

© М. А. Тарасова¹, Э. Н. Попов¹,
В. А. Халперн², Ю. А. Дегтярева¹

¹ГУ НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург;

²Family Health International,
США

ВНУТРИМАТОЧНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛА У ЖЕНЩИН С СОЧЕТАННЫМИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ ЭНДО- И МИОМЕТРИЯ

УДК: 618.14-006.36-085.357

■ Гиперпластические процессы эндо- и миометрия (миома и аденомиоз) относятся к наиболее распространенным заболеваниям женской половой сферы. Цель исследования состояла в оценке терапевтической эффективности длительного (в течение 5–10 лет) внутриматочного применения ЛНГ у женщин с сочетанными гиперпластическими процессами матки. *Материалы и методы исследования:* проанализированы результаты проспективного наблюдения 45 пациенток с миомой матки, имеющих другие гиперпластические процессы эндо- и миометрия, которым была применена ЛНГ ВМС. Длительность наблюдения за пациентками составила от 5 до 10 лет. У 67 % исследуемых женщин миома матки сочеталась с аденомиозом, у 33 % пациенток — с гиперплазией эндометрия. *Результаты:* средний возраст пациенток перед первым введением ЛНГ ВМС составил 39 ± 4 года, у женщин, которым ЛНГ ВМС введена повторно — 45 ± 3 года. После 12 месяцев использования гормональной ВМС отмечалось уменьшение кровопотери в 4 раза по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$). Аменорея отмечена через 3 месяца у 9,8 %, через 6 — у 35,7 % и через 12 месяцев — у 39,3 % пациенток. Перед повторным введением ЛНГ ВМС аменорею имели 46,4 % женщин. Выраженное уменьшение менструальной кровопотери сопровождалось значительным повышением уровней гемоглобина крови. При наблюдении в течение 12 месяцев было отмечено уменьшение объема матки у всех пациенток. *Выводы:* ЛНГ ВМС является эффективным методом лечения избыточной менструальной кровопотери и связанной с ней анемии у женщин, имеющих сочетанные гиперпластические процессы матки. Результаты исследования свидетельствуют о хорошей переносимости метода при длительном использовании в течение 5–10 лет.

■ **Ключевые слова:** ВМС «Мирена»; миома матки; аденомиоз; гиперплазия эндометрия.

Гиперпластические процессы эндо- и миометрия (миома и аденомиоз) относятся к наиболее распространенным заболеваниям женской половой сферы. Несмотря на общую тенденцию к более широкому внедрению консервативных методов лечения многих гинекологических заболеваний, хирургический метод продолжает оставаться основным в лечении сочетанных гиперпластических процессов матки.

В недавнем прошлом, возрастной прерогативой миомы матки считался интервал от 40 до 49 лет [5]. Однако за последнее десятилетие «возраст» миомы значительно «помолодел»: почти в 25 % случаев заболевание впервые выявляется в период от 30 до 39 лет [19], что, по-видимому, связано в первую очередь с повсеместным внедрением ультразвуковой диагностики и более ранним выявлением заболевания. Миома матки часто протекает асимптомно, однако 20–40 % больных имеют клинические проявления заболевания. Примерно у одной трети из них наблюдаются обильные и длительные менструальные кровотечения, которые являются причиной анемизации и нарушают личную и социальную жизнь пациенток [24; 21]. Характерной особенностью заболевания является его сочетание с другими гиперпластическими процессами эндо- и миометрия. В настоящее время при лечении больных с миомой матки традиционная гистерэктомия чаще заменяется малоинвазивными оперативными вмешательствами или применением консервативных методов, позволяющим воздействовать на процессы пролиферации эндо- и миометрия. Индивидуализация выбора метода лечения, кроме особенностей течения заболевания, определяется возрастом женщины и ее репродуктивными планами. Одним из методов консервативного лечения меноррагии, ассоциированной с миомой матки, аденомиозом и гиперплазией эндометрия, является внутриматочное применение левоноргестрел-выделяющей системы (ЛНГ ВМС) «Мирена». ЛНГ ВМС является методом пролонгированной контрацепции, сочетающим преимущества внутриматочного и гормонального методов предохранения от беременности. В основе контрацептивных и терапевтических эффектов ЛНГ ВМС лежит местное воздействие левоноргестрела на ткани-мишени, в первую очередь на эндометрий. В ряде стран ЛНГ ВМС зарегистрирована так же, как средство для лечения меноррагии и прогестагенный компонент заместительной гормональной терапии. В России ЛНГ ВМС в качестве контрацептивного метода применяется с 1997 года. ЛНГ ВМС представляет собой Т-образную пластиковую внутриматочную систему, импрегнированную сульфатом бария (для обеспечения рентгено-контрастных свойств). Вокруг вертикального стержня ВМС расположен цилиндрический резервуар, содержащий смесь 52 мг левоноргестрела (ЛНГ) и диметилсилоксан-

метилвинилсилоксан кополимера. Мембрана, покрывающая цилиндр, регулирует выделение левоноргестрела со скоростью 20 мкг в сутки. Высвобождающийся левоноргестрел быстро абсорбируется капиллярами базального слоя эндометрия и уже через 15 минут после введения ВМС поступает в системный кровоток, концентрация левоноргестрела в плазме крови остается постоянной в пределах 0,3–0,6 нмол/л в течение 5 лет. Внутриматочное применение ЛНГ ВМС оказывает выраженный антипролиферативный эффект на эндометрий. Через 6 месяцев примерно у трети женщин отсутствуют кровянистые маточные выделения. При морфологическом исследовании эндометрия наблюдается децидуализация стромы, атрофия желез, в ряде случаев — атрофия всего функционального слоя [9; 25]. Применение ЛНГ ВМС с одной стороны сопровождается снижением продукции в эндометрии простагландинов, эстроген- и эстроген/прогестерон-индуцируемых факторов роста, а с другой — повышением активности циклооксигеназы-2 и инсулинзависимого фактора роста-1.

В ряде исследований показан положительный лечебный эффект при применении ЛНГ ВМС у женщин с аденомиозом [26]. У 25 женщин с подтвержденным аденомиозом наблюдали на фоне применения ЛНГ ВМС значительное снижение менструальной кровопотери, сопровождающееся выраженным улучшением гематологических показателей (гемоглобина крови, сывороточного железа и ферритина). Помимо этого, авторы отметили статистически достоверное уменьшение объема матки. Это наблюдение было подтверждено работой Fong Y. F. и Singh K. [8], описавших значительное уменьшение размеров матки, увеличенной за счет аденомиоза, на фоне использования ЛНГ ВМС. Применение ЛНГ ВМС, вызывая выраженную супрессию эндометрия и последующую гипо- или аменорею, также сопровождается значительным уменьшением симптомов дисменореи у женщин, страдающих аденомиозом [1].

Механизм уменьшения размеров матки, увеличенной за счет миомы или аденомиоза, при внутриматочном применении левоноргестрела, остается неясным. Установлена важная роль пептидных факторов роста и их рецепторов в патогенезе миомы матки. Так, например, доказана роль инсулиноподобного фактора роста-1, вырабатываемого в эндометрии, как медиатора эстрогенов, стимулирующих рост миомы матки [11]. Длительное локальное воздействие левоноргестрела на эндометрий приводит к ингибции инсулиноподобного фактора роста-1 за счет увеличения продукции соответствующего связывающего рецептора [20]. Очевидно, с этим феноменом может быть связано

замедление роста опухоли и изменение общих размеров матки. Однако бесспорности этого утверждения противоречат данные, указывающие на возможность стимулирующего воздействия прогестинов на пролиферативную активность миоматозных клеток [4]. Уменьшение размеров миомы может быть также связано с изменениями кровотока в маточных артериях: продолжительное внутриматочное выделение левоноргестрела увеличивает сопротивление кровотоку в сосудах матки, уменьшая кровоснабжение узлов [13].

Цель исследования

Оценка терапевтической эффективности длительного (в течение 5–10 лет) внутриматочного применения ЛНГ у женщин с сочетанными гиперпластическими процессами матки.

Материалы и методы исследования

Проанализированы результаты проспективного наблюдения 45 пациенток с миомой матки, имеющих другие гиперпластические процессы эндо- и миометрия (аденомиоз), которым в 1997–1998 гг. НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта была применена ЛНГ ВМС. Длительность наблюдения за пациентками составила от 5 и в случаях повторного применения метода — до 10 лет. Перед первым введением ЛНГ ВМС женщины имели возраст до 45 лет (средний возраст — 39 ± 4 года); размер миомы матки не превышал 10 недель беременности (при наличии одного миоматозного узла его диаметр был не менее 2,5 см, при множественных миоматозных узлах, хотя бы один узел — не менее 1,5 см в диаметре). У женщин отсутствовали противопоказания для гормонов выделяемых ВМС, согласно медицинским критериям приемлемости Всемирной организации здравоохранения [15]: наличие деформации полости матки, подтвержденной данными зондирования матки, ультразвукового исследования, гистероскопии или гистеросальпингографии. У 67 % исследуемых женщин миома матки сочеталась с аденомиозом, у 33 % пациенток — с гиперплазией эндометрия. Установленная сопутствующая патология была подтверждена УЗИ и гистологическим исследованием эндометрия. Показанием для применения ЛНГ ВМС были необходимость контрацепции и лечения, направленного на снижение менструальной кровопотери, анемии и болевого синдрома. Анализ неконтрацептивного действия включал определение менструальной кровопотери, выраженности железодефицитной анемии и альгоменореи, а также размеров матки при длительном применении ЛНГ ВМС.

После 5-летнего срока использования левоноргестрел-выделяющей системы часть женщин обратилась для повторного введения ЛНГ ВМС в связи с истечением срока действия внутриматочного средства. Оценивались приемлемость метода, основные его преимущества и недостатки, по мнению пациенток, контрацептивный эффект, изменение характера менструаций, массы тела. Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0).

Возраст, вес и клинические данные: характер менструаций, уровень гемоглобина, размеры миомы матки определялись у пациенток перед первым и повторным введением ВМС. Первое введение ЛНГ ВМС («Мирена») выполнялось в течение первых 7 дней менструального цикла. Повторное введение проводилось непосредственно после извлечения внутриматочной системы.

Оценка менструальной кровопотери проводилась полуколичественным методом с помощью карт менструальной кровопотери в баллах по специальной шкале. Суммарная за месяц оценка, превышающая 100 баллов, соответствует объему менструальной кровопотери более 80 мл и рассматривается как гиперменорея [3; 10]. Данный метод неоднократно использовался для оценки менструальной кровопотери в международных исследованиях [10; 15; 16]. На протяжении всего исследования пациентки не использовали лекарственных препаратов для лечения гиперполименореи и анемии. Перед повторным введением ЛНГ ВМС карты менструальной кровопотери не заполнялись в связи с наличием у большинства пациенток аменореи, обусловленной антипролиферативным эффектом левоноргестрела на эндометрий. Для характеристики размера миомы матки применялись два показателя: объем матки и объем миомы. Ультразвуковое исследование выполнялось на аппарате фирмы «Алока» (Токио, Япония) с использованием трансвагинального датчика с частотой 3,5-МГц. Для вычисления объема матки производилось измерение максимальных размеров матки и каждого миоматозного узла в трех плоскостях. Индивидуальный объем миомы определяли по формуле, используемой для вычисления объема эллипсоидных опухолей: $(4/3) \times (\pi) \times (R1) \times (R2) \times (R3)$, где R1, R2 и R3 являются радиусами каждого из трех измерений матки или миоматозного узла, соответственно [22]. В случае наличия множественных миоматозных узлов, для вычисления общего объема миомы складывались объемы отдельных узлов. При наличии множественной миомы

определялась сумма объемов только трех наибольших узлов.

Результаты исследования

Средний возраст пациенток перед первым введением ЛНГ ВМС составил 39 ± 4 года, у женщин, которым ЛНГ ВМС введена повторно — 45 ± 3 года. Подавляющее большинство женщин были замужем (84%) и имели в анамнезе роды (95,6%). Гиперменорея, по данным карт менструальной кровопотери, диагностирована у 57,8% ($n=26$) женщин перед началом исследования. Снижение менструальной кровопотери произошло уже в течение первых трех месяцев после введения ЛНГ ВМС: из 26 пациенток с гиперполименореей, выявленной перед началом применения метода, через 3 месяца после введения ЛНГ ВМС избыточная кровопотеря сохранялась только у 4. После 12 месяцев использования гормональной ВМС, по данным карт менструальной кровопотери, отмечалось уменьшение кровопотери в 4 раза по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$). Аменорея через 3 месяца отмечена у 9,8%, через 6 — у 35,7% и через 12 месяцев — у 39,3% пациенток. Перед повторным введением ЛНГ ВМС аменорею имели 46,4% женщин.

Выраженное уменьшение менструальной кровопотери сопровождалось достоверным повышением уровней гемоглобина крови. Увеличение среднего уровня гемоглобина крови отмечалось уже через 3 месяца после введения ЛНГ ВМС ($111 \pm 9,3$ г/л и 136 ± 12 г/л, соответственно до и после лечения). Превышение исходного уровня гемоглобина крови сохранялось через 6 (144 ± 10 г/л) и 12 месяцев после введения ВМС (142 ± 9 г/л). У 67,9% ($n=19$) пациенток перед введением ЛНГ ВМС уровень гемоглобина был менее 120 г/л (средний показатель гемоглобина $105 \pm 4,3$ г/л). Из них, у 7 пациенток уровень гемоглобина крови оставался менее 120 г/л через 3 мес., у 2 — через 6 мес., и только у 1 пациентки — через 12 мес. после введения ЛНГ ВМС. Перед повторным введением средний уровень гемоглобина составил $144 \pm 2,4$ г/л, что достоверно превышало исходный показатель, определенный до начала применения метода ($p < 0,05$).

Средний объем матки обследуемых женщин до введения ВМС составлял 138 ± 72 мл. При наблюдении в течение 12 месяцев было отмечено заметное уменьшение объема матки у всех пациенток. Уменьшение общего объема матки наблюдалось уже через 6 месяцев после введения ЛНГ ВМС ($p > 0,05$). Через 12 месяцев средний объем матки уменьшился до 122 ± 73 мл ($p > 0,05$). К окончанию 5-летнего курса терапии ВМС «Мирена» максимально объем матки уменьшался на 20–22% от ис-

Таблица 1

Демографические, клинические и лабораторные данные пациенток перед первым и вторым введением ВМС

	Первое введение ВМС	Второе введение ВМС	p
n	45	11	—
Возраст (лет)	39±4	45±3	—
Вес (кг)	74±5	76±2	p>0,05
Аменорея (%)	—	46,4%	—
Менструальная кровопотеря (балл)	97±58	—	—
Объем матки (мл)	138±72	126±69	p>0,05
Гемоглобин (г/л)	111±9	144±2	p<0,01

Таблица 2

Изменения исследуемых клинических и лабораторных показателей в течение первого года применения ВМС

	До введения	После введения ЛНГ ВМС		
	(n=45)	3 месяца (n=43)	6 месяцев (n=40)	12 месяцев (n=28)
Гемоглобин (г/л)	111±9,3	136±12 p>0,05	144±10 г/л p<0,05	142±9 г/л p<0,05
Объем матки (мл)	—	131±68 p>0,05	125±58 p>0,05	122±73 p>0,05
Аменорея (%)	—	9,8%	35,7%	39,3%
Менструальная кровопотеря (балл)	97±58	84±19 p>0,05	38±6 p<0,05	24±5 p<0,05

p — по сравнению с исходным значением

ходного. Перед повторным введением ВМС средний объем матки составлял 126±69 мл (p>0,05).

Толщина эндометрия перед повторным введением ВМС «Мирена» составляла в среднем 0,3±0,2 см.

Изменения исследуемых клинических и лабораторных показателей пациенток на фоне терапии ВМС «Мирена» представлены в таблицах 1 и 2.

Из побочных эффектов, связанных с ЛНГ ВМС, наиболее часто встречались нерегулярные скудные мажущие выделения и нагрубание молочных желез. Данные побочные эффекты не требовали медикаментозной коррекции и, как правило, хорошо переносились пациентками. Только две женщины выразили желание прервать использование метода в связи с данными жалобами.

Из опрошенных пациенток у 62,2% (28 женщин) ВМС «Мирена» удалена через 5 и более лет. У 37,8% (17 женщин) ВМС была извлечена раньше срока. Причинами досрочного удаления ВМС у 6 пациенток явилась рекомендация врача (неправильное положение ВМС в матке; необходимость проведения раздельного диагностического выскабливания цервикального канала и полости матки), у 5 — желание пациентки (отсутствие необходимости контрацепции, планирование беременности), у 3 — побочные

эффекты (повышение массы тела, боли внизу живота, плохая переносимость метода) и у 3 — экспульсия ВМС (через 4, 7 и 8 месяцев после введения).

Все пациентки, окончившие 5-летний курс применения ВМС «Мирена» имели 100% контрацептивный эффект метода, 82% (23 пациентки) отметили уменьшение обильности менструаций разной степени, 32% (9 женщин) — устранение дисменореи. В 4 случаях (14,3%) было отмечено повышение массы тела (из них: 2 пациентки на 4 кг, 1 — на 1 кг и 1 — на 7–8 кг).

Развитие аменореи наблюдалось у 13 женщин (46,4%), закончивших полный курс терапии ВМС «Мирена» (рис. 1). Стоит отметить, что у 35,7% исследуемых пациенток аменорея наступила в течение первых 6 месяцев после введения ВМС (рис. 2). Отсутствие циклических кровянистых выделений оценивалось большинством женщин как показатель эффективности лечения, только одна пациентка (3,6%) отнесла это состояние к недостатку метода. Пациентки, у которых в течение применения ВМС «Мирена» аменорея не наступила (n=15), отмечали уменьшение обильности менструаций. Только одна пациентка отметила повышение обильности менструаций на фоне проводимой терапии. В дальнейшем этой пациентке было рекомендовано оперативное лечение.

Из 28 пациенток, у которых ВМС «Мирена» была удалена после истечения рекомендуемого срока, 11 женщин (39,3 %) воспользовались данным методом повторно, 3 (10,7 %) пациенткам начат третий курс терапии ВМС.

Обсуждение

Полученные результаты продемонстрировали выраженный лечебный эффект ЛНГ ВМС для коррекции гиперполименореи у женщин, имеющих миому матки в сочетании с другими гиперпластическими процессами эндо- и миометрия (аденомиозом). В многочисленных исследованиях показано, что внутриматочное применение левоноргестрела, вызывая выраженную супрессию эндометрия, приводит к значительному уменьшению менструальной кровопотери, вплоть до аменореи, и является эффективным методом лечения гиперполименореи [7; 14; 23]. В подтверждение этих данных, нами было показано существенное уменьшение менструальной кровопотери у женщин с миомой матки уже через 3 месяца после начала применения метода. Более того, почти 40 % пациенток отмечали наличие аменореи через год использования ЛНГ ВМС. Очевидно, супрессия пролиферации эндометрия, возникающая в ответ на местное воздействие левоноргестрела [17], является причиной развития аменореи. Точный механизм действия левоноргестрела на эндометрий не выяснен. Одним из молекулярных механизмов влияния ЛНГ является стимуляция синтеза белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста-1 (IGFBP-1), который служит медиатором воздействия эстрадиола на эндометрий. Снижение чувствительности эндометрия к эстрадиолу сопровождается уменьшением пролиферации ткани, индуцирует атрофию желез и экстенсивную децидуальную трансформацию стромы [14; 17], подавляет формирование спиральных артерий. Длительное воздействие прогестагена приводит к изменению кровотока в маточных артериях, что также оказывает влияние на эндометрий и степень кровопотери [13]. Следует отметить, что в рандомизированных исследованиях по сравнению эффективности оперативных методов (гистерэктомия, резекция и абляция эндометрия) и ЛНГ ВМС для лечения меноррагии показано, что их результаты сопоставимы [2; 6; 12; 18]. В связи с чем, по данным разных авторов, у 64–82 % пациенток применение ЛНГ ВМС позволяет избежать оперативного вмешательства. При этом подчеркивается, что стоимость хирургического лечения в три раза превышает стоимость консервативного.

Уменьшение менструальной кровопотери параллельно сопровождалось стабилизацией гематологических показателей. Концентрация гемоглобина крови значительно возрастала уже через 3 месяца после введения. Эти данные свидетельствуют о том, что ЛНГ ВМС является эффективным методом профилактики и лечения железодефицитной анемии, связанной с гиперполименореей у больных с сочетанными гиперпластическими процессами эндо- и миометрия. Клиническая ценность незначительного уменьшения объема матки и миомы остается спорной. Установлена важная роль пептидных факторов роста и их рецепторов в патогенезе миомы матки. Так, например, доказана роль инсулиноподобного фактора роста-1, вырабатываемого в эндометрии, как медиатора эстрогенов, стимулирующих рост миомы матки [11]. Длительное локальное воздействие левоноргестрела на эндометрий приводит к ингибции инсулиноподобного фактора роста-1 за счет увеличения продукции соответствующего связывающего рецептора [20]. Очевидно, с этим феноменом может быть связано замедление роста опухоли и изменение общих размеров матки. Однако бесспорности этого утверждения противоречат данные, указывающие на возможность стимулирующего воздействия прогестинов на пролиферативную активность миоматозных клеток [4]. Уменьшение размеров миомы может быть также связано с изменениями кровотока в маточных артериях: продолжительное внутриматочное выделение левоноргестрела увеличивает сопротивление кровотоку в сосудах матки, уменьшая кровоснабжение узлов [13].

За период наблюдения в течение 5–10 лет ни у одной пациентки, принявшей участие в исследовании, не наступила беременность. Высокий процент повторного введения является свидетельством удовлетворенности пациенток результатами лечения и приемлемостью данного метода.

Заключение

ЛНГ ВМС является эффективным методом лечения избыточной менструальной кровопотери и связанной с ней анемии у женщин, имеющих сочетанные гиперпластические процессы матки. Результаты исследования свидетельствуют о хорошей переносимости метода при длительном использовании в течение 5–10 лет. Основным неконтрацептивным свойством ЛНГ ВМС у больных с миомой матки в сочетании с другими гиперпластическими состояниями эндо- и миометрия является снижение менструальной кровопотери.

Литература

1. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study / Vercellini P. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 1999. — Vol. 72. — P. 505–508.
2. A randomized trial evaluating leuprolide acetate before hysterectomy as treatment for leiomyomas / Stovall T. G. [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1991. — Vol. 164. — P. 1420–1423.
3. Barrington J. W., Bowen-Simpkins P. The levonorgestrel intrauterine system in the management of menorrhagia // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1997. — Vol. 104. — P. 614–616.
4. Effects of progesterone on uterine leiomyoma growth and apoptosis / Maruo T. [et al.] // *Steroids.* — 2000. — Vol. 65. — P. 585–592.
5. Epidemiologic characteristics of women with uterine fibroids: a case control study / Parazzini F. [et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 1988. — Vol. 72. — P. 853–857.
6. Farquhar C. M., Steiner C. A. Hysterectomy rates in the United States 1990–1997 // *Obstet. Gynecol.* — 2002. — Vol. 99. — P. 229–234.
7. Fedele L., Gammato L., Bianchi S. Levonorgestrel-releasing intrauterine device for the treatment of menometrorrhagia in a woman on hemodialysis // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 341. — P. 541.
8. Fong Y. F., Singh K. Medical treatment of a grossly enlarged adenomyotic uterus with the levonorgestrel-releasing intrauterine system // *Contraception.* — 1999. — Vol. 60. — P. 173–175.
9. Halpern V., Tarasova M. Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System for the Treatment of Leiomyoma-Related Bleeding // *Gynaecology Forum.* — 2006. — Vol. 11, N2. — P. 15–18.
10. Higham J. M., O'Brien P. M., Shaw R. W. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1990. — Vol. 97. — P. 734–739.
11. Insulin-like growth factor (IGF), IGF binding protein (IGFBP), and IGF receptor gene expression and IGFBP synthesis in human uterine leiomyomata / Giudice L. C. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 1993. — Vol. 8. — P. 1796–1806.
12. Istre O., Trolle B. Treatment of menorrhagia with the levonorgestrel intrauterine system versus endometrial resection // *Fertil. Steril.* — 2001. — Vol. 76. — P. 304–309.
13. Jarvela I., Tekay A., Jouppila P. The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine system on uterine artery blood flow, hormone concentrations and ovarian cyst formation in fertile women // *Hum. Reprod.* — 1998. — Vol. 13. — P. 3379–3383.
14. Luukkainen T. The levonorgestrel intrauterine system: therapeutic aspects // *Steroids.* — 2000. — Vol. 65. — P. 699–702.
15. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. — Geneva: World Health Organization, 2000.
16. Murphy A. A. Regression of uterine leiomyomata to the antiprogestone RU486: dose- response effect // *Fertil. Steril.* — 1995. — Vol. 64. — P. 187–190.
17. Pakarinen P., Toivonen J., Luukkainen T. Therapeutic use of the LNG IUS, and counseling // *Semin. Reprod.* — 2001. — Vol. 19. — P. 365–372.
18. Quality of life and cost-effectiveness of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus hysterectomy for treatment of menorrhagia: a randomised trial / Hurskainen R. [et al.] // *Lancet.* — 2001. — Vol. 357. — P. 273–277.
19. Reproductive risk factors and risk of uterine fibroids / Parazzini F. [et al.] // *Epidemiology.* — 1996. — Vol. 7. — P. 440–442.
20. Rutanen E. M. Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in the endometrium. Effect of intrauterine levonorgestrel delivery // *Hum. Reprod.* — 2000. — Vol. 15, N3, suppl. — P. 173–181.
21. Self-reported heavy bleeding associated with uterine leiomyomata / Wegienka G. [et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 101, N3. — P. 431–437.
22. Shawker T. H. Monitoring response in therapy // *Abdominal ultrasound in the cancer patient* / eds. Brascho D. J., Shawker T. H. — New York: John Wiley and Sons, 1980.
23. Starczewski A., Iwanicki M. Intrauterine therapy with levonorgestrel releasing IUD of women with hypermenorrhea secondary to uterine fibroids // *Ginek. Pol.* — 2000. — R. 71. — S. 1221–1225.
24. Stovall D. W. Clinical symptomatology of uterine leiomyomas // *Clin. Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 44, N2. — P. 364–371.
25. The levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in contraception and reproductive health FFPRHC Guidance // *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care.* — 2004. — Vol. 30, N2. — P. 99–109.
26. Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a levonorgestrel-releasing intrauterine device / Fedele L. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 1997. — Vol. 68. — P. 426–429.

Статья представлена К. А. Шаповаловой,
ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта,
Санкт-Петербург

INTRAUTERINE ADMINISTRATION OF LEVONORGESTREL FOR WOMEN WITH COMBINED ENDO- AND MYOMETRIUM HYPERPLASTIC PROCESSES

Tarasova M. A., Popov E. N.,
Halpern V. A., Degtyareva Y. A.

■ **Summary:** Hyperplastic processes of endo- and myometrium are the most common gynecological diseases.

Objective: To evaluate the therapeutical effect of a long-term levonorgestrel (LNG) intrauterine administration in women with combined uterus hyperplastic processes.

Materials and methods: Among the 45 patients, who were examined 67% had leiomyoma combined with adenomyosis and the other 33% had leiomyoma combined with endometrial hyperplasia. LNG IUD was administered to all these patients with a follow-up period of 5–10 years.

Results: The mean age of the patients prior to the first course of LNG IUD usage was 39 ± 4 years old and 45 ± 3 years old at the beginning of the second course. Amenorrhea was noted in 9,8% of the patients after 3, in 35,7% after 6 and in 39,3% after 12 months from the LNG IUD placement. A 4 fold decrease in the menstrual blood loss was seen after 12 months of the treatment ($p < 0.05$). Amenorrhea was revealed in 46,4% of women at the end of the first course of LNG IUD. Moreover a decrease in the menstrual blood loss followed by a significant elevation of hemoglobin level and a reduced total uterus volume was among the findings during this study.

Conclusion: LNG IUD is effective in treating excessive menstrual blood loss and anemia in women with combined hyperplastic processes of uterus.

■ **Key words:** LNG IUD; leiomyoma; adenomyosis; endometrial hyperplasia.

■ Адреса авторов для переписки

Тарасова Марина Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор. ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: tarasova@ott.ru

Попов Эдуард Николаевич — кандидат медицинских наук, доцент. Отделение оперативной гинекологии.

ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН, 199034 Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: iagmail@ott.ru

Халперн Вера — акушер-гинеколог
Family Health International, (США).

E-mail: iagmail@ott.ru

Дегтярева Юлия Андреевна — аспирант.

Отделение оперативной гинекологии.

ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН, 199034 Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: degtyareva@gmail.com

Tarasova Marina Anatol'evna — MD, PhD, specialist, professor.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.

199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.

E-mail: tarasova@ott.ru

Popov Eduard Nikolaevich — MD, PhD, specialist, senior lecturer.

Department of surgical gynecology.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.

199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.

E-mail: iagmail@ott.ru

Halpern Vera — MD, specialist.

Family Health International USA.

E-mail: iagmail@ott.ru

Popov Eduard Nikolaevich — MD, PhD, specialist, senior lecturer.

Department of surgical gynecology.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.

199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.

E-mail: degtyareva@gmail.com