

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ В ПРЕМЕНОПАУЗЕ

Л. В. Ткаченко, Н. И. Свиридова

Кафедра акушерства и гинекологии ФУВ ВолгГМУ

Проблема гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) в перименопаузе является одной из актуальных проблем гинекологии в связи с высокой распространенностью этой патологии у женщин переходного возраста. Следует отметить, что с современных позиций ГПЭ характеризуются длительным, рецидивирующим течением, отсутствием специфических, патогномичных симптомов, сложностью дифференциальной диагностики и выбора методов лечения [1, 2, 7, 14, 16].

За последние 20 лет отмечен неуклонный рост частоты рака тела матки [1, 3, 5, 10, 13, 16, 19], который занимает четвертое место среди злокачественных новообразований, встречающихся у женщин (после рака молочной железы, легких и толстого кишечника и первое место среди опухолей женских половых органов) [14, 16]. Только за последние 10 лет заболеваемость раком тела матки повысилась на 17,8 % [3]. Следует отметить, что ежегодно в мире выявляют примерно 150 тыс. новых больных раком тела матки, и 42 тыс. женщин умирают от этой опухоли. Максимальная заболеваемость отмечается в возрасте 65–69 лет и составляет 68,7 случая на 100 тыс. женщин [14, 15]. В 20–25 % случаев заболевание диагностируют у женщин переходного возраста, в 5 % – у больных в возрасте моложе 40 лет.

В структуре гинекологической патологии ГПЭ встречаются с частотой 15–40 %. По данным обращаемости

частота ГПЭ варьирует в зависимости от ее формы и возраста женщины от 10 до 30 %. Наиболее часто ГПЭ выявляют в возрасте 45–55 лет [12, 16]. По мнению некоторых авторов, данная патология встречается у 50 % пациенток, находящихся в позднем репродуктивном и перименопаузальном периоде [4]. К сожалению, вопрос о риске развития злокачественной трансформации ГПЭ остается открытым [1, 6, 8, 9, 17, 18, 21]. Возникновение инвазивного рака тела матки у больных с рецидивирующей формой гиперплазии эндометрия (ГЭ) отмечено в 20–30 % случаев [4].

Несмотря на то, что ГЭ рассматривается в качестве фактора риска или предшественника рака тела матки, данной проблеме уделяется достаточно скромное внимание, о чем свидетельствуют отсутствие серьезных монографий, современных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, относительно небольшое число оригинальных статей. Вместе с тем накопилось много нерешенных вопросов, которые требуют научного освещения и дальнейшей разработки.

Это касается всех аспектов проблемы, и в первую очередь вопросов лечения данной патологии. Высокая частота рецидивирования ГЭ диктует необходимость совершенствования тактики ведения больных и оптимизации принципов применения гормонотерапии.

Однако до настоящего времени нет объективных предикторов

возникновения ГЭ и разнонаправленности ее развития – от спонтанной регрессии, варьирующей от 20 до 50 % [14], до прогрессии в аденокарциному, которая при атипической гиперплазии эндометрия достигает 40–50 % [14, 18].

Очевидно, что в развитии ГЭ играют роль многочисленные факторы, вклад которых в прогнозирование возникновения заболевания и прогрессирование процесса клиницисту трудно оценить, а это затрудняет объективизацию выбора тактики ведения больных. Одним из наиболее значимых факторов, с которым напрямую связывают риск развития данной патологии, является пременопаузальный период, когда в результате сложившихся гормональных перестроек создаются предпосылки для возникновения гиперпластических процессов в репродуктивной системе.

Не зная точных механизмов развития процесса и его генетической обусловленности, невозможно предложить патогенетические подходы к терапии. Этим можно объяснить отсутствие единых рекомендаций по выбору лекарственного средства, дозе и оптимальной длительности его применения, которая часто является неадекватной, в связи с чем приходится сталкиваться с рецидивами ГПЭ.

Лечебная тактика ГПЭ определяется: морфологической характеристикой гиперплазии, возрастом больной, дополнительными целями, наличием гиперандрогении, метаболическим статусом больной, сопутствующей экстрагенитальной патологией и наличием противопоказаний [7].

Гормональная терапия, назначаемая при ГПЭ, представляет по сути противорецидивную терапию, направленную на коррекцию менструального цикла, устранение неприкрытых эстрогенных влияний и предотвращение формирования ГЭ.

Известно, что использование оральных контрацептивов в течение 12 месяцев уменьшает риск развития рака эндометрия на 50 % [7]. Протективное действие одинаково в отношении всех основных гистологических подтипов рака эндометрия, персистирует в течение 20 и более лет после отмены и оказывается максимальным у женщин группы высокого риска.

Под влиянием КОК эндометрий подвергается быстрой регрессии в пролиферативной фазе, в нем появляется преждевременная секреторная трансформация желез, в строме отмечается децидуоподобная трансформация. В первую очередь процессы регрессии касаются железистого компонента, поэтому относительное количество стромы в соотношении стромального и железистого компонента преобладает. Сосудистая сеть эндометрия подвергается значительным изменениям: имеет место угнетение развития спиральных артериол, а вместо них в поверхностных слоях слизистой оболочки тела матки формируется разветвленная сеть капилляров.

Наблюдаемые изменения эндометрия обусловлены влиянием прогестиннов, входящих в состав КОК. Гестагенный компонент КОК отличается большим разнообразием. С позиций лечения ГЭ особое значение имеет трансформирующая способность прогестина, входящего в состав КОК. Наиболее «сильными» прогестинами следует признать норгестимат, левоноргестрел, дезогестрел и гестоден, представляющие гестагенный компонент КОК второго и третьего поколения. Синтетические прогестины третьего поколения – дезогестрел и гестоден – обладают меньшей остаточной андрогенной активностью по сравнению с прогестинами первого и второго поколения. Кроме того, обладая высокой биодоступностью при минимальной андрогенной

активности, дезогестрел и гестоден могут рассматриваться как прогестины выбора при назначении КОК (регулон и линдинет-30) больным с ГПЭ.

Эстрогенный компонент КОК представлен этинилэстрадиолом. С целью лечения ГПЭ используются низкодозированные монофазные препараты. Наиболее частыми симптомами ГЭ являются аномальные маточные кровотечения, и поэтому задача хорошего контроля цикла ставится наравне с профилактикой рецидива гиперпластического процесса. Обеспечение адекватного контроля цикла достигается при использовании низкодозированных КОК по сравнению с микродозированными препаратами.

Учитывая высокую частоту рецидивирования ГПЭ, не менее важными представляются вопросы разработки долгосрочной программы ведения больных, направленной на профилактику рецидивов ГЭ и маточных кровотечений.

Исходя из основной задачи в процессе профилактики рецидивов ГЭ, гормональное лечение должно быть направлено на уменьшение эстрогенпродуцирующей функции яичников. Вне всяких сомнений, эта задача лучше осуществляется на фоне применения пролонгированного режима, связанного с более выраженным снижением фолликулогенеза. При использовании данного режима приема КОК достигается более стойкое снижение уровня эстрадиола благодаря отсутствию повышения фолликулярной активности и, следовательно, уровня эстрадиола в дни, свободные от приема гормонов. Стойкое снижение уровня эстрадиола является залогом терапевтической эффективности метода, действие которого предполагает прикрытие избыточных эстрогенных влияний.

Это диктует необходимость разработки долгосрочной программы ведения больных с ГПЭ, направленной на профилактику рецидивов гиперплазии эндометрия с использованием КОК, обладающих выраженной антипролиферативной активностью.

Цель работы

Оценить эффективность КОК «Силуэт» для профилактики рецидивирования ГПЭ у пациенток в пременопаузе.

Методика исследования

Нами проведено клиничко-лабораторное обследование и лечение 108 пациенток в возрасте от 41 до 45 лет с рецидивирующей ГЭ в анамнезе. Средний возраст обследуемых составил $(42,1 \pm 1,03)$ лет.

В структуре нарушений менструального цикла в анамнезе доминировала олигоменорея (у 63,9 % больных), чередующаяся с менометроррагиями, у 30 (27,8 %) пациенток отмечались меноррагии, а у 4,6 % – олигоменорея, в то время как у 3,7 % женщин клинических проявлений гиперплазии эндометрия не наблюдалось.

У всех пациенток в анамнезе имелись повторные диагностические выскабливания стенок полости матки. Среднее число ранее произведенных диагностических выскабливаний составило $4,2 \pm 0,1$.

Всем пациенткам были выполнены трансвагинальное ультразвуковое сканирование, гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием и последующим гистологическим исследованием соскобов эндометрия и цервикального канала. Показаниями к проведению внутриматочных вмешательств являлись маточные кровотечения различного характера, а также подозрения на патологию эндометрия, по данным ультразвукового сканирования.

В результате гистологического исследования из 108 пациенток у 65 (60,2 %) была диагностирована простая гиперплазия эндометрия (ПГЭ), у 26 (24,1 %) – сложная гиперплазия эндометрия (СГЭ), а у 17 (15,7 %) – атипичная гиперплазия эндометрия (АГЭ). Все пациентки с АГЭ были исключены из дальнейшего исследования ввиду необходимости проведения им оперативного лечения.

С учетом данных гистологического исследования, всем обследованным женщинам ранее была назначена гормональная терапия. Лечение прогестгенами проводилось у 62 (57,4 %) пациенток, агонистами гонадолиберина – в 21,3 % случаев; терапия КОК проводилась у 48 (44,4 %) женщин в течение 6 месяцев в стандартных дозах.

Выявлено, что у 62 (57,4 %) больных с ПГЭ через 6 месяцев применения гормональной терапии морфологические признаки ГЭ отсутствовали, у 3 (2,8 %) – сохранялись очаги гиперплазированного эндометрия. При этом лишь у 29 (26,9 %) пациенток со СГЭ после шести месяцев проведения гормональной терапии отсутствовали морфологические признаки гиперплазии эндометрия, а у 14 (12,9 %) – сохранялись очаги гиперплазированного эндометрия, классифицированные как ПГЭ. Все пациентки с рецидивами гиперпластического процесса после проведенной терапии были исключены из дальнейшего исследования ввиду необходимости проведения им оперативного лечения.

Результаты исследования и их обсуждение

В качестве профилактики ГЭ всем пациенткам с положительным эффектом от проведенной гормональной терапии (атрофия эндометрия) был назначен комбинированный низкодозированный монофазный оральные контрацептив «Силуэт» (Гедеон Рихтер).

Препарат «Силуэт» – 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг диеногеста, обладающего свойствами группы 19-норстероидов (гестагенная активность). Фармакологические свойства диеногеста во многом сходны с действием естественного прогестерона (высокая селективность при связывании с прогестероновыми рецепторами, отсутствие отрицательного воздействия на метаболизм). Кроме того, установлено, что диеногест обладает выраженным антипролиферативным, противовоспалительным и ангиогенным действием наряду со способностью подавлять продукцию цитокинов и рост раковых клеток [7, 16].

Наблюдение за больными проводилось в течение одного года. Согласно протоколу исследования, исходно и на фоне приема КОК «Силуэт» осуществлялся клинико-морфологический мониторинг за состоянием больных. Для оценки морфологического состояния слизистой полости матки через 6 месяцев от начала терапии выполняли биопсию эндометрия. Эхографический контроль толщины эндометрия осуществляли через 3, 6 и 12 месяцев.

Обращает на себя внимание тот факт, что ациклические кровянистые выделения выявлены в первые два менструальных цикла у 13,8 % пациенток. В связи с этим две пациентки отказались от дальнейшего приема препарата. На фоне приема КОК «Силуэт» через 6 месяцев олигоменорея установлена у 58 (63,7 %) пациенток. К концу года олигоменорея диагностирована у 73 (80,2 %) обследованных.

Дополнительным результатом антиминералокортикоидного эффекта дроспиренона является стабильность артериального давления. Динамический контроль за артериальным давлением

на фоне приема КОК «Мидиана» выявил тенденцию к его снижению у 74 (81,3 %), в то время как на фоне приема других КОК [7], имеется тенденция к его повышению. Следует, однако, отметить, что достоверной разницы в изменении артериального давления по сравнению с исходными параметрами не было выявлено.

На момент начала приема КОК «Силуэт» средняя толщина эндометрия составляла ($4,2 \pm 0,2$) мм и существенно не менялась на протяжении 6 месяцев [через 3 месяца – ($4,0 \pm 0,1$) мм и через 6 месяцев – ($3,8 \pm 0,2$) мм]. Более детальный анализ показал, что у 45,1 % женщин толщина эндометрия на протяжении первых шести месяцев была менее 5 мм, в 50,5 % случаев колебалась от 5 мм до 8 мм и лишь у 4,4 % пациенток через 6 месяцев терапии, толщина эндометрия превышала 8 мм. Через 12 месяцев приема КОК «Силуэт» отмечалась четкая динамика уменьшения срединного М-эхо, его

среднее значение достоверно снизилось по отношению к исходному и составило ($2,8 \pm 0,2$) мм.

Для оценки эффективности проведенной терапии через 6 месяцев применения КОК «Силуэт» было проведено гистологическое исследование образцов ткани эндометрия, полученных путем биопсии эндометрия.

Выявлено, что через 6 месяцев применения препарата морфологические признаки ГЭ отсутствовали у 87 (95, %) пациенток, при этом у 4 (4,4 %) женщин определялись очаги гиперплазированного эндометрия.

Заключение

Таким образом, результаты, полученные в ходе настоящего исследования, позволяют считать диеногест, обладающий выраженным антипролиферативным действием, прогестином выбора при назначении КОК «Силуэт» с целью профилактики рецидивирования ГПЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашрафян Л. А., Киселев В. И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). – М., 2008. – 216 с.
2. Антонова И. Б. Индивидуализация диагностической и лечебной тактики при гиперпластических процессах эндометрия в период перименопаузы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М. 1999. – 20 с.
3. Киселев В. И., Сидорова И. С., Унанян А. П. и др. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2011. – 468 с.
4. Кузнецова И. В. Гиперпластические процессы эндометрия. – М., 2009. – С. 48.
5. Макаров И. О., Овсянникова Т. В., Шешукова Н. А. и др. // Российский Вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 1. – С. 13–15.
6. Опухоли женской репродуктивной системы / Под ред. М. И. Давыдова и др. – М.: МИА, 2007. – С. 228–254.
7. Ткаченко Л. В., Свиридова Н. И. // Вестник Волгоградского медицинского университета. – 2007. – № 4 (24). – С. 3–7.
8. Ткаченко Л. В., Свиридова Н. И., Исаева Л. В. и др. // Уральский медицинский журнал. – 2011. – № 4 (82). – С. 72–75.

9. *Чепик О. Ф.* // Практическая онкология. – Т. 5, № 1. – С. 9–15.
10. *Чернуха Г. Е.* // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 4. – С. 11–15.
11. *Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В.* Злокачественные новообразования в России в 2006 г. (Заболеваемость и смертность). – М.: Антиф, 2008. – 248 с.
12. *Шешукова Н. А., Макаров И. О., Фомина М. Н.* // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 16–21.
13. International collaborations in cancer control and the Third international Cancer Control Congress. Timori Milan. – 2009. – Vol. 95. – P. 579–596.
14. *Jemal A., Siegel R., Ward E., et al.* // Cancer J. Clin. – 2007. – Vol. 57. – P. 43–66.
15. *Varma R., Soneja H., Bhatia K., et al.* // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2008. – Vol. 139. – P. 169–175.