

## **Введение**

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) занимают одно из ведущих мест в структуре гинекологических заболеваний [10,12]. В течение многих десятилетий ГПЭ привлекают пристальное внимание в связи с высоким риском их малигнизации у женщин в пери- и постменопаузе. Гормональный статус женщин переходного периода создает определенный фон для развития гиперпластических процессов эндометрия и опухолевого роста различной локализации [4]. Основным патогенетическим механизмом ГПЭ является ановуляторная дисфункция яичников. Возрастные изменения гипоталамических структур, регулирующих гонадотропную функцию, обуславливают нарушение ритма и количества выделяемых гонадотропинов. Уменьшение рецепторов гонадотропинов в яичниках приводит к нарушению механизма обратной связи. Нарастает выделение сначала ФСГ, затем - ЛГ. Это приводит к нарушению фолликулогенеза и ановуляции. Эндометрий является самой чувствительной тканью-мишенью половых гормонов благодаря наличию в нем рецепторов к эстрогенам, прогестерону и специфическим факторам риска. Снижение секреции прогестерона, неполноценное желтое тело или отсутствие последнего приводит к развитию гиперэстрогении и гиперплазии эндометрия различной степени выраженности [4,10,13, И, 17].

Учитывая этиопатогенез ГПЭ, в основе профилактики и лечения лежит коррекция возникающего гормонального дисбаланса [2, 5,18]. С этой целью используют различные гестагены, вводимые per os и парантерально. Многочисленные исследования посвящены изучению терапевтического эффекта наркалута, дюфастона, утрожестана, оргаметрила, демулена, дановала, оксипрогестеронкапро-ната, даназола, андрокура, диане-35, ципротеронацетата [2, 3,6, 8]. Не менее существенным для получения результатов от проведенной терапии является подавление выделения гонадотропных гормонов гипофизом и прекращение циклических их выбросов, а также местное воздействие на эндометрий. Этот вопрос в отечественной литературе разработан значительно меньше.

Вторая половина XX века ознаменовалась рядом достижений в области гинекологической эндокринологии. К их числу следует отнести создание левоноргестрелрелизинг-системы («Мирена») и агонистов гонадотропинрелизинг гормонов (а-ГТРГ).

Целью настоящей работы явилась сравнительная оценка эффективности и приемлемости использования для лечения ГПЭ внутриматочной левоноргестрелрелизинг-системы «Мирена», а-ГТРГ диферелина и современного отечественного гестагена - ацетомепрегенола.

Внутриматочное средство «Мирена», помимо контрацептивного эффекта, обладает рядом лечебных свойств [11,15]. Это связано с наличием в спирали контейнера, в котором находится левоноргестрел (ЛНГ), высвобождающийся через специальную мембрану в дозе 20 мкг в сутки. Высвобождение ЛНГ непосредственно в полость матки изменяет состояние эндометрия, который подвергается значительным морфологическим превращениям: наступает атрофия желез, а впоследствии и полная атрофия функционального слоя эндометрия [19, 20].

Диферелин (трипторелин) представляет собой агонист естественного люлиберина, полученный путем замещения глицина в положении 6 на Д-аминокислоту (Д-триптофан). Эта комбинация увеличивает период выведения препарата до 7,5 часа [9]. При длительном введении или применении депонированной формы диферелин вызывает стойкое подавление гонадотропной функции аденогипофиза со снижением уровней ЛГ и ФСГ гормонов и стероидогенной активности яичника, вызывая стойкий эффект угнетения пролиферативных изменений эндометрия [21].

Ацетомепрегенол (6-метилпрегнадиен-4,6диол-3 $\alpha$ -17 $\beta$ -ОН-20) - оригинальный отечественный гормональный препарат. Изучение специфической гормональной активности, проведенное в лаборатории фармакологии (руководитель проф. В.В. Корхов) НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН показало наличие у ацетомепрегенола выраженной прогестагенной активности и способности тормозить овуляцию в связи с угнетающим влиянием на гонадотропную функцию гипофиза [1, 7]. Препарат обладает высокой гестагенной активностью, не оказывает андрогенного, анаболического, глюко- и минерало-кортикоидного, антиэстрогенного и тимолитического действия [16].

## **Материалы и методы**

Нами проведено обследование 96 женщин от 38 до 52 лет, обратившихся в многопрофильную клинику им. Н.И. Пирогова в течение 2002-2004 годов по поводу дисфункциональных маточных кровотечений и для обследования в связи с различной гинекологической патологией.

Для получения максимально сравнимых и достоверных результатов при лечении больных использовался определенный перечень гормональных препаратов и стандартные схемы терапии. Подбор вида терапии осуществляли строго дифференцированно, с учетом возраста, результатов гистологического исследования эндометрия, сопутствующей экстрагенитальной и гинекологической патологии, исходных параметров негормонального гомеостаза, выявленных абсолютных или относительных противопоказаний для определенных видов гормонального лечения.

В набор гормональных препаратов были включены ацетомепрегенол, левоноргестрелрелизинг-система «Мирена», агонистлюлиберин - диферелин. Ацетомепрегенол был применен по 0,0005 г (0,5 мг) с 16-го по 25-й день цикла в течение 6 месяцев у 30 больных (15 больных с простой и 15 - с железисто-кистозной гиперплазией

эндометрия). 36 пациенткам была введена в полость матки левоноргестрелрелизинг-система. 30 женщинам с сочетанием железисто-кистозной гиперплазией эндометрия и миомы матки, а также аденомиоза и полипа эндометрия был рекомендован диферелин, который вводили внутримышечно в дозе 3,75 мг один раз в месяц в течение 6 месяцев.

Все пациентки обследованы с применением комплекса наиболее информативных и современных методов.

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили с помощью конвексного (2,0-5,0 МГц) и трансвагинального (7,5 МГц) датчиков на аппарате LOGIQ-500. Расширенную кольпоскопию осуществляли, используя Colpo-scope model OCS-3 Olympus optical CD LTD. Осмотр внутренней поверхности матки проводили гистероскопом с тубусом диаметром 5 и 10 мм фирмы Karl Store с использованием высокоинформативной одночиповой видеокамеры Endovision HYSTEROCAM и Endovision TELECAM SL

Наблюдение за эффективностью проводимого лечения проходило под контролем лабораторных методов. Клиническое исследование крови проводили на гематологическом анализаторе Spirit. Характеристику свертывающей системы крови получали, исследуя фибриноген по Clauss, протромбиновое время - по Техпластин-тесту, время свертывания - по Ли и Уайту.

Исходя из понимания того, что гиперплазия эндометрия - это не локальный процесс, а одно из проявлений глубоких нарушений гомеостаза, мы сочли необходимым провести исследование гепатобилиарной системы, анализируя колебания уровня глюкозы в крови по глюкозооксидазному методу. Для характеристики липидного обмена исследовали в крови общий холестерин и его фракции высокой и низкой плотности на биохимическом анализаторе Cobas Mira фирмы Roche (Швейцария).

Гормональные исследования, включающие определение в крови ЛГ, ФСГ, пролактина, прогестерона, эстрадиола, тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4), выполнены на иммунологическом анализаторе Cobas Core фирмы Roche (Швейцария). Содержание андростендиола (А4) определялось реактивами фирмы VEDALAB (Франция), а дегидроэпандростеронасульфата (ДЭА) - на автоматическом анализаторе IMMULITE. (США).

Статистическая обработка материала проведена с использованием параметрических и непараметрических критериев с помощью компьютерной программы Statistica for Windows V 55 (с) Statsoft с применением для определения достоверных отличий Т-критерий Стьюдента.

#### **Результаты исследования**

ВМС «Мирена» вводили в полость матки на 3-4-й день первой спонтанной менструации после гистероскопии и диагностического выскабливания. Диферелин в дозе 3,75 мг назначали внутримышечно на 2-й день менструации. Ацетомепрегенол был применен в дозе 0,5 мг с 16-го по 25-й день менструального цикла. Оценка эффективности лечения проводилась по данным клинического наблюдения, ультразвукового исследования, аспирата из полости матки, контрольной гистероскопии и морфологического исследования эндометрия на протяжении первых 6 месяцев. В конце 3-го и 6-го месяцев проводили исследование гормонов и некоторых показателей гомеостаза, которые могли бы уточнить влияние на них проводимой терапии.

На фоне лечения ГПЭ ВМС «Мирена» в течение первых 3 месяцев наблюдались периодически мажущие кровянистые выделения из половых путей со светлыми промежутками у 53,6% женщин этой группы. В последующем подобные выделения сохранялись у 31,6% женщин. Небольшой процент больных отмечали транзиторное нагрубание молочных желез, депрессию, головную боль. Все эти явления проходили к концу 3-го месяца.

Объем теряемой крови в течение 2 месяцев оставался прежним, однако с 3-го месяца большинство пациенток (74,8%) отмечали уменьшение как продолжительности, так и величины кровопотери. К концу 6-го месяца у 20% наблюдаемых менструация отсутствовала, а у 80% продолжительность менструальноподобной реакции сократилась с  $5,4 \pm 1$  Д дня до  $2,6 \pm 0,8$  дня ( $P < 0,05$ ).

Основные жалобы у пациенток второй группы, получавших диферелин, появлялись обычно на 2-3-м месяце лечения. Приливы наблюдались у 43,4%, депрессия - у 9,6%, снижение либидо - у 12,6%, сухость во влагалище - у 7,6%, повышение потливости - у 42%, раздражительность - у 23,8%. Однако эти жалобы при проведении коррекции (ременс, климадион и др.) не явились основанием для прекращения лечения. У 86% наблюдаемых менструации «пришли» через 1 месяц после начала терапии, на 2-й и 3-й месяц менструальноподобная реакция выявлялась в 32,6% и 1,87% случаев соответственно, с 4-го месяца в 98,6% случаев наступала аменорея. В результате проведенного лечения ацетомепрегенолом (3-я группа) уже с первого менструального цикла отмечено проявление менструаций на 28-29-й день у 3% пациенток, у 7,3% женщин цикличность восстановилась через 2 месяца терапии и у 89,7% - через 3 месяца. У больных, получавших ацетоме-прегенол в непрерывном режиме, отмечали нерегулярные менструальноподобные скудные кровянистые выделения в течение 3 месяцев. С 4-го месяца у этих женщин после УЗИ, которое выявило уменьшение М-эхо до  $5,3 \pm 1,8$  мм, ацетомепрегенол стали использовать в циклическом режиме. На этом фоне приходили циклические менструальноподобные умеренные кровотечения. Общее состояние больных в процессе лечения оставалось удовлетворительным в 83,6% случаев, у 10% пациенток отмечалась тошнота, головокружение,

потеря аппетита, 3,4% женщин жаловались на задержку жидкости и увеличение массы тела, нагрубание молочных желез, южно-аллергические реакции, в 3% случаев наблюдался общий дискомфорт, бессонница и снижение либидо.

Оценивая состояние основных показателей гомеостаза в процессе лечения ГПЭ у женщин сравниваемых групп, следует отметить, что у пациенток 1-й группы к концу 6 месяца достоверно увеличилось содержание глюкозы (с  $4,92 \pm 0,93$  ммоль/л до  $6,01 \pm 0,08$  ммоль/л). Остальные биохимические показатели не претерпевали существенных изменений. Анализ результатов исследования липидного обмена обращает внимание на достоверный рост общего холестерина у пациенток 2-й группы к концу 6-го месяца (от  $6,45 \pm 1,83$  ммоль/л до  $6,98 \pm 1,74$  ммоль/л), а также снижение содержания липидов высокой плотности (от  $1,04 \pm 0,16$  ммоль/л до  $0,62 \pm 0,11$  ммоль/л) и увеличение уровня липидов низкой плотности (от  $3,46 \pm 0,94$  ммоль/л до  $3,96 \pm 0,64$  ммоль/л). Подобные изменения концентрации липидов, как и тенденция к увеличению содержания триглицеридов, свидетельствуют об изменении липидного обмена и дислипидемии, что, впрочем, может быть обусловлено действием не самих препаратов, а возрастными изменениями организма женщин, находящихся в перименопаузе. Отмечен также подъем гемоглобина за счет изменения кровопотери при менструальноподобных кровотечениях и наступлении у 20% женщин аменореи до  $134,25 \pm 11,36$  г/л.

Исследование липидного состава крови у больных, получавших ацетомепрегенол, показывает, что через 3 месяца использования препарата общий холестерин несколько снизился (на 2,7%), а через 6 месяцев установился на прежнем уровне ( $6,36 \pm 1,63$  ммоль/л,  $P > 0,05$ ). Отдельные фракции холестерина за все время лечения, находясь на уровне верхней границы нормы, претерпевают несущественные колебания. Так, ЛПВП по сравнению с исходными данными выросли на 3,8% и составили от  $1,04 \pm 0,16$  ммоль/л до  $1,08 \pm 0,17$  ммоль/л, а ЛПНП уменьшились на 2,3% (от  $3,46 \pm 0,94$  ммоль/л до  $3,38 \pm 0,72$  ммоль/л,  $P > 0,05$ ), в то время как уровень триглицеридов через 6 месяцев терапии не изменился ( $2,62 \pm 0,32$  ммоль/л и  $2,62 \pm 0,44$  ммоль/л). В результате этих незначительных, но все же положительных процессов коэффициент атерогенности достоверно снизился к концу лечения (от  $5,25 \pm 0,71$  к/а до  $4,88 \pm 0,74$  к/а,  $P < 0,05$ ).

Показатели гемостаза в процессе и в конце лечения практически оставались неизменными. Обнаружено и в этой группе нарастание уровня гемоглобина за счет уменьшения объема и длительности кровотечения (с  $106,7 \pm 18,6$  г/л до  $115,1 \pm 16,8$  г/л,  $P < 0,05$ ).

Результаты содержания гормонов в крови исследуемых групп пациентов показывают, что у женщин 1-й группы в процессе лечения левоноргестрелом происходит существенное снижение концентрации прогестерона, что соответствует данным литературы о понижении эндогенного прогестерона при применении гестагенов [11]. Кроме того, выявлено в конце 6-го месяца увеличение содержания дегидроэпиандростерон-сульфата с  $4,28 \pm 0,84$  до  $7,34 \pm 0,93$  мкмоль/л ( $P < 0,05$ ), что, возможно, обусловлено нарастанием андрогенизации у части женщин при воздействии левоноргестрела.

Более глубокие изменения гормонального баланса произошли у больных второй группы. В конце 3-го месяца наблюдения за больными отмечается падение ФСГ от  $28,25 \pm 7,62$  и ЛГ до  $11,64 \pm 3,85$  мМЕ/мл; одновременно с этим происходит снижение эстрадиола с  $15,13 \pm 2,96$  пг/мл до  $10,71 \pm 1,95$  пг/мл (на 41,26%). Уровень прогестерона снижался не так значительно (на 19,7%). За этот же период отмечается тенденция к андрогенизации, однако эти изменения носят недостоверный характер ( $P > 0,05$ ). Заметных изменений в содержании тиреотропных гормонов также не обнаружено. Дальнейшее введение диферелина, как выше указано, приводит к аменорее, вызванной более существенными сдвигами содержания гормонов. К концу 6-го месяца лечения отмечается дальнейшее уменьшение ФСГ до  $13,81 \pm 5,67$  мМЕ/мл и ЛГ до  $9,62 \pm 4,83$  мМЕ/мл. Также происходит падение концентрации эстрадиола более чем в два раза ( $5,84 \pm 1,21$  пг/мл) и прогестерона на 38,4%. Параллельно с этими процессами увеличивается содержание андрогенов, особенно андростендиона (на 21,7%) и ДЭА (на 32,7%), что подтверждает данные литературы о метаболизме эстрогенов. Уровень гормонов тиреотропной группы остается без изменений.

Использование ацетомепрегенол а (3-я группа) положительно сказалось на уровне гонадотропинов. Это касается, в первую очередь, ФСГ, который уже через 3 месяца лечения имел стойкую тенденцию к уменьшению (на 21,4% и составил  $30,32 \pm 7,36$  мМЕ/л), а по истечении 6 месяцев его уровень снизился на 28,6% -  $28,62 \pm 6,38$  мМЕ/л ( $P < 0,05$ ). Аналогичные сдвиги, но в меньшей степени, отмечаются в процессе терапии в отношении уменьшения ЛГ с  $14,81 \pm 2,63$  мМЕ/мл до  $10,63 \pm 3,21$  мМЕ/мл,  $P < 0,05$ . Мы не смогли отметить достоверной динамики содержания стероидных гормонов, однако замечена тенденция нарастания прогестерона до  $3,22 \pm 0,74$  нг/мл и в меньшей степени эстрадиола -  $18,72 \pm 3,26$  нг/мл (на 8,7% и 7,9% соответственно). Уровень андрогенов в процессе лечения оставался неизменным, лишь следует обратить внимание на некоторое повышение ДЭА -  $9,29 \pm 1,25$  мкмоль/л (на 13,1%). Содержание гормонов щитовидной железы при приеме ацетомепрегенола оставалось неизменным к концу терапии.

По результатам динамического УЗ-исследования на фоне применения «Мирены» наблюдалось уменьшение размеров матки и толщины эндометрия. Так, М-эхо к концу 3-го месяца уменьшилось на 37,4%, а к концу 6-го - на 54,8% и составило  $4,7 \pm 1,8$  мм ( $P < 0,05$ ). Контролем за эффективностью лечения послужило взятие аспирата из

полости матки через 6 месяцев от начала лечения: при этом у 3 женщин обнаружен эндометрий в стадии пролиферации, у 17 - секреторная трансформация, у 6 - атрофия эндометрия (табл. 1).

Таким образом, на основании динамического ультразвукового исследования эффективность лечения ГЭ левоноргестрелрелизинг-системой «Мирена» составила 82,1%, причем при простой гиперплазии - 76,9%, при железисто-кистозной - 85,7%, при полипах эндометрия - 100%. Цитологический контроль аспирата из полости матки через 3 месяца лечения позволил оценить эффективность лечения в 83,4%, а через 6 месяцев - 88,9%.

При динамическом УЗ-исследовании на фоне применения диферелина к концу 3-го месяца лечения отмечалось уменьшение размеров матки у 81,4% женщин. М-эхо к концу 3-го месяца уменьшилось на 48,6%, а к 6-му месяцу - на 59,8% у 86,4% больных и составило  $2,5 \pm 0,9$  мм.

При расширенной кольпоскопии, как и при цитологическом исследовании мазков - отпечатков с влажной части шейки матки и из цервикального канала, признаков атипичии не обнаружено ни в одном наблюдении.

При контрольной гистероскопии, выполненной после шести месяцев применения диферелина, у 86% пациенток выявлена тонкая бледная слизистая оболочка с единичными участками кровоизлияния, свидетельствующими об атрофии эндометрия. Гистологическое исследование полученной ткани свидетельствовало о нефункционирующем эндометрии - атрофии (табл. 1).

На основании анализа результатов ультразвукового исследования, эффективность лечения ГПЭ диферелином составила 96,7%, причем при атипической форме гиперплазии - 90,9%, при железисто-кистозной и полипозе эндометрия - 100%. Цитологическое исследование аспирата из полости матки через 3 месяца после начала терапии позволило оценить эффективность ее в 96,6%, а по результатам гистологии через 6 месяцев лечения - в 100%.

Состояние органов малого таза, согласно результатам УЗИ, показывает, что размеры матки и миоматозных узлов под влиянием ацетомепрегенола не претерпевают существенных изменений. Мы наблюдали недостоверное колебание длины, ширины матки ( $53,6 \pm 3,8$  мм до лечения,  $52,8 \pm 4,2$  мм - через 3 месяца, и  $53,6 \pm 3,2$  мм - через 6 месяцев). Субсерозные и интрамуральные узлы не увеличивались в процессе лечения, и это можно рассматривать как положительный факт замедления роста под влиянием ацетомепрегенола. Состояние гиперплазированной эндометрия, согласно динамике М-эхо, характеризовалось снижением пролиферативной динамики. Так, к 3-му месяцу М-эхо уменьшилось на 48,9%, но к 6-му месяцу регрессивные изменения замедлились и составили лишь 13,4%. Величина яичников не претерпевает каких-либо колебаний в процессе терапии. В структуре ткани при циклическом использовании препарата обнаруживаются овулирующие фолликулы, при ановуляции преобладают мелкокистозные изменения.

Изучение М-эхо в различных морфологических группах показало, что при простой гиперплазии достоверное снижение пролиферативных процессов наблюдалось у 12 пациенток ( $80,1 \pm 1,8$  %), у 3 больных к окончанию лечения М-эхо составляло  $7,8 \pm 1,6$  мм. При железисто-кистозной гиперплазии эффективность ацетомепрегенола, согласно УЗИ, была ниже -  $71,84 \pm 2,4$ %, то есть у больных с этой патологией М-эхо после лечения равнялось  $8,6 \pm 1,8$  мм.

На основании цитологического исследования аспирата из полости матки через 3 месяца лечения ГПЭ ацетомепрегенолом нами выявлена у 15 женщин (50%) атрофия эндометрия, у 6 (20%) - секреторная трансформация эндометрия, у 4 (13,3%) - эндометрий в стадии пролиферации. В 5 (16,6%) случаях цитологическая картина соответствовала железистой гиперплазии эндометрия.

Гистологические исследования материала, полученные при гистероскопии и выскабливании слизистой матки через 6 месяцев, обнаружили атрофическую слизистую тела матки у 16 (53,3%) пациенток, секреторную трансформацию эндометрия - у 5 (16,7%), и децидуоподобную трансформацию стромы эндометрия - у 2 (6,7%) больных. Железисто-кистозная гиперплазия эндометрия диагностирована у 7 (23,3%) женщин (табл. 1).

Оценивая эффективность лечения ГПЭ ацетомепрегенолом, следует отметить, что на основании динамического УЗИ она составила 73,4%. Цитологический контроль за состоянием аспирата из полости матки через 3 месяца от начала лечения позволил оценить эффективность терапии в 83,4%, а морфологические исследования ткани эндометрия через 6 месяцев - в 76,7%.

### **Заключение**

На основании проведенных клинико-лабораторных исследованиях можно заключить, что ВМС «Мирена», агонист гонадотропных релизинг-гормонов - диферелина и ацетомепрегенола, является эффективным средством терапии гиперпластических процессов эндометрия у женщин в перименопаузе.

**Результаты цитогистологических исследований в процессе и после окончания  
гормонального лечения ШЭ у женщин в перименопаузе**

Способ и время лечения Морфология	Мирена, n = 36				Диферелин, n = 30				Ацетомепрегенол, n = 30			
	через 3 мес.		через 6 мес.		через 3 мес.		через 6 мес.		через 3 мес.		через 6 мес.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<b>эндометрия</b>												
Атрофия эндометрия	<b>14</b>	38,8	<b>17</b>	47,2	<b>26</b>	86,6	<b>27</b>	90,0	<b>15</b>	50,0	16	53,3
Секреторная трансформация эндометрия	13	36,1	<b>15</b>	41,6	<b>3</b>	10,0			<b>6</b>	20,0	<b>5</b>	<b>16,6</b>
Эндометрий в стадии пролиферации	<b>3</b>	8,33							<b>4</b>	13,7		
Децидуоподобная трансформация стромы эндометрия							<b>2</b>	6,6			<b>2</b>	6,6
Аденоматоз					<b>1</b>	<b>3,4</b>	<b>1</b>	<b>3,4</b>				
Железисто-кистозная гиперплазия эндометрия	<b>6</b>	16,6	<b>4</b>	11,1					<b>5</b>	16,6	<b>7</b>	23,3
Эффективность лечения	83,4		88,9		96,6		96,6		83,4		76,7	