

АТИПИЧЕСКАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ (ДИАГНОСТИКА, КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ)

В.А. Пушкарев, Е.В. Кулавский, Ш.М. Хуснутдинов, Г.Т. Мустафина

ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,
кафедра акушерства и гинекологии ИПО, кафедра хирургии и онкологии
с курсами онкологии и патологической анатомии
Республиканский клинический онкологический диспансер

Пушкарев Василий Александрович,
д-р мед. наук, зав. отделением гинекологии РКОД,
450054, Республика Башкортостан, г. Уфа, Проспект Октября, 73/1,
тел. 8 (347) 237-30-35,
e-mail: rkod@mail.ru

С целью оптимизации тактики ведения женщин с атипической гиперплазией эндометрия проведено комплексное обследование и лечение 65 больных. Лечение депо-медроксипрогестерона ацетатом (ДМПА) проведено 33 пациенткам, результатом которого явились в основном атрофические и пролиферативные изменения эндометрия. Применение агонистов ГнРГ (диферелина) 32 больным показало его высокую эффективность, что позволило большинству женщин избежать оперативного лечения.

Ключевые слова: атипическая гиперплазия, гормонотерапия.

ATYPICAL HYPERPLASIA OF ENDOMETRIUM (DIAGNOSTICS, CLINIC AND TREATMENT)

V.A. Pushkarev, E.V. Kulavskiy, Sh.M. Khusnutdinov, G.T. Mustafina

Bashkir State University of Medicine,
Obstetrix and Gynecology Chair, Further Professional Education, Surgery
and Oncology Chair with Oncology and Pathoanatomy courses
Oncology Dispensary of the Republic of Bashkortostan

Complex inspection and treatment of 65 patients is carried out for the purpose of the study of the optimization of the tactics of conducting women with atypical hyperplasia of endometrium. Treatment by depot - medroxyprogesterone by acetate (DMPA) is carried out 33 to patients, result of which were in essence atrophic and proliferating changes in the endometrium. The application of agonists Of GnRH (diferelina) 32 patients showed its high efficiency that it allowed the majority of women to avoid surgical treatment.

The key words: atypical hyperplasia, hormone therapy.

Атипическая гиперплазия эндометрия (АГЭ) представляет собой большое многообразие морфологических форм гиперплазированной слизистой полости матки, которые располагаются в диапазоне между типичной доброкачественной гиперплазией и явно выраженной карциномой эндометрия. Проявление признаков злокачественности в одних случаях выражается преимущественно в атипическом строении желез, в других - в атипии клеток железистого эпителия (наблюдаются и смешанные формы). Строма подвергается атипическим превращениям очень редко. Признаки атипического превращения могут быть выражены в различной мере и наблюдаться на всем протяжении гиперплазированной слизистой или только на отдельных ее участках [1,2,7].

Клиническое течение атипической гиперплазии эндометрия не дает достаточных оснований для диагноза и прогноза заболевания. Распознавание процесса базируется на гистологическом исследовании – оценке степени выраженности и распространенности признаков атипии в структуре желез, их эпителия и строме [3,4,5,6].

Цель исследования – оптимизация тактики ведения женщин с атипической гиперплазией эндометрия на основе использования современных медицинских технологий.

Проведено комплексное обследование и лечение 65 женщин с атипической гиперплазией эндометрия. Возраст больных колебался от 35 до 58 лет и в среднем равнялся $46,4 \pm 2,9$ года, в репродуктивном пе-

риоде было обследовано 33 (50,8%) пациентки, в пери- и постменопаузе – 32 (49,2%) (табл. 1).

Жалобы больных были на периодические кровянистые выделения в межменструальном периоде, до и после менструации – у 24 (36,9%), нерегулярные менструации с последующими кровотечениями – у 9 (13,8%), ациклические кровотечения в перименопаузе – у 15 (23,1%), длительные кровотечения в постменопаузе – у 17 (26,2%).

Таблица 1
Распределение больных атипической гиперплазией эндометрия в зависимости от возраста

Возраст, лет	35-40		41-45		46-50		51-55		56-58		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Количество	12	18,5	21	32,3	17	26,2	13	20,0	2	3,1	65	100,0

Больные часто предъявляли жалобы на головные боли, избыточную прибавку массы тела, нарушение сна, жажду, пониженную работоспособность, раздражительность.

Менархе до 11 лет отмечены у 4 (6,1%) пациенток, позже 17 лет – у 2 (3,1%), средний возраст наступления менархе – $14,3 \pm 0,82$ года. Длительность менструации составляла от 4 до 7 дней, в среднем – $4,7 \pm 0,21$ дня; длительность менструального цикла – от 24 до 32 дней, в среднем – $27,7 \pm 0,41$ дня. Ановуляторные циклы встречались в анамнезе у 9 (13,8%) больных; возраст наступления менопаузы варьировал от 45 до 53 лет, в среднем составил $50,4 \pm 1,6$ года.

Структура клинических проявлений атипической гиперплазии эндометрия представлена на рис. 1.

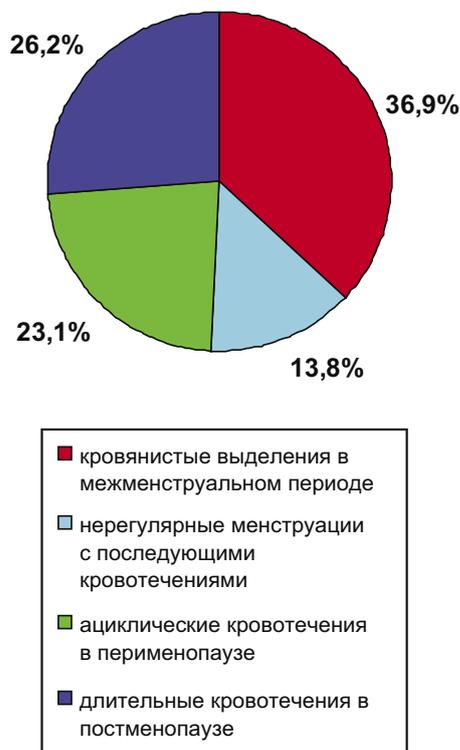


Рис. 1. Клинические проявления атипической гиперплазии эндометрия

Роды отсутствовали у 6 (9,2%) больных, аборт – у 9 (13,8%). Среднее количество родов составило $1,8 \pm 0,13$, абортов – $2,6 \pm 0,14$ (рассчитано на рожавших и делавших аборт).

Из сопутствующих экстрагенитальных заболеваний ожирение встречалось у 22 (33,8%) больных, гипертоническая болезнь – у 14 (21,5%), заболевание желудочно-кишечного тракта – у 13 (20,0%), сахарный диабет – у 6 (9,2%).

Из гинекологических заболеваний в анамнезе фибромиома матки выявлена у 13 (20,0%) пациенток, аденомиоз – у 10 (15,4%), воспалительные (метроэндометрит, сальпингоофорит) – у 12 (18,5%), нарушения менструального цикла – у 9 (13,8%), бесплодие – у 7 (10,8%), поликистоз яичников – у 3 (4,6%).

Диагноз атипической гиперплазии эндометрия установлен на основании данных УЗИ, гистероскопии, подтвержден гистологически. Материал для исследования получен в результате диагностической гистероскопии с последующим выскабливанием слизистой матки. Ранее более половины обследованных женщин – 33 (50,8%) подвергались диагностическому выскабливанию слизистой матки от 1 до 3 раз по поводу нарушения менструального цикла и маточных кровотечений. В предыдущих гистологических препаратах выявлялись различные гиперпластические процессы эндометрия. Гормональное лечение ранее получали 7 (10,8%) пациенток.

Несмотря на большой клинический опыт лечения атипической гиперплазии эндометрия различными гормональными препаратами, остается проблема выбора оптимального метода лечения, так как часто проведенная ранее терапия приводит к рецидивированию и прогрессированию болезни. Для лечения атипической гиперплазии эндометрия использовались прогестагены и агонисты ГнРГ. Осуществлялся динамический контроль за состоянием эндометрия (УЗИ каждые 3 месяца, биопсия эндометрия через 6-12 месяцев).

Депо-медроксипрогестерона ацетат (ДМПА) – прогестаген производный 17-гидроксипрогестерона (выпускается фармацевтической компанией «Апджон» США в виде препарата Депо-провера), гестагенный препарат длительного действия для парентерального применения. Угнетает секрецию гонадотропных гормонов (особенно лютеинизирующего), в высоких дозах оказывает противоопухолевое действие при гормоночувствительных злокачественных новообразованиях. Эффект его обусловлен действием на рецепторы стероидных гормонов и на гипофизарно-гонадную ось. Препарат назначался по 500 мг 1 раз в неделю в первые 3 месяца лечения, в последующем по 500 мг 1 раз в 2 недели в течение трех месяцев. В последующем оценивались состояние эндометрия и гормональные показатели.

Лечение ДМПА проведено 33 пациенткам. У всех пациенток клинически отмечались различные

нарушения менструального цикла и кровотечения: мено- и метроррагии – у 14 (42,4%), однократные или длительные кровянистые выделения в пери- и постменопаузе – у 19 (57,6%). Возраст больных был от 40 до 58 лет, средний – $48,3 \pm 3,4$ года. В репродуктивном периоде было 9 женщин, в пери- и постменопаузе – 24. Индекс массы тела (ИМТ) в среднем был равен $26,4 \pm 1,50$ кг/м², ожирение отмечено у 18 (54,5%) больных, остальные 15 (45,5%) имели нормальную массу тела.

При гистологическом исследовании у 10 (30,3%) больных диагностирована диффузная АГЭ, у 19 (57,6%) – очаговая АГЭ на фоне ЖГЭ, у 4 (12,1%) – очаговая АГЭ на фоне неизмененного эндометрия.

На фоне лечения у 25 (75,6%) пациенток отмечались периодические, незначительные кровянистые выделения из полости матки. Побочные действия со стороны центральной нервной системы (головокружение, головная боль) отмечены у 6 (18,2%) пациенток; со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота) – у 2 (6,1%).

Через 6 месяцев гормонотерапии проводилась гистероскопия с диагностическим выскабливанием слизистой матки. Результаты гистологических исследований представлены на рис. 2.

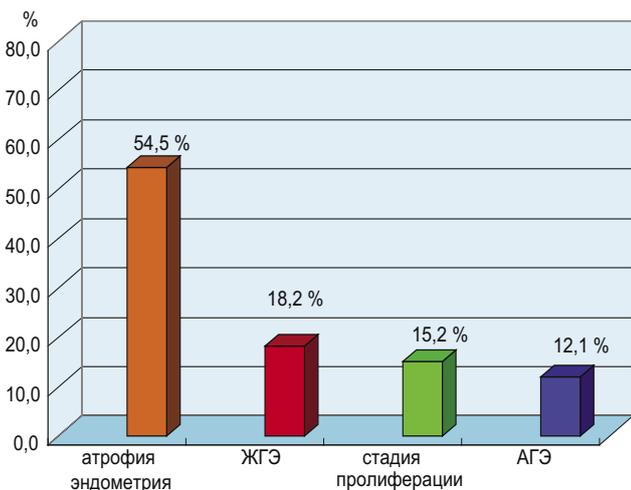


Рис. 2. Гистологическое состояние эндометрия после 6-месячного курса лечения ДМПА

Результаты лечения АГЭ препаратом ДМПА у больных с нормальной массой тела и ожирением показаны в табл. 2. Выявлено, что атрофия эндометрия на фоне 6-месячного лечения АГЭ препаратом ДМПА несколько чаще диагностирована у больных с ожирением, в стадии пролиферации – у женщин с нормальной массой тела. Это, вероятно, связано с большим средним возрастом пациенток с ожирением ($51,7 \pm 3,8$ года) по сравнению с аналогичными группами женщин с нормальной массой тела ($46,5 \pm 2,9$ года).

Таблица 2

Гистологическая структура эндометрия у больных с нормальной массой тела и с ожирением после лечения ДМПА

Гистологическое строение эндометрия	Всего больных с АГЭ		Больные АГЭ с ожирением		Больные АГЭ с нормальной массой тела	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Атрофия эндометрия	18	54,5	11	61,1	7	46,7
Стадия пролиферации	5	15,2	1	5,6	4	26,7
Железистая гиперплазия эндометрия	6	18,2	4	22,2	2	13,3
Атипичная гиперплазия эндометрия	4	12,1	2	11,1	2	13,3
Всего...	33	100,0	18	100,0	15	100,0

Изучены некоторые гормональные параметры (ЛГ, ФСГ, пролактин, Э2, ПГ) в сыворотке крови у женщин репродуктивного и постменопаузального возрастов с АГЭ на фоне 6-месячного введения ДМПА (табл. 3).

Полученные данные показали, что в результате применения ДМПА изменилось количественное значение гормонов гипофиза и яичников (ЛГ, ФСГ, пролактина, Э2, ПГ) как у женщин в репродуктивном возрасте, так и в постменопаузальном (уменьшение содержания ЛГ и ФСГ, снижение уровня Э2).

Таблица 3

Гормональные показатели у больных АГЭ до и после лечения ДМПА

Показатели	Группы контроля		Больные АГЭ до лечения		Больные АГЭ после лечения	
	репродуктивный возраст (n = 12)	постменопауза (n = 12)	репродуктивный возраст (n = 9)	постменопауза (n = 24)	репродуктивный возраст (n = 9)	постменопауза (n = 24)
ЛГ (мМЕ/мл)	$21,2 \pm 2,22$	$24,0 \pm 2,88$	$23,16 \pm 2,92$	$28,15 \pm 3,40$	$21,8 \pm 2,62$	$25,4 \pm 3,0$
ФСГ (мМЕ/мл)	$40,4 \pm 2,88$	$43,2 \pm 3,11$	$42,12 \pm 3,16$	$46,88 \pm 3,22$	$40,2 \pm 2,66$	$43,6 \pm 3,16$
Пролактин (мМЕ/мл)	$218,82 \pm 18,60$	$360,32 \pm 27,04$	$206,44 \pm 20,12$	$343,13 \pm 29,16$	$228,22 \pm 24,18$	$340,18 \pm 24,17$
Э2 (нг/мл)	$26,14 \pm 2,48$	$14,35 \pm 1,28$	$30,20 \pm 3,04$	$16,33 \pm 0,94$	$24,56 \pm 2,62$	$13,82 \pm 1,34$
ПГ (нг/мл)	$0,86 \pm 0,064$	$0,60 \pm 0,072$	$0,78 \pm 0,048$	$0,49 \pm 0,052$	$0,88 \pm 0,072$	$0,58 \pm 0,046$

Примечание. $P > 0,05$; n – количество наблюдений

Таким образом, препарат ДМПА оказывает влияние на снижение активности гипофизарно-яичниковой системы, что в конечном итоге уменьшает выработку половых гормонов в яичниках. Результатом этого явились в основном атрофические и пролиферативные изменения эндометрия у пролеченных больных.

Агонисты ГнРГ обладают блокирующим влиянием на гипофизарно-яичниковую систему. Диферелин («Бофур ипсен», Франция) содержит 3,75 мг трипторелина, синтетический декапептид, аналог природного ГнРГ. После короткого начального периода стимуляции гонадотропной функции гипофиза диферелин оказывает ингибирующее действие на секрецию гонадотропина с последующим подавлением синтеза женских стероидных гормонов. Препарат вводился внутримышечно по 3,75 мг каждые 4 недели в течение 3-х месяцев.

Терапия агонистами ГнРГ (диферелином) проведена 32 пациенткам. У всех больных отмечались различные нарушения менструального цикла: олигоменорея – у 4 (12,5%), мено- и метроррагия – у 28 (87,5%). Длительность нарушений менструального цикла составила $7,5 \pm 0,6$ года. При произведенных ранее соскобах слизистой оболочки матки гистологически диагностированы гиперпластические процессы эндометрия. Количество диагностических выскабливаний, произведенных ранее у данной группы больных, составило в среднем $1,6 \pm 0,11$.

Возраст больных колебался от 35 до 52 лет, средний – $44,4 \pm 2,8$ года. Женщин репродуктивного возраста было 24, перименопаузального – 8. Индекс массы тела (ИМТ) в среднем был равен $27,5 \pm 1,15$ кг/м²; ожирение диагностировалось у 17 (53,1%) пациенток, остальные 15 (46,9%) имели нормальную массу тела.

На фоне лечения агонистами ГнРГ у 8 (25,0%) пациенток на 12-18-й дни после первого введения препарата отмечались незначительные кровянистые выделения из полости матки в течение 5-8 дней (это, возможно, обусловлено спадом уровня половых стероидных гормонов).

После первой инъекции лекарственного препарата аменорея наступила у 20 (62,5%) пациенток, у остальных – после второй и третьей инъекций. Из побочных явлений у 16 (50,0%) больных отмечены приливы, усиление потоотделения, у 7 (21,9%) – головные боли, у 9 (28,1%) – раздражительность, смена настроений, депрессия, у 6 (18,8%) – уменьшение полового влечения.

При гистологическом исследовании у 16 (50,0%) больных диагностирована диффузная АГЭ, у 10 (31,3%) – очаговая АГЭ на фоне ЖГЭ, у 6 (18,7%) – очаговая АГЭ на фоне неизмененного эндометрия. Через 2-3 месяца после последнего введения гормональных препаратов у 20 (62,5%) больных самостоятельно восстановились менструации.

В результате гистологических исследований скобов эндометрия, произведенных после лечения, отмечено отсутствие АГЭ у всех больных. Данные гистологического строения эндометрия после лечения агонистами ГнРГ представлены на рис. 3.

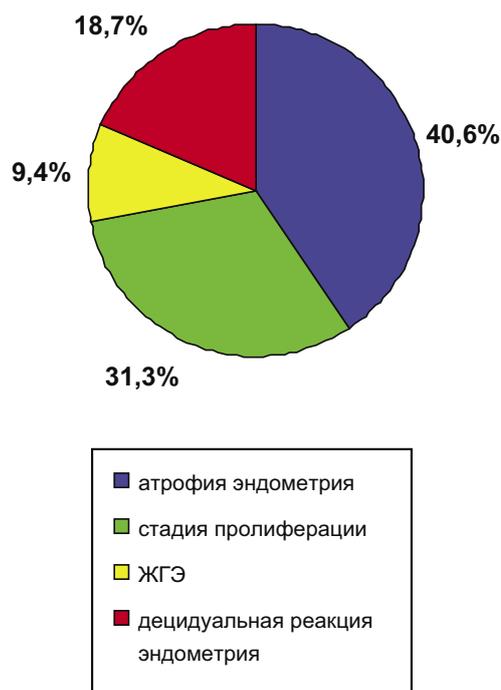


Рис. 3. Гистологическое строение эндометрия после трехмесячного курса лечения агонистами ГнРГ

Представленные данные свидетельствуют о том, что после проведенного лечения чаще была диагностирована атрофия эндометрия – у 13 (40,6%) пациенток, эндометрий соответствовал стадии пролиферации – у 10 (31,3%), децидуальная реакция эндометрия – у 6 (18,7%), железистая гиперплазия эндометрия – у 3 (9,4%). Таким образом, у 3 (9,4%) больных отмечен неполный эффект от лечения агонистами ГнРГ. Результаты лечения АГЭ у больных с ожирением и нормальной массой тела показаны в таблице 4.

Таблица 4

Гистологическое строение эндометрия после лечения агонистами ГнРГ у больных с нормальной массой тела и с ожирением

Гистологическое строение эндометрия	Всего больных с АГЭ		Больные АГЭ с нормальной массой тела		Больные АГЭ с ожирением	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Атрофия эндометрия	13	40,6	6	40,0	7	41,2
Стадия пролиферации эндометрия	10	31,3	4	26,7	6	35,3
Децидуальная реакция эндометрия	6	18,7	3	20,0	3	17,6
Железистая гиперплазия эндометрия	3	9,4	2	13,3	1	5,9
Итого...	32	100,0	15	100,0	17	100,0

Как видно из таблицы 4, эффективность терапии у больных с ожирением отмечена у 94,1%, с нормальной массой тела – у 86,7%.

С целью изучения влияния агонистов ГнРГ на содержание гормонов в сыворотке крови проведена их динамическая оценка до начала и в конце лечения, а также спустя 3 месяца (табл. 5).

В результате проведенного исследования установлено, что до лечения средний уровень показателей лютеинизирующего гормона составил $28,15 \pm 3,40$ мМЕ/мл, фолликулостимулирующего гормона – $46,88 \pm 3,22$ мМЕ/мл, пролактина – $343,13 \pm 29,16$ мМЕ/мл, эстрадиола – $16,33 \pm 0,94$ нг/мл, прогестерона – $0,49 \pm 0,052$ нг/мл; в конце 3-го месяца уровень ЛГ составил $24,14 \pm 2,66$ мМЕ/мл, ФСГ – $42,86 \pm 2,98$ мМЕ/мл, пролактина – $368,18 \pm 25,13$ мМЕ/мл, Э2 – $15,28 \pm 1,02$ нг/мл, ПГ – $0,58 \pm 0,042$ нг/мл; через 3 месяца после окончания лечения: ЛГ – $27,32 \pm 2,98$ мМЕ/мл, ФСГ – $45,13 \pm 3,32$ мМЕ/мл, пролактина – $338,56 \pm 22,18$ мМЕ/мл, Э2 – $16,22 \pm 1,14$ нг/мл, ПГ – $0,51 \pm 0,076$ нг/мл соответственно.

Таким образом, уровни гонадотропных гормонов и половых стероидов через 3 месяца после окончания лечения почти соответствовали исходным значениям. Все пациентки находились под наблюдением в течение 3-х лет. Через 2 года после окончания лечения у 2 (6,25%) больных был выявлен рецидив АГЭ, им произведена экстирпация матки с придатками.

Результаты проведенного исследования по применению агонистов ГнРГ (диферелина) в качестве лекарственных средств при лечении АГЭ у женщин репродуктивного и перименопаузального возрастов свидетельствуют об их достаточно высокой эффективности. Использование препаратов данной группы дает возможность большинству больных АГЭ избежать оперативного лечения.

Список литературы

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – СПб.: Фолиант, 2002. – 540 с.
2. Вишневская Е.Е. Предопухолевые заболевания и злокачественные опухоли женских половых органов. – Минск: Вышэйшая школа, 2002. – 416 с.
3. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. – М.: Мед. информ. агентство, 2002. – 765 с.
4. Железнов Б.И. Классификация предраковых изменений эндометрия и ее значение для выбора рационального метода лечения больных / Б.И. Железнов // Профилактика, ранняя диагностика и комплексное лечение рака тела матки: тез. докл. Всесоюз. симпозиума. – Л., 1981. – С. 19-20.
5. Клиническая онкогинекология / под ред. В.П. Козаченко. – М.: Медицина, 2005. – 374 с.
6. Mazur M.T. Abnormal endometrial biopsy: pathology and management / M.T. Mazur // Primary Care in Obstetrics and Gynecology: a handbook for clinicians. – Springer, 1998. – P. 52-63.

Таблица 5

Показатели гормонов в сыворотке больных до и после лечения агонистами ГнРГ ($M \pm m$)

Показатели	Группа контроля (n = 12)	Больные с АГЭ (n = 32)		
		до лечения	в конце лечения	через 3 месяца после лечения
ЛГ, мМЕ/мл	$24,0 \pm 2,88$	$28,15 \pm 3,40$	$24,14 \pm 2,66$	$27,32 \pm 2,98$
ФСГ, мМЕ/мл	$43,2 \pm 3,11$	$46,88 \pm 3,22$	$42,86 \pm 2,98$	$45,13 \pm 3,32$
Пролактин, мМЕ/мл	$360,32 \pm 27,04$	$343,13 \pm 29,16$	$368,18 \pm 25,13$	$338,56 \pm 22,18$
Э2, нг/мл	$14,35 \pm 1,28$	$16,33 \pm 0,94$	$15,28 \pm 1,02$	$16,22 \pm 1,14$
ПГ, нг/мл	$0,6 \pm 0,072$	$0,49 \pm 0,052$	$0,58 \pm 0,042$	$0,51 \pm 0,076$

Примечание. $P > 0,05$; n – количество наблюдений