

ՀՏԴ 618.145

Գենիտալ էնդոմետրիոզի բուժումը ապացուցողական բժշկության տեսանկյունից

Ա.Ա. Դրամայան

*Վերարտադրողական առողջության, պերինատոլոգիայի,
մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի հանրապետական ինստիտուտ
0096, Երևան, Մարգարյանի փ., 6/2*

Բանալի բառեր. գենիտալ էնդոմետրիոզ, հորմոնալ բուժում, Դիենոգեստ

Էնդոմետրիոզը քրոնիկական պրոգրեսիվող, ռեցիդիվող, հորմոնալ կախյալ հիվանդություն է, որը բնորոշվում է էնդոմետրիումի սահմաններից դուրս մորֆոլոգիապես և ֆունկցիոնալ տեսակետից էնդոմետրիումի հյուսվածք հիշեցնող հյուսվածքի գերաճով [1,3,4]:

Վերջին տասնամյակում գենիտալ էնդոմետրիոզը շարունակում է զբաղեցնել գինեկոլոգիական հիվանդացության կառուցվածքում 3-րդ տեղը՝ վտանգելով ոչ միայն կանանց վերարտադրողական առողջությունը, այլ նաև իջեցնելով նրանց կյանքի որակը [2,3,5]:

Ամբողջ աշխարհում գենիտալ էնդոմետրիոզով տառապում են 15-49 տարեկան շուրջ 180մլն կին [2,3,7]: Ներկայումս նկատվում է այդ հիվանդության աճ աշխարհում, այդ թվում նաև Հայաստանում:

Էնդոմետրիոզի հետազոտության համաշխարհային ֆոնդը (World Endometriosis Research Foundation) EndoCost անվան տակ իրականացրել է աշխարհի 12 կենտրոններում (Բելգիա, Դանիա, Ֆրանսիա, Գերմանիա, Հունգարիա, Իտալիա, Շվեյցարիա, Մեծ Բրիտանիա, Հոլանդիա և ԱՄՆ) ախտորոշված էնդոմետրիոզով 909 հիվանդի հետազոտություն [3], նրանց կյանքի որակի ու ծախսերի գնահատման համար:

Երկամյա ժամկետում այդ կանայք լրացրել էին հարցաշարեր իրենց մայրենի լեզուներով, ինչն օգնեց գնահատել գենիտալ էնդոմետրիոզի ազդեցությունը նրանց կյանքի որակի վրա, բուժօգնության համար կատարված ծախսերը և անաշխատունակության իջեցման հետ կապված խնդիրները:

Գենիտալ էնդոմետրիոզի հետ կապված ծախսերը կազմել են յուրաքանչյուր կնոջ համար շուրջ 9579 եվրո, որից 6298 եվրոն՝ աշխա-

տունակության արդյունավետության իջեցման հետ կապված ծախսեր, իսկ 3113 եվրոն բժշկական ուղղակի ծախսեր էին [3,7]: Վերջիններս ներառում են վիրահատական բուժման (29%), ախտորոշիչ թեստերի (19%), հոսպիտալացման (18%) և բժիշկների այցելությունների (16%) համար կատարված վճարումները:

Մի շարք հեղինակների կարծիքով [3,6,7,33] վերարտադրողական տարիքի կանանց 10%-ը տառապում է գենիտալ էնդոմետրիոզով, իսկ դա նշանակում է, որ ծախսերի տեսակետից այն հավասարվում է շաքարային դիաբետի, ռևմատոիդ արթրիտի և Կրոնի հիվանդության կապակցությամբ կատարվող ծախսերին:

Սակայն աշխարհի մասշտաբով էնդոմետրիոզի հիմնախնդիրը չի կարևորվում այնպես, ինչպես շաքարային դիաբետը, հետևաբար՝ ֆինանսական ներդրումները նույնպես էականորեն զիջում են տարածված հիվանդությունների համար նախատեսված ֆինանսական ծախսերը:

Չնայած գենիտալ էնդոմետրիոզի հիմնախնդրի հաղթահարման նշանակալի նվաճումներին, այնուամենայնիվ գենիտալ էնդոմետրիոզի պատճառագիտության, ախտաճնության և բուժման բազմաթիվ հարցեր մնում են մինչև վերջ չպարզաբանված և վիճահարույց:

Մինչև այսօր դեռևս վերջնականապես պարզաբանված չեն գենիտալ էնդոմետրիոզի առաջացումն ու զարգացումը, որն ընդունելի լինի բոլոր ձևերի ու հիվանդության բոլոր դեպքերի համար:

Մի շարք հեղինակների [4,5,6] կարծիքով էթիոպաթոգենները կրում է բազմագործոնային բնույթ՝ ներառելով գենետիկական, էնդոկրին և իմունաբանական գործոններ:

Գրականության մեջ այդ ախտաբանության ախտորոշման հարցերը շարունակում են լայնորեն քննարկվել:

Գենիտալ էնդոմետրիոզի ախտորոշման ժամանակակից մոտեցումները

Չնայած ժամանակակից տեխնոլոգիաների զարգացմանն ու ներդրմանը՝ առայսօր չի առաջանում որևէ կասկած, որ այդ ախտաբանության ախտորոշման առաջին փուլը անամնեզի, կլինիկական ախտանիշների մանրակրկիտ հավաքագրումն ու վերլուծությունն է, ինչպես նաև օբյեկտիվ գինեկոլոգիական հետազոտության իրականացումը (7,8):

Կլինիկական հետազոտության արդյունքների հիման վրա պետք է կառուցվի պացիենտի հետագա գործիքային հետազոտությունների պլանավորումը, ներառյալ գերձայնային, համակարգչային տոմոգրաֆիական, միջուկամագնիսային ռեզոնանսային հետազոտությունը [4,7,8,9]:

Համաձայն գրականության տվյալների [4,8,9]՝ գենիտալ էնդոմետրիոզի ախտորոշումը կարող է համարվել վերիֆիկացված միայն էնդոմետրիոզ օջախների, իմպլանտների վիզուալացումից և հյուսվածքաբանական հետազոտության հաստատումից հետո:

Այդ իսկ պատճառով ախտորոշման ոսկե ստանդարտը լապարոսկոպիական հետազոտությունն է, որը թույլ է տալիս ոչ միայն հայտնաբերել էնդոմետրիոզ օջախների, իմպլանտների առկայությունը, այլ նաև որոշել տարածվածության աստիճանը, հիվանդության փուլը:

Սակայն լապարոսկոպիական հետազոտության ինվազիվ լինելը խոչընդոտեց վերջինիս լայն ներդրումը գործնական աշխատանքում [7,8,10,11], սակայն հեղինակների մեծամասնության պնդմամբ [12,13,19] այն պետք է պարտադիր լինի անպտղությամբ տառապող կանանց համար:

Գենիտալ էնդոմետրիոզի բուժման հիմնական մեթոդներն են՝ վիրահատական, հորմոնային և կոմբինացված [7,8,9,10,11]:

Սակայն ո՞րն է դրանցից ամենաարդյունավետը, մինչև վերջ պարզաբանված չէ և մնում է բաց:

Մինչև օրս մշակված չէ գենիտալ էնդոմետրիոզի բուժման միասնական մոտեցում, վերջնականապես սահմանված չեն վիրահատական և կոնսերվատիվ բուժման հստակ ցուցումները, բացակայում են ախտորոշման և բուժման գործնական ալգորիթմները գործողությունների հաջորդական կիրառման և վարման համար [1,2,9]:

Անհրաժեշտ է հիմք ընդունել այն հանգամանքը [10,11,12], որ գենիտալ էնդոմետրիոզի դեպքում բուժման ենթակա են կլինիկական ակտիվ ձևերը (էնդոմետրիոզի հիվանդություն), որը խանգարում է հարակից օրգանների ֆունկցիան, ծանրացնում է առկա սոմատիկ ախտաբանությունների ընթացքը, հանգեցնում աշխատունակության անկման և նյարդաբանական խանգարումների առաջացման:

Բուժման մեթոդի ընտրության դեպքում տարբեր հեղինակներ [10,11,12] առաջարկում են առաջնորդվել հետևյալ համընդհանուր դրույթներով.

- պացիենտի տարիքը,
- վերարտադրողական նպատակները,
- ընդհանուր վիճակը, տարած և սոմատիկ հիվանդությունների բնույթը,

- պրոցեսի լոկալիզացիան, գենիտալ էնդոմետրիոզի ծանրության աստիճանը (անատոմիական և մորֆոլոգիական փոփոխությունները, ինչպիսիք են սրբուկ-կպումնային պրոցեսի առկայությունը, էնդո-

մետրիոգի գեներալացված, ձվարանների ու արգանդի դեստրուկտիվ փոփոխությունները և այլն):

Համաձայն գրականության [10,11,12] վերջին տվյալների՝ գենիտալ էնդոմետրիոգի բուժման հիմնական նպատակներն են.

- ցավային համախտանիշի և այլ ախտանիշների վերացում,
- էնդոմետրիոգ օջախի վերացումը կամ փոքրացումը,
- պպտոդաբերության պահպանում/ վերականգնում,
- ռեցիդիվների կանխարգելում,
- կյանքի որակի բարելավում:

Վիրահատական բուժման նպատակն է հնարավորինս հեռացնել էնդոմետրիոգ օջախները:

Վերջին տարիներին լապարոսկոպիան դարձել է ընտրության մեթոդ էնդոմետրիոգի ախտորոշման, բուժման և բուժման արդյունավետության գնահատման համար [8,9,12]:

Ներկայումս գենիտալ էնդոմետրիոգի վիրահատական բուժման մեջ հիմնական տեղը տրվում է լապարոսկոպիային [13]: Վերջինիս առավելություններից են նվազագույն ինվազիվությունը և վիրահատական տրավման, որն առանձնապես կարևոր է վերարտադրողական տարիքի կանանց համար:

Լապարոսկոպիայի դեպքում կիրառվում են էներգիայի տարբեր աղբյուրներ, սակայն հեղինակների մեծամասնության կարծիքով [13,14,20,24,25,26] նախապատվությունը տրվում է լազերային կամ բիպոլյար կոագուլյատորներին:

Վիրահատական բուժումը կարող է լինել ռադիկալ կամ կոնսերվատիվ:

Համաձայն մի շարք առաջատար հեղինակների[21,24,25,26]՝ կոնսերվատիվ վիրահատական բուժման ծավալը ներառում է էնդովիրարբուժական միջամտություն՝ հետերոտոպիայի հատում, հաջորդիվ կոագուլյացիայով կամ ցիստեկտոմիայով՝ կիստայի պատիճահանմամբ և օթյակի կոագուլյացիայով:

Վիրահատական միջամտության դեպքում հեռացվում կամ վերացվում են տեսանելի օջախները՝ հիմք ընդունելով ռեկոնստրուկտիվ-պլաստիկ կոնսերվատիվ բուժման սկզբունքները, պահպանելով առողջ հյուսվածքները և իրականացնելով ռադիկալ միջամտություն միայն այն դեպքում, երբ վիրահատական կոնսերվատիվ և դեղորայքային բուժման բոլոր հնարավորությունները սպառված են [21,24,25,26]:

Ռադիկալ ծավալը ենթադրում է արգանդի էքստիրպացիան հավելումների հետ և էքստրագենիտալ էնդոմետրիոգի օջախների հեռացումը՝ չփոփոխված հյուսվածքների սահմանով [13,14,20,21]:

Այսպիսով, տարածված և էնդոմետրիոզի գուգակցված ձևերի դեպքում անհրաժեշտ է մուլտիդիսցիպլինար մոտեցում [7,9,11,13,14]:

Սակայն չնայած վիրահատական բուժման մեթոդների կատարելագործմանը՝ ախտաբանության ռեցիդիվը հետվիրահատական 5 տարում շատ բարձր է և կազմում է 40-50% [13,14,32].

Վերջին տարիներին մեծ կիրառություն է ստացել նաև դեղորայքային բուժումը՝ որպես վիրահատական բուժման և /կամ ռեցիդիվների կանխարգելման այլընտրանքային եղանակ [12,15]:

Էնդոմետրիոզի բուժման համար հորմոնային պատրաստուկները սկսել են կիրառվել 1970 թվականից: Սկզբում դրանք գեստագեններն էին, 80-ական թվականներից առաջատար դերը պատկանում էր անտիպրոգեստիններին (դանազոլ), 90-ական թվականներից՝ գոնադոլիբերինների ագոնիստներին:

Ներկայումս ավելի ընդունված են պրոգեստագենները, գոնադոլիբերինների ագոնիստները և կոմբինացված էստրոգեն-պրոգեստագենային, հակապրոգեստերոնային պատրաստուկները [12,15]:

Առանձին հորմոնային պատրաստուկների օգտագործումը (հորմոնային հակաբեղմնավորիչ հաբեր (ՀՀՀ), անտի-Գոնադոտրոպին ռելիզինգ գործոն, պրոգեստագեններ) ցույց տվեց դրանց միանման ազդեցությունը, սակայն երկարատև օգտագործումը, պայմանավորված կողմնակի ազդեցություններով կամ անտանելիությամբ. խիստ տարբեր է:

ՀՀՀ-ն անտի-Գոնադոտրոպին ռելիզինգ գործոնի արդյունավետության գնահատման Cochrane Collaboration-ի կողմից կատարված մետաանալիզի միջոցով ցույց տվեց, որ առկա են էական տարբերություններ բուժման արդյունավետության առումով. երկու մեթոդներն էլ օժտված են միատեսակ արդյունավետությամբ՝ էնդոմետրիոզով պայմանավորված ցավերի մեղմացման առումով:

ՀՀՀ-ի արդյունավետությունն էնդոմետրիոզի և 1-ին աստիճանի ադենոմիոզի դեպքում կազմում է 60% և ավելի: Սակայն անտի-Գոնադոտրոպին ռելիզինգ գործոնի անալոզների օգտագործման դեպքում զարգանում է էստրոգենային անբավարարություն՝ բնորոշ կլինիկական դրսևորումներով:

Cochrane Collaboration-ի կողմից առաջին սխտեմատիկ ուսումնասիրության ժամանակ պլացեբոյի հետ համեմատած արձանագրվեց Գոնադոտրոպին ռելիզինգ գործոնի անալոզների կիրառման դեպքում ջերմահորդանքի (մոտ 80%), գլխացավերի (33%) հաճախականության բարձրացում: Բացի այդ երկարատև օգտագործման դեպքում կարող է զարգանալ ոսկրային հյուսվածքի դեմիներալիզացիա [8,9,10,15,23]:

Ամբողջ աշխարհում ՀՀՀ-երը օգտագործվում են, եթե չկան հակացուցումներ էնդոմետրիոզով պայմանավորված ցավերի մեղմացման համար[27,28,29]: Սակայն չպարզաբանված է մնում այդ պատրաստուկների էստրոգենային կոմպոնենտի հարցը:

Տեսականորեն էստրոգենները կարող են բերել էնդոմետրիումի պրոլիֆերացիայի, երբ սկսում են գործել անգիոգենեզի մեխանիզմները, ինչպես նաև իմունային և բորբոքային ռեակցիաների առաջացման, որոնք կարող են նպաստել էնդոմետրիոզի պրոգրեսիվմանը [27,28,29].

Շարունակվում են քննարկվել ՀՀՀ-ի անընդմեջ կիրառման պոտենցիալ առավելությունները:

Սակայն տվյալները երկարատև օգտագործման անվտանգության վերաբերյալ անբավարար են: Մեզ հաջողվեց գտնել միայն մեկ ռանդամիզացված վերահսկելի հետազոտություն ($n = 100$), որի դեպքում կանայք 4 շաբաթվա ընթացքում ստացել էին ՀՀՀ կամ պլացեբո:

Պլացեբոյի համեմատությամբ հիվանդների մոտ նկատվել է դիսմենոռեայի թեթևացում, սակայն ոչ ցիկլիկ ցավերի առումով փոփոխություններ չեն նկատվել:

Չկա վերջնական կոնսենսուս ՀՀՀ-ի կանխարգելիչ ազդեցության վերաբերյալ:

Մեկ այլ ոչ վերահսկելի հետազոտության տվյալներով, որում ներգրավված էին կոնքային ցավային համախտանիշով ՀՀՀ ստացած 70 մասնակից, որից 22-ը 3 ամիս անց նշել են վիճակի բարելավում, իսկ 36-ը՝ ոչ:

Այսպիսով, էնդոմետրիոզով տառապող ՀՀՀ ստացած կանանց 75%-ը 3 ամսվա ընթացքում չեն ունեցել որևէ փոփոխություն:

Միատեմիկ ներածականներում [23,29,31] բերված տվյալներով ՀՀՀ ազդում են միայն դիսմենոռեայի վրա, սակայն կոնքային ցավային համախտանիշի և դիսպարենուրիայի վրա ազդեցություն չունեն:

Գեստագենները սկսել են օգտագործել 1950-ական թվականներին:

Բազմաթիվ հեղինակավոր կազմակերպությունների ստանդարտներով մոնոթերապիան պրոգեստագեններով (ներսընդունման, միջմկանային կամ ենթամաշկային) դիտարկվում է որպես բուժման առաջին գծի պրեպարատ (ապացուցողական մակարդակ Ia) [8,9,15,16]

Նախ՝ պրոգեստագեններն ունեն կենտրոնական ազդեցություն, բլոկադայի են ենթարկում հիպոթալամա-հիպոֆիզ-ձվարանային համակարգը և նվազեցնում ձվարանների կողմից էստրոգենների սեկրեցիան: Եվ երկրորդ, դրանք թողնում են անմիջական ազդեցություն էնդոմետրիոիդ օջախների վրա, անընդմեջ օգտագործման դեպքում

առաջացնելով ստրոմալ բջիջների դիֆերենցիացիա (դեցիդուալիզացիա) և էպիթելային բջիջների սեկրետոր տրանսֆորմացիա, որի արդյունքում արձանագրվում է էնդոմետրիումի ատրոֆիա [15]:

Եվ երրորդ, պրոգեստագեններն ակտիվացնում են 17 β հիդրոստերոիդ –դեհիդրոգենազա ֆերմենտի 37 տիպի 2-րդ ենթատիպի (17 β -ՀՄԴ-2) ակտիվությունը, պրոգեստինները էստրոդիոլը վեր են ածում պակաս ակտիվության էստրոգենի՝ էստրիոլի:

Բացի այդ պրոգեստագեններն արգելակող ազդեցություն ունեն պրոստագլանդին E2-ի (ՊԳE2) վրա, որը որոշիչ նշանակություն ունի էնդոմետրիոգի պաթոգենեզում և նպաստում է էստրոգենների սեկրեցիային՝ ազդելով արոմատազա ֆերմենտի էքսպրեսիայի վրա [5,15]:

Պրոգեստագենային թերապիան անհրաժեշտ է իրականացնել անընդմեջ ռեժիմով՝ հաշվի առնելով իհարկե հակացուցումները և կոդմակի ազդեցությունները, որոնցից է ամենոռեան: Նման բուժումը ոչ միայն վերացնում է ցավը, այլ նաև կանխում է ոչ միայն նոր օջախների առաջացումը, այլև նպաստում է հին օջախների ռեգրեսիային [15,16]:

Ավելի հաճախ էնդոմետրիոգի բուժման համար օգտագործվում են տարբեր ճանապարհներով ընդունման պրոգեստիններ՝ Մեդրոկսիպրոգեստերոն ացետատ (Դեպո-պրովերա), նորէթիստերոն ացետատ (ՆԷԹԱ), դիդրոգեստերոն (Դյուֆաստոն), դիենոգեստ (Վիզաննա), ինչպես նաև լոնօրգեստրելային ռելիզինգ ներարգանդային սխստեմա (Միրենա):

Ներսընդունման պրոգեստագենների դեղաչափերը բավականին բարձր են էնդոմետրիոգի բուժման համար և չեն համապատասխանում ժամանակակից պահանջներին «փոքր դեղաչափով՝ բարձր արդյունավետություն» մոտեցմանը:

Ամենափոքր դեղաչափն առկա է Վիզաննայում (ներսընդունման ձևով, դիենոգեստ 2 մգ/օրը) և լոնօրգեստրելին (ներարգանդային 20 մգ/օրը) [5,15,16,30]:

Անընդմեջ ռեժիմով պրոգեստագենների անցանկալի երևույթների նվազեցման նպատակով պետք է հիշել, որ պրոգեստագենները նմանություն ունեն էստրոգենային, անդրոգենային, միներալոկորտիկոիդային և գլյուկոկորտիկոիդային ռեցեպտորների նկատմամբ: Պրոգեստագեններով բուժման դեպքում կարող են նկատվել նաև այլ ազդեցություններ, մասնավորապես անտիանդրոգենային ազդեցություն հիպերանդրոգենեմիա ունեցողների մոտ [5,15,16]

Պրոգեստագենների երկարատև կիրառման դեպքում պետք է հաշվի առնել, որ դրանց գինը, ինչպես նաև էստրոգենային դեֆիցիտի հետ կապված դրսևորումները (ոսկրերի նվազագույն խտության իջե-

ցում, վազոմոտոր ախտանիշներ և այլն) ավելի ցածր են անտիգոնա-դոտրոպին ռելիզինգ գործոնի անալոգների կիրառման համեմատությամբ և ավելի ցածր է անտիանդրոգենային ազդեցությունը Դանագոլի և նեմեստրանի համեմատությամբ:

Պրոգեստագենների երկարատև կիրառման ամենահաճախ նկատվող կողմնակի ազդեցությունն արյունահոսությունն է, որը նվազում է կիրառման տևողության մեծացմանը զուգահեռ [5,15,16,17,18]:

Ռանդամիզացված հետազոտության տվյալներով հաստատվել է Մեդրոկսիպրոգեստերոն ացետատի արդյունավետությունը ցավերի մեղմացման առումով, դրանով իսկ նման են ՀՀՀ-ին [15,27]:

Սակայն Էնդոմետրիոզի բուժման Մեդրոկսիպրոգեստերոն ացետատի ներսընդունման ռեժիմի դեպքում անհրաժեշտ է հաշվի առնել, որ դեղաչափը բավականաչափ բարձր է և ունի անբարենպաստ ազդեցություն լիպիդային փոխանակության վրա, պայմանավորված անդրոգենային և գլյուկոկորտիկոիդային մնացորդային երևույթներով:

Պրոգեստագենների, մասնավորապես 19-նորտեստոստերոն ածանցյալների բարձր դեղաչափերը կարող են նպաստել քաշի ավելացմանը, տրամադրության փոփոխություններին, դեպրեսիայի ու ներքոտիկ վիճակների առաջացմանը [12,15]:

Նորէթիստերոն ացետատը (ՆԷԱ) 19-նորտեստոստերոն ացետատի 2-րդ սերնդի ներկայացուցիչներից է:

Բազմաթիվ հետազոտություններում ապացուցված է վերջինիս արդյունավետությունը 2.5 մգ/օրը դեղաչափով կոնքային ցավային համախտանիշի, դիսպարենուրիայի, դիսմենոռեայի, աղիների գործունեության խանգարման բուժման առումով, սակայն անգամ փոքր դեղաչափով պրոգեստինների անդրոգենային մնացորդային երևույթներով կարող են դրսևորվել մետաբոլիկ խանգարումներ, մասնավորապես քաշի ավելացումով, հիպերինսուլինեմիայով, հիպերլիպիդեմիայով, որը կարող է բարձրացնել արյան անդրոգենային պոտենցիալը և գլյուկոզայի նկատմամբ տոլերանտության ռիսկը [1,7,15]:

Լևոնորգեստրել արտազատող ներարգանդային համակարգը (Միրենա) Էնդոմետրիոզի/ադենոմիոզի բուժման արդյունավետ համակարգ է հատկապես անպտուղ այն կանանց համար, ովքեր ծրագրում են հետագայում հղիություններ:

Ազդեցության մեխանիզմը պայմանավորված է 19-նորտեստոստերոնի ածանցյալ՝ Լևոնորգեստրելի Էնդոմետրիումի վրա անտիէստոգենային և անտիպրոլիֆերատիվ ազդեցությամբ:

Ամեն օր 20մկգ արգանդի խոռոչում պրոգեստերոնի արտազատվելն առաջացնում է էուտոպիկ և էկտոպիկ Էնդոմետրիումի աստրոֆիա առանց ձվազատման խանգարման, նվազեցնում է արյունային ար-

տաղրության քանակը դաշտանի ժամանակ, իսկ որոշ պացիենտների մոտ առաջացնում է ամենոռեա [1, 7, 15, 30]:

Վերջինիս օգտագործման ժամկետը կազմում է 5 տարի: Կարելի է երկարացնել բուժման տևողությունը՝ Միրենայի նոր սխտեմ ներդնելով արգանդի խոռոչ:

Միրենան վերացնում է դիսմենոռեան, կոնքային ցավը, ինչպես նաև բուժում է ռեկտովագինալ էնդոմետրիոզը, ինչը թույլ է տալիս որոշ դեպքերում խուսափել վիրահատական բուժումից, պահպանել կնոջ ֆերտիլությունը [15, 30]:

Կոդմնակի ազդեցությունները նման են անընդմեջ ռեժիմով օգտագործվող այլ պրոգեստինների ազդեցություններին [30]:

Դիդրոգեստերոնը պերօրալ կիրառման դեպքում ընտրողաբար ազդում է էնդոմետրիումի վրա՝ դրանով իսկ խոչընդոտելով էնդոմետրիումի հիպերպլազիայի և կամ կարցինոգենեզի պրոցեսը, ինչը նկատվում է էստրոգենի ավելցուկի պայմաններում [1, 7, 15]:

Այն ցուցված է էնդոգեն պրոգեստերոնի անբավարարության բոլոր դեպքերում:

Սակայն ռանդամիզացված վերահսկվող 7 կլինիկական հետազոտությունների տվյալներով հաստատվել է, որ պրոգեստագենները և գեստրինոնը միատեսակ արդյունավետ են ցավային համախտանիշի բուժման համար:

Պրոգեստագենները ցիկլիկ ռեժիմով (դիդրոգեստերոն 40–60 մգ 6–18 ամսվա ընթացքում) անարդյունավետ են պլացենտայի համեմատությամբ [1, 15]:

Դիենոգեստը առաջին պրոգեստագենն է, որի կառուցվածքը մոտ է 19 նորտեստոստերոնին, օժտված է կլինիկորեն նշանակալի անտի-անդրոգենային ակտիվությամբ և չի ազդում լիպիդների մետաբոլիզմի վրա [16, 17, 18]: Ունի բարձր կենսամատչելիություն, ուստի կենսաբանական ազդեցության համար պահանջվում է ոչ մեծ դեղաչափ:

Արտահայտված գեստագենային ազդեցությունը պայմանավորված է գեստագենային ռեցեպտորների նկատմամբ բարձր սպեցիֆիկությամբ:

Բազմաթիվ հետազոտողների կարծիքով դիենոգեստի բարձր արդյունավետությունն էնդոմետրիոզի բուժման ու ռեցիդիվների կանխարգելման առումով կապված է այդ ախտաբանության մի շարք օղակների վրա նրա ունեցած ունիկալ ազդեցության մեխանիզմների հետ. մասնավորապես ոչ միայն անտիէստրոգենային, անտիպրոլիֆերատիվ, այլ նաև հակաբորբոքային, անտիանգիոգենային, տեղային իմունային խանգարումների կարգավորում ու ազդեցություն, ինչն

ապացուցվել է բազմաթիվ փորձարարական հետազոտություններով (16):

Էնդոմետրիոիդային աուտոտրանսպլանտներում անգիոգենեզի նշանակալի ընկճումը հնարավոր է՝ տեղի է ունենում անոթային էնդոթելային աճի գործոնի (ԱԷԱԳ) վրա ազդեցության շնորհիվ՝ հաշվի առնելով այն փաստը, որ նեոանգիոգենեզը էնդոմետրիոզի ախտածնության կարևորագույն օղակներից մեկն է [16,17]:

Դիենոգեստի անտիպրոլիֆերատիվ արդյունքը պայմանավորված է դրա հակաբորբոքային կասկադային ազդեցությամբ, ինչը կատարվում է լոկալ մակարդակով տումորոնեկրոտիկ α գործոնի (ՏՆԳ- α) ցիտոկինի ուղղակի շրջափակման միջոցով, որի ակտիվացումը հանգեցնում է տեղային բորբոքային պրոցեսի առաջացման մեջ մյուս բորբոքային մեդիատորների ներգրավմանը [16,17,18]:

Ռանդամիզացված վերահսկվող կլինիկական հետազոտությունների տվյալներով հաստատվել է, որ Դիենոգեստի 12-24 շաբաթվա կիրառման դեպքում (2 մգ/օրը դեղաչափով) ունի բարենպաստ ազդեցություն ու լավ տանելիություն:

Պլացեբոյի համեմատությամբ Դիենոգեստի այդ դեղաչափով բուժման դեպքում վերանում են դիֆուզ կոնքային ցավը, դիսմենոռեան, դիսպարենուրիան, ինչը պայմանավորված է էնդոմետրիոիդային օջախների ատրոֆիայով [16,17]:-

Հատուկ ուշադրության են արժանի 3 անկախ հետազոտության տվյալները [16], որի համաձայն 16-24 շաբաթվա ընթացքում Դիենոգեստի (2 մգ/օրը դեղաչափով) արդյունավետությունը համեմատվել է գոնադոտրոպին ռեիզինգ գործոնի տարբեր ազոնիստներով (դեպոլեյարոլիդ ագեստատի 4 շաբաթը մեկ անգամ 3,75 մգ՝ միջմկանային, նույն դեղաչափով ու ինտերվալով դեպո-տրիպտոբելինի և ներքթային՝ օրը 900մկգ բուսերելինի) բուժման արդյունքների հետ:

Այդ հետազոտությունների արդյունքներով հաստատվել է, որ բուժման այդ 2 մեթոդներն ունեն միանման արդյունավետություն էնդոմետրիոիդային ցավերի բուժման առումով, սակայն հիպոէստրոգենային դրսևորումները (ջերմահորդանք, ոսկրերի հանքային խտության իջեցում) ավելի հաճախ արձանագրվել էին գոնադոտրոպին ռեիզինգ գործոնի տարբեր ազոնիստներով բուժման դեպքում:

Դեռևս 1992 թ. Barbieri հիպոթեզի համաձայն՝ արյան մեջ առկա է էստրոգենների շեմքային կոնցենտրացիա (30–60 պկ/մլ), ինչը թույլ չի տալիս խթանել էնդոմետրիոիդային օջախների աճը ու կանխում է հիպոէստրոգենային դրսևորումները:

Մինչկլինիկական և կլինիկական հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ դիենոգեստն ընկճում է ձվազատումը էստրադիոլի սին-

թեզի չափավոր իջեցման պայմաններում, որի մակարդակը գտնվում է «թերապևտիկ պատուհանի» սահմաններում:

Էնդոմետրիոզի բուժման նպատակով Դիենոգեստի երկարատև կիրառման դեպքում 52–65 շաբաթ (2 մգ/օրը դեղաչափով) արդյունքները մեկ անգամ ևս փաստեցին այդ դեղորայքային բուժման անվտանգության մասին:

Թերապևտիկ արդյունավետությունը ոչ միայն կայուն էր, այլև ցավի գնահատման հատուկ սանդղակով այն մինչև 100% նվազման միտում էր ցուցաբերում, ինչը պահպանվել է դեղի դադարեցումից հետո առնվազն 6 ամիս:

Բացի այդ չի արձանագրվել կենսաքիմիական, կոագուլյացիոն ցուցանիշների փոփոխություն, ինչպես նաև ոսկրերի հանքային խտության իջեցում: Բուժման տևողության ավելացմանը զուգընթաց նկատվել է արգանդային արյունահոսությունների ու դրանց ինտենսիվության կրճատում [16,17,18]:

Դիենոգեստով էնդոմետրիոզի բուժման դեպքում (2 մգ/օրը դեղաչափով) ֆերտիլության ասպեկտներն ուսումնասիրվել են մի շարք հետազոտողների կողմից: Իսկապես, համաձայն ֆարմակադինամիկական հետազոտության, ձվագատումը հուսալիորեն ընկճվում է, սակայն արագ վերականգնվում է բուժումը դադարեցնելուց հետո (1 և 43 օրերի ընթացքում), 69% դեպքերում որոշվում է LՀ –ի պիկային արժեքը:

Ուշագրավ են ճապոնացի հեղինակների կողմից [1,7,16,17,18] կատարված հետազոտության արդյունքները: Դիենոգեստային բուժման ավարտից հետո՝ 2 ամսվա ընթացքում, կանոնավոր դաշտանային ցիկլերը վերականգնվել էին 97,0% դեպքերում (132 պացիենտից 128-ի մոտ): Դիենոգեստային բուժման ավարտից հետո ինքնուրույն հղիություն արձանագրվել է 33%, իսկ Տրիպտորելինից հետո՝ 29% դեպքերում, իսկ ծննդաբերությամբ էին ավարտվել հղիությունները համապատասխանաբար 29% և 22% պացիենտների մոտ:

Բերված տվյալները վկայում են, որ խոր էնդոմետրիոզի դեպքում, ինչն ուղեկցվում է անպտղությամբ, Դիենոգեստի արդյունավետությունը ոչ միայն չի զիջում գոնադոտրոպին ռելիզինգ գործոնի՝ տարբեր ազոնիստներով բուժման արդյունքներին, այլև անգամ գերազանցում է հղիության բարեհաջող ելքերի առումով:

Հատուկ ուշադրության է արժանի այն փաստը, որ էնդոմետրիոզի դեպքում Դիենոգեստը բարելավում է ֆոլիկուլոգենեզը:

Հայտնի է, որ ֆոլիկուլինային հեղուկում մարդկային խորիոնային գոնադոտրոպինի (ՄԽԳ) խտության հարաբերությունն արյան շիճուկի այդ հորմոնի խտությանը իջնում է էնդոմետրիոզի ծանր ձևերի

դեպքում, ինչը բացասաբար է ազդում վերարտադրողական օժանդակ տեխնոլոգիաների արդյունավետության վրա:

Հուսադրող է, որ խոր էնդոմետրիոզի դեպքում վերարտադրողական օժանդակ տեխնոլոգիաների անարդյունավետությունը Դիենոգեստի պարագայում բարձրանում է. 4 ամիս Դիենոգեստ ստացած 48 պացիենտները ենթարկվել էին ձվազատման կրկնակի խթանման, նրանցից 12-ի մոտ, եթե մինչև դիենոգեստային բուժումը ՄԽԳ հարաբերության ցուցանիշը $\leq 0,46$ էր, ապա բուժման ֆոնի վրա ՄԽԳ հարաբերության ցուցանիշը բարձրացել է $>0,46$ (5/8; 63%, $p=0,038$), ինչն ուղեկցվեց հղիության հաճախականության հավաստիորեն ավելացմամբ [16]:

Սակայն պրեպարատի ազդեցության մեխանիզմն ուղղված է ձվազատման/դաշտանային ֆունկցիայի շրջափակմանը, ինչը ենթադրում է հղիության բացառում:

Կողմնակի ազդեցություններն անգամ երկարատև կիրառման դեպքում ևս նվազագույն են, բացակայում է նաև տերատոգեն ազդեցությունը:

Եթե հղիություն է արձանագրվում մինչև Դիենոգեստի (2 մգ/օրը) դեղաչափով կիրառման դեպքում, ապա, համաձայն կլինիկական հրահանգի, անհրաժեշտ է Դիենոգեստի օգտագործումը դադարեցնել, սակայն չկա հղում հղիության ընդհատման կամ շարունակելու վերաբերյալ [16,17]:

Այսպիսով, Դիենոգեստի կիրառումն ամբողջությամբ բավարարում է էնդոմետրիոզի բուժմանը ներկայացվող բոլոր պահանջները՝ ցավի և այլ ախտանիշների վերացում/մեղմացում, կյանքի որակի լավացում, էնդոմետրիոզի ախտահարումների փոքրացում, ռեցիդիվների կանխարգելում և ֆերտիլության վերականգնում [1,7,14,16,17]:

Չնայած ներկայումս որոշված են էնդոմետրիոզի բուժման մեթոդները՝ վիրահատական, հորմոնային և համակցված, առ այսօր այս կամ այն մեթոդի արդյունավետության գնահատումը հիմնական ախտանիշների վերացման, կողմնակի ազդեցությունների, ինչպես նաև պտղաբերության վերականգնման առումով, վերջնականապես լուծված չեն:

Հորմոնային բուժման արդիականությունն ակնհայտ է, քանի որ անգամ ամենաիդեալական վիրահատական միջամտության դեպքում էնդոմետրիոզի օջախների հեռացման պայմաններում անգամ, առանց ախտածնական մեխանիզմներին ուղղված բուժման, անհնարին է պատկերացնել հիվանդության ռեցիդիվի ու կամ ախտաբանական պրոցեսի տարածման կանխարգելումը [22]:

Այդ առումով ակնհայտ է հորմոնային բուժման առավելությունը, ինչն էնդոկրին համակարգում, հնարավոր է նաև իմունային հոմեոստազում, փոփոխություններ է առաջացնում, որոնք ցանկացած մեծության էնդոմետրիոիդային օջախների ակտիվ գոյատևումը, տարածման խորությունն ու տեղակայումը դարձնում են անհնարին:

Հատկապես հորմոնային պատրաստուկները ստեղծում են պայմաններ, որոնք հայտնի են «դեղորայքային դարձելի ամլացում» կամ «հիպոֆիզէկտոմիա» անվանումով, ինչը թույլ է տալիս խուսափել կամ հետաձգել հերթական վիրահատական բուժումը կամ ավելի մատչելի դարձնել մուտքը դեպի ախտաբանական օջախ, իրականացնել ավելի խնայողական միջամտություն [5,9,22]:

Հաշվի առնելով, որ էնդոմետրիոզը քրոնիկական պրոգրեսիվող հիվանդություն է, անհրաժեշտ է կազմել երկարատև թերապևտիկ ստրատեգիա:

Այսօր մի շարք հետազոտություններով [16,17,18] հաստատված է, որ ներկայումս Դիենոգեստը միակ պերօրալ պրոգեստինն է, որը լավ ուսումնասիրված է, և հաստատված են դրա բարձր արդյունավետությունը, նվազ կողմնակի ազդեցությունները:

Այդ իսկ պատճառով Դիենոգեստը համարվում է էնդոմետրիոզի վիրահատական բուժմանն այլընտրանքային, ինչպես նաև հետվիրահատական բուժման առաջին գծի ադյուվանտային միջոց:

Հորմոնային բուժման կուրսի տևողությունը տարբեր հեղինակների կարծիքով կարող է տատանվել 3-6 ամիս: Որոշ աշխատանքներում [18] հայտնվում է ավելի երկարատև, 6 ամսից ավելի բուժման աննպատակահարմարությունը, քանի որ կան տվյալներ, որ էնդոմետրիոզի օջախում արդեն իսկ հորմոնային բուժման առաջին ամսվա ընթացքում նկատվում են միկրոսկոպիական ներթոշային փոփոխություններ: Սակայն, հաշվի առնելով ախտաբանության պոլիմորֆիզմը և ակտիվության խորությունը, ինչպես նաև էնդոմետրիոզի օջախների տարբեր ակտիվությունը, որն այսօր որոշելը ամեն կոնկրետ դեպքում անհնարին է, ուստի նման կատեգորիկ մոտեցումը բուժման տևողության առումով ապացուցողական հիմք չունի [7,8,9,10,16,17,18,22]:

Եզրահանգում

Ապացուցողական բժշկության դրույթների վրա հիմնված գրականության ներածականը թույլ է տալիս եզրահանգել, որ էնդոմետրիոզի ժամանակակից բուժման կոնցեպցիայում պետք է նկատի ունենալ, որ «էնդոմետրիոզը որպես ռեցիդիվող քրոնիկական հիվանդություն պահանջում է մշակել հիվանդների երկարատև վարման ստրատեգիա դեղորայքային բուժման առավելագույն կիրառմամբ, ինչը կա-

րող է բացառել կրկնակի վիրահատական միջամտությունը [1,2,3, 8,9,10].

Էնդոմետրիոզի վիրահատական բուժումից հետո ռեցիդիվի բարձր հաճախականությունը պահանջում է անպայման հորմոնային բուժման իրականացում [21,26,32]: Հորմոնային բուժումը կարող է լինել կարճաժամկետ (6 ամիս) և երկարաժամկետ: Բուժման տևողությունը կախված է հիվանդության ծանրության աստիճանից, ռեպրոդուկտիվ տարիքից, ինչպես նաև վերարտադրողական նպատակից [4,15,22]:

Հիվանդության ռեցիդիվի կանխարգելմանն ուղղված հորմոնային բուժումը, պետք է լինի ադեկվատ [7,8,9,10,15]: Պաթոգենետիկորեն հիմնավորված է գեստագենի (Դինոգեստ), ինչպես նաև գոնադոտրոպին ռեիզինգ գործոնի ագոնիստներով բուժումը [15,16,17,18]:

Հաշվի առնելով վերջիններիս դեպքում բարդությունների բարձր հաճախականությունը՝ նախապատվությունը տրվում է Դինոգեստին [16,17,18]:

Վերջինիս առավելություններից է նաև այն, որ կարող է կիրառվել երկարատև բուժման համար [16,17,18].

Поступила 06.11.18

Лечение генитального эндометриоза с точки зрения доказательной медицины

А.А. Драмбян

В статье представлена необходимость разработки стратегии длительного ведения больных, страдающих рецидивирующим хроническим заболеванием, на основе данных доказательной медицины в концепции современного лечения эндометриоза, с преимущественным использованием гормонального лечения, что позволит исключить частоту повторных оперативных вмешательств. В статье представлены требования к гормональному лечению, а также критерии обоснования использования разных гормональных методов.

Патогенетически обосновано лечение диеногестом и аГнРГ с высоким уровнем доказательства. По последним данным доказательной медицины, предпочтение отдается диеногесту, благодаря низкому проценту осложнений и возможности длительного применения.

Treatment of Genital Endometriosis in Scientific Medicine

A.A. Drampyan

The article investigated the necessity of long-term management strategy for patients with recurrent chronic disease, based on the scientific medicine data in the concept of contemporary treatment of endometriosis accompanied by predominant use of hormonal treatment, which can rule out the frequency of repeated surgical interventions. Requirements for hormonal treatment as well as criteria justifying the use of different hormonal methods are described in the article.

Treatment with dienogest as well as with GnRH is pathogenetically substantiated. According to the last data of scientific medicine, preference is given to dienogest due to the low percentage of complications and possibility of chronic use.

Գրականություն

1. Адамян Л.В., Кулаков В. И., Андреева Е.Н. Эндометриоз. Современный взгляд на проблему. Руководство для врачей (2-е изд., перераб. и доп.) М., 2016.
2. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Аполихина И.А., Беженарь В.Ф. и соавт. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация; федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М., 2013.
3. Марченко Л.А., Ильина Л.М. Современный взгляд на отдельные аспекты патогенеза эндометриоза (обзор литературы). Проблемы репродукции, 2011, 1, с.61 -66.
4. Попов А. А., Рамазанов М.Р., Коваль А.А., Чантурия. Т.З., 1-й Европейский конгресс по эндометриозу. Российский Вестник акушера-гинеколога, 2013,13,(3), с.96-98.
5. Чернуха Г.Е. Эндометриоз и хроническая тазовая боль: причины и последствия. Проблемы репродукции, 2011, 5, с. 83-89.
6. ACOG Updates Guideline on diagnosis and treatment of endomettiosis. Am. Farm. Phys., 2016 (jul 1; 85), 88-97.
7. Adamson G.D., Kennedy S.H., Hummekhoj L. Creating solutions in endometriosis: Global Collaboration through the World Endometriosis Research Foundation. J. Endometriosis, 2010,2: p.3-6.
8. Bedaiwy K. Future of endometriosis medical therapy. Fertil and Steril., 2017, 1, p. 21-27
9. Bosteels J., Van Herendaal B., Weyers S. et al. The position of diagnostic laparoscopy in current fertility practice. Hum Reprod. Update, 2007 Sep-Oct., 13(5): 477-85.
10. Binda M.M., Donnez J., Dolmans M. Targeting Mast Cells: A New Way to Treat Endometriosis. Expert Opinion on Therapeutic Taxgets., М., 2017, 21.1: p.67-75.
11. Bulun S.E. Endometriosis. N Engl J. Med., 2009, 360:268-79.
12. Brown Farquhar C. Endometriosis: Cochrane Database Syst Rev. An overview of Cochrane Reviews, 2014, (3): CD009590.
13. Donnez J., Pirard C., Smets M.et al.Surgical management of endometriosis. Best Pract. Res.Clin.Obstet.Gynecol., 2014, 20(4), p.318-327.
14. ESHRE guidelines for diagnosis and treatment of endometriosis. Hum Repr 2005, oct 20 (10), 2698-7041.
15. Endometriosis: Diagnosis and Management. Journal of obstetrics and gynecology, Canada №244, July 2010.

16. *Gtiidice L.C.* Clinical practice. Endometriosis. N Eng J. Med., 2010, Jun 24; 362; ACOG Updates Guideline on diagnosis and treatment of endometriosis. Am Far m Phys, 2011 (Jan 1; 83), p.84-95.
17. *Harada T., Taniguchi F.* Dienigest: a new therapeutic agent for the treatment of endometriosis. Health (LondEngl) 2010, 6:27-35.
18. *Hart R.J., Hickey M., Maouris P., Buckett W.* Exdsional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. Cochrane Database Syst.Rev., 2008,2: CD 00 4992.
19. *Mamoeda M., Taketani Y., Terakawa N.* A randomized double blind, multi center, parallel, dose-response study of dienogest in patients with endometriosis. Jpn. Pharmacol. Ther., 2007,35:796-83.
20. *Mamoeda M., Harada T., Terakawa N. et al.* Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. J. ObstetGynaecol Res., 2009, 35:1069-76.
21. *Shakiba K., Bena J.F., et al.* Surgical treatment of endometriosis: a 7 year follow up on the requirement for further surgery. Qbstetr. Gynecol., 2008,111:1285-92.
22. *Schweppe K.P. et al.* Endometriosis pathogenesis, diagnosis and therapeutic options for clinical and ambulatory care. J. Reproduktions. Med. Endocrin., 2013»10,102-119.
23. *Schweppe K.W.* Preweknce of endometriosis and current treatment guidelines Gynaecology Forum 2011, 16: 8-12.
24. *Vercellini P., QtOBgnani P. et al.* The effect of surgery for endometriosis. Hum. Reprod Update.- 2009,15:177-88.
25. *Vercellini P., Chapron C., De Giorgi O. et al.* Coagulation or excision of ovarian endometriomas? Am. J. Obstet Gynecol., 2003, vol. 188, p.6060-610.
26. *Vercellini P., Crosignani P.G., Abbiati A. et al.* The effect of surgery for symptomatic endometriosis: the other side of the story. Hum. Reprod., 2009, Vol. 15, p. 177-188.
27. *Vercellini P., Crosignani P.G., Somigliana E. et al.* Waiting for Godot: a common sense approach to the medical treatment of endometriosis. Hum Reprod., 2011, vol.26, No1, p. 3-13.
28. *Vercellini P., Crosignani P.G., Somigliana E. et al.* Medical treatment for reptovaginal endometriosis: what is the evidence? Hum Reprod., 2009, vol. 24, No 10, p.2504.
29. *Vercellini P., Eskenazi B., Consonni D. et al.* Oral contraceptives and risk of endometrios: a systematic review and meta-analysis,. Hum Reprod Update., 2011, vol. 17, No 2, p.159-1.
30. *Vercellini P., Frontino G., De Giorgi O. et al.* Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study Fertil. Steril., 2003, Vol. 80, p.305-309.
31. *Vercellini P., Frontino G., De Giorgi O. et al.* Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrheal that does not respond to a cyclic pill regimen. Fertil. Steril., 2003, Vol. 80, p.560-563.
32. *Vercellini P., Giusy B., Abbiati A. et al.* Repetitive surgery for recurrent symptomatic endometriosis: what to do. Eur. J Obstet.Gynec., Reprod. Biol., 2009, vol. 146, No 1, p. 15-21.
33. *Zeev Blumenfeld et al.* Human Reproduction. Update, 2016, 14(6), 543-552.