



© И. А. Абоян, В. Г. Бородин,
Л. Л. Маликов, С. В. Павлов,
А. П. Павлова, О. Ю. Дробин,
Н. Ю. Левина

МЛПУЗ КДЦ «Здоровье» УФК по
Ростовской области, Ростов-на-Дону

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ АГОНИСТОВ ГОНАДОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ- ГОРМОНОВ И КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ

УДК: 618.145-007.61-085

■ В результате клинического исследования 102 больных с гиперплазией эндометрия в возрасте 18–42 лет доказано, что применение агониста гонадотропин-рилизинг-гормонов Бусерелин-Депо с последующим длительным назначением комбинированных оральных контрацептивов является эффективным и безопасным, сопровождается регрессом клинических симптомов, значительным снижением рецидивов заболевания, что подтверждается гистоморфологическим контролем.

■ **Ключевые слова:** гиперплазия эндометрия; репродуктивный возраст; агонист гонадотропин-рилизинг-гормонов; лечение.

Введение

Актуальность проблемы гиперпластических процессов эндометрия у больных репродуктивного возраста не теряет своего значения как с позиций профилактики рака эндометрия, так и с позиций восстановления и сохранения репродуктивной функции. В последние годы сохраняется тенденция роста частоты гиперпластических процессов репродуктивной системы [9], а также высокая встречаемость рецидивирования патологического процесса (44,1–64,7%) и риска малигнизации (0,3–45,1%) [3, 4, 2, 8]. Клиническая манифестация гиперплазии эндометрия (ГЭ) подчас сопровождается маточными кровотечениями, снижением репродуктивного потенциала, ограничением возможности применения эндохирургического лечения заболевания в репродуктивном возрасте [12]. В настоящее время одним из методов гормонального лечения гиперплазии эндометрия является прием агонистов гонадотропных рилизинг-гормонов (аГнРГ), которые, блокируя гипоталамо-гипофизарную систему, снижают уровень секреции эстрогенов [10]. Механизмы благоприятного действия аГнРГ при лечении ГЭ заключаются в блокировании синтеза стероидных гормонов яичниками, снижении чувствительности эндометрия к эстрогенам и угнетении клеточной пролиферации [7]. Появление на фармацевтическом рынке отечественного Бусерелина-депо с фармакологическим действием, не уступающим свойствам западных аналогов аГнРГ, но отличающегося от них своей доступной стоимостью, открыло новые перспективы в лечении пролиферативных процессов эндометрия [6]. Последовательность назначения Бусерелина-депо и комбинированных оральных контрацептивов (КОК) для лечения и профилактики рецидивов ГЭ остается окончательно нерешенной задачей в гинекологии, что определяет актуальность дальнейшего изучения данной важной медико-социальной проблемы.

Целью работы явилось изучить клиническую эффективность лечения ГЭ в репродуктивном возрасте путем последовательной комбинации приема Бусерелин-Депо 3,75 мг и комбинированных оральных контрацептивов.

Материалы и методы

Нами были обследованы и в последующем пролечены 102 пациентки репродуктивного возраста, которым на основании данных ультразвукового исследования, гистероскопии, раздельного диагностического выскабливания слизистой матки и цервикального канала, гистологического

исследования соскобов был поставлен диагноз ГЭ. Возраст женщин колебался от 18 до 42 лет, в среднем составив $31,2 \pm 2,9$ года.

Анализ репродуктивной функции пациенток показал, что одну и более беременностей имели 69,6 % ($n=71$) обследованных (соответственно, не было беременностей у 30,4 %). Наличие в анамнезе родов установлено у 48 % ($n=49$) женщин, аборт — у 63,7 % ($n=65$), среди которых 14,7 % ($n=15$) составили самопроизвольные выкидыши. Сопоставление числа родов, искусственных и самопроизвольных абортов к общему количеству беременностей показало, что пациентки наиболее часто имели место медицинские аборты, далее роды и самопроизвольные выкидыши. Наличие в анамнезе внематочной беременности отмечено у 2 больных (2 %).

Среди перенесенных гинекологических заболеваний чаще встречались воспалительные процессы матки и/или ее придатков (34,3 %), эндометриты, возникшие после родов и абортов (28,4 %). Повторные выскабливания после искусственных абортов перенесли 10,8 % обследованных. Деструкция шейки матки по поводу эктопии ранее была проведена 23,5 % пациенткам. Оперативные вмешательства на придатках матки в связи с кистами яичников в прошлом, произведены у 11,8 % больных, в том числе по поводу внематочной беременности у 2,9 % пациенток.

У 19,6 % обследованных обнаружено сочетание двух и более сопутствующих экстрагенитальных заболеваний, среди которых отмечены эндокринопатии (тиреозит, ожирение), заболевания мочевыделительной системы (цистит, пиелонефрит) и легких (бронхит). 21 пациентка (20,5 %) имели ожирение. Клинические признаки андрогенизации имелись у 15 (14,7 %) больных.

Всем пациенткам на первом этапе лечения был назначен Бусерелин-Депо 3,75 мг («ФармСинтез», Россия) путем однократного внутримышечного введения каждые 4 недели в течение 6 месяцев. У всех 102 пациенток эффект лечения ГЭ бусерелином через 6 месяцев был подтвержден гистоморфологическим контролем. Ткань эндометрия для морфологического исследования была получена у 61 (59,8 %) больной при гистероскопии с раздельным выскабливанием полости матки и цервикального канала, у 24 (23,5 %) пациенток прицельный соскоб эндометрия проводился при офисной гистероскопии, у 17 (16,7 %) пациенток аспирационная биопсия эндометрия осуществлялась с помощью пайпеля. Кроме того, всем 102 пациенткам проводили УЗИ органов малого таза. После завершения первого этапа терапии бусерелином и восстановления менструальной

функции (43–68 день от последней инъекции бусерелина), больные в течение двух лет получали комбинированные монофазные низкодозированные эстроген-гестагенные оральные контрацептивы в циклическом режиме для профилактики рецидивов гиперплазии эндометрия. 64,7 % женщин получали Марвелон (дезогестрел 0,15 мг + этинилэстрадиол 0,03 мг) и 35,3 % — Жанин (этинилэстрадиол 0,03 мг и диеногест 2,0 мг). Через 12 месяцев от начала приема КОК 89 (87,3 %) пациенткам проводился ультразвуковой биометрический контроль состояния эндометрия путем оценки динамики индекса объема эндометрия к объему тела матки по методу, модифицированному Лыспак Е. В. с соавт. [5]. Остальные 13 (12,7 %) женщин на данном контрольном этапе выбыли из исследования по причине неявки на обследование.

УЗИ органов малого таза с биометрией матки, яичников, исследованием структуры эндометрия и величины срединного маточного эха (М-эхо), проводили на аппарате «Medison Accuvix V20» (Южная Корея) трансвагинальным датчиком с частотой 4–9 МГц и при трехмерном исследовании с частотой 5–9 МГц по стандартной [1] и модифицированной [5] методикам. Дополнительно к стандартным параметрам при УЗИ на 5–7 день менструального цикла рассчитывали объем эндометрия (ОЭ), объем тела матки (ОТМ) и индекс их соотношения (ОЭ/ОТМ) в % [5].

Эндоскопическое исследование проводилось с использованием аппаратуры «KARL STORZ» (Германия). Оценивали размеры и форму полости матки, а также цвет, толщину, складчатость эндометрия, соответствие фазе менструального цикла. Обязательный гистероскопический контроль обеспечивал тщательность произведенного выскабливания стенок полости матки. Аспирационная биопсия эндометрия проводилась при помощи пайпеля. Гистологическое исследование соскобов и аспиратов из полости матки осуществлялось по общепринятой методике. Удаленные фрагменты ткани фиксировали в 10 % забуференном (фосфатном) нейтральном формалине, подвергали обработке с помощью аппарата гистологической проводки тканей фирмы «Pool Scientific Instruments» (Швейцария) и заливали в парафин. Суммарное время фиксации, проводки и заливки материала не превышало 24 часов. Затем с каждого блока делали не менее 10 ступенчатых срезов толщиной 4 мкм с последующей окраской гематоксилин-эозином.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы компьютерной математики Statistica 6.0 (StatSoft).

Результаты исследование и их обсуждение

До лечения пациентки жаловались на обильные (96,1 %), болезненные (93,1 %), длительные менструации (96,1 %), отмечали высокую частоту ациклических маточных кровотечений (75,5 %). У 64,7 % женщин нарушения менструального цикла сопровождались болями в нижних отделах живота и в 50 % — в пояснице.

Исходно при ультразвуковом исследовании в клинической группе во вторую фазу менструального цикла наблюдали увеличение размера М-эха. В среднем значение М-эха составило $21,3 \pm 0,7$ мм, эндометриально-маточный коэффициент (отношение толщины эндометрия к величине передне-заднего размера матки) был $0,37 \pm 0,02$. У пациенток в зоне расположения М-эха выявлялись вытянутые в передне-заднем направлении мелкие образования овальной формы неоднородной структуры с повышенной эхогенной плотностью. Внешний контур М-эха оставался ровным. При проведении УЗИ на 5–7-й день менструального цикла, у 24 больных (23,5 %) выявляли локальное и у 78 (76,5 %) равномерное увеличение толщины М-эха, то есть полного отторжения функционального слоя эндометрия не происходило. При этом, в среднем значение М-эха составило $13,9 \pm 0,8$ мм, эндометриально-маточный коэффициент был $0,28 \pm 0,01$. Объем эндометрия колебался в диапазоне от 7 до 15 см³, в среднем соответствовал $11,9 \pm 1,3$ см³. Коэффициент соотношения ОЭ/ОТМ составил $24,8 \pm 1,6$ % и варьировал в диапазоне от 21 % до 32 %.

При проведении гистероскопии у 84 (82,4 %) женщин при отсутствии кровяных выделений эндометрий был неравномерно утолщен, отечен, бледно-розового цвета, местами ярко-красного, выявлялась различная высота складок, складки подвижные, неравномерной толщины с утончением к вершине, с неровными краями, просматривалось большое количество протоков желёз (рис. 1). Выводные протоки трубчатых желез четко визуализировались и были расположены равномерно. Сосудистый рисунок резко выражен (рис. 1). Устья маточных труб свободны. У 18 (17,6 %) пациенток гистероскопия была проведена на фоне кровяных выделений длительностью от 10 до 14 суток. В области дна матки и устьев маточных труб определялись бахромчатые обрывки эндометрия бледно-розового цвета, на остальном протяжении эндометрий был тонкий и бледный.

При оценке результатов инструментального исследования установлено, что информативность ультразвукового исследования и гисте-

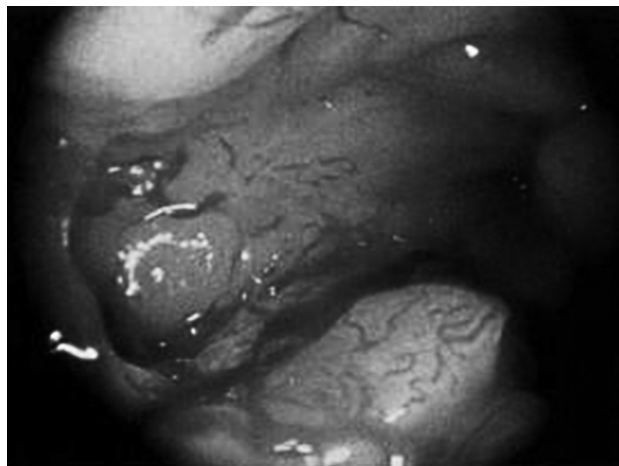


Рис. 1. Гистероскопическая картина простой ГЭ. Видны неравномерные складки эндометрия с выраженной васкуляризацией

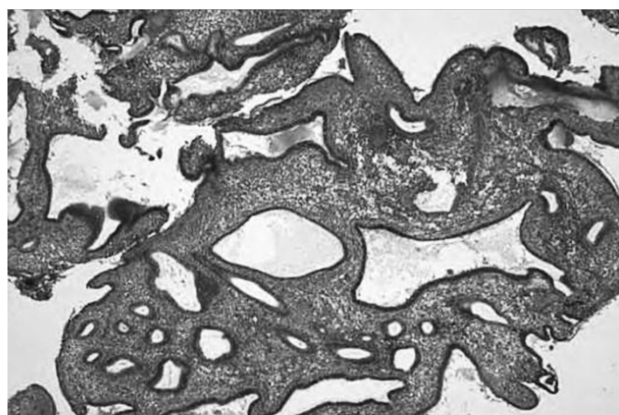
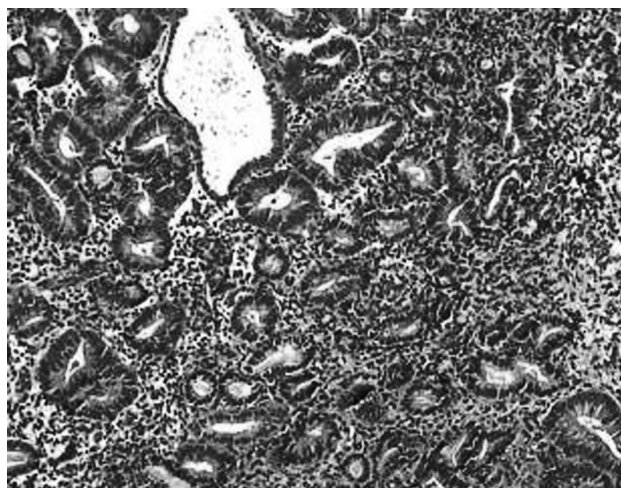


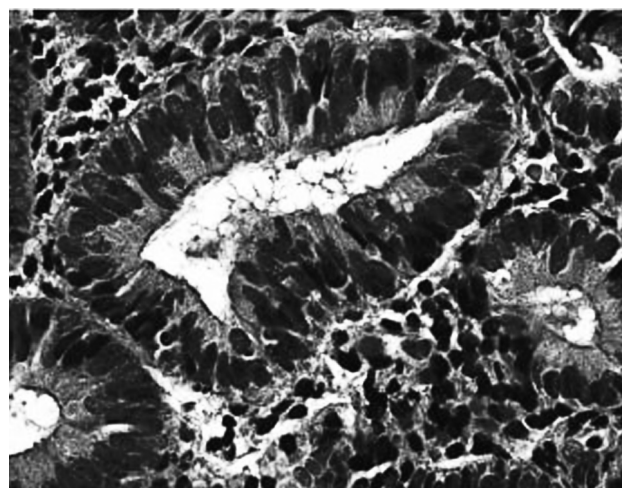
Рис. 2. Простая ГЭ без атипии. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 20$

роскопии в диагностике ГЭ (по соответствию с гистологическим заключением) составила, соответственно, 91,2 % и 96,6 %. При гистологическом исследовании у больных в 84,3 % (n=84) случаев была диагностирована простая ГЭ, а в 15,7 % (n=18) — сложная ГЭ. При простой ГЭ наблюдался избыточный рост преимущественно эпителиального компонента желёз (рис. 2), а при сложной ГЭ — происходила структурная перестройка желёз и пролиферация желёз эпителия (рис. 3).

Во время лечения бусерелином отмечено снижение показателей М-эхо, объема яичников, толщины эндометрия. Через 3 мес от начала лечения размеры М-эхо достигали нормальных и в среднем составили $4,6 \pm 0,1$ мм. При этом, объем яичников был $6,9 \pm 0,1$ см³. У большинства пациенток переносимость гормонального препарата была хорошей. Кроме регресса основной симптоматики повысилась работоспособность, улучшилось настроение. Среди побочных эффектов гормональной терапии отмечали



а



б

Рис. 3. Сложная ГЭ. Выраженная железистая пролиферация (а), сигарообразные и овальные ядра с равномерным распределением хроматина (б). Окраска гематоксилином и эозином. а — $\times 40$, б — $\times 200$

кровотечения прорыва только у одной больной. При этом, кровотечение длилось 3 дня, объем кровопотери был скудным, что не привело к отмене терапии. Увеличение массы тела по окончании лечения не было выявлено ни у одной больной.

У больных с ГЭ после отмены Бусерелина-депо 3,75 мг была выявлена благоприятная динамика основных жалоб, проявляющаяся резким снижением встречаемости дисменореи и маточных кровотечений в 98 % случаев. У пациенток также исчезли болезненность при бимануальном гинекологическом исследовании, диспареуния.

При ультразвуковом сканировании, выполненном спустя 6 месяцев лечения бусерелином, у 97 (95,1 %) женщин визуализировали тонкие ровные контуры эндометрия с размером М-эха от 2 до 5 мм. Следовательно, применение Бусерелина-Депо 3,75 мг сопровождалось активным регрессом разросшегося эндометрия.

По результатам контрольной гистероскопии через 6 месяцев от начала приема Бусерелина-Депо у 80,3 % пациенток были обнаружены изменения слизистой тела матки, специфичные для индуцированной атрофии эндометрия. Офисную контрольную гистероскопию проводили на 5–7 день менструального цикла, восстановившегося после отмены бусерелина, но еще до назначения КОК. Поверхность слизистой была неровной, с локальными возвышениями желто-бурого цвета. Высота функционального слоя не превышала 2–4 мм. Между булыжничкоподобными возвышениями просвечивали глубокие стромальные сосуды. Выводные протоки желез не определялись. Устья маточных труб хорошо визуализировались, их просвет

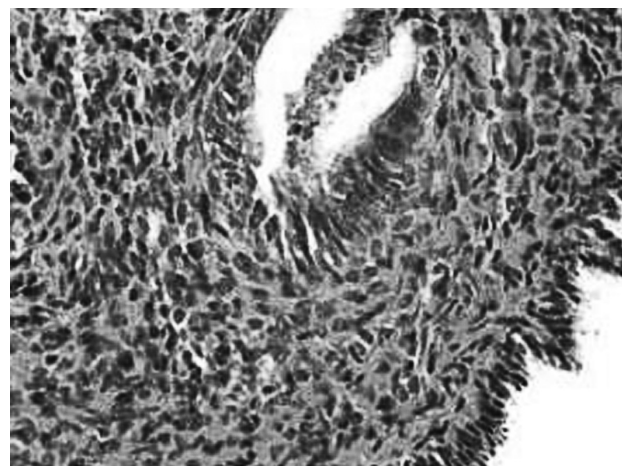


Рис. 4. Гистологическая картина атрофии эндометрия через 6 месяцев лечения Бусерелином-Депо 3.75. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 40$

был сужен. Результаты гистологического исследования соскоба эндометрия в 91,2 % соответствовали гистероскопической картине индуцированной атрофии эндометрия — железистая гипоплазия слизистой с железисто-стромальной диссоциацией (рис. 4). Формирование железистой гипоплазии слизистой на фоне применения Бусерелина-депо нами расценено как полный морфологический эффект излечения. У 6 (5,9 %) обследованных идентифицировали эндометрий в фазе пролиферации, у 2 (2 %) женщин — эндометрий в фазе секреции, у 1 (1 %) пациентки были обнаружены признаки хронического эндометрита.

Через 12 месяцев от начала приема КОК при эхографии в стадии пролиферации менструального цикла наблюдались четкие контуры эндометрия (98 %), наличие гиперэхогенной линии

Таблица 1

Динамика биометрических ультразвуковых показателей эндометрия у больных клинической группы в процессе лечения

Показатель	Исходно	Срок от начала гормональной терапии		
		Через 6 мес.	Через 18 мес.	Через 30 мес.
М-эхо, мм	13,9±0,8	3,9±0,4*	3,7±0,5*	4,1±0,3*
Эндометриально-маточный коэффициент	0,28±0,01	0,12±0,03*	0,11±0,02*	0,12±0,04*
Объем эндометрия, см ³	11,9 ± 1,3	4,1±1,1*	3,8±0,9*	4,0±1,1*
Объем эндометрия/объем тела матки, %	24,8±1,6	7,8±1,5*	7,5±1,3*	8,2±1,4*

* — достоверные отличия по сравнению с исходными показателями при $p < 0,05$

на границе с миометрием (90,2%), низкая эхогенность эндометрия (93,1%) и тонкие гиперэхогенные линии в центральных отделах (98%), что соответствовало представлению об адекватности проводимого лечения.

В таблице 1 отражена динамика биометрических ультразвуковых показателей эндометрия в процессе наблюдения за больными. Выраженное снижение двухмерных и объемных параметров эндометрия, коэффициентов соотношения толщины и объема эндометрия соответственно к толщине и объему матки произошло через 6 месяцев от начала лечения Бусерелином-Депо. Последующий прием КОК позволил удерживать параметры эндометрия в пределах нормальных диапазонов. При неизменном объеме и толщине тела матки резкое снижение коэффициентов соотношения происходило за счет прогрессивного снижения толщины и объема эндометрия, что свидетельствовало о высокой клинической эффективности гормонального лечения больных с ГЭ.

В период гормонального лечения у больных клинической группы рецидивов обнаружено не было. Через 1 год после окончания приема КОК рецидив гиперпластических процессов в эндометрии с появлением прежних клинических симптомов был отмечен у 3 больных (2,9%). Через 8–12 месяцев после окончания гормонального лечения КОК у 22 (21,6%) женщин наступила беременность.

Высокая клиническая эффективность Бусерелин-Депо 3.75 мг («ФармСинтез», Россия) связана с его механизмом действия. Агонисты ГнРГ могут воздействовать на пролиферацию клеток эндометрия как непрямым путем — блокируя гормональное влияние и вызывая гипострогению, так и прямым — влияя *in situ* на рецепторы к ГнРГ [6]. Недавние исследования выявили существование высокоаффинных рецепторов к ГнРГ в клетках нормального и карциноматозного эндометрия, а также продемонстрировали присутствие мРНК ГнРГ в клеточных линиях карциномы эндометрия, что го-

ворит о том, что эти клетки продуцируют ГнРГ *de novo* [11]. Кроме того, ГнРГ могут играть роль аутокринного регулятора пролиферации клеточных линий карциномы, а агонисты ГнРГ способствуют десенситизации или подавлению синтеза рецепторов к ГнРГ, оказывая прямой антипролиферативный эффект на эндометрий [11].

Таким образом, врачебная стратегия в отношении выбора Бусерелина-депо как успешного средства лечения ГЭ у больных репродуктивного возраста патогенетически оправдана. Последующее назначение КОК профилактирует рецидивы заболевания после отмены Бусерелина-депо. Анализ результатов применения аГнРГ отечественного производства Бусерелин-депо при ГЭ показал его приемлемость и высокую эффективность (полный морфологический эффект достигается в 91,2% после шести инъекций препарата).

Вывод

У больных с ГЭ в репродуктивном возрасте применение Бусерелин-Депо 3.75 мг («ФармСинтез», Россия) с последующим длительным назначением КОК является эффективным и безопасным, сопровождается регрессом основной клинической симптоматики в 98%, снижением толщины и объема эндометрия, коэффициента соотношения объема эндометрия к объему тела матки, морфологическим излечением в 91,2%, отсутствием рецидивов заболевания во время лечения и редкими рецидивами заболевания в 1-й год по окончании гормональной терапии (2,9%).

Литература

1. Девятковская А.Г., Гажонова В.Е., Смирнова Т.Е. Преимущества трехмерной эхографии в дифференциальной диагностике и мониторинге лечения гиперпластических процессов эндометрия // Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 2008. — № 2. — С. 24–29.
2. Дифференцированные подходы к выбору лечебной тактики у больных с гиперпластическими процессами эндометрия

- трия / Кузьмина И. Ю. [и др.] // Международный медицинский журнал. – 2011. – № 4. – С. 61–64.
3. Кузнецов Р. Э. Заболевания матки и придатков // Диагностическая лапароскопия / Н. Е. Чернеховская, В. Г. Андреев, А. В. Поваляев. – М.: Мед-пресс-информ, 2009. – С. 105–115.
 4. Кузнецова И. В. Гиперпластические процессы эндометрия. – М.: Мед-пресс-информ, 2009. – 48 с.
 5. Лысак Е. В., Жестовская С. И. Оценка индекса объема эндометрия / объем тела матки как биометрический метод ультразвуковой диагностики гиперпластических процессов эндометрия // Эхография. – 2004. – Т. 5, № 3. – С. 247–251.
 6. Тихомиров А. Л., Лубнин Д. М. Патогенетическое обоснование применения агонистов ГнРГ в терапии сочетанной гинекологической патологии // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Т. 1, № 5. – С. 82–87.
 7. Шилова О. Ю., Пашов А. И. Гиперпластические процессы эндометрия: современные принципы планирования лечения: учебно-методическое пособие. – Красноярск: Версо, 2006. – 37 с.
 8. Cancerogenesis of PTEN Positive and PTEN Negative Endometrial Adenocarcinomas (EAC) / Kogan E. A. [et al.] // Reproductive Sciences. – 2011. – Vol. 18, N 4, suppl. – P.32–35.
 9. Clark T. J., Neelakantan D., Gupta J. K. The management of endometrial hyperplasia: an evaluation of current practice // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2006. – Vol. 125, N 2. – P.259–264.
 10. Incidence of endometrial hyperplasia / Reed S. D. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 200, N 6. – P.678.e1.
 11. Luo X., Xu J., Chegini N. Gonadotropin releasing hormone analogue (GnRHa) alters the expression and activation of Smad in human endometrial epithelial and stromal cells // Reproductive Biology and Endocrinology. – 2003. – Vol. 1. – P. 125–128.
 12. Takreem A., Danish N., Razaq S. Incidence of endometrial hyperplasia in 100 cases presenting with polymenorrhagia / menorrhagia in perimenopausal women // J. Ayub. Med. Coll Abbottabad. – 2009. – Vol. 21, N 2. – P.60–63.

Статья представлена Д. А. Ниаури,
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

MODERN PRINCIPLES AND SCHEMES OF TREATMENT OF HYPERPLASTIC PROCESSES OF ENDOMETRIUM AT WOMEN AT REPRODUCTIVE AGE

Aboyan I. A., Borodin V. G., Malikov L. L., Pavlov S. V., Pavlova A. P., Drobin O. Yu., Levina N. Yu.

■ **Summary:** As a result of clinical research of 102 patients of endometrial hyperplasia in the age of 18–42 years it is proved, that application agonists gonadotropin-releasing-hormone Buserelin-Depot, followed by a long appointment of combined oral contraceptives is an effective and safe, is accompanied by recourse of clinical symptoms, significantly reduced the recurrence of the disease, as confirmed by histomorphological control.

■ **Key words:** endometrial hyperplasia; reproductive age; agonist gonadotropin-releasing-hormone; therapy.

■ Адреса авторов для переписки

Абоян Игорь Артемович — E-mail: orgmetod_zdorovie@donpac.ru.

Бородин Вадим Григорьевич — E-mail: vadimboro@mail.ru.

Маликов Леонид Леонидович —
E-mail: orgmetod_zdorovie@donpac.ru.

Павлов Сергей Валентинович —
E-mail: orgmetod_zdorovie@donpac.ru.

Павлова Альбина Петровна —
E-mail: orgmetod_zdorovie@donpac.ru.

Дробин Олег Юрьевич — E-mail: oleg_drobin@mail.ru.

Левина Наталья Юрьевна — E-mail: orgmetod_zdorovie@donpac.ru.

Муниципальное лечебно-профилактическое учреждение здравоохранения Клинико-диагностический центр «Здоровье». 344011, г. Ростов-на-Дону, пер. Доломановский 70/6.

Aboyn Igor Artemovich — E-mail: orgmetod_zdorovie@donpac.ru.

Borodin Vadim Grigorevich — E-mail: vadimboro@mail.ru.

Malikov Leonid Leonidovich — E-mail: orgmetod_zdorovie@donpac.ru.

Pavlov Sergey Valentinovich — E-mail: orgmetod_zdorovie@donpac.ru.

Pavlova Albina Petrovna — E-mail: orgmetod_zdorovie@donpac.ru.

Drobin Oleg Yur'evich — E-mail: oleg_drobin@mail.ru.

Levina Nataliya Yur'evna — E-mail: orgmetod_zdorovie@donpac.ru.

Municipal Medical Health Clinic-Diagnostic Center "Health". 344011, Rostov-on-Don, str. Dolomanovsky, 70/6.