

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОЛОНГИРОВАННОГО РЕЖИМА КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ

Н.И. ТОДЖИЕВА, В.Э. КУРБАНИЯЗОВА

Самаркандский Государственный Медицинский Институт, Республика Узбекистан, г. Самарканд

## ЭНДОМЕТРИЙНИНГ ГИПЕРПЛАСТИК ЖАРАЁНЛАРИНИ ДАВОЛАШДА КОМБИНИРЛАНГАН ОРАЛ КОНТРАЦЕПТИВЛАРНИНГ УЗАЙТИРГАН РЕЖИМДА ҚЎЛЛАШ ЭФФЕКТИВЛИГИ

Н.И. ТОДЖИЕВА, В.Э. КУРБАНИЯЗОВА

Самарканд Давлат медицина институти, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд

## THE USAGE EFFICIENCY OF PROLONGED COC REGIMEN DURING THE TREATMENT OF HYPERPLASTIC ENDOMETRIAL PROCESSES

N.I. TODJIYEVA, V.E. KURBANIAZOVA

Samarkand State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Samarkand

*Эндометрий гиперплазияси бачадон шиллиқ қаватининг кўп учрайдиган патологияси бўлиб, у асосан тўқиманинг безли, ва кам ҳолатларда стромал компонентининг структур қайта қурилиши билан бирга кечадиган, эндометрийнинг нофизиологик пролиферацияси билан ифодаланади. Эндометрийнинг атипиясиз гиперпластик жараёнларида гормонал терапия кенг тарқалган даволаш методи бўлиб қолмоқда. Маълумки, 12 ой давомида комбинирланган орал контрацептивларнинг (КОК) қўлланиши эндометрий раки хавфини 50% камайтиради. КОК таъсирида эндометрийнинг пролифератив фазасида тез фурсатда регрессия кузатилади ва безларнинг муддатдан олдин секретор трансформацияси юз бериб стромада эса децидуал трансформация кузатилади. Эндометрий гиперпластик жараёнларида кичик дозали КОКларнинг қўллаш эффективлигини аниқлаш мақсадида, 1 сонли Самарканд вилоят кўптармоқли шифохонасининг гинекология бўлимида, пременопаузал ёшдаги эндометрий гиперплазияси билан касалланган 30 нафар бемор тўлиқ клинко-лаборатор текширувдан ўтказилди. Текширувнинг танлов мезони – гистологик тасдиқланган атипиясиз эндометрий гиперплазияси таъхиси ҳисобланади.*

**Калит сўзлар:** эндометрий гиперпластик жараёнлари, КОК, пременопауза.

*Endometrial hyperplasia (EH) is the most common disease of the mucous membrane of the uterus and is treated as a non-physiological proliferation of endometrial glandular accompanied by restructuring and, to a lesser extent, the stromal tissue components. One of the most common treatments of EHP without atypia is conducting hormone replacement therapy. It is known that the use of COCs for 12 months reduces the risk of endometrial cancer by 50%. Under the influence of COCs, endometrium undergoes rapid regression in the proliferative phase, premature secretory transformation of the glands appears inside it and deciduous transformation is observed in stroma. In order to determine the effectiveness of low-dose COCs in prolonged regime with endometrial hyperplastic processes the based on the gynecological department of the Samarkand Regional General Hospital №1 was conducted comprehensive clinical and laboratory examination of 30 patients with endometrial hyperplasia in premenopausal. Selection criteria investigation - histological verified diagnosis of endometrial hyperplasia without atypia.*

**Keywords:** endometrial hyperplastic processes, COC, premenopause.

Гиперплазия эндометрия (ГПЭ) является наиболее частой формой патологии слизистой оболочки матки и трактуется как нефизиологическая пролиферация эндометрия, сопровождающаяся структурной перестройкой железистого и, в меньшей степени, стромального компонента ткани. Механизмы развития гиперпластических процессов эндометрия до сих пор недостаточно изучены, что затрудняет разработку патогенетически обоснованной системы лечения пациенток с данной патологией. Согласно общепринятой точке зрения, ведущая роль в развитии ГПЭ принадлежит избыточной эстрогенной стимуляции, сочетающейся с недостаточностью прогестеронового воздействия. И хотя появился ряд новых фактов, лежащих за пределами такой точки зрения, эстро-

генная концепция, тем не менее, до сих пор сохраняет ведущее значение.

Одним из наиболее распространенных методов лечения ГПЭ без атипии остается проведение гормональной терапии. Эффективность гормональных методов лечения ГПЭ без атипии, по данным ряда исследований, невысок – 42%. По другим данным, рецидивы ГПЭ выявлены только у 26% женщин, получавших гормональное лечение. Назначению гормональных препаратов предшествует гистологическое исследование эндометрия, полученного после гистероскопии в результате раздельного диагностического выскабливания.

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, рецидивы простой гиперплазии эндометрия (ПГЭ) были выявлены у 26% пациенток, получавших гормональную терапию, и у 72,1% женщин, которым данная терапия не проводилась.

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 комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в течение 12 мес. уменьшает риск развития рака эндометрия на 50%. 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.

**Целью** исследования явилось совершенствование методов лечения гиперпластических процессов эндометрия в пременопаузе с учетом клинко-морфологических данных.

**Материал и методы исследования.** Было проведено комплексное клинко-лабораторное обследование и лечение 30 пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в пременопа-

узальном периоде. Критерий отбора в исследование - гистологически верифицированный

диагноз гиперплазии эндометрия без атипии. После получения результатов патоморфологического исследования больным с гиперпластическим процессом эндометрия был назначен комбинированный низкодозированный монофазный оральная контрацептив Мидиана в пролонгированном режиме – в течение 6 месяцев непрерывного режима, начиная от дня РДВ. Наблюдение за больными проводилось в течение 1 года. Осуществляли мониторинг клинко-лабораторных показателей: оценивали динамику массы тела больных, показатели АД, морфологический контроль состояния слизистой полости матки проводили после 6-месяцев приема Мидиана, выполняли биопсию эндометрия. Эхографический контроль толщины эндометрия осуществляли через 3, 6 и 12 мес. Контрольную группу составили 30 женщин пременопаузального возраста, которым планировалось назначение заместительной гормональной терапии. Данным пациенткам биопсия эндометрия выполнялась с целью исключения его патологии. Средний возраст пациенток основной группы составил  $45,5 \pm 1,99$  лет, контрольной группы -  $46,8 \pm 1,75$  лет, что свидетельствует о сопоставимости женщин исследуемых групп по возрастному цензу.

**Результаты исследования.** На фоне приема КОК Мидиана через 6 мес. олигоменорея установлена у 18 (64,2%) пациенток. К концу года олигоменорея диагностирована у 24 (85,7%) обследованных. Кроме того, в ходе исследования убедительно доказано, что КОК Мидиана оказывает положительное влияние на симптомы ПМС, которые снижают качество жизни пациенток с ГПЭ. В результате проведенной терапии лечебный эффект получен у 22 (74,7%) женщин с ПМС.

Через 6 месяцев от начала курса лечения метроррагии у пациенток не отмечались, обильные менструации сохранялись у 1 (3,6%) женщины; уменьшилось количество пациенток, предъявляющих жалобы на боли внизу живота, связанные с менструальным циклом – с 11(36,7%) до 0.

Таблица 1.

Основные жалобы пациенток до и в процессе гормонального лечения

<b>Жалобы</b>	<b>До лечения</b>	<b>Через 6 мес. после лечения</b>
<i>Меноррагии</i>	17(56,7%)	1(3,6%)
<i>Метроррагии</i>	13(43,3%)	-
<i>Боли внизу живота</i>	11(36,7%)	-
<i>Пред- и постменструальные выделения</i>	8(26,7%)	4(13,3%)
<i>Олигоменорея</i>	4(13,3%)	18 (64,2%)
<i>Аменорея</i>	-	5(17,9%)
<i>Вазомоторные и эмоционально- вегетативные симптомы</i>	2(6,7%)	-

Показатели ультразвукового обследования до и после лечения

Показатели	До лечения	Через 3 месяца от начала лечения	Через 6 месяцев
М-эхо, мм	18,1±0,9	5,2±0,3	3,11±0,99
Объем яичников, см <sup>3</sup>	12,4±0,5	7,4±0,1	8,9±0,3
Толщина эндометрия, мм	25,4±1,6	4,2±0,2	5,6±0,3

Скудные мажущие выделения до и после менструации после окончания курса лечения отмечали 4 (13,3%) женщины, т.е. эти жалобы встречались в 2 раза реже. Вазомоторные и эмоционально-вегетативные симптомы не сохранились ни у одной пациентки.

Во время приема КОК Мидиана масса тела снижалась и далее стабилизировалась. В среднем к 3-му месяцу приема у 43% больных масса тела снижалась на 0,5 кг и более, через 6 мес приема снижение массы тела (которая сохранялась в течение года) на 1–2 кг выявлено у 9 (32,1%) пациенток.

Динамический контроль за АД на фоне приема КОК Мидиана выявил тенденцию к его снижению у 9 (60%) из 15 имевших стабильное повышение АД до начала лечения.

При ультразвуковом исследовании, проведенном больным до и после лечения, особое внимание уделяли состоянию срединного маточного эха (М-эхо). Средняя величина М-эхо пациенток исследуемых групп составила через 3 месяца от начала терапии  $2,42 \pm 0,77$  мм, что достоверно отличалось от аналогичных показателей до лечения -  $11,71 \pm 2,51$  мм.

Ультразвуковое исследование, выполненное после окончания курса лечения, не выявило эхокопических признаков гиперпластического процесса слизистой оболочки матки. Пациенткам, получавшим гормональное лечение, исследование выполнялось на 30-35 день после отмены препарата. Средние значения М-эхо не превышали нормативных показателей и составили  $3,11 \pm 0,99$  мм.

Для оценки эффективности проведенной терапии через 6 мес применения КОК Мидиана было выполнено гистологическое исследование образцов ткани эндометрия, полученных путем биопсии эндометрия.

Выявлено, что через 6 мес применения препарата морфологические признаки гиперплазии эндометрия отсутствовали у 27 (96,4%) пациенток, при этом у 1 (3,6%) женщины определялись очаги гиперплазированного эндометрия.

Учитывая сохраняющиеся жалобы на меноррагии, у 1(3,6%) пациентки с гиперпластическим процессом эндометрия в возрасте 47 лет, лечение было расценено как неэффективное. Через 6 месяцев от начала курса лечения ей была

выполнена повторная биопсия эндометрия, подтвердившая персистенцию гиперпластического процесса эндометрия исходного морфологического варианта. Учитывая полученные данные, пациентке была предложена экстирпация матки.

Следует отметить, что мы не выявили серьезных побочных эффектов и случаев непереносимости используемой терапии. У большинства пациенток переносимость гормональных препаратов была хорошей. Среди побочных эффектов гормональной терапии отмечали кровотечения прорыва. На фоне применения Мидианы они были отмечены у 6 больных(21,4%). При этом средняя длительность кровотечений прорыва была  $4,9 \pm 0,2$  дней. Объем кровотечений прорыва был скудным, что не привело к отмене терапии.

Через 3 месяца после окончания лечения частота сочетанного морфологического (устранение железистой гиперплазии эндометрия) и клинического (нормализация менструального цикла) эффектов отмечена у 82,1% больных.

После окончания курса лечения с целью оценки его эффективности 17 (60,7%) пациенткам проводилось отдельное диагностическое выскабливание, в 11 (39,3%) случаях выполнена аспирация полости матки.

С целью оценки эффективности лечения выполнялось гистологическое исследование эндометрия. В группе пациенток, которым проводилась гормональная терапия, морфологическая картина полученного материала в 26 (92,8%) случаях соответствовала атрофии эндометрия, в 2 (7,1%) картине эндометрия в ранней стадии фазы пролиферации.

#### Выводы.

1. У больных с ГЭ применение КОК Мидиана в пролонгированном режиме (63 дважды) является эффективным методом для достижения терапевтического эффекта (82,1%) и предупреждения клинического рецидивирования. Морфологическое рецидивирование имело место в 3,6% случаев.

2. При гистологическом исследовании соскобов из полости матки пациенток с ГЭ во всех случаях выявлена гиперплазия эндометрия без атипии: у 16 (53,3%) больных простая форма типичной гиперплазии эндометрия, у 14 (46,7%) больных - сложная типичная гиперплазия эндометрия.

**Литература:**

1. Зеленина Н. В., Молчанов О. Л., Бескровный С. В. Терапия бесплодия при синдроме поликистозных яичников // Педиатр. – 2011. – Т. 2. – №. 4.
2. Кузнецова И.В. Гиперпластические процессы эндометрия. – М., 2009. – с.48
3. Шарапова О.В., Осипова А.А., Самойлова А.В. и др. Гормональный статус женщин с гиперпластическими процессами эндометрия // Пробл. репрод. – 2006. – Т.12, № 3. – с.31-36.
4. Тихомиров А. Л., Казенашев В. В. Пролонгированный режим низкодозированных комбинированных оральных контрацептивов в комплексном консервативном лечении больных миомой матки и типичными гиперплазиями эндометрия // Акушерство и гинекология. – 2013. – №. 8. – С. 113-116.
5. Чернуха Г. Е. и др. Внутриматочная левоноргестрел-релизинг система: альтернативный подход к терапии различных форм гиперплазии эндометрия // Сибирский онкологический журнал. – 2007. – №. S1.
6. Шешукова Н.А., Макаров И.О., Фомина М.Н. гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение. // Акуш.и гин., 2011, №4, с. 16-21
7. Gallos I.D., Shehmar M., Thangaratinam S., Papapostolou T.K., Coomarasamy A., Gupta J.K. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. Am.J. Obstet.Gynecol.2010; 203:547; e-1-10
8. Kim J.J., Chapman-Davis E. Role of progesterone in endometrial cancer. Semin. Reprod. Med. 2010; 28(1): 81-90.
9. Reed S.D., Newton K.M., Garcia R., Allison K. et al. Complex hyperplasia with and without atypia clinical outcomes and implications of progestin therapy. Obstet. Gynecol. 2010; 116(2 Pt 1): 365-373.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОЛОНГИРОВАННОГО РЕЖИМА КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ**

Н.И. ТОДЖИЕВА, В.Э.КУРБАНИЯЗОВА

Самаркандский Государственный Медицинский Институт, Республика Узбекистан, г.Самарканд

*Гиперплазия эндометрия (ГЭ) является наиболее частой формой патологии слизистой оболочки матки и трактуется как нефизиологическая пролиферация эндометрия, сопровождающаяся структурной перестройкой железистого и, в меньшей степени, стромального компонента ткани. Одним из наиболее распространенных методов лечения ГПЭ без атипии остается проведение гормональной терапии. Известно, что использование КОК в течение 12 мес. уменьшает риск развития рака эндометрия на 50%. Под влиянием КОК эндометрий подвергается быстрой регрессии в пролиферативной фазе, в нем появляется преждевременная секреторная трансформация желез, в строме отмечается децидуоподобная трансформация. С целью определения эффективности применения низкодозированных КОК в пролонгированном режиме при гиперпластических процессах эндометрия на базе гинекологического отделения Самаркандской областной многопрофильной больницы №1 было проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 30 пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в пременопаузальном периоде. Критерий отбора в исследование - гистологический верифицированный диагноз гиперплазии эндометрия без атипии.*

**Ключевые слова:** гиперпластические процессы эндометрия, КОК, пременопауза.