

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ-2 В ТЕРАПИИ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

© Н.Г. Самошкин¹, М.И. Ярмолинская^{2,3}, В.О. Полякова^{2,4}

¹ ГОБУЗ «Центральная клиническая больница № 2», Великий Новгород, Россия;

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия;

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Самошкин Н.Г., Ярмолинская М.И., Полякова В.О. Эффективность применения селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 в терапии наружного генитального эндометриоза // Журнал акушерства и женских болезней. — 2018. — Т. 67. — № 2. — С. 52–60. doi: 10.17816/JOWD67252-60

Поступила в редакцию: 22.02.2018

Принята к печати: 12.04.2018

■ Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) характеризуется процессами неоангиогенеза, нейрогенеза, снижением апоптоза, эстрогензависимой воспалительной реакцией и клеточной пролиферацией. Схожим патологическим влиянием на ткани обладает простагландин E_2 , реализующий свое действие по циклооксигеназному пути – 2 (ЦОГ-2). Будучи медиатором воспаления, простагландин E_2 участвует во всех воспалительных процессах, индуцирует локальную экспрессию ароматазы P450 и антиапоптотического гена *Bcl-2*. Обладает опосредованным иммуносупрессивным действием, ингибируя синтез цитокинов IFN- γ , TNF- α , IL-12, IL-1 β -опосредованную экспрессию хемокинов, пролиферацию Т- и В-клеток, снижает цитотоксическую активность НК-клеток, создавая иммуносупрессивный фон, характерный для эндометриоза [1–3]. Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности применения ингибитора ЦОГ-2 целекоксиба в схемах комбинированной и монотерапии НГЭ.

В исследование были включены 100 пациенток репродуктивного возраста (от 22 до 34 лет) с подтвержденным диагнозом НГЭ II–IV степеней на основании результатов лапароскопии и гистологического исследования. 25 больным НГЭ назначали препарат целекоксиб 100 мг в качестве монотерапии и 25 — в сочетании с диеногестом 2 мг в течение 6 месяцев. Группу сравнения составили 50 пациенток с НГЭ, получавшие 6-месячный курс терапии диеногестом 2 мг в качестве монотерапии. Эффективность терапии оценивали по показателям визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), на основании динамики альгодисменореи, болевого синдрома при коитусе и клиническом осмотре, а также по субъективной оценке пациентками степени раздражительности и выраженности депрессивного синдрома. Эффективность лечения также определяли по данным МРТ и УЗИ органов малого таза в динамике. Для контроля возможных осложнений на фоне терапии пациенткам выполняли комплексное динамическое обследование с оценкой показателей общего анализа крови и свертывающей системы крови. При сочетанном применении целекоксиба и диеногеста 2 мг отмечалось наиболее выраженное снижение болевого синдрома, уменьшение степени раздражительности и депрессивного синдрома при сопоставлении с группой сравнения и с группой, получавшей монотерапию целекоксибом. Серьезных побочных эффектов во время применения целекоксиба отмечено не было. Таким образом, целекоксиб можно рекомендовать в качестве комбинированной терапии НГЭ как безопасное и эффективное средство.

■ **Ключевые слова:** эндометриоз; болевой синдром; нестероидные противовоспалительные средства; целекоксиб, селективные ингибиторы циклооксигеназы-2.

THE EFFICACY OF SELECTIVE CYCLOOXYGENASE 2 INHIBITORS IN THE TREATMENT OF GENITAL ENDOMETRIOSIS

© N.G. Samoshkin¹, M.I. Yarmolinskaya^{2,3}, V.O. Polyakova^{2,4}

¹ Central Clinical Hospital No 2, Multidepartment, Velikiy Novgorod, Russia;

² The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russia;

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia;

⁴ Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

For citation: Samoshkin NG, Yarmolinskaya MI, Polyakova VO. The efficacy of selective cyclooxygenase 2 inhibitors in the treatment of genital endometriosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(2):52-60. doi: 10.17816/JOWD67252-60

Received: 22.02.2018

Accepted: 12.04.2018

External genital endometriosis is characterized by the processes of angiogenesis, neurogenesis, impaired apoptosis, local inflammation of the tissues, secretion of estradiol, and cell proliferation. In a similar manner, prostaglandin E₂ affects tissues. The safest drugs that overwhelm COX-2 activity and inhibit the expression of prostaglandin E₂ are selective COX-2 inhibitors. As a mediator of inflammation, prostaglandin E₂ is involved in all inflammatory processes. It induces the expression of local P450 aromatase and the anti-apoptotic gene Bcl-2. E₂ also possesses immunosuppressive-mediated activity and inhibits the synthesis of cytokines IFN γ , TNF α , and IL-12, IL-1 β -mediated expression of chemokines, the proliferation of T- and B-cells and reduces the cytotoxic activity of NK cells, creating a background of the immunosuppressive characteristic of endometriosis [1–3].

This study included 100 patients of reproductive age (aged 22–35 years) with a confirmed diagnosis of external genital endometriosis of degree II–IV. Fifty patients received 100 mg of celecoxib in monotherapy and in combination with 2 mg of dienogest. The control group included 50 people receiving monotherapy with 2 mg of dienogest. The effectiveness of therapy was assessed using the visual analog scale (VAS) and on the basis of the dynamics of algodismenorrhea, pain during coitus, clinical examination, and the patient's subjective assessment of the degree of irritability and severity of depressive syndrome. The effectiveness of the treatment was evaluated according to MRI and ultrasound of the pelvic organs throughout the study. To control for possible complications of the therapy, the patients performed a comprehensive dynamic survey assessing the indicators of general blood analysis and the blood coagulation system. In the group with the combined application of celecoxib and dienogest, a clinically significant reduction in pain syndrome and a decrease in the degree of irritability and depressive syndrome were noted relative to the control group. No side effects of celecoxib on the body systems were identified throughout the study. Thus, celecoxib can be recommended as a safe and effective combination therapy for endometriosis.

Keywords: endometriosis; pain syndrome; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; celecoxib; selective cyclooxygenase 2 inhibitors.

Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) по праву можно назвать одним из самых загадочных и многоликих заболеваний. Широкое распространение генитального эндометриоза в популяции, множество связанных с ним осложнений, отсутствие стойкой ремиссии после терапии определяют необходимость поиска более эффективных вариантов лечения. Несмотря на значительные достижения в лечении заболевания, на сегодняшний день нет ни одного препарата, эффективно влияющего на все звенья патогенеза эндометриоза. Как известно, генитальный эндометриоз характеризуется неоангиогенезом, снижением апоптоза, хронической эстрогензависимой воспалительной реакцией, нейрогенезом, избыточной пролиферацией, в ряде случаев — глубокой инвазией [4, 5]. Клинические проявления эндо-

метриоза: болевой синдром различной степени выраженности, перименструальные кровянистые выделения, бесплодие и невынашивание беременности. Согласно результатам многочисленных исследований [1, 6–8], в патогенезе эндометриоза значительная роль принадлежит повышенной ароматазной активности в эндометриодных гетеротопиях (благодаря усиленной экспрессии цитохрома P450, осуществляющего конверсию тестостерона в эстрадиол). По мнению S.E. Vulun et al., индукция ароматазной активности простагландином (ПГ) E₂ в эндометриодных стромальных клетках опосредована увеличением внутриклеточного уровня цАМФ и образованием 17 β -эстрадиола [9]. Потенциальная способность к ароматизации эутопических эндометриальных клеток у женщин с генетической предрасположенностью

к развитию эндометриоза может обуславливать процесс имплантации и пролиферации на брюшине малого таза эндометриоидных гетеротопий. 17β -эстрадиол, в свою очередь, индуцирует активность ЦОГ-2. Воспалительный процесс в эндометриоидных тканях усиливает продукцию цитокинов (IL- 1β , TNF- α) моноцитами и макрофагами, что также способствует продукции ПГ E_2 в этой ткани [3]. Кроме того, показано, что ароматаза не только присутствует в эндометриоидных гетеротопиях, аутопическом эндометрии больных эндометриозом, но и ее экспрессия повышается под воздействием цитокинов, находящихся в перитонеальной жидкости [10]. Таким образом, локальная продукция эстрогенов и ПГ E_2 усиливается комплексом молекулярных взаимоотношений по механизму обратной связи [11].

В начале 90-х гг. XX в. были представлены данные о важной роли простагландинов в процессах эмбриогенеза, овуляции и беременности, костного метаболизма, роста и развития клеток нервной системы, репарации тканей, функции почек и ЖКТ, тонуса сосудов и свертывания крови, иммунного ответа и воспаления, клеточного апоптоза и др. [2]. Известно, что простагландины синтезируются из арахидоновой кислоты. Существует два пути метаболизма клеток, приводящих к формированию эйкозаноидов (циклооксигеназный и липокиназный). Источником арахидоновой кислоты служат фосфолипиды клеточной мембраны, синтез которой начинается только после отделения полиеновых кислот от фосфолипида мембраны под действием ферментов фосфолипазы A2 или фосфолипазы C, активирующихся гормонами, цитокинами, а также в результате механического воздействия [12]. Обнаружено два типа циклооксигеназ: циклооксигеназа-1 (ЦОГ-1) и циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2). ЦОГ-1 является конститутивным ферментом, синтезирующим простагландины, регулирующие целостность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, функцию тромбоцитов и почечный кровоток. Синтез ЦОГ-2 транзиторно активируется в ответ на действие провоспалительных медиаторов и митогенных стимуляторов: цитокинов, эндотоксинов, факторов роста, опухолевых промоторов и некоторых онкогенов (v-src, v-Ha-ras, HER2/neu, Wnt) [12].

Таким образом, включение в комбинированную терапию генитального эндометриоза препаратов, подавляющих синтез простагландина E_2 , представляется патогенетически обоснован-

ным. Таким действием обладают препараты группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). В гинекологической практике НПВС применяются достаточно давно для купирования болевого синдрома в послеоперационном периоде и снижения выраженности симптомов воспаления при острых воспалительных заболеваниях. В 1971 г. впервые был открыт и описан механизм действия НПВС группой исследователей из Великобритании во главе с J. Vane [13]. Применение НПВС долгое время было ограничено в связи с негативным влиянием на слизистую желудочно-кишечного тракта, связанным с подавлением изофермента ЦОГ-1: известно, что у 30–40 % больных отмечаются диспептические расстройства, у 10–20 % — эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, у 2–5 % — кровотечения и перфорации [14, 15]. Также факторами, ограничивающими длительное использование препаратов данной группы, является их нефро- и гепатотоксичность, а также развитие коагулопатий [16]. В 1994 г. была сформулирована гипотеза о том, что противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действия НПВС связано с их способностью ингибировать ЦОГ-2, блокируя продукцию провоспалительного простагландина E_2 , а побочные эффекты (негативное влияние на ЖКТ, почки, нарушение агрегации тромбоцитов) связаны с подавлением активности ЦОГ-1, за счет чего снижается рН желудочного сока, нарушаются процессы образования защитных мукополисахаридов, снижается репаративная способность слизистой оболочки, агрегация тромбоцитов [2]. В связи с этим необходимы препараты, не оказывающие ингибирующего влияния на ЦОГ-1, но сохраняющие все положительные свойства НПВС. С открытием селективных ингибиторов ЦОГ-2 вновь возник повышенный интерес к НПВС. Эта группа препаратов широко применяется у больных с ревматологическими заболеваниями [17–19]. В открытом проспективном исследовании при использовании ингибиторов ЦОГ-2 в течение 12 недель у пациентов с остеоартрозом крупных суставов была продемонстрирована терапевтическая эффективность у 78 из 90 пациентов ($p < 0,001$) [15]. На фоне применения ингибиторов ЦОГ-2 не было отмечено случаев возникновения язв или кровотечений из желудочно-кишечного тракта, а также негативных изменений в результатах лабораторного обследования. В гинекологической практике незаслуженно мало уделено внимания применению се-

лективных ингибиторов ЦОГ-2. Вероятно, это связано с меньшими, по сравнению с НПВС ингибиторами ЦОГ-1 и ЦОГ-2, анальгетическими эффектами. К тому же появился ряд статей, указывающих, что длительное или неконтролируемое использование селективных НПВС может приводить к нелетальным инфарктам, тромбозам [9, 10, 20] и прободным язвам желудочно-кишечного тракта [15]. С 2005 г. в литературе стали встречаться данные о целесообразности включения селективных НПВС в комплексное лечение НГЭ [21]. J.A. Efstathiou et al. на модели мышей с хирургически индуцированным эндометриозом выяснили, что целекоксиб эффективнее по сравнению с другими НПВС при лечении инфильтративной формы заболевания [22]. В 2008 г. группа исследователей под руководством С. Olivares на основании рандомизированного исследования установила оптимальную дозировку целекоксиба 100 мг [23]. В 2011 г. также С. Olivares et al. продемонстрировали на модели мышей с индуцированным эндометриозом эффективность применения целекоксиба в сочетании с ингибитором ароматазы розиглитазоном. На фоне приема комбинации препаратов авторы отметили уменьшение площади эндометриодных гетеротопий за счет значительного снижения пролиферации клеток в имплантатах. Также статистически значимо отмечалось усиление апоптоза в эндометриомах. Кроме того, исследователи отметили уменьшение васкуляризации [24, 25]. В опубликованном в 2011 г. Кохрановском обзоре, включающем статьи в период с 2006 по 2011 г., не было представлено конкретных данных об эффективности длительного применения НПВС для лечения НГЭ [26].

В нашем исследовании больные НГЭ получили специфический ингибитор ЦОГ-2 целекоксиб (4-[-(метилфенил)-3-трифлюораметил]-14-пирозолил] бензилсульфонамид) в дозе 100 мг, который, согласно представленным выше данным литературы, зарекомендовал себя как наиболее эффективный и безопасный препарат. Исследования *in vivo* и *ex vivo* показывают, что целекоксиб обладает очень низким сродством к ферменту циклооксигеназа 1-го типа. Следовательно, в терапевтических дозах целекоксиб не оказывает влияния на простаноиды, синтезируемые за счет активации ЦОГ-1, и благодаря этому не препятствует нормальным физиологическим процессам, связанным с ЦОГ-1 в тканях, особенно в желудке и кишечнике.

Согласно данным литературы целекоксиб, по сравнению с плацебо, не влиял на агрегацию тромбоцитов и на время кровотечения при применении как в терапевтических дозах, так и в концентрации, шестикратно превышающей терапевтическую. Известно, что биологическая доступность целекоксиба составляет 75 % [27]. Целекоксиб метаболизируется в печени путем гидроксирования, окисления и некоторого глюкуронидирования. Исследования *in vitro* и *in vivo* показывают, что метаболизм целекоксиба осуществляется главным образом цитохромом P450 CYP2C9 [12]. Основные метаболиты, обнаруживаемые в крови, не обладают заметным ингибирующим действием на ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Выведение целекоксиба осуществляется печенью, менее 1 % экскретируется с мочой в неизмененном виде [28].

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность применения целекоксиба в схемах комбинированной и монотерапии НГЭ.

Было обследовано 100 больных репродуктивного возраста (от 22 до 34 лет) с НГЭ II–IV степеней (по классификации R-AFS), диагноз был подтвержден интраоперационно при проведении лапароскопии, а также результатами гистологического исследования. Первую группу составили 25 пациенток (средний возраст — $28,68 \pm 1,7$ года), получавших целекоксиб в качестве монотерапии 100 мг в сутки в течение 6 месяцев с НГЭ II степени (21 больная — 84 %) и НГЭ III степени (4 пациентки — 16 %). Во 2-ю группу также вошли 25 пациенток, получавших диеногест 2 мг в сочетании с целекоксибом 100 мг, средний возраст составил $26,32 \pm 3,1$ года, с НГЭ III степени — у 13 (52 %), НГЭ IV степени — у 12 (48 %). В 3-ю группу (группу сравнения) было включено 50 пациенток (средний возраст — $29,28 \pm 2,7$ года), которые получали монотерапию диеногестом 2 мг в течение 6 месяцев. В группе сравнения НГЭ II степени отмечен у 16 больных (32 %), НГЭ III степени — у 28 (56 %) и НГЭ IV степени — у 6 (12 %).

Эффективность лечения оценивали на основании следующих параметров: изменение выраженности болевого синдрома при использовании визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), данных анкетирования, включающих оценку болевого синдрома во время менструации, при коитусе, а также болевого синдрома при вагинальном и ректальном осмотрах, опросника «тревожность и депрессия», опросника

определения уровня невротизации и психопатизации [29]; результатов МРТ и УЗИ органов малого таза; клинического анализа крови; коагулограммы. Анализ достоверности проводили с использованием критерия Стьюдента для малых выборок. Все оцениваемые показатели были клинически значимы и достоверны f (степень свободы) > 1 .

Результаты исследования и их обсуждение

До начала проведения терапии, согласно опросникам, болевой синдром различной степени выраженности во время менструации, при коитусе, во время ректовагинального исследования, при пальпации заднего свода влагалища встречался во всех трех группах. Принято выделять следующие виды тазовой боли: а) диспареунию, б) дисхезию, в) альгодисменорею. Известно, что характер боли в большей мере зависит от локализации процесса, чем от степени его распространения. В патогенезе болевого синдрома отмечают стимуляцию эндометриодными клетками в очагах эндометриоза продукции гистамина, серотонина, брадикинина, простагландина E_2 , лейкотриенов, фактора некроза опухоли, эндотелинов, эпидермального фактора роста, фактора роста нервной ткани и нейротрофического фактора головного мозга (BDNF — brain-derived neurotrophic factor) [30]. Эстрогены модулируют висцеро-висцеральную перекрестную сенситизацию. При этом нарушается баланс ноцицептивной и антиноцицептивной системы с формированием центральной сенситизации [31–33]. В первой группе до начала лечения выраженность болевого синдрома

на основании ВАШ составила $6,83 \pm 1,4$ балла. Наиболее часто пациентки предъявляли жалобы на альгодисменорею (88 %). После 6 месяцев монотерапии целекоксибом показатели болевого синдрома составили $4,77 \pm 1,1$ балла, при этом болевой синдром полностью отсутствовал у 40 % больных, 28 % больных по-прежнему предъявляли жалобы на боли при коитусе, а при осмотре — 32 %. Во второй и третьей группах до начала применения медикаментозной терапии отмечалось сопоставимое значение жалоб на боли при осмотре, половой жизни, во время менструации. Во второй группе до начала терапии интенсивность болевого синдрома составила $8,46 \pm 1,5$ балла, после лечения — $4,14 \pm 0,3$ балла (рис. 1). Болевой синдром на фоне комбинированного применения целекоксиба и диеногеста 2 мг полностью отсутствовал у 72 % пациенток. Часть больных по-прежнему отмечала боли: при коитусе — 15 % пациенток, а также при осмотре — 13 % женщин. Следует отметить, что во вторую группу, получавшую ингибиторы ЦОГ-2 в сочетании с диеногестом 2 мг, входили пациентки с распространенным эндометриозом (III и преимущественно IV степенью распространенности). Болевой синдром во время менструации значительно уменьшился или полностью отсутствовал во второй и третьей группах, так как у большинства пациенток (67 %) наблюдалась аменорея на фоне применения диеногеста 2 мг, что не противоречит данным других исследований [5].

В группе сравнения выраженность болевого синдрома до начала терапии диеногестом 2 мг составила $8,91 \pm 1,5$ балла, после лечения — $5,29 \pm 0,5$ балла, при этом болевой синдром полностью отсутствовал у 58 % больных. У 21 % больных данной группы отмечалась умеренная боль во время половой жизни, у 18 % — во время проведения гинекологического исследования.

Следует отметить, что снижение болевого синдрома во второй группе в 0,87 раза превышает показатели в первой и в 0,78 раза показатели в группе сравнения. Клинически, а также по данным МРТ и УЗИ органов малого таза признаков рецидивов заболевания не отмечено ни в одной группе. Значимые изменения показателей коагулограммы, клинического анализа крови во всех группах отсутствовали. Гастропатии и кровотечения желудочно-кишечного тракта не были выявлены ни у одной пациентки. При анализе динамики снижения проявлений раздражительности и депрессивного синдрома

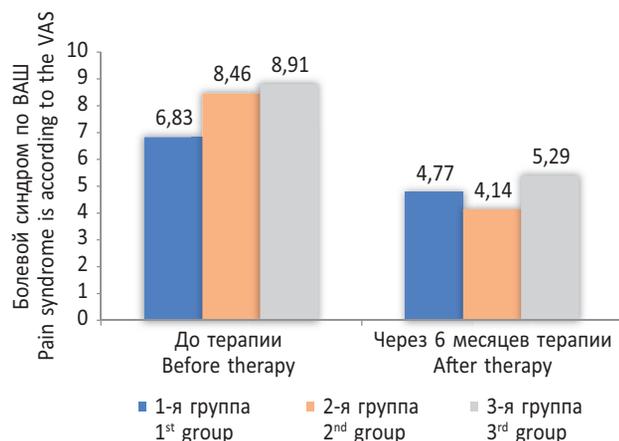


Рис. 1. Изменение болевого синдрома на фоне терапии (оценка в баллах по ВАШ)

Fig. 1. Change of pain syndrome during the treatment (is according to the VAS)

в трех группах наилучшие результаты отмечены на фоне монотерапии целекоксибом.

Раздражительность в 1-й группе уменьшилась на 32 %, во 2-й группе — на 28 %, в 3-й группе возросла на 16 %. Субъективное уменьшение раздражительности в 1-й и 2-й группах было сопоставимо и в 1,9 раза ниже показателей 3-й группы (рис. 2).

Выраженность депрессивного синдрома в 1-й группе снизилась на 20 %, во 2-й группе снижение отмечено всего на 4 %, в 3-й группе проявление депрессивного синдрома возросло на 30 %. Депрессивный синдром в 1-й группе был в 0,6 раза ниже показателей 2-й группы и в 1,5 раз ниже показателей 3-й группы. Пациентки, получающие монотерапию диеногестом 2 мг, в течение первых двух месяцев предъявляли жалобы на более выраженные нарушения сна, перепады настроения, раздражительность, у данных больных по сравнению с пациентками из 1-й и 2-й групп депрессивный синдром наблюдался в 1,9 раза чаще. Большинство больных из 2-й (80 %) и 3-й групп (68 %) с выраженным болевым синдромом (9–10 баллов) находились в состоянии хронического стресса до начала терапии, в первые 2 месяца терапии 32 пациенткам из 2-й и 3-й групп сравнения была рекомендована консультация психотерапевта, на основании которой 23 пациенткам из 3-й группы дополнительно были назначены седативные препараты.

Известно, что диеногест обладает выраженными прогестагенным, антиандрогенным и относительно слабым антигонадотропным действиями, ингибируя пролиферацию эндометриоидных клеток [34–36]. Появлением гипоэстрогенного фона отчасти объясняются нежелательные побочные эффекты диеногеста. К наиболее частым (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) побочным эффектам относят сниженное настроение, нарушение сна (включая бессонницу), нервозность, снижение либидо. Тревожность, депрессия, перепады настроения, согласно данным литературы, возникают реже (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) [37]. Как правило, эти побочные действия препарата проходят или значительно уменьшаются в течение первых двух месяцев приема. Спустя 2 месяца от начала терапии у 19 больных седативные препараты отменены по причине отсутствия жалоб.

Рост и прогрессирование очагов эндометриоза сопровождаются локальным воспалением, отеком подлежащих тканей, агрегацией тромбоцитов и высвобождением серотонина

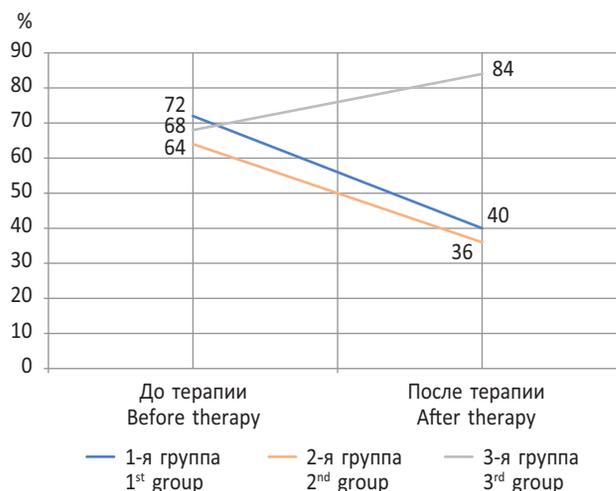


Рис. 2. Динамика изменения раздражительности в группах на фоне терапии

Fig. 2. The dynamics of change of irritability in groups during the treatment

из тромбоцитов. Ингибированием метаболизма арахидоновой кислоты по ЦОГ-2-пути со снижением как проявлений воспалительной реакции, так и продукции эстрогенов локально в эндометриоидных очагах, а также выраженным подавлением уровня простагландинов, оказывающих негативное влияние на психоэмоциональную сферу, можно объяснить лучшую переносимость терапии и уменьшение проявлений раздражительности и депрессии на фоне применения ингибиторов ЦОГ-2.

Нами отмечена наибольшая частота наступления беременности после комбинированной терапии НГЭ (сочетанное применение ингибиторов ЦОГ-2 с диеногестом 2 мг). Во 2-й группе беременность наступила у 66 % больных, у большинства из них (58 %) в естественном цикле. В 3-й группе беременность зафиксирована у 56 % пациенток, из них самостоятельное наступление беременности отмечено у 44 % женщин. В 1-й группе беременность наступила у 50 % пациенток, из них естественным путем у 42 %. Таким образом, частота наступления беременности во 2-й группе в естественном цикле в 1,3 ($\pm 0,7$) раза выше, чем в 1-й группе и в группе сравнения.

Заключение

Применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 в комплексной терапии НГЭ является перспективным направлением, требующим дальнейшего длительного и детального изучения. Все пациентки из 1-й и 2-й групп отме-

чали отличную или хорошую переносимость целекоксиба. У больных НГЭ применение как монотерапии целекоксибом, так и в сочетании с диеногестом 2 мг сопровождалось достоверным уменьшением выраженности болевого синдрома, однако наибольшая эффективность наблюдалась при комбинированной схеме, включающей селективный ингибитор ЦОГ-2 целекоксиб в сочетании с диеногестом 2 мг. Вероятно, что наибольший эффект при сочетании применении был достигнут благодаря комплексному потенцированию механизмов действия — противовоспалительного, антипролиферативного, а также ингибирования активности ароматазы в эндометриодных гетеротопиях целекоксибом и диеногестом. Положительное терапевтическое влияние оказали анальгетический эффект ингибиторов ЦОГ-2 и уменьшение экспрессии фактора роста нервов, которым обладает диеногест. У исследуемых больных, принимающих целекоксиб в качестве монотерапии или в сочетании с диеногестом 2 мг, отмечалось субъективное уменьшение признаков раздражительности, депрессивного синдрома, вероятно, в связи с подавлением уровня простагландинов, оказывающих негативное влияние на психоэмоциональную сферу. У пациенток, получивших комбинированное лечение целекоксибом с диеногестом 2 мг, была зафиксирована наибольшая частота наступления беременности.

Литература

- Денисова В.М., Ярмолинская М.И., Потин В.В., Тимофеева Е.М. Активность овариальной ароматазы при эндометриозе // Журнал акушерства и женских болезней. — 2013. — Т. 62. — № 2. — С. 17–22. [Denisova VM, Yarmolinskaya MI, Potin VV, Timofeeva EM. Ovarian aromatase activity in endometriosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2013;62(2):17-22. (In Russ.)]
- Прозорова В.К., Вертким А.Л., Сычев Д.А. Нестероидные противовоспалительные средства // Клиническая фармакология. Учебник для вузов / Под ред. В.Г. Кукеса. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. [Prozorova VK, Vertkim AL, Sychev DA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: *Clinical pharmacology. Textbook for high schools*. Ed by V.G. Kukes. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. (In Russ.)]
- Efstathiou JA, Sampson DA, Levine Z, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs differentially suppress endometriosis in a murine model. *Fertil Steril*. 2005;83(1):171-181. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.06.058.
- Целебрекс — специфический ингибитор циклооксигеназы 2: эффективность и переносимость // Научно-практическая ревматология. — 2000. — Т. 38. — № 2. — С. 80–82. [Shchekina EG. Celebrex-specific cyclooxygenase 2 inhibitor: efficacy and tolerability. *Science-practical rheumatology*. 2000;38(2):80-82. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2000-1241.
- Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Беженарь В.Ф., и др. Комбинированная терапия распространенных форм генитального эндометриоза с применением ингибиторов ароматазы // Журнал акушерства и женских болезней. — 2013. — Т. 62. — № 1. — С. 64–70. [Yarmolinskaya MI, Molotkov AS, Bezhenar' VF, et al. Combined therapy of extensive genital endometriosis with aromatase inhibitors. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2013;62(1):64-70. (In Russ.)]
- Молотков А.С. Подходы к оценке ароматазной активности в эндометриодных гетеротопиях // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2013. — № 2. — С. 25–28. [Molotkov AS. Approaches to evaluation of aromatase activity in endometriosis heterotopies. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2013;2(42):25-28. (In Russ.)]
- Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. — СПб.: Эко-Вектор, 2017. [Yarmolinskaya MI, Aylamazyan EK. Genital endometriosis. Different aspects of the problem. Saint Petersburg: Eko-Vektor; 2017. (In Russ.)]
- Bally M, Dendukuri N, Rich B, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2017;357:j1909. doi: 10.1136/bmj.j1909.
- Bulun SE, Zeitoun K, Takayama K, et al. Estrogen production in endometriosis and use of aromatase inhibitors to treat endometriosis. *Endocr Relat Cancer*. 1999;6(2):293-301. doi: 10.1677/erc.0.0060293.
- Allen C, Hopewell S, Prentice A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD004753. doi: 10.1002/14651858.CD004753.pub2.
- Денисова В.М., Потин В.В., Ярмолинская М.И. Значение активности овариальной ароматазы для выбора метода терапии эндометриоза // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. — 2015. — Т. 2. — № 4. — С. 41. [Denisova VM, Yarmolinskaya MI, Potin VV. Value of the activity of ovarian aromatase to choose the method of endometriosis treatment. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva*. 2015;2(4):41. (In Russ.)]
- Биохимия: учебник для вузов / Под ред. Е.С. Северина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003. [Biochemistry: textbook for high schools. Ed by E.S. Severin. Moscow: GEOTAR-Media; 2003. (In Russ.)]
- Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б., и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: клинические рекомендации. — М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. [Karateev AE, Yakhno NN, Lazebnik LB, et al. Use of non-ste-

- roidal anti-inflammatory drugs: clinical recommendations. Moscow: IMA-PRESS; 2009. (In Russ.)]
14. Лебедева В.В., Гмошинский И.В., Мазо В.К., Муравьев Ю.В. Повышение проницаемости слизистой оболочки тонкой кишки при длительном применении нестероидных противовоспалительных препаратов у больных ревматическими заболеваниями // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2008. — № 2. — С. 16–21. [Lebedeva VV, Gmoshinskiy IV, Mazo VK, Murav'ev YV. Increased permeability of the mucosa of the small intestine with prolonged use of NSAIDs in patients with rheumatic diseases. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2008;(2):16-21. (In Russ.)]
 15. ab01.ru [интернет]. Целебрекс [доступ от 24.08.2017]. Доступ по ссылке: <http://www.ab01.ru/rls/c4.html>. [ab01.ru [Internet]. Celebrex [cited 2017 Aug 24]. Available from: <http://www.ab01.ru/rls/c4.html>. (In Russ.)]
 16. Евсеев М.А. Гепато-и гастротоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов: возможные точки пересечения // РМЖ. — 2007. — Т. 15. — № 26. — С. 75–79. [Evseev MA. Hepato- and gastro-toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: possible intersection. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2007;15(26):75-79. (In Russ.)]
 17. Каратеев А.Е., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Новые данные, касающиеся безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов: представление о «класс-специфическом» высоком кардиоваскулярном риске селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 устарело // Научно-практическая ревматология. — 2017. — Т. 55. — № 2. — С. 218–223. [Karateev AE, Novikova DS, Nasonov EL. New data on the safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the concept of the high class-specific cardiovascular risk of selective cyclooxygenase-2 inhibitors is outdated. *Science-practical rheumatology*. 2017;55(2):218-223. (In Russ.)]
 18. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» // Современная ревматология. — 2015. — Т. 9. — № 1. — С. 4–23. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines "Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice". *Sovremennaya revmatologiya*. 2015;9(1):4-23. (In Russ.)]
 19. Каратеев А.Е. Целекоксиб, эторикоксиб, мелоксикам и нимесулид: сравнение достоинств и недостатков // Современная ревматология. — 2011. — № 2. — С. 9–19. [Karateev EA. Celecoxib, etoricoxib, meloxicam, and nimesulide: comparison of their merits and demerits. *Sovremennaya revmatologiya*. 2011;(2):9-19. (In Russ.)]
 20. Shimizu Y, Mita S, Takeuchi T, et al. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits prostaglandin E₂ production and aromatase expression by human endometrial epithelial cells in a spheroid culture system. *Steroids*. 2011;76(1-2):60-67. doi: 10.1016/j.steroids.2010.08.010.
 21. Ding S, Zhu T, Tian Y, et al. Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Endometriosis Pain. *Reprod Sci*. 2017;1933719117732161. doi: 10.1177/1933719117732161.
 22. Ebert AD, Bartley J, David M. Aromatase inhibitors and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors in endometriosis: new questions — old answers? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;122(2):144-150. doi: 10.1016/j.ejogrb.2005.04.017.
 23. Olivares C, Ricci A, Bilotas M, et al. The inhibitory effect of celecoxib and rosiglitazone on experimental endometriosis. *Fertil Steril*. 2011;96(2):428-433. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.063.
 24. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Discontinuation rates in clinical trials in musculoskeletal pain: meta-analysis from etoricoxib clinical trial reports. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(3):R53. doi: 10.1186/ar2422.
 25. Olivares CN, Bilotas MA, Ricci AG, et al. Anastrozole and celecoxib for endometriosis treatment, good to keep them apart? *Reproduction*. 2013;145(2):119-126. doi: 10.1530/REP-12-0386.
 26. Guan Z, Baier LD, Morrison AR. p38 Mitogen-activated protein kinase down-regulates nitric oxide and up-regulates prostaglandin E₂ biosynthesis stimulated by interleukin-1β. *J Biol Chem*. 1997;272(12):8083-8089. doi: 10.1074/jbc.272.12.8083.
 27. studfiles.net [интернет]. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 диарилсульфоны [доступ от 24.08.2017]. Доступ по ссылке: <https://studfiles.net/preview/6011048/page:35/>. [studfiles.net [Internet]. Selective Cox-2 inhibitors diarsulphone [cited 2017 Aug 24]. Available from: <https://studfiles.net/preview/6011048/page:35/>. (In Russ.)]
 28. clinvest.ru [интернет]. Фармакоэкономические аспекты побочных эффектов и осложнений лекарственной терапии [доступ от 23.08.2017]. Доступ по ссылке: <http://clinvest.ru/news/item/farmakoeconomicheskie-aspekty-pobochnyh-effektov-i-oslozhnenij-lekarstvennoj-terapii>. [clinvest.ru [Internet]. Pharmacoeconomic aspects of the side effects and complications of drug therapy [cited 2017 Aug 23]. Available from: <http://clinvest.ru/news/item/farmakoeconomicheskie-aspekty-pobochnyh-effektov-i-oslozhnenij-lekarstvennoj-terapii>. (In Russ.)]
 29. Барканова О.В. Методики диагностики эмоциональной сферы: психологический практикум. — Красноярск: Литера-принт, 2009. [OV Barkanova. Methods of diagnostics of emotional sphere: psychological practice. Krasnoyarsk: Litera-print; 2009. (In Russ.)]
 30. Chan FK, Lanas A, Scheiman J, et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9736):173-179. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60673-3.
 31. Данилов А.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. — М.: АММ ПРЕСС, 2012. [Danilov AV. Pain man-

- agement. *Biopsychosocial approach*. Moscow: AMM PRESS; 2012. (In Russ.)
32. laesus-de-liro.livejournal.com [интернет]. Клиническая феноменология болевого синдрома при эндометриозе [доступ от 04.01.2018]. Доступ по ссылке: <https://laesus-de-liro.livejournal.com/358888.html>. [laesus-de-liro.livejournal.com [Internet]. Clinical phenomenology of pain with endometriosis [cited 2018 Jan 04]. Available from: <https://laesus-de-liro.livejournal.com/358888.html>. (In Russ.)]
33. Кузнецова И.В. Эндометриоз и тазовая боль // Эффективная фармакология. — 2014. — № 35. — С. 18–27. [Kuznetsova IV. Endometriosis and pelvic pain. *Effektivnaya farmakologiya*. 2014;(35):18-27. (In Russ.)]
34. Прилепская В.Н., Острейкова Л.И. Диеногест: фармакологические, клинические и лечебные аспекты. — М., 2005. [Prilepskaya VN, Ostreykova LI. Dienogest: pharmacological, clinical and therapeutic aspects. Moscow; 2005. (In Russ.)]
35. Olivares C, Bilotas M, Buquet R, et al. Effects of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor on endometrial epithelial cells from patients with endometriosis. *Hum Reprod*. 2008;23(12):2701-2708. doi: 10.1093/humrep/den315.
36. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:c7086. doi: 10.1136/bmj.c7086.
37. rlsnet.ru [интернет]. Визанна [доступ от 11.02.2018]. Доступ по ссылке: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_48089.htm#pobochnye-dejstviya. [rlsnet.ru [Internet]. Visanne [cited 2018 Feb 11]. Available from: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_48089.htm#pobochnye-dejstviy. (In Russ.)]

■ Адреса авторов для переписки (Information about the authors)

Николай Григорьевич Самошкин — ГОБУЗ «Центральная городская клиническая больница № 2», многопрофильное отделение, г. Великий Новгород. **E-mail:** djep@yandex.ru.

Мария Игоревна Яромлинская — д-р мед. наук, профессор РАН, руководитель отдела эндокринологии репродукции ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург; руководитель центра «Диагностика и лечение эндометриоза», профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

Виктория Олеговна Полякова — д-р биол. наук, профессор, проф. РАН, ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург; Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург.

Nikolay G. Samoshkin — Central Clinical Hospital No 2, Multidepartment, Velikiy Novgorod, Russia. **E-mail:** djep@yandex.ru.

Maria I. Yarmolinskaya — Professor of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Endocrinology of Reproduction, Doctor of Medical Sciences, Head of Center “Diagnostics and treatment of endometriosis”, “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”, St. Petersburg, Professor Department of Obstetrics and Gynecology North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

Victoria O. Polyakova — Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russia; Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **E-mail:** vopol@yandex.ru.