

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВО-РЕЦИДИВНОЙ ТЕРАПИИ ДИЕНОГЕСТОМ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

Цель исследования. Провести анализ репродуктивных исходов и рецидивов эндометриоза у женщин после оперативного лечения колоректального эндометриоза в зависимости от проводимой гормональной терапии. **Материалы и методы.** В статью включены данные о репродуктивных исходах и рецидивах эндометриоза у женщин, проходивших оперативное лечение по поводу колоректального эндометриоза в хирургическом отделении НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова с 2014 по 2016 г. В качестве противорецидивной терапии первой группе женщин был назначен диеногест (ДНГ) в дозировке 2 мг/сут, во вторую группу были включены женщины, которым с целью контрацепции на период реабилитации или до планирования беременности был назначен комбинированный оральный контрацептив, содержащий ДНГ 2 мг + этинилэстрадиол (ЭЭ) 0,03 мг. Группу сравнения составили женщины, не получавшие гормональные препараты в послеоперационном периоде. Также описаны данные о побочных эффектах и переносимости препарата. **Результаты.** За период наблюдения от 12 до 48 месяцев в данное исследование была отобрана 51 пациентка, из них в первую группу было включено 14 пациенток, во вторую группу – 18 пациенток, группу сравнения составили 19 пациенток. Не было выявлено различий в общей частоте наступления беременности в зависимости от выбора тактики послеоперационного ведения. При этом наибольшее число беременностей (92,3%) наступило в течение первого года после операции, что позволяет предположить влияние длительности проводимой гормональной терапии на вероятность наступления беременности. Наименьшее число рецидивов заболевания было зарегистрировано в группе длительной монотерапии ДНГ. В группе монотерапии ДНГ было отмечено большее число побочных эффектов, которые в большинстве случаев не доставляли существенного дискомфорта пациенткам. **Заключение.** Длительный прием ДНГ в дозировке 2 мг/сут после оперативного лечения колоректального эндометриоза является эффективным средством профилактики рецидивов с хорошей переносимостью. Однако у некоторых женщин, планирующих беременность, рациональным может оказаться отказ от гормонотерапии в пользу более раннего планирования беременности.

Ключевые слова: колоректальный эндометриоз, оперативное лечение, репродуктивные исходы, противорецидивная терапия.

E. V. LISOVSKAYA, V. D. CHUPRYNIN

Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology

ASSESSMENT OF EFFICIENCY OF ANTI-RELAPSE THERAPY WITH DIENOGEST AFTER SURGERY TREATMENT OF WOMEN WITH COLORECTAL ENDOMETRIOSIS

Purpose of research. To analyze reproductive outcomes and relapses of endometriosis in women after surgical treatment of colorectal endometriosis depending on hormonal therapy. **Materials and methods.** The article includes data on reproductive outcomes and recurrence of endometriosis in women undergoing surgical treatment for colorectal endometriosis in the surgical department of Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology from 2014 to 2016. As an anti-relapse therapy, the first group of women received dienogest (DNG) at a dose of 2 mg/day, the second group included women who received a combined oral contraceptive containing DNG 2 mg + ethinyl estradiol (EE) 0.03 mg for the period of rehabilitation or prior to planning of pregnancy. The comparison group consisted of women who did not receive hormonal drugs in the postoperative period. Data on side effects and tolerability of the drug are also described. **Results.** During the follow up period from 12 to 48 months, 51 patients were selected for this study, 14 patients were included in the first group, 18 patients were in the second group, 19 patients were in the comparison group. There were no differences in the overall rate of pregnancy depending on the choice of tactics of postoperative management. The highest number of pregnancies (92.3%) occurred during the first year after surgery, which suggests the effect of the duration of hormone therapy on the probability of pregnancy. The lowest number of relapses was registered in the group of long-term monotherapy of DNG. In the group of DNG monotherapy a greater number of side effects were noted, which in most cases did not cause significant discomfort to patients. **Conclusion.** Long-term administration of DNG at a dose of 2 mg/day after surgical treatment of colorectal endometriosis is an effective means of preventing relapses with good tolerability. However, in some women planning a pregnancy, it may be rational to abandon hormone therapy in favor of earlier pregnancy planning.

Keywords: colorectal endometriosis, surgical treatment, reproductive outcomes, anti-relapse therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Общеизвестно определение эндометриоза как процесса, при котором за пределами полости матки происходит доброкачественное разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной

эндометрию [1]. Эндометриоз проявляется выраженным болевым синдромом, образованием спаек, бесплодием, повышенной кровопотерей при менструации, а также нарушением функции органов малого таза, что приводит к существенному снижению качества жизни, развитию невроза, потере трудоспособности вплоть до инвалиди-

зации. Тяжесть симптоматики не всегда соответствует стадии заболевания. Существует множество классификаций эндометриоза, все они основаны на топографическом расположении эндометриоидных инфильтратов и глубины инвазии опухолевого процесса и имеют те или иные недостатки, что обуславливает необходимость выбора классификации исходя из клинической ситуации. Общепринято разделение эндометриоза на поверхностные и глубокие инфильтративные формы. Глубокие инфильтративные формы эндометриоза (ГИЭ), при которых глубина инвазии патологического очага равна 5 и более миллиметрам, составляют 20% среди всех форм эндометриоза [2]. Среди них эндометриоз кишечника встречается в 5–12% случаев и в 90% случаев очаг поражения локализуется в прямой и сигмовидной кишке [3]. Данная форма заболевания проявляется выраженным болевым синдромом, бесплодием, ассоциированы со значительным снижением качества жизни и развитием тяжелых осложнений, связанных со стенозом просвета пораженного органа при отсутствии рационального лечения, требует комплексного и мультидисциплинарного подхода. При тяжелых формах эндометриоза доказана эффективность хирургического удаления очагов, предпочтительно лапароскопическим доступом с последующим проведением противорецидивной терапии [4].

В качестве противорецидивной терапии наиболее часто применяют агонисты гонадотропин рилизинг-гормона (аГнРГ) с возможным применением addback-терапии и прогестины, среди которых наиболее эффективным считается диеногест (ДНГ). Механизм действия ДНГ сложен и многогранен. Имеются данные о том, что ДНГ ингибирует экспрессию ферментов ароматазы и циклооксигеназы-2, снижает продукцию простагландинов, нарушает неопластический ангиогенез и активирует апоптоз, что приводит к атрофии очагов эндометриоза.

В литературе имеется значительное количество данных, подтверждающих эффективность применения препаратов ДНГ при эндометриозе как в качестве основного лечения, так и в рамках противорецидивной терапии [5–7]. Сообщается о побочных эффектах препарата, самым частым из которых является маточное кровотечение, однако объем выделений незначителен и чаще всего имеет временный характер [8].

Кроме того, недавно выполненное исследование продемонстрировало возможность применения 2 мг ДНГ вагинальным доступом, обуславливающим меньшее число побочных эффектов препарата без снижения его эффективности [9], что открывает перспективы для расширения показаний к применению данного препарата. Однако количество данных, демонстрирующих влияние противорецидивной терапии на репродуктивные исходы, ограничено.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данное исследование были включены ретроспективные данные о репродуктивных исходах и подтвержденных рецидивах эндометриоза у женщин репродуктив-

ного возраста с сохраненной функцией яичников, прошедших оперативное лечение по поводу колоректального эндометриоза в хирургическом отделении НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова с 2014 по 2016 г. Пациентки были разделены на три группы: первую группу составили женщины, которым в качестве противорецидивной терапии был назначен ДНГ в дозировке 2 мг/сут. Во вторую группу были включены женщины, получавшие с целью контрацепции на период реабилитации или до планирования беременности комбинированный оральные контрацептив, содержащий ДНГ 2 мг + этинилэстрадиол (ЭЭ) 0,03 мг. Группу сравнения составили женщины, не получавшие гормональные препараты в послеоперационном периоде. Информация о отдаленных исходах лечения колоректального эндометриоза была получена по средствам телефонного опроса и анкетирования. Также в основных группах пациенток анализировались данные о побочных эффектах и переносимости препарата. Статистический анализ данных осуществляли при помощи программы IBM SPSS Statistic 23.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование была включена 51 пациентка, из них в первую группу было включено 14 пациенток, получавших противорецидивную терапию ДНГ 2 мг, во вторую группу – 18 пациенток, получавших в качестве контрацепции ДНГ 2 мг + ЭЭ 0,03 мг, группу сравнения составили 19 пациенток, не получавших гормональные препараты в послеоперационном периоде. Средний возраст пациенток, включенных в данное исследование, составил 34,3 года, при этом при проведении однофакторного дисперсионного анализа ANOVA статистически значимых различий в возрасте пациенток между группами выявлено не было ($p = 0,852$). Медиана длительности наблюдения составила 36 месяцев, отличалась лишь в группе женщин, принимающих ДНГ 2 мг, в которой

В литературе имеется значительное количество данных, подтверждающих эффективность применения препаратов ДНГ при эндометриозе как в качестве основного лечения, так и в рамках противорецидивной терапии

составила 24 месяца. При анализе структуры оперативных вмешательств, включавших шейвинг, дисковидную резекцию и сегментарную резекцию толстой кишки, при помощи Хи-квадрата Пирсона не было выявлено статистически значимых различий между исследуемыми группами ($p = 0,611$). В группе сравнения 16 (84,2%) женщин планировали беременность, в то время как в первой и второй группе репродуктивные планы имели 9 (64,3%) и 10 (55,6%) женщин соответственно, что, возможно, объясняло решение лечащего врача или самой пациентки об отказе от противорецидивной гормонотерапии в группе сравнения в пользу раннего планирова-

ния беременности. Длительность приема гормональных препаратов различалась в основных группах: так, в группе мототерапии ДНГ 2 мг медиана длительности приема составила 9 месяцев, а в группе 2 (прием ДНГ 2 мг + ЭЭ 0,03 мг) – 6 месяцев (максимальная длительность приема терапии в двух группах превысила 36 месяцев), однако коэффициент значимости, вычисленный при помощи Хи-квадрата Пирсона, не достигал порогового значения ($p = 0,057$), что не позволяет интерпретировать данные различия как статистически значимые. При анализе числа беременностей, завершившихся родами, не было выявлено статистически значимых различий между группами ($p = 0,868$). Общее число завершенных на момент исследования беременностей составило 13 (34,2%), из них 7 (58,3%) наступили самопроизвольно, 5 (41,67%) – при помощи вспомогательных репродуктивных технологий. Одна (1,96%) женщина из I группы сообщила о нормально протекающей беременности, не завершившейся на момент исследования. Наибольшее число самопроизвольных беременностей было отмечено в группе сравнения и составило 5, что соответствует 71,43% от всех самопроизвольно наступивших беременностей.

При анализе побочных эффектов применения препаратов в первой группе 7 (50,0%) пациенток сообщили о возникновении побочных эффектов при приеме ДНГ 2 мг, однако лишь 2 (14,3%) пациентки были вынуждены из-за этого прекратить прием препарата. Во II группе о побочных эффектах приема ДНГ 2 мг + ЭЭ 0,03 мг сообщили 4 (22,2%) пациентки, и, так же как и в I группе, лишь 2 (11,1%) пациентки завершили прием до окончания назначенного курса. Несмотря на практически двукратное превышение побочных эффектов в I группе пациенток по сравнению с пациентками II группы, статистически значимых различий между частотой побочных эффектов между исследуемыми группами, оцениваемых при помощи точного критерия Фишера, выявлено не было ($p = 0,142$). Наиболее вероятно, это обусловлено малой выборкой исследования. Наиболее частыми побочными эффектами в I группе были кровяные выделения из половых путей, о которых сообщили 4 (28,6%) женщины первой группы, что составило 57,1% всех случаев возникновения побочных эффектов препарата, о которых сообщали пациентки. В одном случае наличие обильных кровянистых выделений из половых путей на фоне приема препарата послужило поводом к отмене проводимой терапии. Остальные женщины сообщали о скудных непостоянных кровянистых выделениях из половых путей, не приносящих существенного дискомфорта. Во втором случае поводом для отмены терапии послужил выраженный астенический синдром. Также пациентки первой группы сообщали о таких побочных эффектах, как набор массы тела, нестабильность эмоционального фона, слабость, боли в груди, однако не считали их существенными. Наиболее частым побочным эффектом применения ДНГ 2 мг + ЭЭ 0,03 мг в данном исследовании была тошнота, о которой сообщили 2 (11,1%) женщины, при этом в одном случае выраженная тошнота явилась поводом к прекращению приема пре-

парата. Во втором случае поводом для отмены терапии ДНГ 2 мг + ЭЭ 0,03 мг послужила неконтролируемая гипергликемия на фоне сахарного диабета II типа.

При анализе частоты рецидивов было отмечено абсолютное отсутствие повторных операций по поводу эндометриоза у пациенток I группы, в то время как у пациенток II группы и группы сравнения трем пациенткам в каждой группе было проведено повторное оперативное вмешательство по поводу эндометриоза. В 3 наблюдениях (21,43%) женщины I группы сообщили о рецидиве симптоматики или рецидиве эндометриоза по данным УЗИ. Во второй группе и группе сравнения 2 женщины сообщили о рецидиве симптоматики и наличии эндометриодных кист по данным УЗИ, что составило 11,11 и 10,53% соответственно и не потребовало повторного оперативного вмешательства.

При анализе зависимости количества беременностей от длительности терапии было выявлено, что среднее время терапии у женщин с наступившей беременностью составило $5,0 \pm 0,63$ (95% ДИ 3,37–6,63) месяца, в то время как женщины, у которых беременность так и не наступила, принимали гормональную терапию более длительно – $8,1 \pm 1,6$ (95% ДИ 4,58–11,58) месяца (табл).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование продемонстрировало отсутствие влияния противорецидивной терапии на репродуктивные исходы у женщин после оперативного лечения колоректального эндометриоза. Интересным фактом является то, что наибольшее число самопроизвольных беременностей было получено в группе сравнения.

При этом наибольшее число беременностей (92,3%) наступило в течение первого года после операции, что позволяет предположить большее влияние длительности проводимой терапии на вероятность наступления беременности. Учитывая отсутствие статистической значимости в различии числа рецидивов в группе сравнения и II группе, у женщин, планирующих беременность, рациональным может оказаться отказ от приема гормональных контрацептивов или назначение короткого курса до 6 месяцев.

Наименьшее число рецидивов заболевания было зарегистрировано в группе длительной монотерапии ДНГ, что позволяет сделать вывод о рациональности назначения данного препарата в качестве длительной терапии женщинам, у которых имеется высокая вероятность рецидива заболевания и отсутствуют репродуктивные планы. Несмотря на наибольшее число побочных эффектов при монотерапии ДНГ 2 мг, в большинстве случаев женщины сообщали о несущественных побочных эффектах, не снижающих качество жизни.

Учитывая малый объем выборки в данном исследовании, необходимы дальнейшие исследования для проверки приведенных данных.

У женщин после оперативного лечения по поводу колоректального эндометриоза, планирующих беременность, рациональным может оказаться отказ от гормо-

Таблица. Результаты исследования

	I группа (ДНГ 2 мг)	II группа (ДНГ 2 мг + ЭЭ 0,03 мг)	III группа (группа сравнения)	p	Все пациентки
Число пациенток в группе (N)	14	18	19		51
Средний возраст пациенток в исследуемых группах (лет)	35,0	33,6	34,5	0,852	34,3
Структура операций				0,611	
– шейвинг	4 (28,57%)	3 (16,67%)	5 (26,32%)		12 (23,53%)
– дисковидная резекция	2 (14,29%)	4 (22,22%)	1 (5,26%)		7 (13,73%)
– сегментарная резекция	8 (57,14%)	11 (61,11%)	13 (68,42%)		32 (62,75%)
Планировали беременность	9 (64,29%)	10 (55,56%)	16 (84,21%)		35 (69,31%)
Длительность гормональной терапии (Ме (Q ₁ –Q ₃))	9,0 (6,0–24,0)	6,0 (3,0–6,0)	-	0,057	6,0 (4,5–15,0)
Медиана длительности наблюдения, мес.	24	36	36		36
Число беременностей	3 (33,3%)	3 (30,0%)	6 (37,5%)	0,868	12 (34,29%)
– самопроизвольные	1	1	5		7 (58,3%)
– при помощи ВРТ	2	2	1		5 (41,67%)
Женщины с неудачами ВРТ	3 (33,3%)	3 (30,0%)	4 (25,0%)		10 (28,6%)
Побочные эффекты	7 (50%)	4 (22,2%)	-	0,142	-
Отмена из-за побочных эффектов	2 (14,3%)	2 (11,1%)	-		-
Рецидивы:	3 (21,43%)	5 (27,78%)	5 (26,32%)		13 (25,49%)
– повторные оперативные лечения	0	3 (16,67%)	3 (15,79%)		6 (11,76%)
– рецидив симптоматики, рецидив по данным визуальных методов исследования	3 (21,43%)	2 (11,11%)	2 (10,53%)		7 (13,73)

нальной контрацепции в послеоперационном периоде или назначение курсового приема ДНГ в дозировке 2 мг/сут на период в течение 6 месяцев. Назначение монотерапии ДНГ в дозировке 2 мг/сут в качестве длительной терапии рационально для женщин, у которых имеется высокая вероятность рецидива заболевания и отсутствуют репродуктивные планы. Несмотря на относительно

высокую частоту побочных эффектов при монотерапии ДНГ 2 мг, в большинстве случаев женщины сообщали о несущественных побочных эффектах, не снижающих качество жизни.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. Под ред. Л.В. Адамьян (проект), 2013.
2. Chapron C, Dubuisson JB, Fritel X, et al. Operative management of deep endometriosis infiltrating the uterosacral ligaments. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 1999, 6(1): 31-7.
3. Mabrouk M, Spagnolo E, Raimondo D, Derrico A, Caprara G, Malvi D, Catena F, Ferrini G, Paradisi R, and Seracchioli R. Segmental bowel resection for colorectal endometriosis: Is there a correlation between histological pattern and clinical outcomes? *Hum Reprod*, 2012, 27(5): 1314–1319.
4. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 3.
5. Casper RF. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertil Steril*, 2017, 107: 533–6.
6. Koshiba A, Mori T, Okimura H et al. Dienogest therapy during the early stages of recurrence of endometrioma might be an alternative therapeutic option to avoid repeat surgeries. *J Obstet Gynaecol Res*, 2018.
7. Lee JH, Song JY, Yi KW et al. Effectiveness of Dienogest for Treatment of Recurrent Endometriosis: Multicenter Data. *Reprod Sci*, 2018.
8. Chandra A, Rho AM, Jeong K et al. Clinical experience of long-term use of dienogest after surgery for ovarian endometrioma. *Obstet Gynecol Sci*, 2018, 61(1): 111-117.
9. Andreas D, Ebert Daily Vaginal Application of Dienogest (Visanne) for 3 Months in Symptomatic Deeply Infiltrating Rectovaginal Endometriosis: A Possible New Treatment Approach? *Case Rep Obstet Gynecol*, 2018.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Лисовская Екатерина Валерьевна – врач акушер-гинеколог, аспирант хирургического отделения ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России

Чупрынин Владимир Дмитриевич – к.м.н., зав. хирургическим отделением, руководитель хирургического отдела ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России