

Лечение пациенток, страдающих гиперплазией эндометрия в сочетании с миомой матки

☞ Л.А. Озолиня, И.А. Лапина, Е.Б. Болдина, Н.Н. Луценко

*Кафедра акушерства и гинекологии Лечебного факультета
Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова*

В статье представлены результаты исследования, посвященного выбору гормональной терапии у женщин в пременопаузальном периоде, имеющих гиперплазию эндометрия в сочетании с миомой матки малых размеров. Представлен сравнительный анализ эффективности и безопасности 6-месячного приема пациентками препаратов люкрин депо и дюфастон, приведены выводы и рекомендации.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, миома матки, гормональная терапия.

В структуре гинекологической патологии довольно широко распространены такие гормонозависимые заболевания, как миома матки, эндометриоз, гиперплазия эндометрия; нередко они сочетаются у одной и той же пациентки, что усложняет лечение. До настоящего времени вопрос этиологии и патогенеза этих заболеваний является дискуссионным. Тем не менее не вызывает сомнений тот факт, что миома матки, эндометриоз и гиперплазия эндометрия являются гормонозависимыми заболеваниями и, таким образом, подвержены воздействию изменений гормонального статуса организма. Поскольку качественные и количественные изменения показателей крови во многом зависят от гормонального статуса, кратко рассмотрим особенности гормонального баланса при этой патологии.

Многие годы существовала теория, что основными причинами возникновения миомы матки, эндометриоза и гиперплазии эндометрия являются гиперэстрогения (в том числе локальная), недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) менструального цикла и, соответственно, прогестероновая

недостаточность, а также повышенная продукция гонадотропных гормонов. Вместе с тем имеются данные о том, что у 70–75% больных содержание эстрогенов и прогестерона во время менструального цикла находится в пределах нормальных значений.

У пациенток с НЛФ и ановуляторными циклами отмечаются изменения содержания гормонов в крови, зависящие от функционального состояния репродуктивной системы, а у больных с ановуляторным циклом базальные уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) повышены на протяжении всего цикла и отсутствуют их овуляторные пики. Что касается эстрогенов, то у больных с данными видами патологии отмечено изменение ритма их секреции, но абсолютное содержание, как правило, не меняется.

В последние годы на первый план выходит теория, согласно которой помимо гормонального дисбаланса одним из возможных факторов, способствующих развитию миомы матки и гиперплазии эндометрия, является особенность рецепторного аппарата половых органов, тогда как системное изменение гормонального фона соответст-

Контактная информация: Озолиня Людмила Анатольевна, ozolinya@yandex.ru

вует физиологической норме данного возрастного периода.

В работах Г.А. Савицкого и соавт. большое значение придавалось изучению роли местных гормональных факторов. Было установлено, что при миоме матки имеется локальная гипергормонемия как приспособительная реакция, которая позволяет создать режим локальной гиперэстрогении.

В то же время до сих пор нет данных, подтверждающих прямое влияние эстрогенов на рост миомы. Многочисленные исследования, посвященные патогенезу опухолевого роста, показывают, что не только эстрогены, но и прогестерон и активаторы прогестероновых рецепторов стимулируют пролиферацию миомы. Рядом авторов экспериментально доказано, что опухолевый рост лейомиомы в значительной степени обусловлен повышенной прогестероновой стимуляцией.

Таким образом, несмотря на указанные противоречия в имеющихся данных и теориях, общее мнение сводится к тому, что основными факторами гормонального генеза доброкачественных пролиферативных заболеваний (миомы матки, эндометриоза, гиперплазии эндометрия) являются изменения содержания гормонов и соотношения между гормонами на различных уровнях эндокринной системы.

В настоящее время при лечении миомы матки, эндометриоза, гиперплазии эндометрия используют сочетание консервативных и хирургических воздействий, причем достаточно часто выполняются и радикальные операции. Вместе с тем радикальное хирургическое лечение имеет такие отрицательные стороны, как осложнения во время операции, потеря репродуктивной функции, снижение качества жизни и др. Поэтому в последние годы многочисленные исследования направлены на разработку комплексного лечения миомы матки и эндометриоза, основными методами которого являются малоинвазивные, органосохраняющие операции в сочетании с гормональной терапией. Лечение гиперплазии эндометрия в настоящее время в ос-

новном консервативное (гормональное), но некоторым больным показаны хирургические методы лечения (абляция эндометрия, оварэктомия, гистерэктомия).

Поиск методов эффективного медикаментозного лечения доброкачественных пролиферативных заболеваний продолжается. Медикаментозное лечение включает использование агонистов и антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), антигонадотропинов, гестагенов и антипрогестинов, комбинированных эстроген-гестагенных препаратов и др. В последнее время всё больше внимания уделяется применению агонистов ГнРГ для лечения данных заболеваний.

В основе терапевтического действия агонистов ГнРГ лежит их связывание с рецепторами ГнРГ в гипофизе с последующей блокадой секреции гонадотропинов и, соответственно, половых стероидов, которые являются основными факторами пролиферативного роста миомы матки, а также развития гиперплазии эндометрия и эндометриоза. В результате обратимого подавления продукции ФСГ и ЛГ снижается концентрация в крови эстрадиола; в последующем агонисты ГнРГ воздействуют на яичники — вероятный механизм действия состоит в их прямом ингибирующем влиянии и уменьшении чувствительности к гонадотропинам. Воздействие агонистов ГнРГ приводит к снижению уровня эстрадиола до постменопаузальных значений. Это состояние сохраняется в течение всего периода лечения, сопровождается аменореей и приводит к торможению роста и обратному развитию гормонозависимых пролиферативных патологических образований. После прекращения лечения физиологическая секреция гормонов восстанавливается. “Идеальная” конечная цель терапии — полная регрессия патологической ткани, однако назначением только агонистов ГнРГ эта цель не всегда достигается, особенно при краткосрочном (3—4 мес) их применении. Таким образом, препараты данной группы целесообразно применять либо в качестве долгосрочной терапии (более 3—4 мес), либо как этап

комплексного лечения, включающего хирургическое вмешательство.

Цель исследования – оценка эффективности применения агониста ГнРГ (лейпролина ацетата – ЛА) у больных с доброкачественными пролиферативными заболеваниями (гиперплазия эндометрия в сочетании с миомой матки) по сравнению с гестагенами (дидрогестероном – ДГ).

Материал и методы

Проведено обследование и лечение 60 больных гиперплазией эндометрия, сочетающейся с миомой матки малых размеров. Все обследованные пациентки были в пременопаузальном периоде, возраст 45–53 года, длительность заболевания от 14 мес до 11 лет. Больные были рандомизированы в две группы по 30 человек. Средний возраст пациенток 1-й группы составил $46,2 \pm 1,6$ года, 2-й группы – $47,1 \pm 1,8$ года.

Толщина эндометрия по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) малого таза до отдельного диагностического выскабливания, выполненного в начале обследования, составляла в 1-й группе $12,7 \pm 1,3$ мм, а во 2-й группе – $12,1 \pm 1,8$ мм. При гистологическом исследовании эндометрия простая гиперплазия выявлена у 43,3 и 50,0% пациенток в 1-й и 2-й группе соответственно, а комплексная (сложная) гиперплазия эндометрия – у 56,7 и 50,0% соответственно.

Критериями исключения были признаки атипии клеток, выраженный аденомиоз, ожирение, сахарный диабет, тяжелая артериальная гипертензия.

Размеры миоматозных узлов у обследованных больных колебались от 1,2 до 4,3 см, каждая пациентка имела от 1 до 5 узлов, и общие размеры матки не превышали ее размеры при беременности 7–8 нед.

Пациенткам 1-й группы назначали ЛА на 6 мес, пациенткам 2-й группы – ДГ также на 6 мес. Первую инъекцию ЛА в дозе 3,75 мг вводили в первые дни менструального цикла, а в дальнейшем – с интервалом в 28 дней. Дидрогестерон назначали по

20–30 мг/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла. Динамическое наблюдение осуществляли в течение 1,5 лет.

В план обследования входило изучение анамнеза, клинической картины заболевания, специальное гинекологическое и лабораторное исследования, УЗИ органов малого таза, кольпоскопия, цитологическое исследование материала из экзо- и эндоцервикса, гистероскопия, отдельное диагностическое выскабливание с последующим гистологическим исследованием.

По всем исследуемым параметрам группы пациенток были сопоставимы. Для оценки эффективности лечения пациенткам проводили повторные клинико-лабораторные исследования и выполняли контрольные УЗИ органов малого таза и аспирационную биопсию эндометрия через 3, 6 и 12 мес от начала лечения. В ряде случаев повторно было выполнено отдельное диагностическое выскабливание под контролем гистероскопии.

Результаты

Первая группа (лечение ЛА). После первых 2 мес лечения аменорея наблюдалась у 13 женщин (44,8%) 1-й группы, а у остальных 17 пациенток (55,2%) сохранялись кровяные выделения в виде метроррагий в течение первых 7–10 дней после введения препарата. Подобные выделения носили скудный характер и самостоятельно исчезали без гемостатической терапии. Согласно данным литературы, ЛА уже к 4-й неделе после его введения блокирует гипофизарно-яичниковую систему, а его непрерывное введение предупреждает появление новых рецепторов в количестве, достаточном для синтеза и секреции ЛГ. По окончании 3 мес лечения аменорея наблюдалась у 23 женщин (77%).

Толщина эндометрия по результатам УЗИ малого таза на фоне проводимого лечения достоверно уменьшалась по сравнению с состоянием до лечения: к концу 3-го месяца показатель М-эха полости матки составлял $5,3 \pm 1,1$ мм, а через 6 мес –

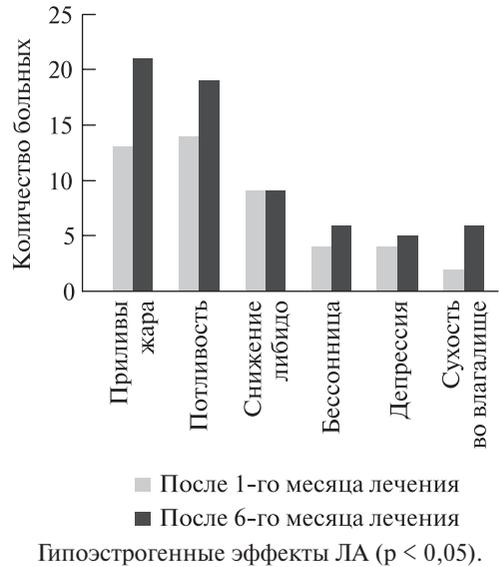
$3,2 \pm 0,9$ мм ($p < 0,01$). При цитологическом исследовании образцов аспирационной биопсии через 6 мес лечения гиперплазия эндометрия не выявлена ни у одной из пациенток 1-й группы. Признаки пролиферации эндометрия отмечены у 4 больных (13,3%), переходный эндометрий – у 10 (33,3%), атрофичный эндометрий – у 16 (53,3%).

На фоне применения ЛА уменьшились и общие размеры матки за счет уменьшения размеров миоматозных узлов, а также их количества. Так, размеры миоматозных узлов достоверно уменьшились через 6 мес лечения на 40% (от $3,9 \pm 0,5$ до $2,4 \pm 0,4$ см), а количество визуализирующихся миоматозных узлов – почти наполовину (от $3,2 \pm 0,5$ до $1,5 \pm 0,6$). Последнее обусловлено уменьшением диаметра узлов, в связи с чем некоторые узлы становятся практически невидимыми при УЗИ.

Гипоэстрогенные эффекты у пациенток имели прогрессирующий характер и отмечались уже после второй инъекции препарата в 19 наблюдениях (62%), что отражено на рисунке. Наиболее характерные жалобы: приливы жара, повышенное потоотделение, сухость во влагалище; также отмечались снижение либидо, депрессивные состояния и бессонница. Однако данные проявления гипоэстрогении не были критическими и не лишали пациенток трудоспособности. Для уменьшения интенсивности данных проявлений назначались витаминотерапия, седативная терапия, гормонопатические препараты (климактоплан, климадинон).

Ни в одном случае не выявлено местных реакций на введение препарата. Других нежелательных эффектов – прибавки массы тела, повышения артериального давления, признаков андрогенизации или задержки жидкости – отмечено также не было.

Применение ЛА у больных гиперплазией эндометрия в сочетании с миомой матки обеспечило также коррекцию хронической анемии благодаря возникшей аменорее, повысило показатель резистентности маточных артерий и уменьшило интенсив-



ность артериального кровотока в матке. Так, уровень гемоглобина до начала лечения составлял 86–113 г/л (в среднем $100,3 \pm 9,8$ г/л), а после проведенного лечения средний уровень гемоглобина повысился до $124,5 \pm 3,8$ г/л ($p < 0,05$).

Шестимесячный курс использования ЛА не привел к развитию стойкой аменореи у пациенток моложе 48 лет, а побочные эффекты (в частности, приливы жара) не снижали трудоспособность и имели обратимый характер в течение 1 мес после отмены препарата. Из 12 пациенток, которые были старше 48 лет, у 10 наступила стойкая менопауза, а у 2 скудные метроррагии после отмены ЛА продолжались еще в течение 6–8 мес, а затем прекратились без дополнительного лечения. У пациенток моложе 48 лет после окончания лечения препаратом ЛА самостоятельные менструации появлялись через 2–3 мес, однако величина кровопотери при этом была невелика, и ретицида гиперпластических процессов эндометрия в течение года после окончания лечения не наблюдалось. Роста миоматозных узлов в течение последующего года наблюдения отмечено не было.

Вторая группа (лечение ДГ). У пациенток, получавших ДГ с 5-го по 25-й день менст-

руального цикла, величина кровопотери постепенно сокращалась в течение первых 3 мес лечения и при УЗИ отмечалось уменьшение показателя М-эха от $12,1 \pm 1,8$ до $8,1 \pm 0,6$ мм. К концу 6-го месяца лечения средняя толщина эндометрия у пациенток по данным УЗИ составляла $5,8 \pm 1,6$ мм, что было достоверно ниже, чем до начала лечения, но выше, чем у пациенток 1-й группы ($p < 0,05$). Материал, полученный из полости матки путем аспирационной биопсии через 6 мес от начала лечения, был оценен цитологами следующим образом: у 15 пациенток (50%) – пролиферативный эндометрий, у 10 (33,3%) – переходный и у 5 (16,7%) – атрофичный эндометрий. Эндометрий в состоянии гиперплазии не был выявлен ни у одной из обследованных пациенток, что свидетельствует об эффективности проводимого лечения, однако характер изменений в эндометрии у половины пациенток оставался в виде пролиферативных, что настораживало в связи с возможным рецидивом.

Размеры миомы матки на фоне проводимого лечения ДГ практически не менялись, также отсутствовала динамика количества миоматозных узлов. Вместе с тем не было и случаев увеличения размеров узлов, которое нередко отмечается у пациенток в пременопаузальном периоде, не получавших гормонального лечения.

В качестве побочного действия ДГ можно отметить некоторое увеличение массы тела – от 1,5 до 4,8 кг (в среднем на $3,1 \pm 1,7$ кг), что, по-видимому, связано с задержкой жидкости и носит временный характер. После отмены ДГ масса тела у большинства пациенток вернулась к первоначальной в течение первых 3 мес, повышенная масса тела оставалась лишь у 7 женщин (23,3%).

Всем пациенткам группы, имевшим анемию на фоне менометроррагий, в начале лечения параллельно с ДГ приходилось назначать препараты железа в связи с продолжавшимися в первые месяцы обильными кровяными выделениями. Уровень гемоглобина в группе составлял 92–108 г/л (в

среднем $100,1 \pm 2,8$ г/л). Продолжительность назначения препаратов железа не превышала 4 нед, и средний уровень гемоглобина через 3 мес от начала лечения составлял $122,8 \pm 2,1$ г/л.

При дальнейшем наблюдении пациенток, получавших ДГ для лечения гиперплазии эндометрия, получены следующие результаты: в течение ближайшего года у 5 из 30 больных (16,7%) вновь возникла гиперплазия эндометрия, что подтверждали данные УЗИ и аспирационной биопсии, проведенных через 12 мес после окончания лечения. Стойкая менопауза отмечалась лишь у 3 из 10 пациенток, возраст которых превышал 50 лет, у остальных больных имели место метроррагии различной степени интенсивности (от скудных до умеренных), что также свидетельствовало о возможности рецидива заболевания. По-видимому, некоторым больным необходим более длительный (9–12 мес) курс лечения ДГ под контролем УЗИ и цитологического исследования.

Выводы

У пациенток в пременопаузальном периоде, имеющих гиперплазию эндометрия в сочетании с миомой матки малых размеров, при выборе гормонального лечения предпочтение следует отдавать агонистам ГнРГ. Назначение ЛА в дозе 3,75 мг ежемесячно в течение 6 мес обеспечивает лечение гиперплазии эндометрия у данного контингента больных и значительное уменьшение размеров миомы матки (на 40–50%).

Назначение гестагенов пациенткам в пременопаузальном периоде, страдающим гиперплазией эндометрия и миомой матки, сопровождается меньшим количеством побочных эффектов, однако не гарантирует исключения рецидивов гиперплазии эндометрия в течение первого года после окончания лечения, а также не обеспечивает уменьшение размеров миомы матки.

При назначении ЛА не было выявлено местных аллергических реакций на введение препарата, а также таких нежелательных эффектов, как прибавка массы тела,

повышение артериального давления, признаки андрогенизации или задержки жидкости, что свидетельствует о преимуществе агонистов ГнРГ перед гестагенами при лечении пациенток, имеющих сочетанные пролиферативные заболевания.

Рекомендуемая литература

- Бохман Я.В., Ткешелашвили В.Т., Вишневецкий А.С., Волкова А.Т.* Миома матки в пре- и постменопаузе как маркер онкогинекологической патологии // Акуш. и гин. 1987. № 7. С. 12–16.
- Бурлев В.А., Павлович С.В., Волков Н.И.* Влияние агониста гонадотропин-рилизинг-гормона на пролиферативную активность и апоптоз у больных миомой матки // Пробл. репродукции. 2003. № 3. С. 27–31.
- Вихляева Е.М., Василевская Л.Н.* Миома матки. М.: Медицина, 1981. 159 с.
- Вихляева Л.М., Паллади Г.А.* Патогенез, клиника и лечение миомы матки. Кишинев: Штиинца, 1982. 300 с.
- Ищенко А.И., Ведерникова Н.В., Шток Э.С.* Особенности лечебно-диагностической тактики при маточных кровотечениях перименопаузального периода // Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки : матер. междунар. конгр. М., 1997. Ч. 1. С. 108–109.
- Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Шукина Н.А. и др.* Хирургическая коррекция репродуктивной функции при миоме матки : пособие для врачей. М., 2004. 12 с.
- Мазитов И.М.* Сравнительная характеристика уровней эстрогенных гормонов при миомах матки // Нейроэндокринные нарушения в акушерстве и гинекологии : тез. докл. Казань, 1981. С. 58–59.
- Пузырькова И.А.* Значение гемостазиологического скрининга при проведении гормональной контрацепции : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998. 24 с.
- Савицкий Г.А.* Миома матки: патогенетические и терапевтические аспекты. СПб.: Путь, 1994. 178 с.
- Самойлова Т.Е.* Лейомиома матки: современный взгляд на этиопатогенез, новые медикаментозные методы лечения : информ. матер. АГЭ. М., 2006. 5 с.
- Самойлова Т.Е., Гус А.И., Аль-Сейкал Т.С.* Применение мифепристона в лечении лейомиомы матки // Тез. Второго Российского конгресса по менопаузе и гинекологической гинекологии. М., 2004. С. 15.
- Тухомиров А.Л., Залеева Е.В.* Применение левоноргестрел-рилизинг-системы в комплексном лечении миомы матки // Гинекология. 2005. Экстравыпуск. С. 20–22.
- Schwartz S.M.* Epidemiology of uterine leiomyoma // Clin. Obstet. Gynecol. 2001. V. 44. № 2. P. 316–326.

Treatment of Patients with Endometrial Hyperplasia Combined with Uterine Myomas

L.A. Ozolinya, I.A. Lapina, E.B. Boldina, and N.N. Lutsenko

Article presents results of study dedicated to selection of hormonal therapy in premenopausal females with endometrial hyperplasia combined with small uterine myomas. Comparative analysis of effectiveness and safety of 6-month treatment with lucrin depot and duphaston is presented, along with final conclusions and recommendations.

Key words: endometrial hyperplasia, uterine myoma, hormonal treatment.