

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

УДК-618.14-08

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЮ

Громова А.М., Тарановська О.О., Афанасьєва О.Є.

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.

В статті приведені дані про ефективність АгнРГ в лікуванні гіперпластичних процесів ендометрію. Запропонована схема комплексного лікування із застосуванням препарату Люкри-депо, що дозволяє зменшити ризик рецидивування патології та мінімізує необхідність застосування оперативного лікування.

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, агоністи гонадотропін-релізінг-гормонів, Люкри-депо.

Гіперплазія ендометрію (ГЕ) є основою для формування злоякісних пухлин. За останні 10 років частота цієї патології зросла з 2,1% до 3,8%; у жінок пізнього репродуктивного і пременопаузального віку сягає 16-46% [2,5]. Частота злоякісного переродження ГЕ коливається в межах 0,25-50% і визначається тривалістю захворювання, віком пацієнтки, наявністю екстрагенітальної патології [6].

ГЕ поділяється на залозисту ГЕ, що включає кістозну, залозисто-кістозну та поліпоїдну форму, та аденоматозну ГЕ. Бохман Я.В. [1] розцінює залозисто-кістозну ГЕ як фоновий процес для раку ендометрію, а аденоматозні форми вважає передраковими і зауважує, що в 40% випадків атипова ГЕ протягом від 1 до 13 років переходить в аденокарциному. Сметнік В.П., Тумілович Л. Г. відмічають, що ризик аденокарциноми при неатиповій ГЕ складає 4%, на фоні атипової ГЕ – від 14-30% [5].

Механізми регуляції проліферативної активності ендометрія є складною взаємодією гормональних та негормональних факторів [1,5,6]. Ведучу роль в генезі ГЕ відіграє абсолютна або відносна гіперестрогенія. Патогенетична її роль доведена багатьма експериментальними дослідженнями. Н.М.Побединський, І.В. Кузнєцова [3] зауважують, що для розвитку простої ГЕ гіперестрогенія є необхідною та достатньою умовою, в той час як для розвитку атипової ГЕ гіперестрогенія є важливою, але недостатньою умовою. Щодо можливої ролі гіперестрогенної стимуляції у виникненні поліпів ендометрію, то згідно досліджень В.С.Аблакулової поліпі ендометрію розвиваються на фоні гормональних співвідношень, притаманних 2-фазному менструальному циклу з повноцінною лютеїновою фазою. Тобто, етіопатогенез ГЕ неможливо пояснити тільки з гіперестрогенної стимуляції.

Останнім часом доведено, що в регуляції клітинної проліферації беруть участь не лише естрогени, але й біологічні аміни, що виробляються клітинами так званої дифузної ендокринної системи – АПУД-системи. В злоякісних нейроендокринних пухлинах різної локалізації, враховуючи ендометрій, констатовано багаторазове збільшення їх концентрації [7]. До продуктів апудоцитів відносять і простагландини [8]. Доведено, що надлишок простагландинів відіграє важливу роль в імунному балансі між пухлиною та організмом, оскільки не тільки пригнічують ріст пухлини, але й обумовлюють супресію імунітету. О.В.Хайт на пряму зв'язує ГЕ з порушенням імунітету, оскільки ГЕ супроводжується зниженням коефіцієнту хелперів/супресори і функціональної активності нейтрофілів. При цьому однією з імовірних причин імунного дисбалансу є інфекційно-запальний процес слизової оболонки матки, обумовлений хронічною персистенцією того чи іншого інфекційного агента [9].

Деякі автори розглядають ГЕ як стан, при якому інгібована як проліферація, так і апоптоз, оскільки тканинний гомеостаз в ендометрію забезпечується програмованим помиранням клітин [6]. Ще одним новітнім напрямком є дослідження, що свідчать про генетичну детерміновану схильність організму до розвитку ГЕ. Технологія діагностики на основі експресійних ДНК-біочипів є на сьогодні основним інструментом пошуку у масштабах генома діагностичних генних маркерів ГЕ, розробки на їх основі методів ранньої діагностики та лікування [2]. Таким чином, сучасні погляди на патогенез ГЕ не обмежуються «традиційними» концепціями «гіперестрогенії». В постійному пошуку оновлюються уявлення про роль того чи іншого фактора, а висока ступінь розповсюдженості, та ризик передраку і раку ендометрія – усе це обумовлює актуальність

данної проблеми, вимагає детального вивчення різних патогенетичних ланок, та розробки нових методик лікування. [2,4]. Метою нашої роботи стало вивчення ефективності комплексного лікування ГЕ з використанням АГРГ після попередньо проведеної протизапальної терапії.

Матеріали та методи

Нами було обстежено 40 жінок репродуктивного віку (від 28 до 45 років, в середньому 36,3,2 роки), що знаходилися на лікуванні в гінекологічному відділенні ПМКПБ з приводу гіперплазії ендометрію. Ведучим симптомом при поступленні до відділення всі вони мали порушення менструального циклу переважно по типу гіперполіменореї, дисфункційних маткових кровотеч, між менструальних кров'янистих виділень. Для уточнення діагнозу усім жінкам проводилось детальне обстеження, що включало в себе лікувально-діагностичне вишкрібання матки з послідувальною гістологією вишкребу, цитологія аспірату матки, гормональний скринінг. Усім жінкам в динаміці (до лікувально-діагностичного вишкрібання, після 3 та 6 місяців лікування) проводилося УЗД. Про наявність ГЕ судили при збільшенні М-еха більше $15 \pm 0,4$ мм. Окрім того, визначали ендометріально-матковий коефіцієнт, значення якого при ГЕ перевищували 0,3.

Результати та їх обговорення

Нами було з'ясовано, що переважна більшість жінок мали прояви ГЕ на фоні інших дисгормональних станів. Так, найчастіше серед обстежених були діагностовано первинні та вторинні форми непліддя (26%), 22,5% обстежених мали недостатність лютеїнової фази, підтверджену гормональним профілем та тестами функціональної діагностики, у 18% жінок був виявлений склерополікістоз яєчників. Ще 12% мали поєднання ГЕ з фіброміомою матки.

За допомогою гістологічного дослідження вишкрібів з матки у 24 жінок (60%) була виявлена залізисто-кістозна ГЕ. У 9 жінок (22,5%) на фоні залозисто-кістозної ГЕ мали місце запальні явища у вигляді набряку стромы та лейкоцитарної інфільтрації. У 5 жінок (12,5%) гістологічно виявлена атипова ГЕ з такими ж запальними змінами, ще у 2 – аденокарцинома. З приводу аденокарциноми жінки підлягали оперативному лікуванню, тож з подальшого дослідження були виключені.

Звертає на себе увагу той факт, що майже в 35% вишкрібів явища ГЕ поєднувалася із запальним компонентом. Це спонукало нас до лабораторного виключення інфекції в зразках тканин ендометрію, вилученого під час вишкрібання матки. За допомогою полімеразноланцюгової реакції, бакпосівів та мікроскопії нами було з'ясована структура збудників у обстежених хворих. Найпоширенішими серед них були *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, їх частка становила 47,6%. *Candida albi-*

cans була виявлена у 24,7% вишкрібів, *Gardnerella vaginalis* у 17%, *Enterococcus faecalis* у 10%. Частота асоціацій збудників досягала 38%. Враховуючи це було вирішено розпочати лікування ГЕ з призначення протизапальної терапії з урахуванням збудника та його чутливості до антибіотиків. Після цього призначався 6-місячний курс гормональної терапії, направлений на пригнічення системи яєчники-ендометрій. Використовували агоніст ГнРГ (АГнРГ) – препарат лейропроліду ацетату – люкрин-депо, який вводився в дозі 3,75 мг підшкірно чи внутрішньом'язово один раз на місяць.

Як відомо, механізм впливу АГнРГ полягає в блокаді рецепторів ЛГ та ФСГ та виключенні гонадотропінсинтезуючої функції гіпофізу. Їх дія при тривалому використанні реалізується в 2 етапи. Спочатку відбувається короточасна стимуляція рецепторів ЛГ та ФСГ з наростанням їх секреції, що опосередковує збільшення синтезу естрадіолу в яєчниках. В послідуєчому відбувається тривала десентизація гіпофіза, блокада рецепторів ЛГ та ФСГ, гальмування виділення гонадотропінів та зменшення утворення естрадіолу до постменопаузального рівня. Відновлення функції усієї гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи в репродуктивному віці відбувається через 14-121 день після відміни препаратів. Враховуючи це, з метою зменшення вірогідності рецидиву після лікування АГнРГ, ми призначали гестагени. Жінкам вводилася гестаген-місна внутрішньоматкова система «Мірена». Контроль лікування проводився за допомогою УЗД товщини ендометрію через 3 та 6 місяців лікування. Окрім того, через 3 місяця від початку введення АГнРГ проводили аспірацію ендометрію з послідуєчим цитологічним скринінгом аспірату. Через 6 місяців (після проведення лікування АГнРГ) проводили контрольне гістологічне дослідження повного вишкребу слизової матки.

Через 3 місяці після початку введення АГнРГ ефективність лікування становила 57,3% - 21 жінка з 38, що підлягали лікуванню не мали ознак ГЕ в аспіраті з матки. З них по 20 пацієнток продовжили призначений 6 – місячний курс лікування, а 11 – з різних причин були вимушені перервати прийом АГнРГ. Останнім в подальшому лікування проводилося шляхом призначення дюфастону по 20 мг 2 рази щодобово безперервному режимі. Така терапія була ефективною у 81,8 % хворих (9 жінок), 2 жінкам в результаті неефективності гормональної терапії було проведено оперативне лікування. З 27 жінок, що отримали 6-місячний курс Люкрин-депо, повного вилікування було досягнуто у 92,5% випадків (27 пацієнток). З метою попередження рецидиву захворювання після проведеного лікування усім пацієнткам було введено внутрішньоматкову левоноргестрел-систему «Мірена». 2 жінкам, лікування АГнРГ у яких виявилось неефективним, проведена гістеректомія.

Висновки

Ефективність АГнРГ, а саме препарату Люкрин-депо, у лікуванні ГЕ є досить високою і становить 92,5 % при 6-місячному курсі лікування. При 3-місячному використанні ефект лікування становить 57,3%, однак послідує перехід на прийом протягом гестагенних препаратів (наприклад, дюфастону) дає змогу потенціювати його до 81,8 % після 6 місяців прийому.

Висока частота запальних змін в гіперплазованому ендометрії, а також спектр збудників, виявлених при мікробіологічному дослідженні тканин ендометрію, свідчать про суттєву роль хронічного запального процесу у виникненні ГЕ та диктують необхідність проведення протизапального лікування як попереднього етапу перед призначенням гормонотерапії.

Комплексне трьохетапне лікування, що включає в себе протизапальні засоби, призначення 6-місячного курсу гормонотерапії АГнРГ та послідує застосування гестагенів шляхом введення внутрішньоматкової системи «Мірена» дає змогу суттєво підвищити ефективність лікування ГЕ, зменшує ризик рецидиву патології та дозволяє мінімізувати необхідність застосування оперативного лікування.

Реферат

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, агонисты гонадотропин-релизинг-гормонов, Люкрин-депо

Громова А.М., Тарановская Е.А., Афанасьева Е.Е.

В статье приведены данные об эффективности АГнРГ в лечении гиперпластических процессов эндометрия. Предложена схема комплексного лечения с применением препарата Люкрин-депо, позволяющая уменьшить риск рецидивирования патологии и минимализировать необходимость применения оперативного лечения.

Summary

CONTEMPORARY ASPECTS OF TREATMENT OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

Gromova A., Taranovskaya E., Afanasyeva E.

Key word: endometrial hyperplasia, gonadotrophin-releasing-hormone antagonists, Lucrein-depot.

The paper represents the data on the effectiveness of gonadotrophin-releasing-hormone antagonists in the therapy of endometrial hyperplasia processes in women of reproductive age. We elaborated the scheme of complex therapy including Lucrein-depot (gonadotrophin-releasing-hormone antagonist) that allows to reduce the risk of relapse and to minimize the necessity in surgery.

Література

1. Бохман Я. В. // Руководство по онкогинекологии. М., 1989. С. 275-290.
2. Дубиніна В.Г., Доменюк В.П., Вербицька Т.Г. та ін. // Ідентифікація нових генів-маркерів раку ендометрію на підставі поліморфізму ISSR-регіонів ДНК. // Педіатрія, акушерство та гінекологія – 2007 - №1 - С. 97-99.
3. Побединский Н.М., Кузнецова И.В., Томілова М.В. // Развитие гиперпластических процессов эндометрия при хронической ановуляции. // Акушерство и гинекология – 2007 - №1 – С. 30 – 34.
4. Родкіна Р.А., Давідян Л.Ю., Богдасаров Л.С., Целкович Л.С., Целкович Р.Б. // Сравнительная эффективность комплексной терапии гиперпластических процессов эндометрия у больных с различной техногенной нагрузкой среды проживания // Акушерство. и гинекология – 2002 - №1 – С. 52-54.
5. Сметник В. П., Тумилович Л.Г. // Неоперативная гинекология. М., 2003. С. 263-278.
6. Сухих Г. Т., Чернуха Г. Е., Сметник В. П. и др. // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 5. – С. 25-29.
7. Abramovich DR, Amso N, Cullimore J, Parker M. // Uterine balloon therapy under local analgesia: is it the way forward. // World Congress of Gynecology and Obstetrics, Copenhagen., 1997. P. 22.
8. Hamou J. // Hysteroscopic and resectoscopic myomectomy. // Endoscopy in the diagnosis and treatment of uterine pathology. – 1997. P. 77.
9. Pepper J, Dewart PJ, Oyesanya OA. // Altered uterine artery blood flow impedance after danazol therapy: possible mode of action in dysfunctional uterine bleeding. // Fertil Steril – 1999 – #72 – P. 66–70.