Годжиева Н.И.,
Агабабян Л.Р.,
Авазова Г.А.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ (ГПЭ) В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

Кафедра акушерства и гинекологии (зав. - доц. А.Т. Сафаров) ФУВ СамМИ (ректор - проф. А.М. Шамсиев)

В настоящее время здоровье, качество жизни и общий жизненный прогноз у женщин в перименопаузе определяется прежде всего адекватностью и современностью лечебно-профилактических

мероприятий, среди которых гормональная терапия играет большую роль [5,11].

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что на сегодняшний день используются различные методы и подходы к лечению ГПЭ - удаление патологически измененного эндометрия, гормональная терапия и оперативное лечение. Однако, отсутствие единой общепризнанной классификации ГПЭ препятствует однозначному пониманию данного патологического процесса и нередко приводит к разногласиям между клиницистами и морфологами, что отражается на выборе тактики ведения пациенток с ГПЭ [3,5]. Очевидно, что в развитии гиперплазии эндометрия 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 перименопаузальный 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 высока

возможность рецидивирования ГПЭ. Лечебная тактика при наличии ГПЭ вырабатывается после морфологической верификации диагноза.

Одним из наиболее распространенных методов лечения ГПЭ без атипии остается проведение гормональной терапии [9,14]. Эффективность гормональных методов лечения ГПЭ без атипии, по данным ряда исследований, невысока - 42% [9,14]. По другим данным, рецидивы ГПЭ выявлены только у 26% женщин, получавших гормональное лечение [12,6]. Назначению гормональных препаратов предшествует гистологическое исследование эндометрия, полученного в результате раздельного диагностического выскабливания.

Несовершенство терапии гиперпластических процессов эндометрия, несмотря на множество предложенных схем и методов, обусловлено сложностью строения и функций эндометрия, многофакторностью его регуляции. Лечение ГПЭ должно быть поэтапным, комплексным, воздействующим на заинтересованные звенья репродуктивной системы, а так же дифференцированным в зависимости от возраста пациентки, характера патологического процесса в эндометрии и сопутствующей патологии [10,19]. Лечебная тактика ГПЭ определяется морфологической характеристикой гиперплазии, возрастом больной, дополнительными целями, наличием гиперандрогении, метаболическим статусом больной, сопутствующей экстрагенитальной патологией и наличием противопоказаний [3,20]. Основным методом терапевтического воздействия при ГПЭ является терапия половыми стероидными гормонами, которая имеет ряд ограничений для применения у женщин с экстрагенитальной патологией. Гормональное лечение

гиперпластических процессов эндометрия, проявляющихся маточными кровотечениями, проводится с целью достижения нескольких эффектов, которые связаны между собой:

- 1) остановка кровотечения;
 - 2) прекращение патологической пролиферации эндометрия;
 - 3) нормализация взаимоотношений в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе
- Гормональная терапия, назначаемая при ГПЭ, представляет по сути противорецидивную терапию, направленную на коррекцию менструального цикла (МЦ), устранение не прикрытых эстрогенных влияний и предотвращение формирования гиперплазии эндометрия.

В настоящее время в арсенале врачей имеется широкий выбор препаратов для лечения ГПЭ. К ним относятся прогестины, КОКи, антигонадотропные препараты, агонисты гонадолиберина. Эффективность гормональной терапии достаточно высока. По данным ряда авторов [4,21], рецидивы простой гиперплазии эндометрия (ГПЭ) были выявлены у 26% пациенток, получавших гормональную терапию, и у 72,1% женщин, которым данная терапия не проводилась.

Основным методом лечения гиперпластических процессов эндометрия в период перименопаузы, после оценки патоморфологического исследования, сопутствующей гинекологической и соматической патологии, является гормонотерапия с оказанием антиэстрогенного влияния на слизистую оболочку полости матки, с использованием препаратов, обладающих прогестероновою активностью - синтетические прогестины, "чистые" гестагены. Применяют их укороченными курсами, общей продолжительностью лечения 6-12 месяцев. Высокая частота рецидивирования

гиперплазии эндометрия диктует необходимость совершенствования тактики ведения больных и оптимизации принципов применения гормонотерапии.

Принимая во внимание определяющую роль избыточного влияния эстрогенов и дефицита прогестерона, стандартной терапией ГПЭ можно считать назначение прогестагенов, обладающих прогестаген-ной и антиэстрогенной активностью. Под влиянием гестагенов в эндометрии последовательно происходят торможение пролиферативной активности, секреторная трансформация слизистой оболочки, децидуальная реакция стромы, а при дальнейшем использовании - атрофические изменения желез и стромы [11,15]. Прогестины (прогестагены) могут использоваться при любых формах ГПЭ - от ПГЭ без атипичии до атипичической. Морфологическое заключение модифицирует выбор прогестагена и режим его ведения. Сравнительная оценка разных режимов назначения прогестагенов указывает на более высокую эффективность пролонгированного режима терапии [5,15].

Одним из компонентов терапевтического эффекта прогестагенов является индукция активности апоптоза, что объясняет выраженную редукцию железистого аппарата при успешном лечении [9,4]. С позиций лечения гиперплазии эндометрия наиболее значимы два эффекта прогестинов: секреторная трансформация эндометрия и подавление овуляции. Использование в терапии препаратов прогестероноподобного действия (дюфастон, Л РС «Мирепа», норколут, прогестерон 1% и др.) обосновывается биологическими эффектами прогестерона. Прогестерон предотвращает эстрогениндуцированное клеточное деление, и тем самым создает условия, при которых пролиферирующий эндометрий превращается в секреторный. Сущность биологического действия прогестерона проявляется в антиэстрогенном эффекте, который осуществляется двумя механизмами: 1) - уменьшение количества цитозольных рецепторов эстрадиола путем ингибирования их синтеза; 2)

- прогестерон индуцирует в 17 - гидроксистероиддегидрогеназу, которая превращает эстрадиол в менее активный эстрон.

Но длительное системное применение прогестагенов, необходимое для достижения и поддержания лечебного эффекта, часто ограничено возникновением или усугублением метаболических нарушений.

Основное действие антипрогестинов (гестринов) заключается в воздействии на гипоталамо-гипофизарную систему - подавление высвобождения гонадотропинов и в незначительном ингибировании их синтеза [5,13,16].

В качестве монотерапии ГПЭ успешно используются агонисты гонадолиберина. Данные препараты, воздействуя на систему гипофиз-яичники-эндометрий, вызывают аменорею («псевдоменопаузу»), которая носит временный и обратимый характер [5,17]. Кроме того, препараты оказывают антипролиферативное действие на клетки эндометрия за счет связывания с высокоаффинными специфическими рецепторами к гонадотропин-релизинг-гормонам [5,17]. Однако длительный прием данных препаратов ограничен ввиду их негативного влияния на метаболические процессы и качество жизни.

В последние годы все большее внимание завоевывают методы лечения, вызывающие минимум побочных явлений. Длительная история - более 50 лет - применения КОК, особенно последнего поколения, свидетельствует не только об их высокой лечебной эффективности, но и дополнительных положительных эффектах. Известно, что использование КОК в течение 12 мес. уменьшает риск развития рака эндометрия на 50% [10,22]. 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. Подвергается значительным изменениям сосудистая сеть эндометрия: 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 прогестинов, входящих в состав КОК. Гестагенный компонент КОК отличается большим разнообразием. С позиций лечения гиперплазии эндометрия особое значение имеет трансформирующая способность прогестина, входящего в состав КОК. Наиболее сильными прогестинами следует признать норгестимат, левоноргестрел, дезогестрел и гестоден, которые представляют гестагенный компонент КОК II и III поколения. Синтетические прогестины III поколения - дезогестрел и гестоден - обладают меньшей остаточной андрогенной активностью по сравнению с прогестинами I и II 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.

Среди гестагенов особое место занимает диеногест, обладающий свойствами 19-норстероидов. Фармакологические свойства диеногеста во многом сходны с действием естественного прогестерона (высокая селективность при связывании с прогестероновыми рецепторами, отсутствие отрицательного воздействия на метаболизм). Диеногест, обладающий выраженным антипролиферативным действием, является прогестином выбора при назначении КОК с целью лечения гиперплазии эндометрия.

Эстрогенный компонент КОК представлен этинилэстрадиолом. С целью лечения ГПЭ используются низкодозированные монофазные

препараты. Наиболее частыми симптомами гиперплазии эндометрия являются аномальные маточные кровотечения, и поэтому задача хорошего контроля цикла ставится наравне с профилактикой рецидива гиперпластического процесса. Обеспечение адекватного контроля цикла достигается при использовании низ- дозированных КОК по сравнению с микродозированными препаратами. Оптимальным является проведение 6-12 циклов приема препаратов по стандартной схеме (21-дневный прием при 7-дневном перерыве). Таким образом, для лечения ГПЭ и регуляции МЦ целесообразно использовать монофазные низкодозированные КОКи, содержащие прогестин, который обладает выраженным антипролиферативным действием. Учитывая высокую частоту рецидивирования ГПЭ, не менее важными представляются вопросы разработки долгосрочной программы ведения больных, направленной на профилактику рецидивов гиперплазии эндометрия и маточных кровотечений. Исходя из основной задачи в процессе профилактики рецидивов гиперплазии эндометрия гормональное лечение должно быть направлено на уменьшение эстрогенпродуцирующей функции яичников. Вне всяких сомнений, эта задача лучше осуществляется на фоне применения пролонгированного режима приема КОК, 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.

ГПЭ - полиэтиологическое заболевание, в развитии которого важную роль играют не только дисгормональные нарушения, но и инфекционный и травматический факторы. В этой связи в литературе

широко обсуждаются вопросы, касающиеся лечения хронического эндометрита [1,18]. Помимо гестагенов, эстроген- гестагенных препаратов, в настоящее время, для лечения гиперпластических процессов эндометрия у больных в период климактерия применяют антигонадотропины - даназол - производные 17а-этилтестостерона по 400-600 мг ежедневно, гестринон или неместран - производные 19- норстероидов по 2,5 мг 2 раза в неделю в непрерывном режиме в течение 6 месяцев. Эти препараты обладают выраженным антигонадотропным эффектом, способствуют подавлению функции яичников и, как следствие, вызывают гипоплазию и атрофию эндометрия, что наиболее актуально в позднем периоде климактерия [6,17].

Перименопаузальный период характеризуется высокой частотой сопутствующей экстрагенитальной патологии у пациенток с ГПЭ. Нами установлено, что в структуре экстрагенитальной заболеваемости у пациенток с ГПЭ лидирующее положение занимает сердечно-сосудистая патология, которая в основном представлена артериальной гипертензией, проявляющейся как в форме гипертонической болезни (32%), так и в форме нейроциркуляторной дистонии (НЦД) по гипертоническому типу, которая была зарегистрирована у 13% женщин с ГПЭ.

Наличие гипертонической болезни и НЦД по гипертоническому типу значительно затрудняет выбор оптимальной гормональной терапии пациенткам с ГПЭ в перименопаузальном периоде с целью профилактики рецидивов. Это диктует необходимость разработки долгосрочной программы ведения больных с ГПЭ в сочетании с сопутствующей сердечнососудистой патологией, направленной на профилактику рецидивов гиперплазии эндометрия с использованием КОК с антиминералокортикоидной активностью.

Гиперпластические процессы, развивающиеся у женщин в период перименопаузы, имеют неодинаковую степень развития, иногда приобретают характер

предракового заболевания. Рецидивы гиперплазии, сочетание с другой патологией половых органов требуют проведения радикальных операций [7,22]. Показанием к хирургическому лечению ГПЭ является рецидивирующая гиперплазия эндометрия, развившаяся на фоне нейроэндокринных заболеваний (сахарный диабет, ожирение), наличие сочетанной патологии органов малого таза (миома матки, аденомиоз, опухоли яичников, заболевания шейки матки), отсутствие эффекта от гормонального лечения, простая и сложная гиперплазия эндометрия с атипией [9,11]. Возможны два вида хирургического лечения ГПЭ - абляция эндометрия и гистерэктомия. С середины 90-х годов XX века в мире применяется метод внутриматочной термической баллонной абляции эндометрия (ТБАЭ), который стал альтернативой гистероскопической абляции и резекции эндометрия, а так же гистерэктомии. Абляция (удаление) эндометрия включает электродеструкцию эндометрия с помощью электродов с широким основанием и резекцию слизистой с помощью электропетли. Также применяются лазерная абляция, микроволновая и фотодинамическая терапия [8]. В учреждениях с ограниченными ресурсами данная методика пока не получила широкого

распространения, в доступной литературе имеются немногочисленные сведения о методе ТБАЭ [8], который может успешно применяться при маточных кровотечениях, обусловленных ГПЭ. Данный метод предотвращает длительное лечение гормональными препаратами, которые противопопока

заны при некоторых экстрагенитальных заболеваниях.

При наличии ГПЭ в постменопаузе обосновано проведение гистерэктомии. Выбор доступа (лапаротомия, лапароскопия) зависит от наличия сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии, а так же навыков хирурга [2,12].

Таким образом, выбор оптимального метода лечения ГПЭ определяется рядом факторов: возраст пациентки, степень выраженности патологического процесса, наличие сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии, возможности лечебного учреждения.

Литература

1. Ахметова Е.С., Белокриницкая Т.Б., Чарторижская Н.Н. Роль инфекций хронического воспаления в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия // Проблемы репродукции. Спец. выпуск. - 2009. - С. 167-168.
2. Бреусенко В.Г., Савельева Г.М., Голова Ю.А., Мишиева О.И. Лечение гиперплазии эндометрия в периоде постменопаузы // Акуш.игин., 2009, №4, с. 19-23
3. Вдовенко И.А. Клинико-морфологическое обоснование комплексного лечения доброкачественных гиперпластических процессов эндометрия в пременопаузе // Дисс. канд. мед. наук. Оренбург. 2006.
4. Гаспарян Н.Д., Кареева Е.Н. и др. Отдаленные результаты противорецидивной терапии гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста // Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя». 2007. - С. 259-260.
5. Гаспарян С.А., Подина Н.В., Гондаренко О.А. Современные методы лечения гиперпластических процессов эндометрия // Проблемы репродукции. Спец. выпуск. - 2009. - С. 173.
6. Медицина климактерия / Под ред. В.П.Сметник. - М., 2006
7. Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Пронин С.М. Предрак и начальный рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста. - М.: МИА, 2005.
8. Обоскалова Т.А., Нефф Е.И., Глухов Е.Ю., Плотно Е.Э., Абакумова Е.И. Оценка эффективности метода термической баллонной абляции для лечения гиперпластических процессов эндометрия // Акуш.игин., 2009, №4, с. 37-40.
9. Сидорова И.С., Унанян А.Л. и др. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности клиники и терапии // Врач. - 2011-№3,- с.40-42
10. Станоевич И.Е. Дифференцированный подход к диагностике и лечению гиперплазии эндометрия у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста: Дисс канд.мед.наук. - М., 2007
11. Чернуха Г.Е., Шигарева Т.В., Могиревская О.А., Силакова А.В., Касян В.Н. Экспрессия рецепторов к половым стероидным гормонам и клеточная пролиферация при разных формах гиперплазии эндометрия. Влияние внутриматочной левоноргестрел-релизинг системы // Акуш.игин., 2011, №4, с. 64-69
12. Шешукова Н.А., Макаров И.О., Фомина М.Н. гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение. // Акуш.игин., 2011, №4, с. 16-21
13. Akesson E., Gallos I.D., Ganesan R. at al. Prognostic significance of estrogen and progesterone receptor expression in LNG-IUS (Mirena) treatment of endometrial hyperplasia: an immunohistochemical study // ActaObstetricia et Gynecol. Scand. - 2010,- Vol.89.- P. 393-398.
14. Banno K., Kisu I., Yanokura M., Tsuji K., Masuda K. at al. Progestin therapy for endometrial cancer: the potencial of fourth generation progestin (review). Am.J.Oncol.2012; 40(6): 1755-1762
15. Gallos I.D., Shehmar M., Thangaratnam S., Papapostolou T.K., Coomarasamy A., Gupta J.K. Oral progestogensvslevonorg- estrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and meta-analisis. Am.J. Ob- stet.Gynecol.2010; 203:547; e-1-10
16. Gomez M.K.O., Rosa-e-Silva J.C., Garcia S.B. at al. Effects of the levonorgestrel -releasing intrauterine system on cell proliferation .
17. Li H.Z., Chen X.N., Qiao J. Letrozole as primary therapy for Endometrial hyperplasia in young women. Int.J.Gynaecol.Obstet. 2008; 100(1): 10-12
18. Mills A.M., Longacre T.A. Endometrial hyperplasia.Semin.Diagn.Pathol.2010;27(4):199-214
19. Reed S.D., Newton K.M.,Garcia R., Allison K. at al. Complex hyperplasia with and without atypia clinical outcoms and implications of progestin therapy. Obstet. Gynecol. 2010; 116(2 Pt 1): 365-373.
20. Tan B.K., Adya R., Chen J., Lehnert H., Sant Cassia L.J., Randeve H.S. Metformin treatment exerts antiinvasive and antimeta- static effects in human endometrial carcinoma cells. J.Clin. Endocrinol.metab.2011; 96(3):808-16.
21. Vereide A.B., ArnesM., Straume B., Maltau J.M., Orbo A. Nuclear morphometric changes and therapy monitoring in patients with endometrial hyperplasia: a study comparing effects of intrauterine levonorgestrel and systemic medroxyprogesterone. Gynecol. Oncol.2003; 91(3): 526-533
22. Orbo A., AmesM.,Hancke C., Vereide A.B., at al. Treatment results of endometrial hyperplasia after prospective D-score classification: a follow-up study comparing effect of LNG-IUD and oral progestinsvs observation only. Gynecol. Oncol. 2008; 111(100): 68-73.