© Коллектив авторов, 2008
УДК 611.664:616-007.61:615

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ У БОЛЬНЫХ ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО И ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДОВ

С.А. Гаспарян[1], Н.В. Подина[2], О.А. Гондаренко[3]
[1] Ставропольская государственная медицинская академия
[2] Женская консультация МУЗ поликлиника №1, Ставрополь
[3] Женская консультация №1 МУЗ КДП, Ставрополь

Значительное место в структуре гинекологических заболеваний занимают гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ). По мнению некоторых авторов, гиперплазией эндометрия страдают 15-40 % женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возрастов [15]. В связи с большой распространенностью и возможностью малигнизации (20-30 %) это заболевание требует поиска эффективных подходов к лечению [17, 24, 25]. Хирургическое вмешательство остается ведущим методом лечения ГПЭ и в последнее время отмечается увеличение хирургической активности [1, 23].

Вместе с тем за последние годы наметилась тенденция к увеличению числа больных с ГПЭ репродуктивного возраста и произошло «омоложение» контингента оперируемых женщин с сочетанными патологическими процессами матки [13]. Это требует изыскания современных консервативных методов терапии, позволяющих сохранить менструальную и детородную функции. У больных перименопаузального возраста особенности терапии обусловлены наличием климактерического синдрома, опасностью возникновения послеоперационных осложнений, психологических и сексуальных проблем, связанных с хирургическим вмешательством [18].

Методы консервативной терапии ГПЭ достаточно разнообразны. Из многочисленных гормональных препаратов для лечения этого патологического процесса используются производные гестагенов, 19-норстероидов, синтетические эстроген-гестагенные препараты, антигонадотропины, агонисты гонадолиберинов.

Согласно данным Н.М. Подзолковой и И.В. Кузнецовой [10] при использовании синтетических эстроген-гестагенных препаратов для лечения ГПЭ у больных репродуктивного возраста целесообразна схема пролонгированного режима (комбинированный монофазный препарат назначается на 63 дня в непрерывном режиме с последующим 7-дневным перерывом, после которого следует еще один 63-дневный цикл приема). Общая длительность терапии составляет 19 недель. Через 3 месяца после его окончания наличие овуляторного цикла было отмечено у 60% пациенток. Рецидив ГПЭ в течение последующих 4 мес. составил, по данным УЗИ, 6,7%. Увеличение массы тела на 1 кг и более к концу курса отмечено у 23,3% больных. Недостатком пролонгированного режима применения комбинированного монофазного препарата является значительная частота прорывных кровотечений.

О.В. Макаров и соавт. [8] приводят данные лечения ГПЭ в репродуктивном периоде такими препаратами как: дюфастон по 5-10 мг с 16 по 25 день цикла; даназол по 200 мг 2 раза в день в непрерывном режиме; депо-провера и депостат по 200 мг на 14-й и 21-й день цикла или один раз в неделю. Все препараты назначались сроком не менее 4 мес. В перименопаузальном периоде продолжительность терапии и дозы препаратов были больше (как правило, в непрерывном режиме до стойкого прекращения менструации). Длительность лечения всеми препаратами составляла не менее 6 мес., в среднем один год. Наилучшие показатели получены у больных репродуктивного возраста: отсутствие эффекта от лечения или неполный морфологический результат были у 9,5% пациенток, рецидивы за 2,5 года наблюдения составили 2,4% (среди больных перименопаузального возраста 15% и 4% соответственно). Не описано ни одного случая трансформации ГПЭ в более тяжелую форму или в рак эндометрия.

Исследования Н.Д. Гаспарян и соавт. [3] показали, что назначение гормональной терапии синтетическими гестагенами (прогестерон, дидрогестерон, медроксипрогестерона ацетат и норэтистерона ацетат) у больных позднего репродуктивного возраста для лечения ГПЭ по стандартным схемам привело к снижению числа рецидивов до 15,4%, а индивидуальный подбор препаратов с учетом сродства рецепторов прогестерона (РП) эндометрия к гестагенам позволил снизить этот показатель до 6%.

В связи с высоким процентом рецидивирования, частым сочетанием ГПЭ с эндометриозом и лейомиомой матки в настоящее время большое внимание уделяется применению агонистов гонадотропин-ри-

лизинг-гормонов (ГнРГ) [14].

Г.Е. Чернуха и В.П. Сметник приводят данные о применении агонистов ГнРГ при аденоматозе эндометрия у женщин репродуктивного возраста [20]. Лечение получали больные в возрасте 22-39 лет с рецидивирующей ГПЭ и аденоматозом, большинству из которых ранее неоднократно проводилась терапия прогестероном, прогестагенами норстероидного ряда, 17-ОПК. В качестве агониста использовался Золадекс-депо, содержащий 3,6 мг гозерелина, который вводился подкожно со 2-4-го дня цикла с интервалом в 4 нед. в течение 12 недель (3 инъекции). Результаты гистологического исследования соскобов эндометрия после проведенного лечения свидетельствовали об исчезновении аденоматоза у всех пациенток. В 80,9 % случаев отмечалось исчезновение любой формы ГПЭ, у 19% больных отмечен неполный морфологический эффект терапии, поскольку, несмотря на исчезновение аденоматоза, отмечались либо очаговая гиперплазия эндометрия (14,3%), либо мелкие фрагменты гиперплазированного эндометрия с признаками регрессии (4,8%) (данные больные страдали сочетанной патологией – ГПЭ с миомой и аденомиозом). В течение 2-3-х месяцев после последней инъекции у всех пациенток (кроме 2-х с аменореей и внематочной беременностью) отмечено восстановление менструаций.

Были проанализированы результаты гормонотерапии (норколут, дюфастон, 17-ОПК, депо-провера, бусерелин, неместран, синтетические эстроген-гестагены) у больных с ГПЭ и сочетанными гинекологическими заболеваниями в перименопаузе [6]. Гормональное лечение оказалось относительно малоэффективным у больных с ГПЭ без атипии (42,2%). Рецидив чаще всего возникал у больных с миомой матки и аденомиозом. Наибольшей эффективностью (75%), по мнению авторов, обладают агонисты ГнРГ (бусерелин).

В перименопаузе более эффективным препаратом для лечения ГПЭ является диферелин [16], который в дозе 3,75 мг вводился внутримышечно на 4-5 день менструального цикла. У 76% исследуемых через 1 месяц после начала терапии были кровянистые выделения, со 2-го месяца у 98,6 % наступила аменорея. По данным УЗИ к концу 3-го месяца лечения отмечалось уменьшение размеров матки у 81,4% пациенток. М-эхо к концу 3-го месяца лечения уменьшилось на 48,6%, а к 6-му месяцу у 86,4% больных составило 2,5±0,9 мм. Через 6 месяцев при контрольной гистероскопии у 86% пациенток выявлена атрофия эндометрия, подтвержденная патоморфологическим исследованием. Имеются данные [5] о применении данного препарата у больных с атипической гиперплазией эндометрия. По данным цитологического и гистологического исследований биоптатов эндометрия после 3-х месяцев терапии диферелином отмечен полный клинический и морфологический эффект у 86,7% больных. Рецидивов ГПЭ не выявлено в течение 2-х лет последующего наблюдения. В контрольной группе, где применялся препарат 17-ОПК, неэффективным лечение было у 56,2% больных, которым произведена гистерэктомия.

При сочетанной гинекологической патологии (лейомиома матки, эндометриоз и ГПЭ) эффективным и перспективным в качестве самостоятельного и комплексного метода терапии является применение лейпрорелина (Люкрина депо) [7]. Учитывая наличие побочных эффектов агонистов ГнРГ (климактерический синдром, снижение минеральной плотности костной ткани) авторы рекомендуют продолжительность курса лечения 3-6 месяцев и дополнительное назначение add-back-терапии (Мирена и комбинированные оральные контрацептивы с целью профилактики рецидивов у женщин репродуктивного возраста, Фемостон 1/5 в непрерывном режиме у женщин перименопаузального возраста), что совпадает с данными зарубежных авторов [27, 31].

В последнее десятилетие для лечения ГПЭ используется внутриматочная левоноргестрел-содержащая рилизинг-система «Мирена» (ЛНГ ВМС) [12, 22, 26, 28].

A. Perino и соавт. [29], изучая локальное действие ЛНГ ВМС на ГПЭ, отметили гипотрофию слизистой оболочки матки, значительное уменьшение размеров эндометриальных желез. Описанные морфологические изменения эндометрия отмечались уже через 2-5 месяцев после начала терапии. Такие же данные получены V. Phillips и соавт. [30]. C. Wildemeersch и M. Dhont [32], применявшие ЛНГ ВМС для лечения атипической гиперплазии эндометрия, наблюдали положительный эффект у всех 12 больных. Длительность наблюдения составила 3-4 года, результаты были подтверждены патоморфологическим исследованием двукратной биопсии эндометрия.

Приведены данные гистологического исследования соскоба эндометрия через 6 мес. применения ЛНГ ВМС при различных формах ГПЭ, согласно которым положительный эффект отмечался в 95% случаев простой и в 87% случаев сложной гиперплазии эндометрия [21].

Применение ЛНГ ВМС в лечении ГПЭ у больных перименопаузального возраста [9] через 6 месяцев в 91,31% случаев вызывало исчезновение менометроррагий при отсутствии пролиферативных процессов в эндометрии.

При сочетанной патологии эндометрия (миома тела матки и ГПЭ) была отмечена стойкая стабилизация или уменьшение размеров миомы матки и миоматозных узлов на фоне применения ЛНГ ВМС в 86% случаев [19]. Не было выявлено ни одного случая рецидива патологии эндометрия у данной группы больных уже через 3-6 мес. после начала лечения.

По данным В.Н. Прилепской и Л.И. Острейковой [11] ЛНГ ВМС способствует регрессу ГПЭ. Однако авторы указывают на возможность таких побочных эффектов, как масталгия, тошнота, повышение массы тела, ациклические кровянистые выделения, функциональные кисты яичников. Положительным моментом являлось то, что частота побочных реакций постепенно уменьшалась и через 9 месяцев они не регистрировались ни у одной пациентки.

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует, что для лечения гиперпластических процессов эндометрия в позднем репродуктивном и перименопаузальном периодах возможно применение различных методов консервативной терапии. Прогнозирование эффективности лечения зависит не только от выбора конкретного препарата, но и от формы гиперплазии, сочетания гинекологических и сопутствующих экстрагенитальных заболеваний, возраста больных, длительности заболевания. До настоящего времени радикальным методом лечения данного заболевания остается гистерэктомия, что диктует необходимость поиска новых методов консервативного воздействия.

Литература

1. Адамян, Л.В. Принципы гистероскопической хирургии (гистерорезектоскопии) / Л.В. Адамян, Э.Р. Ткаченко // Эндоскопия в диагностике и лечении, мониторинге женских болезней. - 2000. - С.484-501.
2. Берштейн, Л.М. Гормональный канцерогенез. - СПб.: Наука, 2000. - С.199.
3. Гаспарян, Н.Д. Оптимизация гормональной противорецидивной терапии гиперпластических процессов в эндометрии у женщин позднего репродуктивного возраста / Н.Д. Гаспарян, Е.Н. Кареева, О.С. Горенкова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2007. - Т.7, № 5. - С. 31-35.
4. Гинекология от пубертата до постменопаузы: Практическое руководство для врачей / Под ред. Э.К. Айламазян. - 2-е изд., доп. - М.: МЕДпресс-информ, 2006. - С. 353-360.
5. Кайдарова, Д.Р. Опыт применения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона у больных с атипической гиперплазией эндометрия / Д.Р. Кайдарова, В.Н. Локшин // Проблемы репродукции. - 2005. - Т. 11, № 3. - С. 40-43.
6. Каппушева, Л.М. Выбора метода терапии гиперплазии эндометрия в перименопаузе / Л.М. Каппушева, С.В. Комарова, З.А. Ибрагимова, О.М. Коган // Акушерство и гинекология. - 2005. - № 6. - С. 37-42.
7. Линева, О.И. Опыт применения препарата Люкрин депо при лечении сочетанной гинекологической патологии / О.И. Линева, М.Т. Тугушев, А.А. Руденко [и др.] // Гинекология. - 2007. - Т. 9, № 2. - С. 30-34.
8. Макаров, О.В. Гиперпластические процессы эндометрия: диагностика и лечение с учетом рецепторного профиля эндометрия / О.В. Макаров, П.В. Сергеев, Е.Н. Карева [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2003. - № 3. - С. 32-40.
9. Пестрикова, Т.Ю. Применение левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы «Мирена» в лечении гиперпластических процессов эндометрия у женщин в перименопаузальном периоде / Т.Ю. Пестрикова, И.А. Даниленко, Т.Д. Ковалева, В.Х. Волошенко // Concilium medicum. - 2007. - Т. 9, № 6. - С. 32-35.
10. Подзолкова, Н.М. Применение марвелона в пролонгированном режиме в качестве противорецидивной терапии гиперплазии эндометрия / Н.М. Подзолкова, И.В. Кузнецова // Акушерство и гинекология. - 2007. - № 1. - С. 53-57.
11. Прилепская, В.Н. Клинические аспекты применения гормональной внутриматочной системы «Мирена» / В.Н. Прилепская, Л.И. Острейкова // Акушерство и гинекология. - 2005. - № 3. - С. 50-55.
12. Прилепская, В.Н. Лечебные аспекты использования внутриматочной левоноргестрел рилизинг-системы (обзор литературы) / В.Н. Прилепская, Л.Л. Бостанджян // Гинекология. - 2007. - Т. 9, № 2. - С. 4.
13. Роузвиа, С.К. Гинекология: Справочник практического врача / Пер. с англ.; Под общ. ред. Э.К. Айламазян. - М.: МЕДпресс-информ, 2004. - С. 233-237.
14. Серов, В.Н. Гинекологическая эндокринология / В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Т.В. Овсянникова. - М.: МЕДпресс-информ, 2004. - С. 203.
15. Сидорова, И.С. Патология эндометрия при наличии миомы матки / И.С. Сидорова, Н.А. Шешукова, С.В. Закаблукова // Гинекология. - 2006. - Т. 8, № 4. - С. 57.
16. Сингаевский, С.Б. Лечение гиперпластических процессов эндометрия агонистами люлиберина в перименопаузе / С.Б. Сингаевский, В.К. Ярославский, Е.В. Турлак [и др.] // Проблемы репродукции. - 2005. - Т. 11, №1. - С. 60-63.
17. Стрижаков, А.Н. Клиническая трансвагинальная эхография / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов. - М., 1997. - С. 50-92.
18. Тихомиров, А.Л. Современные принципы диагностики, лечения и профилактики лейомиомы матки / А.Л. Тихомиров, В.Н. Серов // Русский медицинский журнал. - 2000. - Т. 8,- № 11. - С. 473.
19. Тихомиров, А.Л. Применение левоноргестрел-рилизинг-системы в комплексном лечении миомы матки / А.Л. Тихомиров, Е.В. Залеева // Гинекология. - 2005. - Т. 7, № 1. - С. 63-65.
20. Чернуха, Г.Е. Применение агонистов ГнРГ (Золадекс-депо) при аденоматозе эндометрия у женщин репродуктивного возраста / Г.Е. Чернуха, В.П. Сметник // Проблемы репродукции. - 1997. - Т. 3, № 2. - С. 40-44.
21. Чернуха, Г.Е. Эффективность применения внутриматочной левоноргестрел-рилизинг системы при различных формах гиперплазии эндометрия / Г.Е. Чернуха, О.А. Могиревская, Т.В. Шигорева, Ю.И. Липатенкова // Проблемы репродукции. - 2006. - Т. 12, № 5. - С. 100-105.
22. Pakarinen, P. Терапевтические аспекты использования левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы «Мирена» и консультирование пациенток / P. Pakarinen, J. Toivonen, T. Luukkainen // Гинекология. - 2003. - Т. 5, № 1. - С. 4-9.
23. Cooper, K.G. The impact of using a partially randomised patient preference design when evaluating alternative managements for heavy menstrual bleeding / K.G. Cooper, A.M. Grant, A.M. Garratt // Br. J. Obstet. Gynecol. - 1997. - Vol.104. - P. 1367-1373.
24. Farquhar, C.M. An evaluation of risk factors for endometrial hyperplasia in premenopausal women with abnormal menstrual bleeding / C.M. Farquhar, A. Lethaby, M. Sowter [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1999. - Vol.181, № 3. - P. 525-529.
25. Hammond, R.R. Endometrial hyperplasia / R.R. Hammond, J.J. Johnson // Current Obstet. & Gynecol. - 2004. - Vol.14, № 2. - P. 99-103.
26. Hurskainen, R. Levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy in the treatment of essential menorrhagia: predictors of outcome / R. Hurskainen, J. Teperi, A.-M. Aalto [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. - 2004. - Vol. 83, № 4. - P. 401-403.
27. Kiltz, R.J. Absence of a dose-response effect of leuprolide acetate on leiomyomata uteri size / R.J. Kiltz, J. Rutgers, J. Phillips [et al.] // Fertil. Steril. - 1994. - Vol.61, № 6. - P. 1021-1026.
28. Lähteenmäki, P. Open randomised study of use of levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy / P. Lähteenmäki, M. Haukkamaa, J. Puolakka [et al.] // Br. Med. J. - 1998. - Vol. 316. - P.112-116.
29. Perino, A. Treatment of endometrial hyperplasia with levonorgestrel releasing intrauterine devices / A. Perino, P. Quartararo, E. Catinella [et al.] // Acta Eur. Fertil. - 1987. - Vol.18, № 2. - P. 137-140.
30. Phillips, V. The effects of the levonorgestrel intrauterine system (Mirena coil) on endometrial morphology / V. Phillips, C.T. Graham, S. Manek, W.G. McCluggage // J. Clin. Pathol. - 2003. - Vol.56, № 4. - P. 305-307.
31. Verspyck, E. Leuprorelin depot 3.75 mg versus lynestrenol in the preoperative treatment of symptomatic uterine myomas: a multicentre randomised trial / E. Verspyck, L. Marpeau, C. Lucas // Eur. J. Obstet. & Gynecol. and Reproductive Biology. - 2000. - Vol. 89, № 1. - P. 7-13.
32. Wildemeersch, C. Treatment of nonatypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system / C. Wildemeersch, M. Dhont // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2003. - Vol. 188, № 5. - P. 1297-1298.