

**НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕМУ ЛЕЧЕНИЮ
ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ
У БОЛЬНЫХ С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ**

Донская Юлия Витальевна

*очный аспирант кафедры акушерства и гинекологии
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»,
Украина, г. Днепропетровск
E-mail: el_doctore@i.ua*

Потапов Валентин Александрович

*д-р мед. наук, профессор,
заведующий кафедрой акушерства и гинекологии
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»,
Украина, г. Днепропетровск
E-mail: ppotapov@i.ua*

Медведев Михаил Владимирович

*д-р мед. наук,
доцент кафедры акушерства и гинекологии
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»,
Украина, г. Днепропетровск
E-mail: medvedev.mv@gmail.com*

NEW APPROACHES TO CONSERVATIVE TREATMENT OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA IN WOMEN WITH UTERINE LEIOMYOMA

Donskaya Yuliya

*graduate student, Department of Obstetrics and Gynecology,
SE "Dnepropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine",
Ukraine, Dnepropetrovsk*

Potapov Valentin

*doctor of medical sciences,
professor, chief of Department of Obstetrics and Gynecology,
SE "Dnepropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine",
Ukraine, Dnepropetrovsk*

Medvedev Mikhail

*doctor of medical sciences,
associate professor, Department of Obstetrics and Gynecology,
SE "Dnepropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine",
Ukraine, Dnepropetrovsk*

АННОТАЦИЯ

В работе представлены данные комплексного обследования 125 женщин с гиперплазией эндометрия и лейомиомой матки, подвергшихся консервативной миомэктомии и послеоперационной гормональной терапии. В результате проведенного иммуногистохимического исследования был найден иммуноморфотип высокой активности, обладательницы которого имели высокий риск рецидива лейомиомы матки и неэффективности терапии гиперплазии эндометрия. Оптимальным методом послеоперационной гормональной терапии у таких пациенток является комбинация а-ГнРГ и КОК.

ABSTRACT

The paper presents a comprehensive survey data of 125 women with endometrial hyperplasia and uterine leiomyoma undergoing conservative myomectomy and postoperative hormone therapy. As a result of immunohistochemical study specific features of high activity were found, holders of these features have a high risk of recurrence of uterine leiomyoma and endometrial hyperplasia treatment

failure. The optimal method of postoperative hormone therapy in these patients is a combination of GnRH-a and COCs.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, лейомиома матки, иммуногистохимия, лечение.

Keywords: endometrial hyperplasia, uterine leiomyoma, immunohistochemistry, treatment.

Репродуктивное здоровье женщин является одним из приоритетных направлений современной медицины. Одним из факторов, негативно влияющих на женскую репродуктивную функцию, является лейомиома матки (ЛМ) — наиболее распространенная опухоль женской репродуктивной системы, которая снижает репродуктивный потенциал, работоспособность и качество жизни женщины [1; 3].

Известно, что примерно у каждой второй больной с ЛМ наблюдаются гиперпластические процессы эндометрия (ГЭ). На сегодня золотым стандартом терапии гиперпластических процессов эндометрия считается назначение препаратов группы гестагенов. Также допустимым вариантом терапии неатипической гиперплазии эндометрия являются комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Однако применение препаратов данных групп, необходимое для достижения и поддержания лечебного эффекта в отношении ГЭ, часто ограничено с учетом современной концепции патогенеза ЛМ как гормонозависимого заболевания с доминирующим отрицательным влиянием прогестерона, в связи с чем приходится сталкиваться с рецидивами лейомиомы матки. Кроме того, традиционное лечение не всегда обеспечивает быструю элиминацию ГЭ, что часто приводит к неэффективности терапии гиперплазии эндометрия.

В последние годы с развитием молекулярно-биологических, иммуногистохимических методов исследования выяснили, что существует несколько различных иммуноморфотипов лейомиоматозных узлов

и эндометрия с разной степенью пролиферации, апоптоза и экспрессии рецепторов стероидных гормонов, что обуславливает разную чувствительность к различным видам медикаментозной терапии. Полученные данные позволили по-новому посмотреть на вопросы этиологии и патогенеза данных заболеваний, а также закономерность их развития.

В связи с этим возникла необходимость создания обоснованных рекомендаций по выбору гормональной коррекции при лечении гиперпластических процессов эндометрия у женщин с лейомиомой матки, желающих сохранить репродуктивную функцию с учетом современных методов исследования, включающих иммуногистохимию образцов миомы и эндометрия [4; 5].

Целью исследования было усовершенствование терапии гиперплазии эндометрия у женщин с лейомиомой матки после консервативной миомэктомии.

Материалы и методы исследования

В исследовании принимали участие 155 соматически здоровых женщин репродуктивного возраста. Контрольную группу (КГ) составили 30 здоровых женщин репродуктивного возраста. Основные группы составили 125 женщин с симптомной ЛМ и ГЭ (простая или комплексная без атипии). Всем женщинам основных групп на первом этапе была выполнена консервативная миомэктомия.

Группу I составили 30 женщин с ЛМ и ГЭ, получавших в послеоперационном периоде дидрогестерон 10 мг 2 раза в сутки с 5 по 25 день менструального цикла. Группу II составили 30 женщин с ГЭ и ЛМ, получавших агонист гонадотропин-релизинг гормона (а-ГнРГ), а именно лейпролида ацетат 3,75 мг п/к, через каждые 28 суток. Группу III составили 30 женщин с ГЭ и ЛМ, получавших комбинированный оральный контрацептив (КОК), содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 75 мкг гестодена в каждой капсуле, в непрерывном режиме. Группу IV составили 35 женщин с ГЭ и ЛМ, получавших КОК, содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 75 мкг гестодена,

в непрерывном режиме и одновременно а-ГнРГ лейпролида ацетат 3,75 мг п/к через каждые 28 суток.

Продолжительность лечения составляла 6 месяцев. По завершении 6-месячного курса лечения рекомендовался прием КОК с целью профилактики рецидивирования ГЭ и ЛМ. Длительность применения КОК составляла 3 месяца и больше при желании пациентки иметь адекватную контрацепцию. В случае неэффективности предложенного режима в отношении лечения ГЭ по результатам аспирационной биопсии, проводилось иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с определением иммуноморфотипа эндометрия.

Все пациентки были осмотрены накануне вмешательства, был тщательно собран анамнез, выполнено УЗИ органов малого таза. Повторное УЗИ, осмотр и анкетирование были выполнены через 1, 3, 6, 12 месяцев после операции. Дальнейшее обследование проводилось ежегодно. В случае наступления беременности отслеживалось ее течение.

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проводили в образцах биоптатов лейомиомы матки, полученных при органосохраняющих оперативных вмешательствах и биопсиях эндометрия у всех пациенток, которые исследовались. Исследование проводилось в лаборатории патоморфологии и иммуногистохимии ГУ «ДМА МЗ Украины» (д.м.н., проф. И.С. Шпонька) по стандартным методикам.

С целью всестороннего изучения прогрессирования ЛМ и ГЭ были выбраны ИГХ маркеры: рецепторы к эстрогену (ЭР, клон 1D5, DAKO; клон SP1, LabVision) и к прогестерону (ПР, клон PgR 636, DAKO; клон SP2, LabVision), индекс пролиферации (Ki-67, клон MIB-1, DAKO; клон SP6, LabVision), регулятор апоптоза (bcl-2, клон 124, DAKO), васкулярный эндотелиальный фактор роста (VEGF, клон VG1, DAKO).

Полученные данные обрабатывались с помощью программы Statistica (версия 6.1; Statsoft, США). В исследовании был принят уровень статистической значимости $p < 0,05$. Для сравнения исследуемых групп использовались параметрические и непараметрические критерии в зависимости

от нормальности распределения. Кроме того, использовали корреляционный анализ [2].

Результаты и их обсуждение

Средний период наблюдения за женщинами составил $29,7 \pm 4,3$ месяца. Минимальный — 12 месяцев, максимальный — 36 месяцев. Клинические группы не отличались достоверно между собой по возрасту, индексу массы тела и продолжительности периода наблюдения ($p > 0,05$).

При оценке результатов миомэктомии по основным интраоперационным характеристикам: продолжительность вмешательства, средняя масса удаленных узлов, средний диаметр доминантного узла и кровопотеря — не было найдено статистически значимой разницы ($p > 0,05$). Кроме того, не было достоверной разницы по таким параметрам, как количество гемотрансфузий, тромбоэмболических, септических и других общехирургических осложнений.

Преобладающей формой ГЭ была простая неатипическая ГЭ, которая, как хорошо известно, имеет наименьший потенциал малигнизации. Ее частота достигала 83,3 % в группе I и не отличалась между группами ($p > 0,05$). Комплексная неатипическая ГЭ выявлялась не более чем в 23,3 % случаев гиперпластических процессов у исследуемых женщин. Следует отметить, что у большинства женщин основных групп по данным УЗИ не было признаков ГЭ, что говорит о низкой информативности УЗИ для диагностики ГЭ у женщин репродуктивного возраста. Миоматозные узлы, удаленные во время оперативных вмешательств, в 100 % случаев были представлены лейомиомой. При анализе частоты выявления клеточной лейомиомы среди женщин основных групп было показано, что в среднем у 20,0 % женщин была обнаружена клеточная лейомиома и, соответственно, в 80,0 % случаев — простая ЛМ. Исследуемые группы не отличались статистически значимо по этому параметру ($p > 0,05$). Интересно отметить, что частота клеточной миомы у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия превышала ее частоту у женщин с ЛМ без сопутствующей ГЭ, что указывает на важную роль внеорганных механизмов, стимулирующих пролиферативные процессы

и является неотъемлемой частью патогенеза сочетания лейомиомы матки и гиперплазии эндометрия.

При всестороннем анализе результатов ИГХ исследований образцов тканей были выявлены общие черты в функционировании лейомиомы матки и гиперплазированного эндометрия. Анализ полученных в ходе ИГХ исследования данных продемонстрировал определенные различия у женщин с рецидивом лейомиомы матки и персистенцией гиперпластических изменений эндометрия от остальных случаев с более благоприятными результатами лечения, что вылилось в выделение двух иммуноморфотипов, характерных для высокой и умеренной активности гормонозависимых процессов матки (табл. 1).

Данные экспрессии рецепторов стероидных гормонов, полученные в гиперплазированном эндометрии, были достаточно противоречивыми в связи с тем, что экспрессия ЭР и ПР, особенно в эндометрии, очень зависит от фазы менструального цикла. Тем не менее в целом экспрессия рецепторов стероидных гормонов в эндометрии была больше, чем в неизменном миометрии, но несколько меньше по сравнению с миоматозной тканью. В связи с существенными различиями профилей экспрессии стероидных рецепторов в различных типах тканей, ЭР и ПР были исключены из описания иммуноморфотипов. Исследованные группы не отличались достоверно по распределению иммуноморфотипов, что позволяет говорить об объективности оценки различных методов гормональной коррекции.

Таблица 1.

Иммуноморфотипы у женщин с высокой и умеренной активностью гормонозависимых процессов

Показатель	Иммуноморфотип 1 «умеренная активность»	Иммуноморфотип 2 «высокая активность»
Индекс пролиферации в лейомиоме и эндометрии	<3 в обоих образцах	>3 в обоих образцах
Экспрессия Vcl-2 (H-score)	<2	>2
VEGF в лейомиоме	<20	>20

Наиболее выразительной супрессии всех звеньев патогенеза лейомиомы матки и гиперплазии эндометрия удалось достичь в образцах четвертой клинической группы (рис. 1). Как представлено на гистограмме, в образцах эндометрия женщин этой группы была наименьшая экспрессия рецепторов половых стероидов, пролиферативная активность и ангиогенез при одновременном снижении антиапоптотической активности. Такие результаты, по нашему мнению, связаны с комбинированным действием предложенной лечебной схемы. Так, механизм действия а-ГнРГ реализуется преимущественно через воздействие на центральное звено патогенеза путем угнетения выработки гонадотропных гормонов. КОК, напротив, действуют преимущественно на локальном уровне, ингибируя экспрессию рецепторов эстрогенов и прогестерона, а также, возможно, за счет синергетического действия с а-ГнРГ на ангиогенез и апоптоз.

ИГХ исследованию подвергались образцы эндометрия всех женщин с рецидивом гиперплазии. В связи с этим интересным представляется определение доли образцов с иммуноморфотипом высокой активности среди этих женщин (табл. 2). Как видно на представленной таблице, очень высокую долю рецидивов ГЭ представляли образцы с иммуноморфотипом «высокой активности». Эта доля в группе дидрогестерона составила 91,7 %, а в группе КОК — 80,0 %. Учитывая небольшое количество наблюдений в группах II и IV из-за малого количества рецидивов ГЭ в этих группах, получить статистически значимые результаты не удалось. Но тем не менее отмечена четкая тенденция к снижению частоты иммуноморфотипа «высокой активности» в группах женщин, получавших а-ГнРГ.

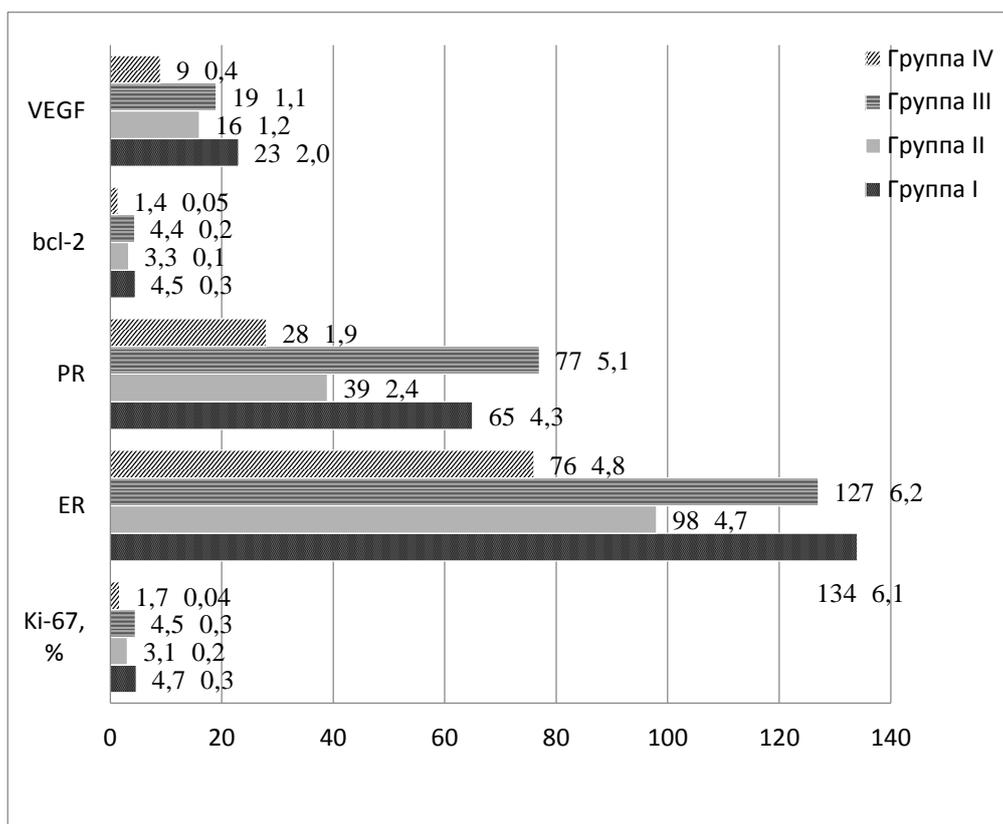


Рисунок 1. Экспрессия иммуногистохимических маркеров в образцах эндометрия через 6 месяцев лечения, кол-во пол. на 1000 клеток, $M \pm m$

Таблица 2.

Частота выявления иммуноморфотипа «высокой активности» в гиперплазированной эндометрии через 6 месяцев лечения, абс. д. (%)

Иммуноморфотип	Группы			
	I (n=10)	II (n=10)	III (n=10)	IV (n=15)
Всего рецидив ГЭ	12 (40,0)	3 (10,0) *	10 (33,3)	1 (2,9)
Иммуноморфотип 2 «высокая активность»	11(91,7)	1(33,3) *	8(80,0)	-

Примечание:

* — отличие с группами I и III достоверно при $p < 0,05$

Проведенные ИГХ исследования позволили оценить особенности патогенетического воздействия различных видов гормональной терапии на сочетанные гормонозависимые заболевания женской репродуктивной системы. В результате комплексного обследования была продемонстрирована эквивалентная способность к влиянию на сочетание ГЭ и ЛМ как КОК, так и монотерапии гестагенами. Терапия а-ГнРГ показала большую

эффективность по сравнению с предыдущими двумя схемами. Наибольшей эффективности удалось достичь одновременным применением комбинации а-ГнРГ с КОК, что вероятно, связано с синергизмом действия как на центральное, так и на периферическое звено патогенеза ЛМ и ГЭ.

В ходе исследования была проведена оценка частоты рецидивов ЛМ. Как представлено на табл. 3, даже среди здоровых женщин (КГ) было впервые обнаружено ЛМ за период наблюдения у 2 женщин, что составило в конце периода наблюдения 5,7 %, что, безусловно, значительно меньше, чем в любой основной группе ($p < 0,05$). Всего за период наблюдения рецидив ЛМ диагностирован у 22 женщин основных групп, что составило 17,6 %. В среднем частота рецидивов составляла 10 % каждый год наблюдения, но наблюдались существенные различия между основными группами. Наименьшая частота рецидивов среди проспективных групп отмечалась в группе IV, которая в конце наблюдения составила лишь 8,6 %, что не отличалось от КГ и было достоверно меньше, чем в остальных основных группах ($p < 0,05$). По нашему мнению, это связано с максимальной противорецидивной эффективностью комбинации а-ГнРГ и КОК, тогда как другие методы лечения не отличались по противорецидивной эффективности между собой.

Таблица 3.

Частота рецидивирования миомы матки, абс. д. (%)

Время наблюдения	КГ (n=30)	I (n=30)	II (n=30)	III (n=30)	IV (n=35)
1 год	1 (3,3)	2 (5,7)	3 (10,0)	4 (13,3)	1 (2,9)
2 года и более (конец наблюдения)	1 (3,3)	4 (13,3)	3 (10,0)	3 (10,0)	2 (5,7)
За весь период	2 (5,7)	6 (20,0)	6 (20,0)	7 (23,3)	3 (8,6) *

*Примечание: * — отличие с другими группами, кроме КГ, достоверно при $p < 0,05$*

Для изучения роли гормонального фона сравнивали концентрации гормонов в сыворотке венозной крови здоровых женщин и женщин основных групп. Женщины основных групп не отличались статистически значимо от женщин контрольной группы по уровням ФСГ, но средний уровень ЛГ был

в 1,96 раза выше у женщин основных групп ($p < 0,05$). По нашему мнению, это может быть связано с большей частотой патологических волн ЛГ у женщин основных групп и является предпосылкой развития ановуляторных циклов, ведущих к абсолютной или относительной гиперэстрогении, которая, безусловно, влияет на риск возникновения в первую очередь гиперпластических процессов эндометрия.

Непосредственным подтверждением гиперэстрогенного фона у женщин основных групп является повышение концентраций эстрадиола в основных группах по сравнению со здоровыми женщинами в 1,42 раза. Итак, для женщин основных групп была характерна как абсолютная, так и относительная гиперэстрогения.

Абсолютным критерием ановуляторного цикла в исследовании считали уровень прогестерона сыворотки ниже 1,7 нг/мл в середине второй фазы менструального цикла. Анализ полученных результатов исследований показал, что овуляторный МЦ наблюдался у большинства женщин всех групп. Но в основных группах, которые исследовались, удельный вес женщин с ановуляторными циклами был в 1,53 раза больше, чем в группе здоровых женщин ($p < 0,05$). Итак, для женщин с ЛМ и ГЭ характерна повышенная частота ановуляторных циклов, что способствует не только абсолютной, но и относительной гиперэстрогении.

При анализе результатов частоты выявления рубцов в миометрии с помощью ультразвукового исследования через 6 месяцев наблюдения среди исследуемых групп I—III не было выявлено статистически значимой разницы. Это указывает на отсутствие существенных различий влияния предложенных методов адъювантной терапии на репарацию миометрия в этих группах. Но в группе IV частота выявления рубца на матке была меньше, чем в остальных группах ($p < 0,05$), что указывает на возможное более мощное влияние комбинации а-ГнРГ и КОК на процессы репарации в миометрии (рис. 2).

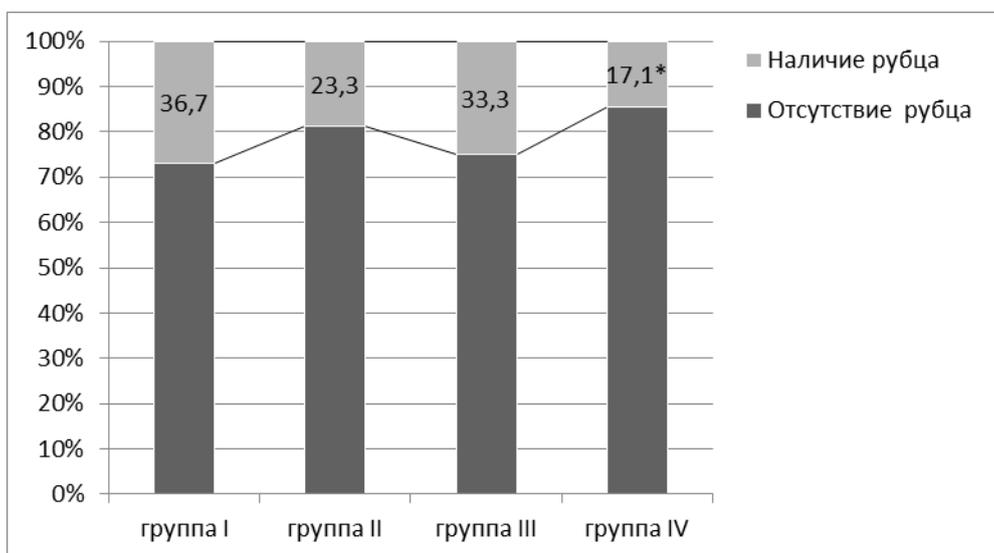


Рисунок 2. Наличие эхографических признаков рубца на матке через 6 месяцев наблюдения, %.

*Примечание: * — отличие достоверно в сравнении с группами I и III при $p < 0,05$*

Кроме того, эффективность супрессирующего воздействия предложенной схемы лечения (а-ГнРГ + КОК) была подтверждена достоверно меньшим средним диаметром маточных артерий у женщин этой группы и меньшей средней скоростью кровотока в маточных артериях женщин группы IV.

Выводы

Таким образом, для женщин с ЛМ и ГЭ характерно повышение средних уровней ЛГ и эстрадиола по сравнению с контрольной группой в 1,96 и 1,42 раза соответственно ($p < 0,05$). Женщины основных групп характеризовались сниженной в 1,53 раза частотой овуляторных циклов по сравнению со здоровыми женщинами ($p < 0,05$). Перечисленное свидетельствует о важной роли абсолютной и относительной гиперэстрогении в генезе сочетанных гормонозависимых заболеваний матки. При изучении влияния различных видов гормональной коррекции на гормональный статус женщин основных групп продемонстрировано, что наиболее эффективным методом нормализации овуляторного цикла и эндокринной функции яичников была лечебная схема с содержанием КОК в сочетании с а-ГнРГ.

В результате проведения ИГХ исследования выявлены два иммуноморфотипа гормонозависимых процессов матки — иммуноморфотип

«умеренной активности», который характеризуется пониженной пролиферацией, ангиогенезом и усилением апоптоза: ИП<3, bcl-2<2 и VEGF <20; и иммуноморфотип «высокой активности», который характеризуется повышенной пролиферацией, ангиогенезом и торможением апоптоза: ИП>3, bcl-2>2 и VEGF>20.

Для иммуноморфотипа «умеренной активности» был характерен низкий риск рецидива ЛМ и неэффективности терапии ГЭ гестагенами, а для иммуноморфотипа «высокой активности» — высокий риск рецидива миомы матки и неэффективности стандартной терапии гиперплазии эндометрия. Иммуноморфотип высокого риска требует более активной медикаментозной коррекции с целью лечения ГЭ и профилактики рецидивов ЛМ, а именно — назначение а-ГнРГ и КОК, тогда как стандартная терапия, включающая КОК или гестаген, имеет неудовлетворительную результативность. Доказано, что большая эффективность применения комбинации КОК и а-ГнРГ связана с большей степенью супрессии процессов пролиферации и ангиогенеза как за счет локального воздействия (КОК), так и на системном уровне (а-ГнРГ), что нашло свое подтверждение в данных ИГХ исследования эндометрия на фоне лечения.

Проведенное лечение с использованием различных медикаментозных схем терапии гиперплазии эндометрия после миомэктомии продемонстрировало достоверно большую эффективность комбинации а-ГнРГ с КОК в отношении рецидивов обоих заболеваний.

Список литературы:

1. Каминский В.В., Маркин Л.Б., Жук С.И. Сохранение репродуктивного здоровья женщины — основа формирования здоровой нации // Здоровье Украины. — 2008. — № 9. — С. 58—59, 61.
2. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. — М.: Медиа Сфера, 2002. — 312 с.

3. Татарчук Т.Ф. Косей Н.В., Могилевский Д.М. и соавт. Современные аспекты органосохраняющей терапии лейомиомы матки // Репродуктивное здоровье женщины. — 2006. — Т. 25, № 1. — С. 123—129.
4. Vochkareva N.V., Kolomiets L.A., Kondakova I.V. Co-occurrence of hyperplasia, endometrial carcinoma and uterine myoma: role of sex hormones, their receptors and enzymes of estrogen metabolism // Vopr. Onkol. — 2005. — Vol. 51, 4. — P. 427—433.
5. Rodriguez M.I., Warden M., Darney P.D. Intrauterine progestins, progesterone antagonists, and receptor modulators: a review of gynecologic applications // Am. J. Obstet. Gynecol. — Epub 2009/12/25. doi: S0002-9378(09)02001-8[pii]0.1016/j.ajog.2009.10.863. PubMed PMID:20031112.