

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

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

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ АГОНИСТОВ ГОНАДОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ ГОРМОНОВ ПРИ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ

УДК: 618.145-007.61-085:615.357

■ В клиническом исследовании на 93 больных гиперплазией эндометрия в возрасте 18–42 лет доказано, что применение агониста гонадотропин-рилизинг гормонов Бусерелин-Депо является эффективным и безопасным, сопровождается регрессом основных клинических симптомов, снижением размеров матки и толщины эндометрия, морфологическим излечением, нормализацией менструального цикла по окончании лечения.

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

Нарастание частоты гормонально-обусловленных опухолей в настоящее время, в том числе рака эндометрия [3], диктует необходимость совершенствования терапии гиперпластических процессов эндометрия. Клинические аспекты проблемы состоят в оптимальном выборе лечения с учетом общепринятых направлений в тактике ведения указанных больных. В качестве длительной монотерапии при гиперплазии эндометрия (ГЭ) в течение последнего десятилетия используются агонисты гонадотропин-рилизинг гормонов (ГнРГ) [1, 4], которые на основании обратимой блокады секреции гипофизарных гонадотропинов («селективная медикаментозная гипофизэктомия») приводят к полному блокированию функции яичников [7], что минимизирует эстрогенное воздействие на эндометрий [8, 9]. Существуют предположения, что альтернативой хирургическому методу лечения ГЭ у молодых женщин, не осуществивших репродуктивную функцию, является именно применение агонистов ГнРГ [5]. Нерешенность этого вопроса определяет актуальность дальнейшего изучения этой важной медико-социальной проблемы.

### Цель работы

Изучить клиническую эффективность лечения больных гиперплазией эндометрия в репродуктивном возрасте с помощью Бусерелин-Депо по контролю ведущих симптомов заболевания, а также оценить безопасность выбранного лечения.

В основу работы положены результаты комплексного клинического, инструментально-гистологического исследования 93 женщин детородного возраста 18–42 лет с ГЭ. Всем пациенткам диагноз ГЭ был подтвержден гистологически после диагностического выскабливания полости матки, осуществленного по поводу метроррагии. Всем больным эхографическое исследование органов малого таза и доплеровское исследование проводили с использованием ультразвукового прибора Acuson XP 128/10 трансабдоминальным (3,5 МГц) и трансвагинальным (7 МГц) датчиками. Определение концентрации лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, пролактина, эстрадиола, 17 $\alpha$ -оксипрогестерона и тестостерона осуществляли на 3–5 день после диагностического выскабливания либо в эти же дни менструального цикла иммунофлюоресцентным методом с использованием иммуноферментных тест-систем Delfia (Wallac Oy, Turku, Finland). Содержание гормонов крови у больных ГЭ сравнивали с аналогичными величинами в контрольной группе здоровых женщин (n = 30). Гистероскопия осуществлялась с использованием аппара-



Таблица 1

**Встречаемость основных жалоб больных ГЭ до и после лечения Бусерелин-Депо**

Жалобы	До лечения (n=93)		Через 6 мес после лечения (n=93)	
	Абс.	%	Абс.	%
Обильные менструации	90	96,8	15	16,1
Болезненные менструации	87	93,5	36	38,7
Длительные менструации	90	96,8	6	6,5
Кровяные выделения до и после менструации	15	16,1	3	3,2
Межменструальные кровянистые выделения	12	12,9	0	0,0
Олигоменорея в сочетании с менометроррагиями	72	77,4	3	3,2
Ациклические кровотечения	66	71,0	6	6,5
Боли в нижних отделах живота и пояснице	45	48,4	24	25,8

Таблица 2

**Показатели ультразвукового исследования больных ГЭ до и после лечения Бусерелин-Депо**

Показатели	Исходно	Через 3 мес от начала лечения	Через 3 мес после окончания лечения
М-эхо, мм	17,9±0,5	4,6±0,1*	5,7±0,3*
Объем яичников, см <sup>3</sup>	13,5±0,6	6,9±0,1*	7,6±0,2*
Толщина эндометрия, мм	22,7±1,2	1,4±0,08*	3,1±0,1*

\* — достоверные отличия показателей по сравнению с исходными данными при  $p < 0,05$

туры «KARL STORZ» (Германия). При гистологическом исследовании соскобов и аспиратов из полости матки 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. Затем с каждого блока делали не менее 10 ступенчатых срезов толщиной 4 мкм с последующей окраской гематоксилин-эозином.

Пациентки получали лечение ГЭ Бусерелином-Депо 3.75 мг («ФармСинтез», Россия): однократно внутримышечно каждые 4 недели в течение 6 мес. После окончания терапии в течение 12 месяцев всем пациентам проводили повторно клиническое, ультразвуковое и гистологическое обследование эндометрия.

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

### Результаты исследование и их обсуждение

Сравнительный анализ содержания гормонов крови у больных ГЭ по сравнению со здоровыми женщинами контрольной группы того же возраста показал повышение содержания эстрадиола на 34,5% ( $p < 0,05$ ) ( $110,4 \pm 2,6$  пг/мл

и  $82,1 \pm 2,1$  пг/мл, соответственно), лютеинизирующего гормона — на 25,5% ( $p < 0,05$ ) ( $6,4 \pm 0,1$  мМЕ/мл и  $4,7 \pm 0,3$  мМЕ/мл, соответственно) и снижение содержания пролактина на 25,1% ( $p < 0,05$ ) ( $349,1 \pm 12,8$  мМЕ/мл и  $506,4 \pm 11,7$  мМЕ/мл, соответственно). До лечения 90 (96,8%) пациенток с ГЭ жаловались на обильные длительные менструации, 83 больных (93,5%) — на боли при менструации. 77,4% женщин с ГЭ ( $n=72$ ) указывали на длительный менструальный цикл на фоне интенсивных менструальных кровотечений, 71% ( $n=66$ ) пациенток отмечали нерегулярные маточные кровотечения (табл. 1).

Исходно состояние эндометрия оценивали при ультразвуковом исследовании. При этом, особое внимание уделяли состоянию срединного маточного эха (М-эхо), так как по мнению авторов наиболее достоверным эхографическим критерием патологии эндометрия является расширение полости матки [2]. Кроме того, оценивали объем яичников и толщину эндометрия (табл. 2). М-эхо было утолщено и характеризовалось неоднородной структурой у 76 больных (81,7%), у 15 пациенток (16,1%) м-эхо было равномерно утолщено на фоне однородной эхогенности, у 2 больных (2,1%) м-эхо имело включения округлой или овоидной формы с четкими контурами различных размеров, что расценивалось как полипы эндометрия. Исходно в среднем м-эхо имело толщи-

Таблица 3

## Клиническая эффективность Бусерелин-Депо у больных ГЭ

Период после окончания лечения	Полный терапевтический эффект	Клиническое рецидивирование	Гистологическое рецидивирование	Клинико-морфологическое рецидивирование
Через 3 мес	87 (93,5%)	—	6 (6,5%)	—
Через 6 мес	78 (83,9%)	15 (16,1%)	12 (12,9%)	12 (12,9%)
Через 12 мес	75 (80,6%)	15 (16,1%)	18 (19,4%)	15 (16,1%)

ну  $17,9 \pm 0,5$  мм, толщина эндометрия составила  $22,7 \pm 1,2$  мм (табл. 2).

Основу оценки клинической эффективности гормональной терапии составили критерии устранения основных симптомов заболевания. Динамика жалоб больных с ГЭ в процессе лечения Бусерелин-Депо 3.75 мг («ФармСинтез», Россия) отражена в табл. 1. У больных с ГЭ была выявлена благоприятная динамика основных жалоб через полгода после окончания лечения, проявляющаяся резким снижением встречаемости основных клинических проявлений ГЭ: частота обильных менструаций снизилась с 96,8% до 16,1%, длительных менструаций — с 96,8% до 6,5%, болезненных менструаций — с 93,5% до 38,7%, нерегулярных кровотечений — с 71% до 6,5%. Через 6 месяцев после окончания лечения межменструальные кровянистые выделения отсутствовали и в единичных случаях (3,2%) имелись кровянистые выделения до и после менструации. У пациенток также исчезли болезненность при бимануальном гинекологическом исследовании, диспареуния.

Сравнительный анализ динамики ультразвуковых параметров показал, что через 3 мес от начала лечения и после окончания терапии размеры М-эхо были нормальными (табл. 2). Снижение размеров матки, объема яичников и толщины эндометрия у пациенток относительно исходных значений происходило прогрессивно. Следовательно, применение Бусерелин-Депо 3.75 мг («ФармСинтез», Россия) сопровождалось сокращением объема яичников, регрессом толщины эндометрия.

У большинства пациенток переносимость гормональных препаратов была хорошей. Кроме регресса основной симптоматики повысилась работоспособность, улучшилось настроение. Среди побочных эффектов гормональной терапии у одной пациентки отмечали кровотечение прорыва длительностью 3 дня. Объем кровотечения был скудным, что не привело к отмене терапии. Преходящее чувства жара и сухости во влагалище отмечали 2 пациентки (2,1%). Увеличение массы тела по окончании лечения не было выявлено ни у одной больной. Во

время лечения пациентки отмечали аменорею. Через 3 мес после окончания лечения регулярная менструальная функция возобновлялась у 69 женщин (74,2%). При этом, в этот же период наблюдения наличие овуляторного цикла было отмечено у 36 пациенток (38,7%). Таким образом, менструальная функция и овуляторный цикл после окончания лечения восстанавливались у большего числа женщин. В первый год после окончания терапии рецидив гиперпластических процессов в эндометрии с появлением прежних клинических симптомов был отмечен у 5 больных (16,1%).

Клинические и морфологические критерии эффективности проведенного лечения отражены в таблице 3. Клиническим критерием эффективности терапии служило устранение гиперполименореи. При морфологическом исследовании эндометрия оценивали степень регресса железисто-кистозной гиперплазии и развитие в нем секреторной трансформации. Через 3 мес после окончания лечения частота сочетанного морфологического (устранение железистой гиперплазии эндометрия) и клинического (нормализация менструального цикла) эффектов отмечена у 93,5% пациенток. Через 6 мес после лечения у 83,9% больных отмечалась нормализация менструального цикла с «железистой регрессией». В 12,9% наблюдений сохранилась очаговая гиперплазия слизистой тела матки. У 16,1% больных применение гормональной терапии не обеспечило нормализации менструального цикла. Через 12 мес после лечения в целом полный терапевтический эффект был достигнут в 80,6%. Сочетанное клиническое и гистологическое рецидивирование наблюдалось в 16,1%.

Контрольная гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием слизистой матки и последующим гистологическим исследованием соскобов показало, что на фоне 6 месяцев лечения у 72 пациенток (77,4%) развилась полная атрофия эндометрия. У остальных пациенток ( $n = 21$ , 22,6%) был выявлен функциональный эндометрий в стадии пролиферации или секреции. Через 3 мес после прекращения лечения ожидаемое восстановление функцио-

нального состояния эндометрия отмечалось в большинстве случаев. Только у 18 больных (19,4%) эндометрий был атрофическим, а у 75 пациенток (80,6%), соответственно, гистологическое исследование выявило функциональный эндометрий. У 6 больных (6,4%) была картина очаговой гиперплазии. Через 12 мес. после лечения у 6 больных (6,4%) эндометрий был атрофическим, во всех остальных случаях — функциональным. Явления железисто-кистозной гиперплазии и развитие в эндометрии секреторной трансформации было установлено для 18 больных (19,4%). При изучении влияния 6-месячной гормональной терапии с помощью непараметрического статистического критерия Мас Nemaг было выявлено, что соотношение долей атрофического и функционального эндометрия изменяется достоверно в сторону атрофии в течение 6 мес лечения ( $p < 0,01$ ), в то время как в течение 6 мес контрольного периода после лечения соотношение было обратным ( $p < 0,01$ ). Между 6 и 12 мес после лечения дальнейших статистически достоверных изменений соотношения атрофического и функционального эндометрия не происходило.

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 гипоэстрогению, так и прямым — влияя *in situ* на рецепторы к ГнРГ. 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 говорит о том, что эти клетки продуцируют ГнРГ *de novo* [6]. 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 [10]. Таким образом, врачебная стратегия в отношении выбора бусерелина как успешного средства лечения ГЭ у больных репродуктивного возраста патогенетически оправдана.

## Вывод

У больных с ГЭ в репродуктивном возрасте применение Бусерелин-Депо 3.75 мг («ФармСинтез», Россия) является эффективным и безопасным, сопровождается регрессом основной клинической симптоматики, снижени-

ем размеров матки, объема яичников и толщины эндометрия.

## Литература

1. Бугрова Т. И., Акинфиева Н. В., Черевинник Ж. В. Использование бусерелина в лечении сочетанных гиперпластических процессов репродуктивной системы женщины // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. — 2004. — №1. — С. 24–28.
2. Демидов В. Н., Гус А. И. Ультразвуковая диагностика гиперпластических и опухолевых процессов эндометрия // Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. Т.3. / ред. Митьков В. В., Медведев М. В. — М.: Видар, 1997. — С. 175–201.
3. Кузнецова И. В. Гиперпластические процессы эндометрия. — М.: Гедон Рихтер, 2009. — 48 с.
4. Лечебные аспекты агонистов гонадотропного рилизинг-гормона / Овсянникова Т. В. [и др.] // Consilium meicum. Гинекология. — 2009. — Т. 11, №6. — С. 26–28.
5. Резниченко Г. И., Резниченко Н. Ю., Белай И. М. Применение бусерелина при пролиферативных процессах эндометрия безопасный путь сохранения репродуктивного здоровья // Здоровье женщины. — 2006. — Т. 28, №4. — С. 158–161.
6. Agorastos T., Bontis J., Vakiani A. Molecular pathology of endometrial hyperplasia and carcinoma // Gynecologic Oncology. — 1997. — Vol. 65. — P. 102–114.
7. GnRH agonists, antagonists, and assisted conception / Van Loenen A. C. [et al.] // Semin. Reprod. Med. — 2002. — Vol. 20, N4. — P. 349–364.
8. Gonadotropin releasing hormone and its receptor in normal and malignant cells / Harrison G. S. [et al.] // Endocr. Relat. Cancer. — 2004. — Vol. 11, N4. — P. 725–748.
9. Luo X., Xu J., Chegini N. Gonadotropin releasing hormone analogue (GnRH) alters the expression and activation of Smad in human endometrial epithelial and stromal cells // Reprod. Biol. Endocrin. — 2003. — Vol. 16, N1. — P. 125.
10. Marsden D. E., Hacker N. F. Endometrial hyperplasia/adencarcinoma a conventional approach // Clin. Obst. Gyn. — 2001. — Vol. 15, N3. — P. 393–405.

Статья представлена М. А. Тарасовой,  
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН,  
Санкт-Петербург

## THERAPEUTIC OPPORTUNITIES AGONISTS GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE AT HYPERPLASIA OF ENDOMETRIUM AT REPRODUCTIVE AGE

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

■ **Summary:** In clinical research on 93 patients with Endometrial hyperplasia in the age of 18–42 years it is proved, that application

agonists gonadotropin-releasing hormone Buserelin-Depot is effective and safe, is accompanied by recourse of the basic clinical symptoms, lower uterine and endometrial thickness sizes, morphological normalization treatment, menstrual cycle after treatment.

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

---

■ **Адреса авторов для переписки**

*Абоян Игорь Артемович —*

Муниципальное лечебно-профилактическое учреждение здравоохранения Клинико-диагностический центр «Здоровье».

344011, г. Ростов-на-Дону, пер. Долмановский 70/6.

**E-mail:** orgmetod\_zdorovie@donpac.ru

*Бородин Вадим Григорьевич —*

Муниципальное лечебно-профилактическое учреждение здравоохранения Клинико-диагностический центр «Здоровье».

344011, г. Ростов-на-Дону, пер. Долмановский 70/6.

**E-mail:** vadimboro@mail.ru

*Маликов Леонид Леонидович —*

Муниципальное лечебно-профилактическое учреждение здравоохранения Клинико-диагностический центр «Здоровье».

344011, г. Ростов-на-Дону, пер. Долмановский 70/6.

**E-mail:** orgmetod\_zdorovie@donpac.ru

*Павлов Сергей Валентинович —*

Муниципальное лечебно-профилактическое учреждение здравоохранения Клинико-диагностический центр «Здоровье».

344011, г. Ростов-на-Дону, пер. Долмановский 70/6.

**E-mail:** orgmetod\_zdorovie@donpac.ru

*Дробин Олег Юрьевич —*

Муниципальное лечебно-профилактическое учреждение здравоохранения Клинико-диагностический центр «Здоровье».

344011, г. Ростов-на-Дону, пер. Долмановский 70/6.

**E-mail:** oleg\_drobin@mail.ru

*Павлова Альбина Петровна —*

Муниципальное лечебно-профилактическое учреждение здравоохранения Клинико-диагностический центр «Здоровье».

344011, г. Ростов-на-Дону, пер. Долмановский 70/6.

**E-mail:** orgmetod\_zdorovie@donpac.ru

*Aboyan Igor Artyomovich —*

Municipal Medical Health Clinic-Diagnostic Center «Health».

344011, Rostov-on-Don, str. Dolomanovsky, 70/6.

**E-mail:** orgmetod\_zdorovie@donpac.ru

*Borodin Vadim Grigorievich —*

Municipal Medical Health Clinic-Diagnostic Center «Health».

344011, Rostov-on-Don, str. Dolomanovsky, 70/6.

**E-mail:** vadimboro@mail.ru

*Malikov Leonid Leonidovich —*

Municipal Medical Health Clinic-Diagnostic Center «Health».

344011, Rostov-on-Don, str. Dolomanovsky, 70/6.

**E-mail:** orgmetod\_zdorovie@donpac.ru

*Pavlov Sergey Valentinovich —*

Municipal Medical Health Clinic-Diagnostic Center «Health».

344011, Rostov-on-Don, str. Dolomanovsky, 70/6.

**E-mail:** orgmetod\_zdorovie@donpac.ru

*Drobin Oleg Yurievich —*

Municipal Medical Health Clinic-Diagnostic Center «Health».

344011, Rostov-on-Don, str. Dolomanovsky, 70/6.

**E-mail:** oleg\_drobin@mail.ru

*Pavlova Albina Petrovna —*

Municipal Medical Health Clinic-Diagnostic Center «Health».

344011, Rostov-on-Don, str. Dolomanovsky, 70/6.

**E-mail:** orgmetod\_zdorovie@donpac.ru