

А.И. Узденова, Е.А. Павлова,
С.Э. Аракелов, И.М. Ордянец

Отдаленные результаты лечения женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузальном периоде

Российский университет дружбы народов, Москва

Резюме. Разработан алгоритм обследования и лечения больных перименопаузального периода с гиперпластическими процессами эндометрия и зависимости от установленных особенностей их развития. Показано, что дифференцированный подход к лечению гиперпластических процессов эндометрия позволяет улучшить результаты лечения в 95,6% случаев.

Установлено, что 100% эффективность лечения гиперплазии эндометрия выявлена у пациенток, использовавших левоноргестрелсодержащую внутриматочную систему «Мирена» и золадекс, 87,5% эффективность – у использовавших производные норстероидов и прогестерона. Выявлено, что гормональная терапия не излечивает гиперплазию, а лишь дает положительный эффект на время использования препаратов. В то же время правильный выбор гормональной терапии позволяет избежать оперативного вмешательства и вместе с тем значительно снизить заболеваемость раком тела матки. При гиперплазии эндометрия необходимо исследование, направленное на определение аллельной принадлежности по гену GP3A, с целью формирования групп риска по развитию гиперплазии эндометрия с последующим взятием на диспансерный учет.

Ключевые слова: качество жизни, гиперпластические процессы эндометрия, перименопаузальный период, гормональная терапия, принадлежность по гену.

Введение. Проводимые в настоящее время в российском обществе социально-экономические реформы диктуют необходимость пристального внимания к улучшению здоровья и качества жизни женщин перименопаузального возраста, как наиболее социально активной и значимой категории женского населения. Женщины этой возрастной группы достигают пика расцвета профессиональной и социальной деятельности, однако состояние здоровья далеко не всегда позволяет реализовать эту активность [7].

Частота гиперплазии эндометрия (ГПЭ), по данным разных авторов, колеблется в больших пределах – от 6 до 40% и нарастает с возрастом [6], частота рецидивирования составляет 30–60% [3], а частота малигнизации – 29–80% [1; 2; 5]. Ряд медико-организационных вопросов, касающихся обследования женщин групп высокого риска по развитию ГПЭ, объемов диагностических исследований при профилактических осмотрах, выбора эффективных скрининговых методов диагностики и профилактики, не решен до настоящего времени [3, 4, 8].

Взгляды на лечение данной патологии довольно разноречивы. Суть этих разноречий состоит в выборе оптимального метода терапии в перименопаузальном периоде, о чем свидетельствует анализ ближайших и отдаленных результатов. Кроме того, частота рецидива ГПЭ даже при использовании гормональной терапии составляет от 12 до 14 % [1, 9]. На основании анализа литературы последнего десятилетия можно

сделать вывод о том, что диагностика и лечение ГПЭ в периоде перименопаузы относится к актуальным проблемам современной гинекологии.

Цель исследования. Обосновать возможность улучшения здоровья и качества жизни женщин, страдающих гиперпластическими процессами эндометрия.

Материалы и методы. В исследование были включены 106 женщин с ГПЭ, в возрасте от 45 до 66 лет, находившихся на стационарном лечении в Городской клинической больнице № 12 и женской консультации № 13 Юго-Западного административного округа г. Москвы. Все пациентки в зависимости от гистологического типа гиперплазии были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 42 женщины с железистой (ЖГЭ) и железисто-кистозной гиперплазией (ЖКГЭ) эндометрия, 2-ю группу составили 50 пациенток с полипами эндометрия (ПЭ), 3 группа состояла из 14 женщин с атипической гиперплазией эндометрия (АГЭ).

Программа обследования предусматривала клиничко-anamnestические и инструментальные методы диагностики (ультразвуковые); лабораторные (микробиологические, цитологические), исследования крови на носительство аллелей PL-A1 и PL-A2 гена GP3a. Всем пациенткам проводилось оперативное лечение (гистероскопия, раздельное лечебно-диагностическое выскабливание слизистой цервикального канала и тела

матки) с последующим морфологическим исследованием соскобов эндометрия.

Генетическое исследование для определения аллелей PL-A1 и PL-A2 гена GP111a проводилось методом полимеразной цепной реакции с последующей обработкой полученных фрагментов рестрикционной эндонуклеазой MspI. Морфологическое исследование соскобов эндометрия проводили по методике Р.Д. Лилли. Исследуемый материал заливали в парафин, и срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилин-эозином и по Ван-Гизону.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что фактором риска и неблагоприятным фоном для развития, прогрессирования и рецидивирования ГПЭ является высокая частота гинекологических и экстрагенитальных заболеваний и, как следствие, – низкий индекс здоровья. Выявлена высокая частота перенесенных и сопутствующих гинекологических заболеваний: миома матки – 42,7 %, эндометриоз – 37,2 %, кисты яичников – 32,1 %, воспалительные заболевания органов малого таза – 26%, а также доброкачественные заболевания молочных желез – 48% .

В структуре экстрагенитальных заболеваний в группе больных с ЖГЭ преобладала варикозная болезнь вен нижних конечностей; у пациенток с ПЭ – гипертоническая болезнь; у женщин, страдающих АГЭ, отмечалось значительное количество заболеваний, значимо отличающих ее от других групп – ишемическая болезнь сердца, стенокардия, болезни печени, хронический холецистит, язва желудка и заболевания щитовидной железы.

Для исследования эффективности гормональной терапии в плане здоровья и качества жизни все пациентки были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 63 пациентки, получавшие гормональную терапию, во вторую – 43 пациентки не получавшие гормональную терапию (отказавшись от нее по тем или иным причинам). Применялось несколько схем гормонального лечения:

1 схема – 17-оксипрогестерон капронат (17-ОПК) 12,5% раствор по 2 мл (250 мг) внутримышечно 3 раза в неделю, назначена 19 пациенткам;

2 схема – норколут по 5мг, с 5 дня менструального цикла в течение 20 дней, назначена 23 пациенткам;

3 схема – золадекс по 3,6 мг 1 раз в 28 дней, 11 пациенток;

4 схема – ведение левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы (ЛНГ-ВМС) «Мирена», число пациенток составило 10.

Эффективность гормональной терапии оценивали с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) состояния эндометрия через 3–6–9–12–24 месяцев от начала лечения и по показаниям отдельного диагностического выскабливания или цуг-соскоба слизистой тела матки и цервикального канала под контролем гистероскопии. Манипуляцию осуществляли не ранее 6–7 недель с момента окончания гормонотерапии в случае стойкой аменореи у пациенток или на 25–27 день восстановившегося менструального цикла.

Выявлено, что у 28 (89,3%) пациенток, терапия норколутом и 17-ОПК оказалась неэффективной. При контрольной гистероскопии с последующим диагностическим выскабливанием через 6–9–12 месяцев, у 11 из 28 пациенток диагностирована очаговая ЖГЭ, у 4 – железистый ПЭ и у 6 – АГЭ. Рак эндометрия был выявлен у 3 пациенток: 2, получавших 17-ОПК и 1 – норколут. У 28 пациенток, которым проводилась терапия норколутом и 17-ОПК, сохранялась клиническая симптоматика (меноррагии), а на УЗИ толщина эндометрия составляла более 6 мм.

На фоне лечения золадексом через 14 дней с момента начала лечения только у одной пациентки появились кровянистые выделения из половых путей, которые продолжались от 5 до 10 дней, не были обильными и не требовали какого-либо лечения. На фоне терапии золадексом у 10 (91,0%) фармакологическая аменорея развилась с первого месяца приема препарата. У 3 пациенток через 12–24 месяцев наблюдался рецидив ГПЭ. Им проведена аспирационная биопсия эндометрия, диагностирована ЖГЭ. У одной пациентки с АГЭ через 12 месяцев после лечения проведено отдельно диагностическое выскабливание (РДВ), а также морфологическое исследование биоптата, подтвердившее АГЭ.

На фоне использования ЛНГ-ВМС «Мирена» у всех пациенток отмечено исчезновение менометроррагий и отсутствие пролиферативных процессов эндометрия ($p < 0,001$). В группу пациенток, использовавших ЛНГ-ВМС «Мирена», вошли 2 пациентки с АГЭ, в анамнезе которых по три РДВ, при последнем РДВ выявлена АГЭ. Этим пациенткам каждые 3 месяца проводили аспирационную биопсию эндометрия, по результатам которой во всех случаях отмечена атрофия эндометрия. Средняя продолжительность лечения у них составила 14 месяцев. При контрольном гистологическом исследовании спустя 9 месяцев у всех женщин отмечена атрофия эндометрия с децидуальной трансформацией стромы. В течение 12 месяцев всем пациенткам проводилось УЗИ, толщина эндометрия составляла 2 мм.

По результатам УЗИ органов малого таза полный эффект от проведенного лечения получен у 51 (80,1%) пациентки с исходными гиперпластическими процессами эндометрия. Анализ результатов гормонального лечения выявил высокую частоту совпадения клинического исследования (устранения мено- и метроррагии) и УЗИ (устранение ультразвуковых признаков гиперпластического процесса эндометрия). При ультразвуковом контроле эффективности гормонотерапии наибольший интерес представляла динамика величины М-эхо. Наиболее значительное уменьшение М-эхо уже через три месяца лечения имело место у пациенток, получавших золадекс и использовавших ЛНГ-ВМС «Мирена», средняя величина которого к тому времени составила 3 мм, что свидетельствовало о регрессе гиперпластического процесса в эндометрии. 99,3% эффективность выявлена в группе пациенток, получавших золадекс и

использовавших ЛНГ-ВМС «Мирена». Эффективность лечения гиперпластических процессов эндометрия оказалась одинаковой у пациенток, получавших 17-ОПК и норколут, составив при этом 72,3%.

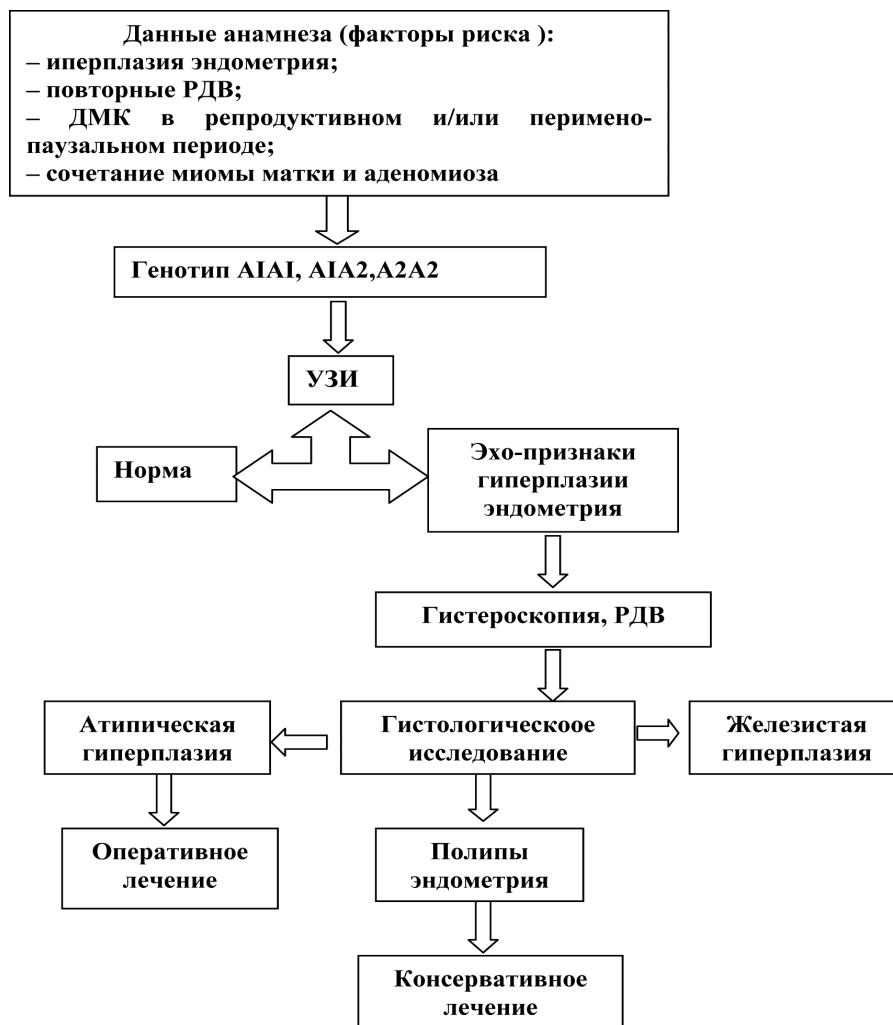
Учитывая рецидивирующие гиперпластические процессы эндометрия, отсутствие эффекта от проводимой терапии, а главное сочетание гиперпластических процессов с миомой матки, 7 пациенткам рекомендовано оперативное лечение. Каждая вторая пациентка в исследовании имела 2 или несколько заболеваний одновременно. Наиболее часто встречались сочетания: гипертоническая болезнь, ожирение и сахарный диабет. Ожирение встречалось у каждой второй пациентки с железистой гиперплазией эндометрия и полипами эндометрия, а с атипической гиперплазией оно было у всех пациенток.

Пациенткам 2 группы с ГПЭ через 6–9 месяцев проводилось УЗИ, выявившее у 6 женщин с ЖГЭ толщину эндометрия более 6 мм. У всех этих пациенток сохранялась клиническая симптоматика, им была проведена аспирационная биопсия эндометрия, результат которой соответствовал ЖГЭ. В группе женщин с ПЭ рецидивов не было. При проведении УЗИ только у 2 пациенток через 12 месяцев после РДВ выявился ПЭ. Все пациентки с АГЭ были проопе-

рированы после РДВ через 3–7 месяцев в объеме экстирпации матки.

Для исследования отдаленных результатов лечения гиперпластических процессов эндометрия оценивали клинический эффект действия препаратов и их влияние на морфологическое состояние эндометрия. Исследование аллельного распределения по гену GP-IIIa проведено 55 пациенткам с различными гистологическими заключениями: 21 пациентке с морфологической картиной железистой и железисто-кистозной гиперплазии эндометрия (I группа); 28 женщин с полипами эндометрия (II группа) и 6 больных, страдающих атипической гиперплазией эндометрия (III группа). Выявлено, что пациентки, гомозиготные по A1A1 ген GPIIIa, являются группой риска по развитию ГПЭ в перименопаузе. Частота встречаемости различных генотипов GPIIIa у пациенток перименопаузального периода, распределенных в зависимости от гистологического типа гиперпластических процессов эндометрия, не различается во всех группах исследования. Присутствие в генотипе аллеля PLAI1 в 10 раз снижает риск развития гиперплазии эндометрия.

Алгоритм обследования женщин с гиперпластическими процессами эндометрия может быть представлен следующим образом:



Заключение. Установлено, что 100% эффективность лечения ГПЭ выявлена у пациенток, использовавших ЛНГ-ВМС «Мирена» и золадекс, 87,5% эффективность – у использовавших производные норстероидов и прогестерона. Выявлено, что гормональная терапия не излечивает гиперплазию, а лишь дает положительный эффект на время использования препаратов. В то же время правильный выбор гормональной терапии позволяет избежать оперативного вмешательства и вместе с тем значительно снизить заболеваемость раком тела матки. При ГПЭ необходимо исследование, направленное на определение аллельной принадлежности по гену GP111а, с целью формирования групп риска по развитию ГПЭ с последующим взятием на диспансерный учет.

На фоне проводимой гормональной терапии при АГЭ показана аспирационная биопсия через 3 месяца. При отсутствии эффекта от терапии показано оперативное лечение. При рецидивирующих гиперпластических процессах эндометрия показано также оперативное лечение.

Таким образом, разработанный комплекс клинико-лабораторных и генетических исследований способствует своевременной диагностике и выбору рациональных, патогенетически обоснованных методов профилактики и лечения гиперпластических процессов эндометрия у женщин в перименопаузальном периоде.

Литература

1. Бреусенко, В.Г. Лечение гиперпластических процессов эндометрия в периоде постменопаузы / В.Г. Бреусенко [и др.] // Акуш. и гинекол. – 2009. – № 4. – С. 19–23.
2. Давыдов, А.И. Атипичная гиперплазия эндометрия: вопросы морфогенеза, классификации, диагностики и лечения / А.И. Давыдов [и др.] // Вопр. гинекол., акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 93–96.
3. Доброхотова, Ю.Э. Состояние рецепторного аппарата эндометрия и метаболизм эстрогенов при гиперплазиях эндометрия в позднем репродуктивном периоде / Ю.Э. Доброхотова [и др.] // Вопр. гинекол., акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 52–57.
4. Прилепская, В.Н. Перименопауза и гормоны / В.Н. Прилепская // Пробл. репродукции. – Спец. вып. – 2009. – С. 209–210.
5. Пронин, С.М. Клиническая значимость морфологической классификации гиперпластических процессов эндометрия / С.М. Пронин [и др.] // Росс. онколог. журн. – 2010. – № 6. – С. 49–51.
6. Сметник, В.П. Неоперативная гинекология: руководство для врачей / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилевич. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Мед. информ. агентство, 2006. – 632 с.
7. Стрижова, Н.В. Оценка протеолитической активности ферментов при различных видах гиперпластических процессов эндометрия / Н.В. Стрижова [и др.] // Пробл. репродукции. – Спец. вып. – 2009. – С. 215–216.
8. Чернуха, Г.Е. Гиперплазия эндометрия: перспективы развития проблемы / Г.Е. Чернуха // Акуш. и гинекол. – 2009. – № 4. – С. 11–15.
9. Шапиевский, Б.М. Дифференцированный выбор метода лечения гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузальном периоде: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Б.М. Шапиевский. – М., 2009. – 21 с.

A.I. Uzdanova, E.A. Pavlova, S.E. Arakelov, I.M. Ordnyants

Distant results of medical treatment of women with hyperplastic processes in endometrium during perimenopausal period

Abstract. As the results of analysis the algorithm for medical survey and treatment of patients with perimenopausal period and hyperplastic endometrial was created depending on the peculiarities of individual development. The differentiated approach to the treatment of hyperplastic processes endometrium allows improving results of treatment in 95.6% of cases.

It was found that 100% of effectiveness of treatment of endometrial hyperplasia was found in patients who used intrauterine system «Mirena» and Zoladex with levonorgestrel, 87.5% efficiency was with use of norsteroid derivatives and progesterone. We proved that hormone therapy does not cure hyperplasia, but only has a positive effect on the time of drugs use. At the same time, the right choice of hormone therapy can avoid surgical intervention and, at the same time, significantly reduce the incidence of cancer of the uterine body. In endometrial hyperplasia one should identify the gene allele accessories GP111a, in order to form groups of risk of developing endometrial hyperplasia, followed by registration for dispensary observation.

Key words: standard of life, hyperplasia of endometrium, menopause period, hormone therapy, gene affinity.

Контактный телефон: (495) 433-27-94; e-mail: AVG-56@list.ru