

© К. А. Грибов, А. А. Шмидт,
В. Г. Абашин, С. В. Бескровный

Военно-медицинская академия
им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Представлен ретроспективный анализ эффективности медикаментозной терапии агонистами гонадотропин-рилизинг гормона у пациенток с различными по клиническому течению и цитоморфологической картине формами эндометриоза. Определены показания и предложен способ послеоперационной терапии пациенток с клинико-морфологически активными формами эндометриоза (преобладание стромального компонента в эндометриоидных гетеротопиях). Установлено, что у пациенток с преобладанием цитогенной стромы в эндометриоидных очагах превалирует более яркая клиническая картина (клинически активная форма эндометриоза), тенденция к большему распространению процесса и рецидив основных клинических проявлений регистрировался в сроки 3–6 мес

Ключевые слова: эндометриоидная болезнь; агонисты гонадотропин-рилизинг гормона; послеоперационная терапия эндометриоза; морфологическая активность; хирургическое лечение эндометриоза.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ АГОНИСТОВ ГОНАДОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ ГОРМОНА У БОЛЬНЫХ С ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии остается проблема лечения эндометриоза — патологии, нарушающей менструальную и репродуктивную функции, снижающей качество жизни женщины [3, 6, 12].

Отсутствие устоявшихся взглядов на этиологию и патогенез данной патологии, а также частое сочетание эндометриоза с другими гиперпластическими процессами органов-мишеней половой системы затрудняют выбор адекватной терапии конкретного случая заболевания [12, 14]. В этой связи сохраняет ценность разработка новых клинико-лабораторных критериев диагностики и совершенствование методов терапии в интересах выбора оптимальной тактики ведения больных эндометриозом.

В настоящее время не вызывает сомнения необходимость максимального удаления у больных различными формами эндометриоза всех визуализируемых при лапароскопии очагов заболевания. Это обосновывается Е. И. Абашовой с соавт. [1], Г. А. Савицким и С. М. Горбушиным [11] и другими исследователями тем, что при оперативных вмешательствах возможно удаление лишь видимых эндометриоидных гетеротопий. Вместе с тем, оставшиеся незамеченными микроскопические имплантаты, особенно обладающие морфогенетической и формообразующей активностью (активные формы), могут сохраняться и персистировать, поддерживая дальнейшее развитие патологического процесса. С этих позиций адекватная цитоморфологическая оценка активности удаленных эндометриоидных очагов представляет несомненную ценность как для надежного прогнозирования благоприятного исхода хирургического этапа лечения, так и для определения оптимальной противорецидивной послеоперационной тактики ведения этих больных [2, 11, 13]. Основным компонентом консервативной медикаментозной терапии является гормонотерапевтическое лечение, направленное либо на прекращение поступления жизнеспособных клеток эндометрия в брюшную полость, либо на супрессию функции эктопических очагов при неполном удалении их во время операции [3, 5, 9].

Нет никакого сомнения в том, что эндометриоз является гормонозависимым заболеванием и чаще всего развивается на фоне относительной и абсолютной гиперэстрогении, при дефиците прогестерона [2, 11]. С позиций гормональной терапии эндометриоз занимает особое место среди гиперпластических процессов органов-мишеней половой системы. В отличие от других видов гиперплазированных тканей половых органов восстановление полноценного менструального цикла не оказывает тормозящего действия на атипические зоны локализации эндометриальной ткани [4, 7, 10]. Наоборот, нормализация циклических гормональных взаимоотношений поддерживает существование старых и способствует появлению новых очагов. Этим определяется патогенетическая необходимость этапа супрессивного воздействия гормональной терапии, направленного

УДК: 618.145+577.175

на временное угнетение функции яичников, т.е. уменьшение секреции эстрадиола, приводящее к окончательному регрессу очагов эндометриоза [3, 6, 7]. Только за ним должен следовать этап восстановления полноценного менструального цикла, направленный на профилактику рецидива заболевания. Последний этап является наиболее длительным, вплоть до окончания репродуктивного периода жизни женщины [7, 8].

Есть все основания предполагать, что особенности клинического течения наружного генитального эндометриоза и эффективность его терапии во многом зависят от цитоморфологических особенностей эндометриоидных гетеротопий в совокупности с общим и локальным гормональным фоном. Следовательно, временное выключение функции яичников — обязательный компонент терапии эндометриоза с целью обеспечения регрессии скрытых очагов эндометриоидной ткани.

С начала 80-х гг. XX в. для лечения эндометриоза используются агонисты гонадотропин-рилизинггормона (а-ГнРГ) [3, 4, 6, 15]. Рекомендованная стандартная схема применения а-ГнРГ приводит к удлинению срока полного выключения яичников до 2–3 месяцев, а также может сопровождаться на этом этапе длительными прорывными маточными кровотечениями. Разработка новых схем применения супрессивной терапии является актуальной в свете оптимизации методов лечения больных эндометриоидной болезнью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ клинического течения заболевания и проанализирована эффективность медикаментозной терапии а-ГнРГ по стандартной схеме у 80 пациенток с различными формами эндометриоза, курсом до 6 мес. Все пациентки в последующем получили хирургическое лечение по поводу данного заболевания в клинике акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Диагноз эндометриоз гистологически подтвержден в 100% случаев.

Морфологическое описание удаленных во время операции очагов эндометриоза проводили с использованием парафиновых срезов, выполненных по стандартной гистологической схеме. Для обзорной окраски использовали гематоксилин и эозин. Качественный анализ микроструктуры эндометриоидных гетеротопий показал, что очаги эндометриоза представлены железистой тканью (мелкие и крупные эндометриальные железы), умеренно отечной цитогенной стромой, представ-

ленной фибробластами, единичными мононуклеарами (лимфоциты, макрофаги) и нейтрофилами. В ближайшем микроокружении эндометриоидных желез определяются множественные мелкие капилляры с периваскулярной инфильтрацией лимфоцитами, макрофагами, сегментоядерными нейтрофилами. Наибольший акцент при цитоморфологическом исследовании делался на определении эпителиально-стромального соотношения в эндометриоидных гетеротопиях.

Соотношение паренхимы и стромы и отдельных структур в очагах эндометриоза определяли с помощью окулярной измерительной сетки для цито-гистостереометрических исследований. Учитывали количество точек сетки, случайно совпавших с изучаемыми структурами в 40 маленьких квадратах, что составляет 1000 точек. Процентное содержание каждого типа структур определяли путем умножения на частное от деления на 1000 суммы точек, приходящихся на определенные элементы.

Все пациентки были разделены на две группы. Первая — 25 пациенток с преобладанием стромального компонента в удаленных эндометриоидных гетеротопиях на фоне более яркой клинической картины (клинико-морфологически активная форма). Вторая — 55 пациенток, у которых очаги эндометриоза были со слабо выраженной стромой, с преобладанием склеротических и дистрофических изменений в эпителии и строме, на фоне менее выраженной клинической картины (клинико-морфологически неактивная форма).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что у пациенток с преобладанием цитогенной стромы в эндометриоидных очагах превалирует более яркая клиническая картина (клинически активная форма эндометриоза) и тенденция к большему распространению процесса. Рецидив основных клинических проявлений (дисменорея, диспареуния, тазовые боли, не связанные с месячными) регистрировался в сроки 3–6 мес. в группе пациенток с клинико-морфологически активной формой эндометриоза в 95% случаев. В группе пациенток с клинико-морфологически неактивной формой эндометриоза рецидив симптомов эндометриоза в 100% случаев регистрировался не ранее, чем через 6 месяцев после проведенной терапии.

С целью профилактики рецидива эндометриоза в послеоперационном периоде и для ускорения сроков наступления медикаментозной аменореи предложено уменьшить интервал между первыми тремя инъекциями препарата с 30 до 20 дней.

Настоящая схема применения люкрин-депо, реализованная у 36 женщин, привела к сокращению срока полного выключения функции яичников до 40 дней. Выключение яичников контролировалось как клинически (исчезновение предменструального синдрома, наступление стойкой аменореи), так и ультразвуковым методом (появление «линейного» эндометрия). Случаев прорывных маточных кровотечений в данной группе больных не отмечено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Укорочение интервалов между начальными инъекциями а-ГнРГ, направленное на более быстрое выключение функции яичников, может рассматриваться и как метод профилактики раннего послеоперационного рецидива активных форм эндометриоза, и как метод повышения эффективности супрессивной гормональной терапии в целом. С другой стороны, оно является и способом профилактики прорывных маточных кровотечений — основного осложнения этапа выключения функции яичников.

Предложенный способ ускорения выключения яичников наиболее показан пациенткам с клинко-морфологически активными формами эндометриоза (преобладание стромального компонента в эндометриоидных гетеротопиях) с последующим курсом терапии, обеспечивающим полное выключение функции яичников, не менее 6 месяцев. На этом этапе надежная супрессия яичников обеспечивается введением препарата а-ГнРГ со стандартной частотой в 28–30 дней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абашова Е. И. и др. Эндометриоз и гипофункция яичников // Пробл. эндокринол. в акуш. и гинекол.: Материалы II съезда Российской ассоциации врачей акуш.-гинекол. — М.: Academia, 1997. — С. 20–21.
2. Адамян Л. В. Гормональный статус у пациенток с доброкачественными опухолями и эндометриоидными кистами яичников // Акуш. и гинекол. — 1990. — № 9. — С. 55–57.
3. Адамян Л. В., Кулаков В. И. Эндометриозы: руководство для врачей. — М.: Медицина, 1998. — 380 с.
4. Аналоги ГнРГ в репродуктивной медицине / под ред. Р. Г. Эдвардс и др. — М.: МедПресс, 1997. — 146 с.
5. Андреева Е. Н. Распространенные формы генитального эндометриоза: медико-генетические аспекты, диагностика, клиника, лечение и мониторинг больных: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1997. — 42 с.
6. Баскаков В. П., Цвелев Ю. В., Кура Е. Ф. Эндометриоидная болезнь. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2002. — 452 с.
7. Бескровный С. В. Комплексное ведение больных с эндометриоидной болезнью // Вестник Рос. воен.-мед. акад. — 2009. — № 2, прил. — С. 41–44.
8. Бескровный С. В. и др. Причины неэффективности терапии даназолом у больных генитальным эндометриозом и бесплодием // Акт. вопр. физиол. и патол. репрод. ф-ции женщины. Матер. 25-й сессии НИИ АиГ им. Д. О. Отта РАМН. — СПб., 1996–7. — С. 29–30.
9. Кондриков Н. И. Структурно-функциональные изменения эндометрия под воздействием стероидных гормонов. Гинекологическая патология. — М., 2000. — С. 102–107.
10. Кузнецова И. В. Эндометриоз: патофизиология и выбор лечебной тактики // Гинекология. — 2008. — № 5. — С. 74–79.
11. Савицкий Г. А., Горбушин С. М. Перитонеальный эндометриоз и бесплодие (клинико-морфологическое исследование). — СПб: Элби-СПб. — 2002. — С. 170.
12. Сметник В. П., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология. — М.: Мед-информ, 2000. — С. 408–432.
13. Bolcroft K. et al. Pituitary-ovarian function in women with minimal or middle endometriosis and otherwise unexplained infertility // Clinical. Endocrinology. — 1993. — Vol. 36. — P.177–188.
14. Eskenazi B. et al. Epidemiology of endometriosis // Obstet Gynecol North Am. — 1997. — Vol. 24. — P. 235–258.
15. Schweppe K. W. S. Guidelines for the use of GnRH-analogues in the management of endometriosis-results on an international consensus. — Salzburg, 2005.

CLINICOPATHOLOGIC SUBSTANTIATION OF APPLICATION OF PREPARATIONS AT GROUP OF THE GONADOTROPIN RELEASING HORMONE AMONG THE WOMEN PATIENTS WITH ENDOMETRIOID ILLNESS

Gribov K.A., Shmidt A.A., Abashin V.G., Bescrovney S.V.

◆ **Resume.** The article describes the retrospective analysis of the medicamental therapy effectiveness with the agonist of the gonadotropin releasing hormone among the women patients with various forms of the endometriosis which are different in clinical course and cytomorphological picture. Medical displays are defined and it was offered the method of post-operation therapy for the patients with the clinicopathologic active forms of the endometriosis (the domination of the stromal component in the endometrioid heterotopia). It is established that at patients with prevalence cytogene stroma in endometrioid the centers brighter clinical picture (clinically active form of an endometriosis), a tendency to

more distribution of process and relapse of the basic clinical displays prevails was registered in terms 3–6 months.

◆ **Key words:** endometrioid illness; agonists of the gonadotropin releasing hormone; the post-operation therapy of the endometriosis; morphological activity; surgery treatment endometriosis.

◆ Информация об авторах

Грибов Кирилл Анатольевич — к. м. н., преподаватель кафедры акушерства и гинекологии. ФГУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: marykir@list.ru.

Шмидт Андрей Александрович — к. м. н., главный гинеколог МО РФ, начальник кафедры акушерства и гинекологии. ФГУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: andrey_shidt@inbox.ru.

Абашин Виктор Григорьевич — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии. ФГУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: marykir@list.ru.

Бескровный Сергей Васильевич — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ВМедА, ФГУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: marykir@list.ru.

Gribov Kirill Anatolevich — the candidate of medical sciences, the assistant professor of obstetrics and gynecology. Federal state educational institution of the higher vocational training «Army medical college of name S. M. Kirov» MO the Russian Federation. 194044 St.-Petersburg, street of Academician Lebedev, 6. E-mail: marykir@list.ru.

Shmidt Andrey Alexandrovich — the candidate of medical sciences, head of the Department of Obstetrics and Gynecology. Federal state educational institution of the higher vocational training «Army medical college of name S. M. Kirov» MO the Russian Federation. 194044 St.-Petersburg, street of Academician Lebedev, 6. E-mail: andrey_shidt@inbox.ru.

Abashin Viktor Grigorevich — the doctor of medical sciences, the professor of chair of obstetrics and gynecology. Federal state educational institution of the higher vocational training «Army medical college of name S. M. Kirov» MO the Russian Federation. 194044 St.-Petersburg, street of Academician Lebedev, 6. E-mail: marykir@list.ru.

Bescrovney Sergey Vasilev — the candidate of medical sciences, the senior lecturer of chair of obstetrics and gynecology. Federal state educational institution of the higher vocational training «Army medical college of name S. M. Kirov» MO the Russian Federation. 194044 St.-Petersburg, street of Academician Lebedev, 6. E-mail: marykir@list.ru.