

Отдаленные результаты лечения генитального эндометриоза (аденомиоза) негормональным лекарственным препаратом Эндоферин®

Андреева Е.Н.¹, Урумова Л.Т.^{1,2}, Болотников А.И.², Чубарова Г.Д.³, Ильичев А.В.³, Мальдов Д.Г.³

¹МГМСУ им. А.И.Евдокимова, Москва, Россия

²Клиническая больница №123 Федерального медико-биологического агентства России, Москва

³ЗАО «Скай ЛТД», Москва, Россия

Andreeva E.N.¹, Urumova L.T.^{1,2}, Bolotnikov A.I.², Chubarova G.D.³, Illichev A.V.³, Maldov D.G.³

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

² Clinical Hospital №123 of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow

³ Sky LTD CJSC, Moscow, Russia

Long-term results of treatment of genital endometriosis (adenomyosis) with non-hormonal drug Endoferin®

Резюме. Оценены отдаленные результаты терапии в 2010 году (спустя 32±4 месяца после лечения Эндоферином) 25 женщин репродуктивного возраста с морфологически подтвержденным диагнозом «Диффузная или диффузно-узловая форма эндометриоза матки». Уточнено, что в течение этого времени пациентки не получали лечения (в том числе гормонального) по поводу эндометриоза. Эффективность терапии эндометриоза матки (аденомиоза) Эндоферином была подтверждена в 22 (92%) из 24 случаев. Доказано, что Эндоферин® способствует длительному улучшению клинического течения заболевания (уменьшает объем менструальной кровопотери, восстанавливает регулярный менструальный цикл), сокращает длительность менструации, снижает болевые ощущения и повышает эффективность лечения бесплодия, понижает уровень онкомаркера СА 125, нормализует уровень гормонов в крови (прогестерона и эстрадиола). Сделан вывод, что терапия Эндоферином – это органосохраняющее лечение, дающее стойкий и длительный положительный эффект, так как ни одной пациентке на протяжении более 3 лет не была выполнена гистерэктомия либо другое оперативное вмешательство на матке.

Ключевые слова: внутренний эндометриоз, негормональная медикаментозная терапия, белок.

Медицинские новости. – 2017. – №7. – С.

Summary. Long-term results of therapy in 2010 (after 32±4 months after the treatment of Endoferin) of 25 women of reproductive age with a morphologically confirmed diagnosis "Diffuse or diffuse-nodular form of endometriosis of the uterus" were estimated. It was specified that during this time the patients did not receive treatment (including hormonal treatment) for endometriosis. Efficacy of treatment of endometriosis of the uterus (adenomyosis) Endoferin was confirmed in 22 (92%) of 24 cases. It has been proved that Endoferin® contributes to the long-term improvement of the clinical course of the disease (reduces the amount of menstrual blood loss, restores the regular menstrual cycle), reduces the duration of menstruation, pain and improves the effectiveness of infertility treatment, lowers the level of the oncoprotein CA 125, normalizes the level of hormones in the blood (progesterone and estradiol). It is concluded that Endoferin therapy is an organ-preserving treatment that gives a lasting and lasting positive effect, since no patient has undergone hysterectomy or other surgical intervention on the uterus for more than 3 years.

Keywords: internal endometriosis, non-hormonal drug therapy, protein.

Meditsinskije novosti. – 2017. – N7. – P.

В настоящее время ведется интенсивное изучение механизмов развития эндометриоза и поиск патогенетических средств в его терапии. Согласно утверждению экспертов Американского общества по репродуктивной медицине (2013), эндометриоз следует рассматривать как заболевание, требующее разработки индивидуального плана длительного ведения пациентки с целью максимального использования медикаментозного лечения и исключения повторных хирургических вмешательств [1].

Из всего многообразия гормональных препаратов, применявшихся для лечения эндометриоза, практическую ценность сохраняют некоторые прогестагены (назначают в непрерывном режиме) и агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ). Лечение аГнРГ, как и другими

средствами (в том числе хирургическими), не предотвращает развитие рецидивов или хронического течения (частота рецидивов заболевания через 5 лет составляет 53%, а при тяжелых, инфильтративных формах – 73%) [2, 3, 5, 6].

Требованиям современного подхода к долгосрочному ведению пациенток с хроническим течением эндометриоза отвечает препарат Эндоферин®, содержащий ингибин – природный регулятор гормонального гомеостаза и циклических процессов в эндометрии.

С мая 2010 года по июль 2011 года проходили клинические исследования с целью оценки эффективности лечения Эндоферином эндометриоза матки у 25 женщин репродуктивного возраста. Все пациентки получали Эндоферин® внутримышечно (по 1 инъекции в день в дозе

0,3 мг). Курс составлял 30 инъекций: по 10 инъекций в первую фазу менструального цикла в течение трех месяцев.

В результате проведенных клинических исследований Эндоферин® показал эффективность в снятии симптома «скудных» кровянистых выделений из половых путей у пациенток – в 100% случаев; в исчезновении гиперполименореи – в 8% и ее снижении – в 92% случаев; в исчезновении альгодисменореи – в 36% и ее снижении – в 64% случаев; при оценке степени тяжести заболевания – исчезновение симптомов в 32% и снижение тяжести заболевания – в 68% случаев. При ультразвуковой диагностике органов малого таза положительная динамика отмечена в 100% случаев, при этом аденомиоз не был выявлен после лечения в 12% случаев.

Выявлено статистически значимое уменьшение объема матки на 10%.

Спустя 32±4 месяца (2013 год) была рассмотрена эффективность ранее проведенного лечения, проанализированы клинические и лабораторные показатели, оценена тяжесть возможных рецидивов и стойкость положительных результатов. Изучены отдаленные результаты лечения генитального эндометриоза препаратом Эндоферин® в сравнении с результатами проведенной ранее терапии.

Спустя 32±4 месяца обследованы все 25 женщин с эндометриозом матки, получавших лечение Эндоферином во время клинических исследований препарата в рамках клинического открытого рандомизированного исследования «Эффективность и безопасность препарата Эндоферин®» (разработчик ЗАО «Скай ЛТД») на базе Клинической больницы №123 Федерального медико-биологического агентства России в 2009 году.

Критерии включения в исследование: женщины в возрасте 18–45 лет; диагностированный эндометриоз (аденомиоз); контрацепция барьерными методами; информированное согласие; комплаентность пациенток.

Критерии исключения: беременность, лактация; женщины детородного возраста, не получающие адекватной контрацепции; злокачественные новообразования в анамнезе; острая и хроническая почечная и печеночная недостаточность; наличие декомпенсированных заболеваний или острых состояний, способных существенно повлиять на результат исследования; больные, получающие другую иммуномодулирующую или гормональную терапию; участие в любом другом клиническом испытании за последние 6 месяцев.

Все пациентки получали препарат Эндоферин® внутримышечно (по 1 инъекции в день в дозе 0,3 мг). Курс составлял 30 инъекций: по 10 инъекций в первую фазу менструального цикла в течение трех месяцев. Эндоферин® представляет собой порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутримышечного введения по 0,3 мг во флаконах в упаковке №10 (разработчик ЗАО «Скай ЛТД»). Эндоферин® является хроматографически очищенным компонентом фолликулярной жидкости крупного рогатого скота. Основой биологического действия препарата выступает ряд белков суперсемейства TGF-β. Препарат показал высокую эффективность в доклинических испытаниях на индуцированном эндометриозе у крыс-самок линии Вистар [4].

Обработка данных выполнена с помощью пакета программ SPSS 15.0 (США)

и AtteStat 10.8.6 (Россия). Характер распределения значений количественных признаков проанализирован с помощью критерия Шапиро – Уилка (предназначен для анализа выборок размером не более 50 единиц наблюдения). Количественные признаки описаны посредством среднего арифметического значения ± стандартное отклонение и/или медианы (25; 75 процентиля) (последние следует использовать при непараметрическом распределении значений признаков, а также при описании признаков, оцененных в баллах). Анализ динамики значений количественных признаков выполнен с учетом характера их распределения: при нормальном – с помощью парного t-критерия Стьюдента (при наличии только 2 измерений) или теста GLM-RM (General Linear Model Repeated Measures; при наличии 3 и более измерений), при непараметрическом – с помощью критерия Уилкоксона (при наличии только 2 измерений) или теста Фридмана (непараметрический аналог теста GLM-RM). При проведении теста GLM-RM результаты статистического анализа представлены с поправкой на сферичность данных. При подтверждении статистически значимого изменения количественных признаков в ходе исследования рассчитывалась разница средних показателей и соответствующий 95% доверительный интервал (ДИ). Изменение качественных (бинарных) признаков анализировали с помощью критерия Мак-Немара.

Все 25 женщин с эндометриозом матки ранее не получали лечения (в том числе гормонального) по поводу эндометриоза. Возраст испытуемых на момент клинических исследований в 2011 году составил 23–45 лет (в среднем 37,1±6 года), средний возраст менархе – 13,2 года.

Наиболее характерной жалобой, предъявляемой 25 пациентками до начала лечения, были тазовые боли разной степени интенсивности (92%), гиперполименорею отмечали 20 (80%) женщин, у 10 (40%) наблюдались межменструальные кровянистые выделения. Эндометриоз у всех пациенток был подтвержден данными клинической картины, УЗИ органов малого таза и гистерорезектоскопией с биопсией эндометрия (с последующим патоморфологическим исследованием). Средняя длительность заболевания составила 4,6 года.

Диффузная форма заболевания была диагностирована у 14 (56%) пациенток, диффузно-узловая – у 11 (44%) женщин. В чистом виде аденомиоз диагностирован у 20 (80%) обследованных, в сочетании миомой матки – у 3 (12%), в сочетании

с наружным генитальным эндометриозом (кистами яичников) – у 2 (8%).

В анамнезе беременности были у 22 (88%) из 25 женщин, из них у 3 – одна беременность, у 4 – две, у 10 – три, у 5 – четыре и более, при этом роды были у 21 (84%) из 25 пациенток, из них один раз рожали 14 женщин, два раза – 6, три раза – одна пациентка. Аборты были у 16 (64%) женщин, из них один раз – у 8, дважды – у 4, более двух раз – у 4 пациенток. Самопроизвольное прерывание беременности в анамнезе отмечено у 4 (16%) женщин, причем у одной пациентки дважды. Развитие внематочной беременности отмечали у 5 (20%) из 25 женщин, у двух – дважды и трижды соответственно.

Ранее лечение аденомиоза проводилось у 6 (24%) больных (у 4 – прогестероном, у 2 – аНПГ). После прекращения предыдущего лечения прошло более 6 месяцев.

Отдаленные результаты лечения оценивали по следующим параметрам: болезненность, обильность и длительность менструаций, а также наличие межменструальных кровянистых выделений из половых путей. Пристальное внимание было уделено женщинам, имевшим проблемы с наступлением беременности.

Были измерены уровни онкомаркера СА 125, эстрадиола, прогестерона в сыворотке крови, проведено ультразвуковое исследование органов малого таза. Отдельно отмечался факт гистерэктомии.

В исследовании участвовали 25 женщин. Оценку эффективности проводили через 32±4 месяца после курса лечения Эндоферином. За это время у одной пациентки наступила менопауза. Две женщины на момент исследования вынашивали беременность. Средний возраст пациенток составил 42±6 года.

Из оставшихся 22 обследованных болевой синдром уменьшился по сравнению с таковым по окончании лечения Эндоферином у 11 (50%) женщин, у 11 (50%) – остался без изменений (боль не было до начала лечения и они не появились в дальнейшем).

Еще большее снижение объема менструальной кровопотери по сравнению с таковым по окончании лечения Эндоферином отметили 12 (55%) пациенток, у 9 (41%) женщин этот показатель не изменился. У одной (4%) пациентки с диффузно-узловой формой эндометриоза матки в течение 2 лет после окончания курса лечения отмечался положительный эффект – уменьшение объема менструальной кровопотери. Однако в течение последнего года пациентка отметила

Таблица 1 Изменение симптомов эндометриоза у 20¹ пациенток без рецидивов заболевания по сравнению с началом лечения Эндоферином и спустя 32±4 месяца после окончания терапии

Показатель	Количество пациенток			
	По сравнению с началом лечения Эндоферином		По сравнению с окончанием лечения Эндоферином	
	абс.	%	абс.	%
Болевой синдром	20/20 ²	100	20/20	100
улучшение	17/20	85	11/20	55
без изменений	3/20	15	9/20	45
ухудшение	0/20	0	0/20	0
Меноррагии	20/20	100	20/20	100
улучшение	20/20	100	12/20	60
без изменений	0/20	0	8/20	40
ухудшение	0/20	0	0/20	0
Межменструальные кровянистые выделения	10/20	50	1/20	5
улучшение	10/20	50	0/20	0
без изменений	0/20	0	0/20	0
ухудшение	0/20	0	1/20	5
Длительность менструаций ³	—	—	20/20	100
улучшение	—	—	11/20	55
без изменений	—	—	9/20	45
ухудшение	—	—	0/22	0

Примечание: ¹ — изменение симптомов фиксировалось у 22 пациенток, у двух из них проявились рецидивы заболевания, поэтому они были исключены из расчетов; ² — здесь и в табл. 2 в числителе — число пациенток с наблюдаемым симптомом, в знаменателе — общее число обследованных пациенток; ³ — длительность менструации не оценивалась в ходе клинических исследований Эндоферина.

увеличение объема кровопотери (у нее же, по данным УЗИ, отмечен рост одного из узлов аденомиоза с 1,4 до 1,8 см), что можно расценивать как рецидив эндометриоза.

Еще одной пациентке рецидив эндометриоза матки диагностирован на основании УЗИ малого таза (увеличение объема матки с 223,26 см³ с момента отмены Эндоферина до 278,50 см³ на момент динамического наблюдения) и увеличения показателя СА 125 до 42,2 МЕ/мл при отсутствии каких-либо клинических проявлений.

Межменструальные кровянистые выделения отсутствовали у 21 (95%) женщины и появились у 1 (5%) пациентки, вероятнее всего, из-за железисто-фиброзного полипа цервикального канала, диагностированного за один месяц до момента динамического исследования.

Длительность менструальных кровопотерь уменьшилась по сравнению с таковой по окончании лечения Эндоферином у 11 (50%) женщин и еще у 11 (50%) осталась без изменений.

Менструальный цикл возобновился у всех больных через 1 месяц после отмены препарата. Последующие циклы были регулярными. В таблице 1 приведены

данные 20 пациенток без рецидивов заболевания.

До лечения Эндоферином 3 (12%) из 25 пациенток предъявляли жалобы на бесплодие. У 6 (24%) женщин после окончания лечения наступила беременность. При этом четыре родили здоровых доношенных детей, две — на момент проведения исследования вынашивали беременность. Ни одной пациентке за трехлетний период не была проведена гистерэктомия.

При гормональном обследовании, проведенном в I фазу (5-й–7-й день менструального цикла) из 23 обследованных уровень прогестерона в сыворотке крови был в пределах нормы у 20 (87%) пациенток, у 3 (13%) был выше нормативных значений (табл. 2.), причем на момент окончания лечения Эндоферином у двоих из них значение прогестерона было выше, у одной — ниже нормы. Помимо этого, у 12 (52%) из 23 женщин, имеющих уровень прогестерона на момент окончания лечения Эндоферином выше или ниже нормы, к началу получения отдаленных результатов значение прогестерона нормализовалось.

Таблица 2 Распределение значений прогестерона, эстрадиола, СА 125, объема матки у 23 пациенток спустя 32±4 месяца после окончания лечения

Показатель	Количество пациенток	
	абс.	%
Прогестерон	23/23 ²	100
Норма (0,6–4,6 нмоль/л)	20/23	87
Ниже нормы	0/23	0
Выше нормы	3/23	13
Эстрадиол	23/23	100
Норма (0,14–0,70 нмоль/л)	17/23	74
Ниже нормы	5/23	22
Выше нормы	1/23	4
СА 125	23/23	100
Норма (<35 МЕ/мл)	22/23	96
Ниже нормы	0/23	0
Выше нормы	1/23	4
Объем матки	23/23	100
Уменьшился	22/23	96
Без изменений	0/23	0
Увеличился	1/23	4

Из 23 обследованных уровень эстрадиола в сыворотке крови был в пределах нормы у 17 (74%) пациенток, у 5 (22%) — ниже, у 1 (4%) — выше нормативных значений (см. табл. 2). У женщины с повышенным уровнем эстрадиола его значение на момент окончания лечения Эндоферином было также выше нормы. У 5 пациенток с изначально пониженным уровнем эстрадиола его показатели на момент окончания лечения Эндоферином у 3 женщин были выше нормы, еще у двух — в пределах референсных значений. У 7 (30%) пациенток, имеющих уровень эстрадиола на момент окончания лечения выше или ниже нормы, к началу получения отдаленных результатов значение эстрадиола нормализовалось.

Из 23 обследованных маркер СА 125 в норме обнаружился у 22 (96%) пациенток, у одной (4%) его значение было выше нормы (см. табл. 2). Причем значение этого маркера на момент окончания лечения Эндоферином у этой пациентки было в норме. Еще у одной пациентки с повышенным СА 125 на момент окончания лечения Эндофе-

рином его значение спустя 32±4 месяца нормализовалось.

При УЗИ органов малого таза у 100% пациенток было установлено наличие признаков эндометриоза матки. У 22 (96%) пациенток на момент динамического обследования отмечено уменьшение объема матки. У одной (4%) пациентки выявлено увеличение объема матки по сравнению с таковым после лечения Эндометрином.

Объем матки у 22 (96%) из 23 пациенток на момент начала лечения варьировался от 61,60 до 279,86 см³ (в среднем – 150,07 см³). На момент окончания лечения Эндометрином – от 66,69 до 239,94 см³ (в среднем – 134,86 см³). При динамическом контроле в 2013 году – от 32,24 до 157,30 см³ (в среднем – 86,54 см³) (табл. 3). Еще у одной (4%) больной объем матки увеличился по сравнению с таковым на момент окончания лечения за счет увеличения размеров узлов. У этой же пациентки увеличилось значение СА 125, однако она не предъявляла никаких жалоб.

Заключение

У 20 (91%) из 22 пациенток при динамическом исследовании отдаленных результатов рецидивы эндометриоза не диагностированы. У двух (9%) женщин с диагнозом диффузно-узловая форма аденомиоза был диагностирован рецидив эндометриоза: у одной рецидив отмечали через два года после окончания лечения Эндометрином. Диагноз поставлен на основании клиники (жалобы на возобновление и увеличение объема менструальной кровопотери) и результатах УЗИ органов малого таза (рост одного из узлов). У второй пациентки рецидив эндометриоза был диагностирован на основании увеличения объема матки, сопровождающегося ростом узлов эндометриоза, и повышения уровня онкомаркера СА 125 при отсутствии клинических проявлений.

Трое (12%) из 25 пациенток на начало лечения предъявляли жалобы на отсутствие беременности. При обследовании в 2013 году у 6 (24%) из 25 пациенток наступила беременность, закончившаяся у четверых рождением живых доношенных детей, у двух – прогрессирующая на момент обследования.

При анализе клинической картины 20 пациенток с отсутствием рецидива эндометриоза проявления заболевания были менее выраженными по сравнению с состоянием на момент окончания лечения Эндометрином. Болевой синдром уменьшился у 10 (50%), объем менструальной кровопотери уменьшился у 11

Таблица 3 Динамика изменения объема матки у 22¹ пациенток

Показатель	Объем матки, см ³			p
	На момент старта лечения Эндометрином	На момент окончания лечения Эндометрином	Спустя 32±4 месяца после лечения Эндометрином	
Min	68,4	66,7	32,2	0,001
Max	279,9	239,9	157,3	
Среднее	154,4	136,5	79,1	
Стандартное отклонение	55,5	46,4	30,1	
Медиана (25; 75 процентиля)	144,9 (117,5; 196,3)	131,0 (99,5; 158,7)	72,1 (56,6; 97,9)	0,001
Δ (последующее значение – предыдущее)	–	-19,9 (95% ДИ 5,5–34,2)	-57,4 (95% ДИ 42,0–72,8)	

Примечание: анализ изменений значений признака в течение всего периода наблюдения выполнен с помощью теста Фридмана (продублировано с помощью теста ANOVA для повторных измерений). Сравнение последующих значений признака с его предыдущими значениями (то есть пары значений до – после) выполнено с помощью критерия Уилкоксона.

¹ – объем матки определялся у 23 пациенток, из расчетов исключена одна женщина, у которой было увеличение значения объема матки из-за растущей миомы (при этом не было обнаружено объемных образований яичников (эндометриодных кист)).

(55%), межменструальные кровянистые выделения отсутствовали у всех (100%), длительность менструаций сократилась у 11 (55%) женщин, что можно расценивать как положительную динамику течения эндометриоза.

При анализе лабораторных показателей было установлено, что на момент обследования из 23 пациенток уровень прогестерона находился в норме у 20 (87%), эстрадиола – у 17 (74%), СА 125 – у 22 (96%) обследованных.

При динамическом УЗИ органов малого таза у 22 пациенток с отсутствием рецидива заболевания в 100% случаев обнаружено уменьшение объема матки (от 136,5±46,4 до 79,1±30,1 см³).

Выводы:

1. Эффективность лечения эндометриоза матки (аденомиоза) Эндометрином была подтверждена при анализе отдаленных результатов лечения спустя 32±4 месяца после проведения клинических исследований в 2010 году в 22 (92%) из 24 случаев.

2. Терапия Эндометрином способствует длительному улучшению клинического течения заболевания (уменьшению объема менструальной кровопотери, восстановлению регулярного менструального цикла), приводит к сокращению длительности менструации, снижению болевых ощущений, лечению бесплодия, что подтверждается лабораторными методами исследования (уменьшение объема матки и отсутствие

объемных образований яичников по данным УЗИ), снижает уровень онкомаркера СА 125 и нормализует уровень гормонов в крови (прогестерона и эстрадиола).

3. Терапия Эндометрином – это органосохраняющее лечение. Ни одной пациентке на протяжении более 3 лет не была выполнена гистерэктомия либо другое оперативное вмешательство на матке.

Таким образом, Эндометрин® можно считать эффективным препаратом в лечении больных генитальным эндометриозом (аденомиозом), дающим стойкий длительный положительный эффект.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация: Клинические рекомендации / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, И.А. Аполихина, В.Ф. Беженарь и др. – М., 2013.
2. Адамян Л.В., Куляков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: Руководство для врачей. – М., 2006. – 411 с.
3. Адамян Л.В., Андреева Е.Н. // Проблемы репродукции. – 2011. – №6. – С.66–77.
4. Ванин А.Ф., Зайратьянц О.В., Сереженков В.А., и др. // Проблемы репродукции. – 2009. – Т.15, №5. – С.52–58.
5. Кулаков В.И. Гинекология: Национальное руководство / В.И. Кулаков, И.Б. Манухин, Г.М. Савельева. – М., 2007. – 794 с.
6. Descamps P., Andreeva E., Leng J., Salehpour S., Chapron Ch. // J. of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders. – Vol.6, N1. – P.1–11.

Поступила 06.03.2017 г.

Статья размещена на сайте www.mednovosti.by (Архив МН) и может быть скопирована в формате Word.