріоз спочатку описали в двох варіантах. Внутрішній ендометріоз, тобто проростання ендометрію у міометрій, нині називають аденоміозом. У сучасній термінології назва збереглась за так званим зовнішнім ендометріозом — наявністю імплантованого ендометрія в будь-якому іншому місці. Хоча ендометріоз і вважається доброякісним захворюванням, проте він має здатність до інвазивного росту і поширення, розповсюдження шляхом інтрапе-

* Суперовуляція — одночасне дозрівання в яйниках більше одного граафового міхурця. Рідко буває спонтанно, найчастіше провокується медикаментозними препаратами. При суперовуляції найчастіше настає багатоплідна вагітність.

ритонеального обсіювання та з плином крові. Ці два процеси відрізняються як патогенезом, так і симптоматикою, і є за своєю суттю клінічно різними захворюваннями. Надалі предметом статті буде ендометріоз у сучасному розумінні терміну.

Поширеність захворювання

Справжню частоту захворюваності на ендометріоз визначити важко, оскільки остаточний діагноз встановлюється лише при лапароскопії чи лапаротомії. У різних дослідженнях частота коливається у дуже великих межах — від 1 до 50%, залежно від обстежуваної популяції. Проспективне дослідження 1.000 жінок, котрим у клініці Мейо виконали лапаротомію з приводу доброякісних захворювань, виявило частоту ендометріозу 50%. Ці дані стосуються хірургічних пацієнтів, яких скерували в спеціалізований центр. Інші автори відзначають зростання частоти ендометріозу від 0,7% у жінок, що перенесли реанастомоз маткових труб, до 30% серед тих, кому виконали діагностично — лікувальну лапароскопію. Із урахуванням цих та інших даних для загальної популяції частоту цього захворювання прийнято вважати 5—10%.

Патогенез

Є кілька теорій, що пояснюють патогенез ендометріозу. Перша теорія, яка пояснювала виникнення ендометріозу, ґрунтувалась на розповсюдженні життєздатних клітин ендометрія при ретроградній менструації. Ектопічні вогнища ендометрія зберігають свою циклічну залежність від гормональної стимуляції, що і зумовлює симптоматику. Діагностична лапароскопія в жінок у перименструальному періоді засвідчила, що 90% пацієнок з прохідними матковими трубами мають геморагічну рідину в перитонеальній порожнині. Проте ендометріоз розвивається не у всіх жінок з ретроградною менструацією. Дослідження останніх років свідчать про значення імунологічних факторів у розвитку хвороби. У жінок з ендометріозом виявлено порушення клітинного та гуморального імунітету, і це наводить на думку про їх вирішальну роль при початковій стадії захворювання та його прогресуванні. Припускають, що клітини ендометрія можуть розповсюджуватись гематоґенним і лімфоґенним шляхом, а також ятроґенно (під час операції), і це пояснює виникнення вогнищ ендометріозу за межами черевної порожнини (наприклад, у легнях або післяопераційних рубцях).

Теорія ціломічної метаплазії пояснює гістоґенез ендометріозу, ґрунтуючись на постулаті, що мезотелій очеревини може піддаватись метапластичній трансформації у ендометріюідну тканину. Ця теорія ґрунтується на факті, що і ендометрій, і очеревина розвиваються із ціломічного епітелію. Метапластична трансформація може індукуватись хронічним подразненням ретроградною менструальною рідиною. Третя теорія припускає, що рудиментарні Міллерові клітини можуть залишатись у порожнині тазу після розвитку Міллерових протоків. За певних обставин, таких, як естроґенна стимуляція, ці рудиментарні клітини отримують поштовх до диференціації у функціонуючі ендометріальні залози і строму. Ця теорія пояснює виникнення ендометріозу в чоловіків, яких лікували великими дозами естроґенів.

Потенційну роль генетичних факторів у розвитку ендометріозу було доведено, коли з'явилися численні повідомлення про сімейну схильність до цього захворювання. При наявності хвороби у близькій родині ризик виникнення ендометріозу складає приблизно 7%. Генеалогічні дослідження наводять на думку про полігенетичний і багатофакторний типи успадкування. Подальша інформація про генетичні фактори може бути отримана, очевидно, шляхом молекулярно-біологічних досліджень сімей з ендометріозом.

Прояви

Середній вік жінок, у яких діагностовано ендометріоз, коливається між 25-ма і 30-ма роками. Цю хворобу також часто виявляють у підлітків з синдромом хронічного болю в ділянці

малого тазу або диспаревнією*. У період до і після менархе** ендометріоз часто поєднується з порушенням відтоку менструальної крові, що може посилити ретроградну менструацію. Така ситуація буває за наявності суцільної дівочої перетинки, поперечної перегородки піхви та аномалій розвитку Міллерових протоків.

Симптоми ендометріозу різноманітні, і серед них нема жодного патогномонічного для цього захворювання. Найчастіше спостерігаються дисменорея, диспаревнія, хронічний біль у ділянці малого тазу або спині чи відчуття дискомфорту у прямій кишці. Біль може бути різноманітним за характером, постійним або виникати циклічно. Вважають, що характер цієї симптоматики визначається локалізацією ендометріодних вогнищ, проте інтенсивність болю рідко корелює з важкістю захворювання. Неплідність — ще одна типова скарга хворих на ендометріоз. Останній часто діагностують під час лапароскопії і відзначають у 60% пацієнток з неплідністю. Рідше ендометріоз поєднується з обструкцією шлунково-кишкового чи сечовипускного каналів. Циклічне кровохаркання або пневмоторакс під час менструації трапляються при дисемінації у легені.

Діагностика

Ендометріоз слід підозрювати в усіх пацієнток із синдромом хронічного болю в ділянці малого тазу або з неплідністю. При детальному зборі анамнезу в них часто можна виявити симптоми, що наводять на думку про ендометріоз. Дуже важливо встановити негінекологічні причини виникнення симптоматики. Добре відомо, що біль у малому тазі та інші соматичні розлади часто бувають наслідком сексуального насильства в минулому. Відтак з'ясування можливої ролі емоційного чи фізичного насильства мусить бути рутинною частиною збору анамнезу. При фізикальному обстеженні характерним є виявлення чутливих вузлуватих мас уздовж потовщених матково-крижових зв'язок, на задній стінці матки і в задньому Дугласовому просторі. Облітерація останнього одночасно з фіксацією матки у ретроверсії свідчить про розповсюдженість захворювання. Втягування у процес яйників проявляє себе щільністю додатків та їх потовщенням, якщо сформувались «шоколадні» кисти. Остаточний діагноз, однак, встановлюють лише при хірургічному втручанні.

На сьогодні лапароскопія є методом вибору в діагностиці ендометріозу. Її виконують амбулаторно і це дає можливість виявити та оцінити розповсюдженість захворювання. Найчастіше ендометріодні вогнища локалізуються у яйниках, задньому Дугласовому просторі, широкій зв'язці матки, прямій та сигмовидній кишці, сечовому міхурі та термінальному відділі сечоводів (структури перераховано в порядку зменшення частоти локалізації). Ендометріодні вогнища мають різний вигляд, тому для діагностики захворювання дуже важливим є досвід ендоскопіста. Крім класичних темно-синюшних дрібних розсіяних вогнищ, може бути виявлено білі, червоні чи прозорі пухирчасті імплантати; жовтуваті чи білі папули; геморагічні вогнища; вузлуваті імплантати, а також фіброзні (ті, що пройшли зворотній розвиток) ділянки.

Під час дослідження важливо встановити стадію захворювання. Найчастіше для цього використовують переглянуту класифікацію Американського товариства фертильності (AFS) (див. табл.). Встановлення стадії захворювання полегшує об'єктивну оцінку ефективності терапії та дає змогу порівнювати результати різних методів лікування, полегшує постійний обмін інформацією між клініцистами. Воно також забезпечує раціональний підхід до вибору лікування і є основою для визначення прогнозу. Слід зазначити, що стадії захворювання, визначені відповідно до системи AFS, не завжди корелюють із ступенем неплідності та вираженістю симптомів. Ця класифікація не враховує таких факторів, як активність процесу, первинний чи рецидивний характер захворювання, тривалість проявів. Незважаючи на ці недоліки, вона необхідна для ідентифікації факторів, котрі можуть бути використані у досконаліших і зручніших для клінічного застосування класифікаціях.

* Диспаревнія — статевий розлад у жінок: нездатність до статевого збудження чи оргазму під час статевого акту; утруднений (болючий) коїтус.

** Менархе — період настання перших менструацій.

Після встановлення стадії захворювання лікувальну тактику індивідуалізують відповідно до мети терапії. Загалом, більшість хворих можна зарахувати до однієї з трьох груп: 1) із зумовленою ендометріозом неплідністю з больовим синдромом або без нього; 2) з больовим синдромом (без неплідності) при бажанні пацієнтки зберегти дітородну функцію; 3) з больовим синдромом при небажанні більше мати дітей. Такий поділ пацієнток допомагає сконцентрувати увагу на основній меті лікування.

Інші дослідження, які можна проводити при підозрі на ендометріоз, включають визначення у сироватці крові ракового антигена 125 (CA 125) та інструментальні дослідження. Підвищення рівня CA 125 вперше виявлено при злоякісних епітеліальних пухлинах яйників і використано як маркер прогресування захворювання після лікування. Проте підвищення рівня CA 125 спостерігається також при доброякісних станах: ендометріозі, аденоміозі, міомах, гострих запальних захворюваннях геніталій, кистах яйників. Тому визначення вмісту CA 125 не є доцільним для діагностики та контролю за ефективністю лікування ендометріозу.

Ультразвукове сканування є корисним при підозрі на об'ємні утвори в малому тазі. Сонографічна картина ендометріозу є різноманітною і може проявлятися конгломератами з кистами та ехогенно неоднорідними зонами в проекції додатків матки. Проте ультрасонографія не є інформативною для діагностики дрібних ендометріюїдних вогнищ та диференціації ендометрію від інших доброякісних і злоякісних захворювань яйників. ЯМР також застосовується для діагностики об'ємних утворів у малому тазі і є високоефективним для виявлен-

Таблиця.

Переглянута класифікація ендометріозу Американської асоціації фертильності

Ім'я пацієнтки _____		Дата _____		
1 стадія (початкова)	— 1—5	Лапароскопія	_____	
2 стадія (помірна)	— 6—15	Лапаротомія	_____	
3 стадія (середня)	— 16—40	Фотографування	_____	
4 стадія (важка)	— понад 40	Рекомендоване лікування	_____	
		Прогноз	_____	
Очеревина	Ендометріоз	< 1 см	1—3 см	> 3 см
	Поверхневий	1	2	4
	Глибокий	2	4	6
Яйники	П. Поверхневий	1	2	4
	Глибокий	4	16	20
	Л. Поверхневий	1	2	4
	Глибокий	4	16	20
	Облітерація заднього Дугласового простору	Часткова		Повна
		4		40
Яйники	Зрости	< 1/3 вмісту	1/3—2/3 вмісту	> 2/3 вмісту
	П. Легкі	1	2	4
	Щільні	4	8	16
	Л. Легкі	1	2	4
	Щільні	4	8	16
Маткові труби	П. Легкі	1	2	4
	Щільні	4*	8*	16
	Л. Легкі	1	2	4
	Щільні	4*	8*	16

* Якщо фімбріальний кінець маткової труби повністю запаятий, змінити кількість балів на 16

ня ендометріом. Проте, подібно до сонографії, можливості цього методу для діагностики дифузного ендометріозу обмежені. Тепер променеві методи діагностики не рекомендують для рутинного застосування при ендометріозі, проте вони можуть бути використані для діагностики об'ємних утворів нез'ясованого генезу в малому тазі та при підозрі на ураження вісцеральних органів (кишка, сечовий міхур).

Лікування

Загальні принципи. Можливості лікування хворих на ендометріоз постійно розширюються, тому клініцист може часом відчувати певні труднощі у виборі оптимальної тактики. Лікування потрібно спрямовувати на досягнення конкретної мети, враховуючи бажання пацієнтки. Воно також повинно ґрунтуватись на встановленій ефективності, однак треба чітко встановити поширеність захворювання. Як уже згадувалося, лапароскопія є «золотим стандартом» для діагностики і встановлення стадії захворювання. При обстеженні неплідних пар слід виключити інші причини: поєднання чоловічої та жіночої неплідності трапляється у 40%.

Вичікувальна тактика. Традиційно лікування неплідності при I (початковій) та II (помірній) стадіях ендометріозу розпочинають з вичікувальної тактики. Окремі дослідники повідомляють, що при цьому частота запліднення коливається в межах 55—75% у пацієнток, у яких лапароскопічно підтверджено діагноз. Ці результати істотно не відрізняються від даних, отриманих при медикаментозному та хірургічному лікуванні. Отже вважають, що пацієнтки з I і II стадіями ендометріозу повинні бути під наглядом протягом 5—12 місяців. Зауважимо, що вичікувальна тактика не означає абсолютної відмови від будь-якого лікування: додаткові фактори, наприклад, порушення овуляції вимагають відповідної корекції.

Вичікувальна тактика не виправдана при лікуванні розповсюджених форм захворювання (III та IV стадії) у пацієнток з неплідністю, вираженим больовим синдромом чи їх поєднанням. Хірургічне лікування значно збільшує частоту настання вагітності у пацієнток з середньою та важкою формами захворювання порівняно з вичікувальною тактикою. Оскільки ендометріоз є прогресуючим станом, недоцільно відкладати лікування болю незалежно від стадії захворювання. Пацієнтки, які звернулись до лікаря, щоб позбутися сильного болю, повинні чітко визначити для себе перспективи лікування з урахуванням майбутньої репродуктивної функції.

Консервативне хірургічне лікування. Хірургічна тактика є одним з найпоширеніших методів початкового лікування ендометріозу. Консервативна хірургія має на меті зберегти чи навіть поліпшити репродуктивну функцію шляхом руйнування або видалення ендометрію вогнищ чи ендометріом (висічення, електрокоагуляція, лазерна коагуляція) із збереженням репродуктивних органів. Названі процедури можуть проводитися під час діагностичної лапаротомії та лапароскопії. Часто поряд з основними маніпуляціями проводяться додаткові втручання: роз'єднання зростів, фіксація матки та яйників, створення дублікатур матково-крижових зв'язок, пресакральна нейректомія, пластика маткових труб. Доцільність цих заходів щодо лікування неплідності та поліпшення самопочуття хворих залишається сумнівною. Відомо, що ендометріюїдні вогнища виникають повторно у 28% пацієнток через 18 місяців після зазначеного лікування та в 40% — через 9 років.

Ефективність адгезіолізу також викликає сумніви, оскільки зрощення виникають повторно приблизно у 50% пацієнток. Ризик рецидиву зростає при наявності запального процесу та обширних десерозованих поверхонь органів. Використання декстрану та фізіологічного розчину може запобігти утворенню зрощень (метод інтраперитонеальної гідрофлотації). Проте, незважаючи на відносну ефективність цих заходів, вже через 3 місяці після операції у пацієнток виявляють повторні зрощення. Хоча немає достовірних доказів ефективності лапароскопічного адгезіолізу, майже в половині пацієнток відновлюється нормальна анатомія органів малого тазу після цієї процедури.

Проведено чимало досліджень для оцінки впливу консервативного хірургічного лікування на больовий синдром. Хоч дані і суперечливі, повідомляється про поліпшення самопочуття у 61—100% пацієнток.

Для переважної більшості пацієнок основною мотивацією для консервативного хірургічного лікування є бажання відновити плідність. Хоч названий метод справді широко застосовується в лікуванні неплідності, його ефективність для цього все ще вимагає доказів. Згідно з попередніми даними вагітність настає у 52% випадків після застосування описаної тактики. Аналіз літературних даних дає можливість розробити раціональний підхід до лікування різних стадій ендометріозу, встановити, для яких пацієнок консервативна хірургія має найбільше підстав. При початковій та помірній стадії захворювання ефективність такого лікування істотно не відрізняється від вичікувальної тактики та лікування даназолом. Проте при важких формах ендометріозу консервативне хірургічне лікування є значно ефективнішим, ніж два останні методи.

Як уже було зазначено, діагностична лапароскопія є методом вибору для встановлення діагнозу ендометріозу. Вдосконалення діагностичної апаратури та зростання досвіду спеціалістів щораз більше розширює можливості для оперативної лапароскопії при встановленні діагнозу. В одному з проспективних досліджень було показано, що лапароскопічна каутеризація ендометріюваних вогнищ на ранній стадії захворювання збільшила частоту настання вагітності порівняно з вичікувальною тактикою. Проте переваг лапароскопічної чи традиційної хірургії в лікуванні неплідності, спричиненої ендометріозом, все ще не доведено. Нині небажаних наслідків лапароскопічної консервативної хірургії не виявлено, і це є вирішальним для поширення методу серед спеціалістів з відповідною підготовкою.

Радикальне хірургічне лікування. Радикальним хірургічним лікуванням больового синдрому при ендометріозі є абдомінальна екстирпація матки з додатками. Цей метод рекомендується для пацієнок, у яких медикаментозний та консервативний хірургічний методи лікування виявились неефективними і які можуть погодитись з втратою репродуктивної функції. Такий підхід може бути і початковим методом лікування у жінок з важкою формою захворювання, які інакше потребували б постійної тривалої фармакотерапії, за умови, що вони не хочуть зберегти репродуктивну функцію. Після екстирпації матки з додатками та максимально можливого видаленні ендометріюваних вогнищ больовий синдром зникає у 90% пацієнок. Під час операції потрібно звертати увагу на максимальне видалення ендометріюваних імплантів. Крім того, хірург повинен бути готовий до можливості ураження шлунково-кишкового каналу та сечовидільної системи.

У пацієнок з незначним ураженням яйників ендометріюваними імплантатами або зрощеннями можна застосувати консервативний підхід. Ризик рецидиву захворювання та повторної операції при збереженні хоча б одного яйника складає 8%. При III та IV стадіях захворювання ризик рецидиву без оофоректомії досягає 44%. Таким чином, збереження яйників є доцільним при I та II стадіях захворювання у молодих жінок, котрі можуть погодитись на можливу повторну операцію. При вираженому ендометріозі яйників або значному їх залученні в спайковий процес оофоректомія повинна бути необхідним компонентом операції.

Після радикального хірургічного лікування всім жінкам рекомендується замісна терапія естрогенами. Ризик рецидиву захворювання складає при цьому 0—5%, якщо патологічний процес локалізувався лише в органах малого тазу, проте сягає 18% при ураженні кишок. Відомі переваги замісної терапії естрогенами значно перевищують ризик рецидиву, тому вона рекомендується переважній більшості пацієнок після оофоректомії (0,625 мг на добу кон'югованого естрогену або його аналогів). Додавання до описаної терапії прогестинів не має істотних переваг. Пацієнтки, що приймають естрогени, повинні регулярно проходити обстеження, щоб вчасно відмінити препарат на випадок рецидиву захворювання.

Медикаментозна терапія. Фармакотерапія ендометріозу ґрунтується на тому факті, що стероїдні гормони відіграють принципову роль в індукції росту та підтримці ендометріюваної тканини. Ендометріювані імплантати містять рецептори до прогестерону, естрогенів та андрогенів, і це пояснює клінічну ефективність гормональної терапії. Як підвищення, так і зниження рівня естрогенів можуть спричинити атрофію ендометрія. Фармакологічні дози прогестинів та андрогенів викликають децидуалізацію ендометріюваних імплантів, що переходить у їх атрофію. На цьому ґрунтується стратегія впливу на менструальний цикл гормональними препаратами при лікуванні захворювання. Сучасні схеми спрямовані на досягнення стану псевдовагітності, псевдоменопаузи та хронічної ановуляції. Проте навіть при успіш-

ній медикаментозній терапії її ефект є тимчасовим, і після відміни препаратів настає рецидив захворювання.

Поєднання естрогенів та прогестерону. Застосування комбінованих естроген-гестагенних препаратів (оральних контрацептивів) у неперервному режимі було одним з перших ефективних методів лікування ендометріозу і відоме під назвою псевдовагітності. Виявилось, що майже всі види оральних контрацептивів більш чи менш ефективно сприяють децидуалізації ендометріюїдних імплантатів та зменшення симптоматики. Методом псевдовагітності вдається досягнути зменшення болю у 75–89% пацієнток. Проте впливу лікування на зворотний розвиток ендометріюїдних вогнищ чітко не встановлено. Нема також даних про дослідження великих груп хворих щодо ефективності цього методу при лікуванні неплідності, хоч є повідомлення про частоту досягнення вагітності близько 40% у невеликих групах пацієнток. Стан псевдовагітності досягається призначенням оральних контрацептивів у неперервному режимі тривалістю 6–12 місяців. При виникненні кровотечі прориву* збільшують дозу препарату або додають кон'юговані естрогени (1,25 мг на добу протягом 2 тижнів). Побічні ефекти і протипокази ті ж самі, що для призначення оральних контрацептивів у циклічному режимі.

Естрогени. Терапія ендометріозу самими лише естрогенами вважається неефективною. Її було запропоновано в 40-х роках, проте недоцільність такого лікування підтверджували вже перші повідомлення. Широкий спектр побічних ефектів (гіперплазія ендометрія, тромбоемболічні ускладнення, дисфункціональні маткові кровотечі, гіпертензія, виражена нудота і блювання) є ще одним аргументом проти цього методу.

Даназол. Цей препарат є ізоксазоловим похідним 17-альфа-етинілтестостерону і з 1971 року застосовується для лікування больового синдрому при ендометріозі. Він добре всмоктується у шлунково-кишковому каналі, його період напіввиведення складає 4,5 години. Даназол пригнічує секрецію фолікулостимулюючого (ФСГ) та лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів, що зводить до мінімуму секрецію естрогенів та прогестерону яйниками і усуває гормональну підтримку ендометріюїдних імплантатів. Препарат має здатність витіснити тестостерон із його сполук з глобулінами, що підвищує вміст у крові вільного тестостерону і підсилює його андрогенний ефект.

Гормональний баланс, спричинений даназолом, сприяє поліпшенню самопочуття пацієнток з больовим синдромом. Після 6 місяців вживання препарату в середньому 90% жінок із помірною та середньою стадіями ендометріозу відчувають послаблення болю. Менш ефективний даназол при наявності виражених зростів у малому тазі. Аналіз даних повторної лапароскопії засвідчив, що препарат ефективно впливає на регресію ендометріюїдних вогнищ на початкових стадіях захворювання, проте його дія є недостатньою при діаметрі імплантатів понад 1 см. Не спостерігається також розсмоктування зростів у малому тазі. Курс лікування даназолом тривалістю щонайменше 6 місяців дає значне поліпшення при важких формах захворювання. Ефект від терапії триває до 6 місяців після закінчення курсу, що значно краще порівняно з застосуванням плацебо.

Ефективність даназолу в лікуванні неплідності не зовсім з'ясовано. При мінімальній та помірній стадіях ендометріозу застосування препарату не дає переваг порівняно з вичікувальною тактикою. При важких формах захворювання значну роль у патогенезі неплідності відіграють зрощення, на які даназол не впливає. Окремі хірурги вважають, що застосування препарату є доцільним перед оперативним втручанням, оскільки впливає на ендометріюїдні імплантати і робить операцію технічно простішою. Лікування даназолом неплідності при початковій та помірній стадіях захворювання є неефективним, і його не рекомендують.

Традиційно даназол призначають перорально добовою дозою 400 мг. Враховуючи період напіввиведення, окремі автори рекомендують ділити добову дозу на 4 рівні частини. Досвід свідчить, що й менші дози препарату іноді є ефективними при легких стадіях захворювання. Проте нині рекомендують застосовувати дози 400 мг на добу і починати лікування після менструації, щоб уникнути негативного впливу на плід при настанні ранньої вагітності. Па-

* Кровотеча прориву — кров'яністі виділення з матки різної інтенсивності, що виникають на фоні прийому статевих стероїдів та пов'язані з абсолютним або відносним зменшенням естрогенної насиченості організму.

цієнтці рекомендують застосовувати бар'єрні методи контрацепції протягом перших кількох місяців лікування. Якщо через 6 тижнів від початку лікування не спостерігається поліпшення, дозу препарату збільшують до 600—800 мг на добу. Як звичайно, даназол призначають на 6 місяців, хоча в певних випадках курс можна і скоротити.

До 80% пацієнок, що приймають даназол, відзначають побічну дію препарату: збільшення маси тіла, затримку рідини, акне, зменшення молочних залоз, атрофічний вагініт, приливи, корчі, емоційну лабільність. Крім того, даназол знижує вміст ліпопротеїдів високої густини, тому потрібно уникати призначення препарату пацієнткам з гіперліпідемією та сімейним анамнезом ІХС.

Прогестини. Найпоширенішим препаратом цієї групи, який застосовується для лікування ендометріозу, є ацетат медроксипрогестерону. Регресія ендометріюїдних вогнищ під впливом прогестинів є настільки ж ефективною, як і при лікуванні даназолом. Добова доза препарату складає 10—30 мг перорально, інколи її потрібно збільшити до 100 мг. Можливе і внутрішньом'язове введення препарату по 100 мг кожні 2 тижні (всього 4 рази), далі — по 200 мг на місяць протягом 4 місяців. Типовою побічною дією прогестинів є кровотеча прориву, нудота, затримка рідини, набряк молочних залоз, депресія. Побічні ефекти минають після відміни препарату. При кровотечі прориву, що є досить частим явищем, призначають етинілестрадіол (20 мкг на добу) або кон'юговані естрогени (1,25 мг на добу) протягом 1—2 тижнів. Больовий синдром піддається терапії прогестинами настільки ж ефективно, як і даназолом, а лікування будь-яким з цих препаратів, без сумніву, є доцільнішим, ніж вичікувальна тактика. Проте біль не зменшується, якщо він спричинений зрощеннями в малому тазі. Не спостерігається позитивного впливу прогестинів і в лікуванні неплідності. Проте, враховуючи низьку вартість, досить високу ефективність та меншу кількість побічних дій препарату порівняно з даназолом, багато авторів вважає, що лікування ендометріозу потрібно починати з нього.

Аналоги гонадотропін-релізінг-гормону. Найвизначнішим досягненням у фармакотерапії ендометріозу є недавня поява аналогів гонадотропін-релізінг-гормону, котрі дають можливість досягти зворотної медикаментозної оофоректомії. Ці синтетичні декапептиди відрізняються від свого природного аналогу однією або кількома амінокислотами, а їх дія полягає у висхідному впливі на гіпофіз та зниженні секреції ФСГ та ЛГ. Препарати вводяться підшкірно (левпролід у ацетат, гозерелін) або інтраназально (нафареліну ацетат), кожен у відповідних дозах. Застосування їх знижує концентрацію ФСГ та ЛГ, що, своєю чергою, пригнічує секрецію яйникових стероїдів до «кастраційного рівня», який утримується 6 тижнів. Усунення гормональної стимуляції ендометріюїдних вогнищ проявляється їх регресією та затуханням симптоматики захворювання. При повторній лапароскопії через 24 тижні від початку лікування ацетатом левпрореліну було виявлено істотне зниження важкості захворювання, що визначалось за класифікацією AFS. Побічна дія аналогів гонадотропін-релізінг-гормону виникає внаслідок гіпоестрогенії та проявляється приливами, сухістю піхви, транзиторними кровотечами із статевих шляхів, безсонням, дратівливістю, депресією, набряком молочних залоз, втомою, болем голови та скованістю у суглобах. Приливи при цьому методі лікування пацієнтки переносять важче порівняно із застосуванням даназолу, проте збільшення ваги тіла, набряки та нервозність менш виражені. Основним недоліком аналогів гонадотропін-релізінг-гормону є те, що вони викликають остеопороз, а тому не рекомендують призначати препарат довше, ніж 6 місяців. Цей препарат зменшує больовий синдром настільки ж ефективно, як і даназол. Майже в половини пацієнок із початковою та помірною стадіями захворювання симптоми відновлюються різною мірою через рік після закінчення курсу лікування. Позитивного впливу препаратів цієї групи на відновлення плідності не виявлено.

Щоб уникнути побічних наслідків довготривалої гіпоестрогенії під час лікування аналогами гонадотропін-релізінг-гормону, було запропоновано різні схеми замісної терапії. Вона ґрунтується на факті, що приливи, остеопороз та інші естрогенозалежні процеси (у тому числі розвиток ендометріюїдних вогнищ) виникають при різних рівнях насиченості організму статевими стероїдами. За попередніми повідомленнями, додавання ацетату медроксипрогестерону до основної терапії зменшує частоту виникнення остеопорозу та приливів. Surrey та співавт. повідомляють про успішне лікування больового синдрому при ендометріозі комбіна-

цією норетидрону з аналогами гонадотропін-релізинг-гормонів. Проте доцільність замісної терапії стероїдами при лікуванні ендометріозу цією групою препаратів потрібно ще довести.

Гестринон. Гестринон (етилноргестринон, RU 2323, Roussel-UCLAF, Париж) є антагоністом прогестинів і широко застосовується для лікування ендометріозу в країнах Європи. Механізм дії препарату складається з кількох компонентів. Його агоністичний вплив на андрогенні рецептори та агоністично-антагоністичний на прогестеронові сумарно спричинюють атрофію ендометріюїдної тканини. Тривалий період напіввиведення препарату дає можливість приймати його 2—3 рази на тиждень (тижнева доза 5—10 мг) протягом 6—8 місяців. Гестринон зарекомендував себе як ефективний засіб у лікуванні больового синдрому. Щодо усунення неплідності, то його ефективність не відрізняється від інших методів фармакоterapiї.

Лікування неплідності при ендометріозі

Ендометріоз часто виявляють у пацієнок з неплідністю, особливо якщо вона поєднується з больовим синдромом. Проте за відсутності анатомічних змін репродуктивних органів роль ендометріозу в патогенезі неплідності залишається нез'ясованою. Інколи запліднення відбувається навіть при важких формах захворювання, проте в багатьох пацієнок із його помірною стадією фертильність знижена. Медикаментозна супресія овуляції (даназол, прогестини, гестринон, аналоги гонадотропін-релізинг-гормону) є неефективною в лікуванні неплідності при ендометріозі. Переваг консервативного хірургічного лікування при мінімальній та помірній стадіях захворювання все ще не доведено. Тому багато лікарів для подолання невідомих механізмів виникнення неплідності в такій ситуації надають перевагу допоміжним репродуктивним технологіям.

При лікуванні неплідності у хворих на ендометріоз добре зарекомендувала себе методика суперовуляції, при якій застосовують цитрат кломіфену або людський менопаузальний гонадотропін. При проспективному вивченні групи пацієнок виявлено, що частота виникнення вагітності при застосуванні цитрату кломіфену була майже втричі вищою, ніж при лікуванні даназолом або вичікувальній тактиці. В іншому дослідженні виявлено значно вищий рівень фертильності в пацієнок з мінімальною та помірною стадіями ендометріозу при тактиці суперовуляції, ніж при вичікувальній. Внутрішньоматкова інсемінація у поєднанні з суперовуляцією дає ще кращі результати. Попередній ретроспективний неконтрольований аналіз груп пацієнок з ендометріозом, що його провели Dodson і співавт., виявив при застосуванні останньої методики частоту фертильних циклів 17%. За даними Chaffkin і співавт., цей показник складає 12,8% при дослідженні 109 пацієнок (порівняно з 6,6% у групі, де застосовувалася лише тактика суперовуляції).

Пацієнткам, у яких тактика суперовуляції виявилась неефективною, доцільно запропонувати як подальший крок запліднення *in vitro*. Недавні проспективні дослідження наводять на думку про високу ефективність запліднення *in vitro*, при якому вагітність настає в 33% випадків (порівняно з 0% при вичікувальній тактиці). Можливість негативного впливу ендометріозу на успішність цього методу не підтверджено. Частота фертильних циклів у пацієнок з ендометріозом є подібною до частоти в жінок, які на ендометріоз не хворіли. Таким чином, ендометріоз не чинить негативного впливу на успішність штучного запліднення, проте довготривала неплідність при цьому захворюванні корелює із зниженою ефективністю методики. Окремі дослідження повідомляють про ефективність терапії аналогами гонадотропін-релізинг-гормону перед заплідненням *in vitro* і наводять на думку про доцільність такого лікування для поліпшення результатів методики.

Висновки

Ендометріоз є захворюванням з остаточно нез'ясованим патогенезом, основними симптомами якого є біль з локалізацією у малому тазі та (або) неплідність. Захворювання з ви-

сокою ймовірністю можна запідозрити на підставі анамнезу та фізикальних досліджень. Можливості ЯМР та ультразвукографії в діагностиці ендометріозу обмежені, проте обидва згадані методи цінні для діагностики пухлин з локалізацією в додатках матки. «Золотим стандартом» діагностики ендометріозу та визначення стадії захворювання згідно з класифікацією AFS є лапароскопія. Після підтвердження діагнозу багато хірургів розглядають консервативне хірургічне лікування методом вибору, оскільки при цьому ліквідовуються ендометріодні імпланти. Хоч захворювання часто рецидивує, більшість пацієнок з больовим синдромом після згаданої маніпуляції відчувають значне поліпшення самопочуття. Проте не доведено, що після ліквідації ендометріодних вогнищ поліпшується фертильність. У пацієнок з III та IV стадією захворювання і неплідністю роз'єднання зростів у малому тазі може збільшувати частоту настання вагітності, оскільки відновлюються нормальні анатомічні співвідношення репродуктивних органів. Тепер вважають, що жоден з методів лікування ендометріозу не є універсальним для ліквідації всіх симптомів захворювання. Тому клініцисти повинні інформувати пацієнок про перспективи кожного методу лікування і в кожному конкретному випадку обирати цілеспрямовану тактику.

Фармакотерапія ендометріозу підвищує фертильність і, без сумніву, є ефективною в лікуванні больового синдрому. Її доцільно застосовувати як початкову тактику в пацієнок, що скаржаться на біль. Як уже зазначено, консервативне хірургічне лікування під час діагностичної лапароскопії часто зменшує больовий синдром, проте без подальшої медикаментозної терапії цей ефект короткочасний. Для пацієнок з помірно вираженою симптоматикою рекомендують оральні контрацептиви в неперервному режимі. Прогестини, даназол, аналоги гонадотропін-рилізінг-гормону доцільно призначати при важких формах захворювання. При неефективності фармакотерапії та бажанні пацієнтки зберегти репродуктивну функцію можливе повторне оперативне втручання з максимальною ліквідацією ендометріодних вогнищ, проте результат такого лікування є сумнівним. У пацієнок з дисменореєю може виявитись ефективною пресакральна нейректомія. Жінкам, у яких больовий синдром значно обмежує життєву активність та не піддається медикаментозній терапії, доцільно запропонувати погодитись із втратою репродуктивної функції, оскільки для них єдиним ефективним методом лікування є екстирпація матки з додатками. Лікування можна розпочинати з медикаментозної терапії і в пацієнок з больовим синдромом при початковій та помірній стадіях захворювання, навіть якщо вони не планують народжувати дитину. Про доцільність консервативного хірургічного лікування під час лапароскопії вже згадувалось. Екстирпацію матки з додатками рекомендують пацієнткам, що страждають від болю, який не піддається фармакотерапії. Покази для оперативного лікування в цій групі значно вищі, ніж у інших хворих. У пацієнок з больовим синдромом, який значно обмежує життєву активність, радикальна хірургічна тактика є доцільною на самому початку лікування. Цю ж операцію можна запропонувати й окремим жінкам у передклімактеричному віці, проте потрібно пам'ятати, що в них біль може затихнути спонтанно з настанням менопаузи.

На відміну від успішності фармакотерапії в лікуванні больового синдрому, стратегія пригнічення овуляції є неефективною для боротьби з неплідністю. Істотних переваг консервативної хірургічної тактики для відновлення фертильності при I та II стадіях ендометріозу не підтверджено. Проте таке лікування є ефективним для пацієнок з III та IV стадіями захворювання, коли виражені анатомічні зміни репродуктивних органів відіграють суттєву роль. Завжди необхідно виявити наявність інших причин неплідності в пар, що звертаються по допомогу. Тактика суперовуляції та внутрішньоматкова інсемінація дають непогані результати, тому ці методи рекомендують після 3-6 місяців безуспішної вичікувальної тактики. Якщо таке лікування виявиться безрезультатним, пацієнткам можна запропонувати запліднення *in vitro*.

Ендометріоз все ще залишається загадковим захворюванням, яке кидає виклик клініцистам. Немає простого алгоритму, який би допоміг лікарю вибрати найдоцільніший з багатьох методів терапії. Доти, доки остаточно не зрозуміють патогенез захворювання, вибір лікувальної тактики залишиться емпіричним і буде ґрунтуватися на клінічному досвіді.