

Современные подходы к терапии гинекологической патологии а-ГНРГ

(сборник статей, опубликованных в журнале
«Вопросы гинекологии акушерства и перинатологии»)



*"Психея открывает дверь в сад Купидона" 1904 год
Джон Уильям Уотерхаус*

Сохраняя гармонию...

Диагностика и лечение атипической гиперплазии эндометрия в репродуктивном периоде

М.Н.Шахламова, К.Р.Бахтияров

Московская Медицинская Академия им.И.М.Сеченова

Обследованы 16 пациенток с атипической гиперплазией (АГ) эндометрия в возрасте от 26 до 34 лет, в анамнезе которых отсутствовали роды. Детальное лабораторное исследование, включая МРТ гипофиза, трансвагинальную эхографию органов малого таза и гистероскопию, не обнаружило органической (опухолевой) патологии в системе гипофиз–яичники–матка. Во всех наблюдениях АГ эндометрия диагностирована впервые. Установлено, что эхограммы при АГ эндометрия отличаются широкой вариабельностью и зависят от характера и длительности ациклических маточных кровотечений. Акустические признаки, специфичные для атипической трансформации слизистой, не обнаружены. В эндоскопической картине АГ эндометрия отмечены полиповидная, кистозная, простая очаговая гиперплазии. Лечение проводили с помощью агониста гонадолиберина бусерелина (3,75 мг в/м каждые 4 нед в течение 3 мес). После трех инъекций полный морфологический эффект установлен у 75% больных. У 4 женщин лечение было продолжено и оказалось успешным в 3 наблюдениях. Следовательно, после 6 мес терапии бусерелином полный морфологический эффект отмечен у 93,75% пациенток. Сделан вывод, что при наличии определенных условий применение агонистов гонадолиберина является методом выбора лечения больных с АГ эндометрия в репродуктивном периоде.

Ключевые слова: атипическая гиперплазия эндометрия, трансвагинальная эхография, гистероскопия, агонист гонадолиберина, бусерелин

Diagnosis and treatment of atypical endometrial hyperplasia in the reproductive period

M.N.Shakhlamova, K.R.Bakhtiyarov

I.M.Sechenov Moscow Medical Academy

The investigation involved 16 patients with atypical hyperplasia (AH) of the endometrium aged from 26 to 34 years with no history of labor. A detailed laboratory investigation, including MR of the pituitary gland, transvaginal echography of the small pelvis organs and hysteroscopy did not reveal any organic (neoplastic) pathology in the pituitary-ovarian-uterine system. In all observations, endometrial AH was diagnosed for the first time. It was found that in

endometrial AH the echograms were characterized by broad variability and dependence on the character and duration of acyclic uterine hemorrhages. No acoustic manifestations specific for atypical transformation of the mucous membrane were detected. In the endoscopic picture of endometrial AH, the polypoid, cystic, simple and focal types of hyperplasia were observed. The treatment was carried out using the gonadoliberin agonist buserelin (3.75 mg i.m. every 4 weeks during 3 months). The complete morphological effect was obtained in 75% of patients after 3 injections. In 4 women, the treatment continued and yielded a successful result in 3 cases. Therefore, after a 6-month therapy with buserelin the complete morphological effect was obtained in 93.75% of patients. The conclusion was made that under certain conditions, the use of gonadoliberin agonists would be a method of choice for treatment of patients with endometrial AH in the reproductive period.

Key words: atypical endometrial hyperplasia, transvaginal echography, hysteroscopy, gonadoliberin agonist, buserelin

Гиперплазию эндометрия по-прежнему считают основой для формирования злокачественной трансформации слизистой тела матки. Однако наиболее высокая онкологическая настороженность отмечается при атипичической гиперплазии (АГ) слизистой. По данным разных авторов, частота перехода этой гиперплазии в рак эндометрия варьирует в пределах 10–40% и определяется ее морфологическими особенностями, длительностью рецидивирования заболевания, возрастом пациенток и наличием сопутствующих эндокринопатий [2, 3, 12, 13].

С морфологических позиций АГ относят к предраковым изменениям эндометрия. Классификация АГ основана на характере структурных изменений в слизистой. Так, Б.И.Железнов [3] выделяет следующие формы АГ эндометрия:

- АГ функционального и (или) базального слоев:
 - нерезкая форма предраковых изменений;
 - выраженная форма предраковых изменений;
- очаговый аденоматоз в железистой (железисто-кистозной) и базальной гиперплазии, полипах, диспластическом, гипопластическом, атрофическом и малоизмененном функциональном и (или) базальном слое эндометрия.
 - аденоматозные полипы:
 - нерезкая форма предраковых изменений;
 - выраженная форма предраковых изменений.

В ряде литературных источников термины «атипичическая гиперплазия» и «аденоматозная гиперплазия» в отношении патологической трансформации эндометрия используются как синонимы. Действительно, классификацией ВОЗ, принятой в 1975 г., подразумевалось наличие трех групп гиперплазий слизистой тела матки:

- кистозная гиперплазия эндометрия, характеризующаяся расширен-

Таблица 1. Классификация гиперплазии эндометрия (ВОЗ, 1985)

Тип гиперплазии	Гистологическая характеристика
Простая	повышенное количество тесно сгруппированных желез без клеточной атипии
Сложная	железы с неправильной выстилкой, нарушениями архитектоники без клеточной атипии
Простая атипическая	повышенное количество тесно сгруппированных желез с клеточной атипией
Сложная атипическая	железы с неправильной выстилкой, нарушениями атипической архитектоники и клеточной атипией

ными железами, выстланными нормальным эпителием;

- аденоматозная гиперплазия, отличающаяся от кистозной гиперплазии увеличенным количеством желез;
- АГ эндометрия, характеризующаяся атипизмом размеров и роста эпителиоцитов, создающими хаотичное распределение желез, иногда трудно отличимое от карциномы.

С учетом данной классификации аденоматозная гиперплазия рассматривалась как более благоприятный вариант по прогнозу и течению заболевания. Дальнейшие исследования позволили отказаться от термина «аденоматозная гиперплазия», выделив два вида АГ эндометрия – структурную (тканевую) и клеточную [15]. Структурная АГ эндометрия предполагает появление атипизма только в характере расположения клеток. Соответственно клеточная атипия – аномалию самих эпителиоцитов.

В 1985 г. по предложению R.J.Kurman et H.J.Norris [9–11] ВОЗ принята более упрощенная классификация гиперплазии эндометрия, основанная на наличии или отсутствии клеточной атипии, а также степени структурных изменений в слизистой (табл. 1).

В соответствии с классификацией Б.И.Железнова [3] АГ с нерезкими предраковыми изменениями соответствует простой АГ в классификации ВОЗ, а АГ с резкими предраковыми изменениями — сложной АГ. Сложная гиперплазия является морфологическим субстратом структурной АГ или аденоматозной гиперплазии.

В целом гистологическая картина АГ эндометрия характеризуется структурной перестройкой и более интенсивной пролиферацией желез. При простой АГ происходит обильное разрастание извитых желез, имеющих причудливую форму (на косых срезах напоминают картину «железа в железе»). Железистый эпителий с признаками повышенной митотической активностью. Сложная АГ эндометрия отличается интенсивной пролиферацией желез с отчетливой атипией эпителиа. Железистый эпителий многоярусный, с признаками полиморфизма. Цитоплазма эпителиальных клеток увеличена в размерах, эозинофильна; ядра клеток также увеличе-

ны, бледные. Отчетливо идентифицируются глыбки хроматина и крупные ядрышки. При выраженной форме АГ увеличивается митотическая активность и возрастают количество и спектр патологических митозов.

Подобная картина вызывает определенные затруднения в дифференциальной диагностике с аденокарциномой эндометрия. R.J.Kurman et H.J.Norris [10] разработали критерии дифференциальной диагностики аденокарциномы от тяжелых форм АГ эндометрия:

1) неравномерная инфильтрация желез, сочетающаяся с поврежденной стромой фибробластов или десмопластической реакцией;

2) выраженная агрегация желез с образованием решетчатого рисунка на месте стромы;

3) сложный папиллярный рисунок;

4) замещение стромы большим количеством слущенного эпителия;

5) для определения инвазии признаки 2), 3), 4) должны занимать как минимум половины (2,1 мм) поля зрения при малом увеличении светового микроскопа.

Некоторые авторы [7, 13] предлагают объединить преинвазивные поражения эндометрия термином эндометриальная внутриэпителиальная неоплазия (EIN), полагая, что классификация ВОЗ не отвечает современным подходам к гистологической интерпретации атипической трансформации слизистой тела матки. Однако эта терминология не признана в широкой клинической практике.

Традиционная тактика лечения больных с АГ эндометрия предусматривает проведение гормональной терапии (антигормоны) в течение 3 мес с последующим гистологическим исследованием полного соскоба слизистой, а при отсутствии клинического и/или морфологического эффекта консервативного лечения – хирургическое вмешательство [4, 5]. Объем хирургического вмешательства определяется рядом факторов (возраст пациентки, репродуктивный анамнез, сопутствующие генитальные и экстрагенитальные заболевания и др.) и может носить как органоуносящий (гистерэктомия), так и органосберегающий характер (внутриполостная абляция эндометрия с помощью высоких энергий). Однако применение хирургических методов, в том числе абляции эндометрия, в репродуктивном периоде следует рассматривать как крайнюю меру, когда исчерпаны все возможности консервативного лечения. Более того, во многом эффективность гормональной терапии зависит от типа гормонального средства, назначаемого врачом. В различные годы для консервативного лечения больных предраком эндометрия применяли прогестагены, антиэстрогены, антигонадотропины. Терапевтический эффект этих групп лекарственных средств при атипической патологии слизистой тела матки варьирует от 17 до 47% [4, 5, 12].

В последние годы для лечения больных с атипической гиперплазией эндометрия успешно применяются агонисты гонадолиберина. Хорошо известно опосредованное влияние этих гормонов на подавление пролиферации эндометрия путем блокады системы гипофиз–яичники с развитием гипозестрогении. Недавние исследования выявили существование

высокоаффинных рецепторов к гонадолиберину в клетках нормального и канцероматозного эндометрия, а также обнаружили мРНК гормона в клеточных линиях карциномы эндометрия. Это позволило высказать предположение, что раковые клетки слизистой тела матки продуцируют *de novo* гонадолиберин, который играет роль аутокринного регулятора роста опухолевых клеток [8, 12]. Следовательно, агонисты гонадолиберина могут вызывать десенситизацию или подавление синтеза рецепторов к гонадолиберину и, тем самым, предотвращать опухолевый рост, оказывая прямое антипролиферативное воздействие на клетки карциномы *in situ*.

Пациенты и методы

Нами изучена клиническая эффективность агонистов гонадолиберина в лечении больных с атипической гиперплазией эндометрия. Исследование проведено у 16 пациенток, отбор которых проводился строго в соответствии со следующими критериями:

- все женщины были репродуктивного возраста (26–34 лет, в среднем – $28,3 \pm 2,4$ лет);
- в анамнезе всех пациенток отсутствовали роды;
- детальное лабораторное исследование, включая МРТ гипофиза, трансвагинальную эхографию органов малого таза и гистероскопию, не обнаружило органической (опухолевой) патологии в системе гипофиз–яичники–матка;
- все женщины категорически возражали против хирургического вмешательства, в том числе абляции эндометрия, объясняя это желанием избежать любого риска потери репродуктивной способности;
- ни в одном наблюдении гистологическая картина слизистой тела матки не трактовалась как сомнительная в отношении аденокарциномы;
- во всех наблюдениях АГ эндометрия диагностирована впервые.

В анамнезе этих пациенток обращали внимание позднее менархе (старше 15 лет – у 9 (56,2%) женщин, в среднем – $14,8 \pm 1,1$ лет) и сравнительно высокая частота инфекций, передаваемых половым путем (68,7%).

До гистологической верификации состояние эндометрия оценивали с помощью высокочастотной трансвагинальной эхографии и гистероскопии.

В ходе интерпретации ультразвуковой картины эндометрия обследованных пациенток учитывали следующие критерии:

- переднезадний размер (ПЗР) маточного эха;
- характер внешних контуров слизистой тела матки;
- акустические особенности внутренней структуры эндометрия.

Особое внимание уделяли ПЗР маточного эха. Во-первых, его увеличение – основной прогностический маркер патологии эндометрия. Во-вторых, у женщин репродуктивного возраста величина этого критерия определяется фазой менструального цикла и в норме достигает максимальных значений в период расцвета желтого тела – пик секреторных

преобразований в слизистой тела матки. По данным А.Н. Стрижакова и А.И. Давыдова [6], максимальная степень развития эндометрия (Grade 3) отражает появление высоких концентраций гликогена в железах эндометрия. При Grade 3 ПЗР маточного эха достигает 16 мм. Поэтому необходимо не только оценивать абсолютные величины этого критерия, но и сопоставлять их с фазой менструального цикла.

Результаты исследования и обсуждение

При трансвагинальном ультразвуковом сканировании в 10 (62,5%) наблюдениях в зоне расположения маточного эха визуализировали овальной формы образование с ровными контурами, однородной структурой и повышенной акустической плотностью. У этих больных ПЗР маточного эха варьировал от 15 до 24 мм, составив в среднем – $21,2 \pm 2,4$ мм (рис. 1). К моменту обследования у всех больных с описанной ультразвуковой картиной маточное кровотечение отсутствовало или имело скудный характер с продолжительностью не более 7 сут.

У 2-х (12,5%) пациенток определяли ровные утолщенные контуры эндометрия со средней эхогенностью, ограничивающими гомогенную зону с меньшим волновым импедансом. В этих наблюдениях ультразвуковое сканирование выполнялось на фоне скудного маточного кровотечения длительностью от 10 до 14 сут.

У 4-х (25%) женщин идентифицировали только ровные тонкие контуры эндометрия. В норме подобные эхограммы выявляются в раннюю пролиферативную фазу (Grade 0) и отражают низкий уровень митозов в железах слизистой. Обнаружение таких же признаков при патологии эндометрия объяснялось присутствием в клинической картине длительных прерывистых маточных кровотечений скудного и умеренного характера (от 30 до 60 сут).

Таким образом, эхограммы при АГ эндометрия отличаются широкой вариабельностью и зависят, главным образом, от характера и длительности ациклических маточных кровотечений. Тем не менее, ни в одном наблюдении нам не удалось верифицировать акустические признаки, специфичные для атипической трансформации слизистой. В ряде публикаций приводятся эхографические критерии АГ эндометрия, ценность которых на наш взгляд весьма сомнительна [1, 2]. Во-первых, в таких публикациях не учитываются особенности клинической картины заболевания.

Во-вторых, отсутствуют данные о гистотипе АГ (структурная, клеточная). В-третьих, остается крайне спорным вопрос: как, основываясь на отражении и преломлении ультразвуковой волны, идентифицировать нарушения перестройки желез эндометрия с атипией эпителиоцитов или без таковой (т.е. в подобном контексте ультразвуковые исследования никоим образом не коррелируют с известными данными о морфологии атипической трансформации слизистой тела матки). Наконец, установление с помощью ультразвукового сканирования морфотипа патологии

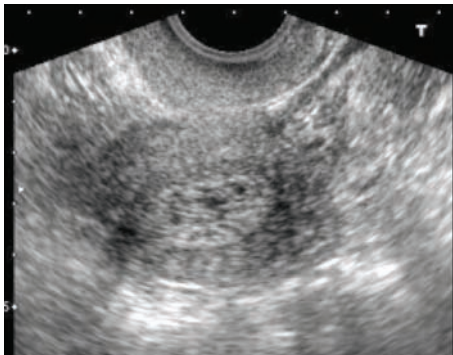


Рис. 1. Эхограмма.
Гиперплазия эндометрия.

эндометрия не имеет клинического значения, поскольку решающим фактором, определяющим тактику лечения пациенток, является гистологическое исследование полного соскоба слизистой тела матки.

Гистероскопическая картина АГ эндометрия также варьировала в зависимости от характера и длительности ациклических маточных кровотечений. При отсутствии маточного кровотечения или его скудном непродолжительном характере регистрировали признаки полиповидной (43,7%) или кистоз-

ной (18,8%) гиперплазии эндометрия.

Кистозную гиперплазию отличали неровная поверхность слизистой с многочисленными складками; основание складок широкое, вершина – тонкая, с неровными краями, оттенок складок варьирует от бледно-розового до ярко-красного цвета. Изменение скорости потока и давления контрастирующей жидкости позволяло визуализировать волнообразные движения слизистой оболочки – признак «подводных растений». Высота слизистой варьировала в пределах 10–20 мм. Выводные протоки трубчатых желез хорошо определялись. Сосудистый рисунок резко выражен, причем сосуды имели неодинаковую толщину. В проекции поверхностных сосудов слизистой обнаруживали множественные кистозные полости – феномен «ловушки». Устья маточных труб во всех наблюдениях были свободны.

Полиповидная форма гиперплазии эндометрия характеризовалась появлением множественных полиповидных разрастаний (шарообразной формы структуры на широком основании) бледно-розового или синеватого цвета, свисающих в просвет полости матки. Величина полиповидных разрастаний колебалась от 5 до 15 мм. Устья маточных труб не идентифицировались, так как полиповидные разрастания, локализованные преимущественно в области дна матки и трубных углов, перекрывали их просвет.

У 2-х (12,5%) больных, в клинической картине которых отмечено скудное маточное кровотечение длительностью от 10 до 14 сут, регистрировали гистероскопическую картину простой гиперплазии эндометрия с локальным (очаговым) поражением слизистой. В отличие от кистозной гиперплазии для последней нехарактерно формирование феномена «ловушки».

У 4-х (25%) пациенток с длительными прерывистыми маточными кровотечениями на фоне тонкого бледно-розового или желто-розового эндометрия, отличающегося густой сосудистой сетью с мелкими крово-

Таблица 2. Клинические, ультразвуковые и эндоскопические особенности АГ эндометрия			
Характер и длительность маточных кровотечений	Ультразвуковая картина	Эндоскопическая картина	Гистологическая картина
Отсутствовали или скудные до 7 сут, $n = 10$	Образование с ровными контурами и однородной структурой ПЗР маточного эха – 15–24 мм	Полиповидная гиперплазия ($n = 7$) Кистозная гиперплазия ($n = 3$)	Простая АГ ($n = 6$); Сложная АГ ($n = 4$)
Скудные, от 10 до 14 сут, $n = 2$	Ровные утолщенные контуры эндометрия	Очаговая простая гиперплазия	Простая АГ ($n = 1$); Сложная АГ ($n = 1$)
Длительные, прерывистые, и умеренного характера, $n = 4$	Тонкие контуры эндометрия (Grade 0)	Единичные «подводные растения» на фоне тонкой слизистой	Сложная АГ ($n = 4$)
<i>n — число наблюдений</i>			

излияниями на отдельных участках, определяли единичные «подводные растения».

При микроскопическом исследовании полного соскоба эндометрия обследованных больных выявлялись структурная перестройка и интенсивная пролиферация желез с отчетливой атипией эпителиоцитов. Количество и спектр патологических митозов характеризовались как умеренные (табл. 2).

У всех пациенток с АГ эндометрия для гормональной терапии использовали депонированную форму бусерелина (Бусерелин депо) российского производства (ЗАО «Фарм-Синтез») в дозе – 3,75 мг в/м каждые 4 нед. Лечение осуществляли в течение 3 мес, затем оценивали влияние лекарственного средства на слизистую тела матки. Для этого во всех наблюдениях проводили трансвагинальную эхографию, гистероскопию с диагностическим выскабливанием эндометрия и последующим гистологическим исследованием его полного соскоба.

При ультразвуковом сканировании, выполненном спустя 12 нед от момента первой инъекции бусерелина, у 11 (68,75%) женщин визуализировали тонкие ровные контуры эндометрия с ПЗР от 1 до 2 мм. У 5 (31,25%) пациенток ультразвуковая картина отличалась расширением полости матки.

По данным гистероскопии, в 12 (75%) из 16 наблюдений обнаружены изменения слизистой тела матки, специфичные для индуцированной

атрофии эндометрия. Поверхность слизистой неровная, с локальными возвышениями желто-бурого цвета («бульжниковидная»). Высота функционального слоя не превышает 1–2 мм. Между «бульжниками» просвечиваются глубокие стромальные сосуды. Выводные протоки желез не определяются. Устья маточных труб хорошо визуализируются, их просвет сужен.

У 4 (25%) обследованных идентифицировали признаки простой очаговой гиперплазии.

Результаты гистологического исследования полного соскоба эндометрия в 12 (75%) случаях соответствовали гистероскопической картине индуцированной атрофии эндометрия – железистая гипоплазия слизистой с железисто-стромальной диссоциацией.

У 3 (18,75%) женщин диагностирована сложная гиперплазия эндометрия (железы с неправильной выстилкой, но без клеточной атипии), у 1 (6,25%) – простая АГ эндометрия (повышенное количество тесно сгруппированных желез с клеточной атипией). Формирование железистой гипоплазии слизистой на фоне применения бусерелина нами расценено как полный морфологический эффект гормональной терапии, исчезнове-

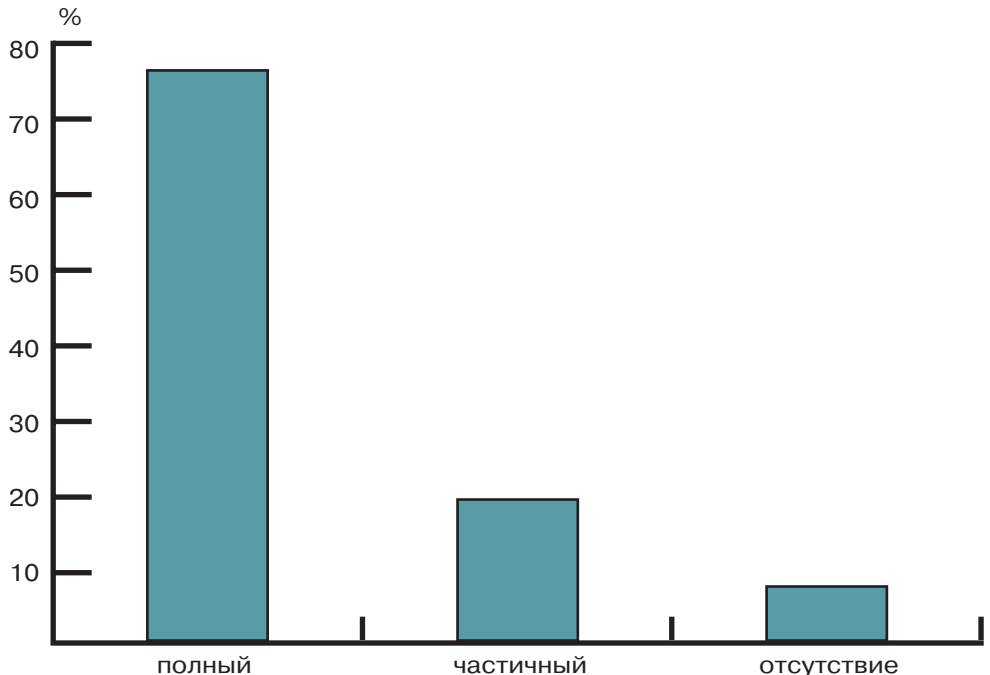


Рис.2. Терапевтическая эффективность трех инъекций бусерелина при АГ эндометрия.

ние клеточной атипии – частичный и ее сохранение – отсутствие эффекта (рис. 2).

У женщин с полным морфологическим эффектом после восстановления менструальной функции (46–62 день от последней инъекции бусерелина) назначено гормональное лечение эстроген-гестагенными препаратами (низкодозированные монофазные комбинированные оральные контрацептивы с прогестагеном третьего поколения) в течение трех менструальных циклов. Остальным 4 пациенткам продолжены инъекции бусерелина по той же схеме (3,75 мг в/м каждые 4 нед в течение 3 мес). Причем у пациентки с отсутствием морфологического эффекта осуществляли ежемесячный контроль состояния эндометрия (трансвагинальная эхография, Pipelle-биопсия) для своевременной диагностики злокачественной трансформации слизистой.

Через 3 мес повторного курса терапии бусерелином всем больным произведено гистологическое исследование полного соскоба эндометрия. У 3 женщин с частичным морфологическим эффектом после первого курса лечения признаков гиперпластического процесса не обнаружено. У 1 больной с отсутствием морфологического эффекта существенных структурных изменений в слизистой тела матки не обнаружено. Ей выполнена тотальная электрохирургическая абляция эндометрия.

Заключение

Таким образом, независимо от результатов современных инструментальных исследований решающим методом диагностики АГ эндометрия является гистологическое исследование его полного соскоба. Применение агонистов гонадолиберина следует признать методом выбора лечения больных с АГ слизистой тела матки в репродуктивном периоде. Однако медикаментозная терапия этих больных из-за высокого риска трансформации АГ в рак требует неукоснительного соблюдения ряда условий, среди которых необходимо выделить крайнюю заинтересованность женщины в сохранении репродуктивной функции и отсутствие микроскопической картины, подозрительной на аденокарциному.

Анализ результатов применения агониста гонадолиберина отечественного производства Бусерелин депо при АГ эндометрия показал его приемлемость и высокую эффективность (полный морфологический эффект достигает 75% после трех инъекций препарата и 93,75% – после шести инъекций), что доказывает его способность конкурировать с аналогами гонадолиберина известных зарубежных фирм-производителей.

Литература

1. Демидов В.Н., Гус А.И. Ультразвуковая диагностика гиперпластических и опухолевых процессов эндометрия. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. Под ред. В.В.Митькова, М.В.Медведева. Видар; 1997; 120–30.
2. Демидов В.Н., Терская Л.В., Полякова Ю.В. Значение поликлинического эхографического скрининга в снижении заболеваемости раком эндометрия. SonoAce-International 2001; 8.
3. Железнов Б.И. Некоторые итоги изучения проблемы предрака эндометрия. Акушерство и гинекология 1978; 1: 10–7.
4. Савельева Г.Н., Серов В.Н. Предрак эндометрия. Медицина; 1980.
5. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Гистерорезектоскопия. Медицина, 1997.
6. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Клиническая трансвагинальная эхография. Медицина, 1999.
7. Baak J.P., Mutter G.L. EIN and WHO94. J Clin Pathol, 2005; 58(1): 1–6.
8. Harrison G.S., Wierman M.E., Nett T.M., Glode L.M. Gonadotropin-releasing hormone and its receptor in normal and malignant cells. Endocr Relat Cancer 2004; 11(4): 725–48.
9. Kurman R.J., Kaminski P.F., Norris H.J. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of «untreated» hyperplasia in 170 patients. Cancer 1985; 15(56): 2: 403–12.
10. Kurman R.J., Norris H.J. Endometrial stromal invasion in the diagnosis of well-differentiated carcinoma. Am J Surg Pathol., 1984; 8(9): 719–20.
11. Kurman R.J., Norris H.J. Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well-differentiated carcinoma. Cancer 1982, 15(49); 12: 2547–59.
12. Luo X., Xu J., Chegini N. Gonadotropin releasing hormone analogue (GnRHa) alters the expression and activation of Smad in human endometrial epithelial and stromal cells. Reprod Biol Endocrinol, 2003; 16(1); 1: 125.
13. Sivridis E., Giatromanolaki A. Endometrial adenocarcinoma: an apostasy from early views. Gynecol Oncol 2004; 95(3): 772–3.
14. Vancaillie T., De Muylder E. Hysteroscopic evaluation of normal influence on the endometrium. In book: Hysteroscopy. Edit. van der Pas H Et al. «MTP PressLimited», Boston; 1983; 101–4.
15. Welch W.R., Scully R.E. Precancerous lesions of the endometrium. Hum Pathol 1977; 8(5): 503–12.

Современные подходы к лечению больных с маточными кровотечениями в перименопаузе

А.М.Каппушева, С.В.Комарова, З.А.Ибрагимова, О.М.Коган

*Российский государственный медицинский университет, Москва
Центр планирования семьи и репродукции, Москва*

С целью разработки алгоритма ведения больных с маточными кровотечениями в перименопаузе были обследованы 998 пациенток с маточными кровотечениями в возрасте от 45 до 56 лет. По результатам обследования маточные кровотечения в перименопаузе у подавляющего большинства были вызваны органической патологией, и только у 3,5% обследованных кровотечений были расценены как дисфункциональные. В структуре причин маточных кровотечений преобладали гиперпластические процессы эндометрия. В статье проанализированы отдаленные результаты различных методов лечения: операционной гистероскопии (546 операций), гормональной терапии (223 пациентки), гистерэктомии – 227 оперативных вмешательств. Установлено, что электрохирургическая резекция (абляция) эндометрия является высокоэффективной при гиперпластических процессах эндометрия без атипии от 84,7 до 100% после электрохирургической полипэктомии, также при сочетании абляции эндометрия с миомэктомией (91,7%). Эффективность гормональной терапии при гиперплазии эндометрия без атипии составила 42%, при аденомиозе – 70,1%. На основании полученных результатов обследования, оценки эффективности различных методов лечения разработан алгоритм ведения больных с маточными кровотечениями в перименопаузе.

Ключевые слова: перименопауза, гистероскопия, гормональная терапия

Modern approaches to treatment of patients with uterine hemorrhages during the perimenopause

L.M.Kappusheva, S.V.Komarova, Z.A.Ibragimova, O.M.Kogan

*Russian State Medical University, Moscow;
Center of Family Planning and Reproduction, Moscow*

For the purpose of working out an algorithm of management of patients with uterine hemorrhages during the perimenopause 998 patients with uterine hemorrhages aged from 45 to 56 were examined. The examination found that in the overwhelming majority of patients uterine hemorrhages during the perimenopause were caused by an organic pathology, and only in 3.5% of the patients the hemorrhage was assessed as dysfunctional. In the structure of causes of uterine hemorrhages, hyperplastic processes in the endome-

trium prevailed. The article analyzes long-term results of various methods of treatment: operative hysteroscopy (546 operations), hormone therapy (223 patients), hysterectomy – 227 operative interventions. It has been established that electrosurgical resection (ablation) of the endometrium is highly effective in hyperplastic processes of the endometrium without atypia, from 84.7 to 100% cases after electrosurgical polypectomy, also in combined ablation of the endometrium with myomectomy (91.7%). The efficacy of hormone therapy in endometrial hyperplasia without atypia was 42%, in adenomyosis – 70.1%. On the basis of the obtained results of the examination, assessment of the efficacy of various methods of treatment, an algorithm of management of patients with uterine hemorrhages during the perimenopause has been worked out.

Key words: perimenopause, hysteroscopy, hormone therapy

Перименопауза – критический период в жизни женщины, который сопровождается многочисленными изменениями во всех системах организма [5, 9]. На этот же период приходится наибольшее число обращений к гинекологам по поводу маточных кровотечений, нередко требующих радикальных гинекологических операций [2, 4, 11, 12, 15]. Если учесть, что длительность периода перименопаузы, по данным различных авторов, колеблется от 5 до 15 лет, можно предположить, какое огромное количество составляют эти больные. Сегодня накоплен большой опыт применения различных методов лечения маточных кровотечений в перименопаузе [1, 6, 7, 8, 10, 14]. При этом выбор того или иного метода лечения чаще всего основывается на субъективных предпочтениях врачей. Цель нашей работы – с учетом изучения структуры маточных кровотечений в перименопаузе и отдаленных результатов различных методов лечения разработать алгоритм ведения данной группы больных.

Пациенты и методы

Нами обследованы 998 пациенток периода перименопаузы с маточными кровотечениями, проходивших лечение в гинекологическом отделении ЦПСИР за период с 1998 по 2002 г. Возраст обследованных колебался от 45 до 56 лет. Длительность периода перименопаузы составляла от 8 мес до 7 лет.

Больные предъявляли следующие жалобы: длительные менструации в сочетании с межменструальными кровяными выделениями различной интенсивности – 40%; обильные, длительные менструации – 37; ациклические кровотечения – 23%. К моменту обследования длительность клинических проявлений маточных кровотечений колебалась от 1 мес до 6 лет.

Обратились первично 209 (20,9%) обследованных больных. В анамнезе у 790 (79,2%) пациенток по поводу маточных кровотечений и рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия было от одного до пяти

раздельных диагностических выскабливаний матки, из них только у 1/3 под контролем гистероскопии. По результатам гистологического исследования соскобов слизистой матки, только у 4% не было выявлено патологии, у всех остальных выявлялись гиперпластические процессы эндометрия: гиперплазия эндометрия без атипии у 35,3%; полипы эндометрия – у 23,4%; сочетание гиперплазии эндометрия с полипами – у 16,5%.

Ранее по поводу выявленной патологии эндометрия гормональное лечение различными препаратами (норколут, дюфастон, 17-ОПК) получали 46% женщин из числа больных с гиперпластическими процессами эндометрия. Рецидивы маточных кровотечений наступили в различные сроки от момента окончания лечения (от 6 мес до 3 лет).

При изучении менструальной и репродуктивной функций у пациенток каких-либо особенностей по сравнению с общей популяцией выявлено не было.

У большинства женщин при обследовании выявлены различные экстрагенитальные заболевания, чаще сочетанные: артериальная гипертензия – 39,4%; ожирение – 29,2; холе-цисто-панкреатит – 23,3; патология щитовидной железы – 12,8; варикозная болезнь нижних конечностей – 12 (из них тромбофлебит глубоких вен голеней в анамнезе у 2,2%); язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки – 8,5; патология мочевой системы (хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь) – 7,5; хронический гастрит – 6,4%.

На догоспитальном этапе всем больным проводилось трансвагинальное УЗИ, у 40% – аспирационная биопсия эндометрия.

Размеры матки, по данным УЗИ и бимануального обследования, на момент обследования (были) составили: нормальных размеров – 52,5%, 5–8 нед беременности – 25; 9–10 нед – 12,5; 10–14 нед – 10%.

Всем обследованным на первом этапе проводилась гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием матки, а у ряда больных – оперативная. Биопсия миометрия с помощью петли резектоскопа осуществлялась у 74 больных с подозрением на аденомиоз.

При выполнении гистероскопических операций использовалось оборудование фирмы Storz (Германия).

Гистероскопии у подавляющего большинства пациенток (98,5%) проводились под внутривенным наркозом (диприван), у 12 женщин применялась спинальная анестезия (при тяжелой сопутствующей экстрагенитальной патологии).

Для расширения полости матки использовали физиологический раствор и раствор Гартмана при диагностической и механической операционной гистероскопии. При выполнении электрохирургических гистероскопических операций в качестве расширяющей полость матки среды применяли 5% раствор глюкозы или раствор полиглюкина. Операции выполнялись под тщательным мониторингом количества использованной жидкости.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам обследования у 998 пациенток периода перименопаузы с маточными кровотечениями структура выявленной патологии была следующей:

- гиперпластические процессы эндометрия – 620 (62,1%) женщин;
- внутренний эндометриоз (аденомиоз) – 238 (23,8%);
- подслизистая миома матки – 105 (10,5%);
- отсутствие органической патологии матки (дисфункциональные маточные кровотечения) – 35 (3,5%) женщин.

На рис. 1 представлена структура причин маточных кровотечений у пациенток периода перименопаузы по данным нашей клиники.

Надо отметить, что разделение на группы по виду внутриматочной патологии представляет сложности в связи с большим числом сочетанных форм патологии: так, аденомиоз и миома матки часто сочетались с гиперпластическими процессами эндометрия.

Варианты гиперпластических процессов эндометрия (620 больных) были следующими:

- гиперплазия эндометрия без атипии – 332 (33,3%) пациентки;
- атипичная гиперплазия эндометрия – 20 (2,0%);

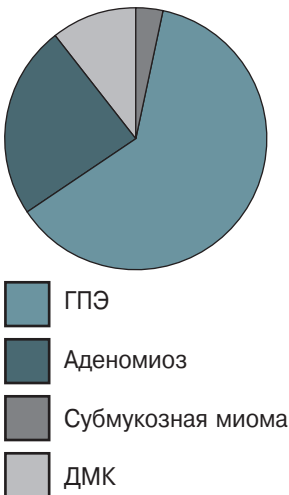


Рис.1. Структура причин маточных кровотечений у пациенток периода перименопаузы.



Рис.2. Методы лечения, использованные у обследованных больных с маточными кровотечениями в перименопаузе.

- полипы эндометрия – 200 (20%);
- сочетание гиперплазии и полипов эндометрия – 68 (6,8%) женщин.

После получения результатов гистологического заключения и дополнительных (методов) исследований пациенткам были предложены различные методы лечения. Отдаленные результаты лечения удалось проследить у 880 больных. Длительность периода наблюдения за обследованными составила от 2 до 6 лет.

С учетом выявленной патологии, наличия сочетанных гинекологических заболеваний и результатов проведенных ранее методов лечения обследованным пациенткам с маточными кровотечениями периода перименопаузы были выполнены следующие методы лечения (рис. 2): гистероскопические операции – 450 (45,1%); гистерэктомия – 227 (22,7%); гормональная терапия – 223 (22,3%); гемостатическая терапия – 47 (4,7%).

После проведения гистероскопии с отдельным диагностическим выскабливанием слизистой матки у 51 (5,1%) больной проследить дальнейшее течение заболевания не удалось.

Оперативная гистероскопия. Из обследованных нами пациенток 450 (45,1%) женщин периода перименопаузы с маточными кровотечениями подверглись гистероскопическим операциям. Виды выполненных гистероскопических операций представлены в табл. 1.

Из данных табл. 1 видно, что у 450 пациенток выполнено 546 гистероскопических операций. При этом у 95 пациенток были проведены сочетанные гистероскопические операции с учетом характера внутриматочной патологии. Наиболее часто выполняемой гистероскопической операцией в пери менопаузе является резекция (абляция) эндометрия (269 операций), что объясняется высокой частотой гиперплазии эндометрия. Среди методик гистероскопических операций преобладали электрохирургические операции (368). Механические методики гистероскопических операций были выполнены у 80 больных, среди них миомэктомия – 40, полипэктомия – 42.

Таблица 1. Виды выполненных гистероскопических операций у пациенток с маточными кровотечениями в перименопаузе

Вид операции	Количество операций
Резекция (абляция) эндометрия	269
Миомэктомия:	
электрохирургическая	65
механическая	40
Полипэктомия:	
электрохирургическая	130
механическая	42
ИТОГО	546

Отдаленные результаты выполненных гистероскопических операций представлены в табл. 2.

Данные таблицы говорят о том, что гистероскопические операции обладают достаточно высокой эффективностью при лечении больных с маточными кровотечениями в перименопаузе. Отсутствие эффекта заключалось как в рецидиве маточных кровотечений, вызванных различными причинами, так и в рецидиве внутриматочной патологии (гиперпластические процессы эндометрия, подслизистые миоматозные узлы). Так, у пациенток после удаления подслизистого миоматозного узла через определенные промежутки времени появлялись маточные кровотечения, вызванные развитием гиперплазии эндометрия (8 больных) или ростом миоматозных узлов другой локализации (5 пациенток). Это объясняет недостаточно высокую эффективность изолированной гистероскопической миомэктомии – 77,2%, в то же время при сочетании миомэктомии с аблацией эндометрия эффективность операции повышалась до 91,7%.

В группу больных с резекцией эндометрия вошли как операции резек-

Таблица 2. Отдаленные результаты гистероскопических операций у больных периода перименопаузы с маточными кровотечениями						
Вид операции	Результат операции, %					
	клинич. эффект	аме-но-рея	гипоме-норея	отсутс-твие эффекта	повтор-ная гисте-роск. опера-ция	гис-терэкто-мия
Резекция (аблация) эндометрия (235)	84,7	61,7	23	15,3 (36)	10,6 (25)	4,7 (11)
Полипэктомия электрохирургическая (74)	100	-	-	-	-	-
Полипэктомия механическая (42)	92,8	-	-	7,2 (3)	7,2 (3)	-
Миомэктомия э/х + аблация эндометрия (36)	91,7	55,5	36,2	8,3 (3)	8,3 (3)	-
Миомэктомия (57)	77,2			22,8 (13)	8,7 (5)	8,7 (5)

ции эндометрия, так и электрохирургической полипэктомии в сочетании с резекцией эндометрия (48 больных). Общая эффективность резекции эндометрия составила 84,7%, при этом последующей гистерэктомии за время наблюдения подверглись только 4,7% обследованных в этой группе. Повторную операцию резекции (абляции) эндометрия с удовлетворительными результатами перенесли 10,6% из числа обследованных.

При сравнении отдаленных результатов полипэктомии, электрохирургической и механической, было выявлено, что рецидивы полипа эндометрия наступили у 3 больных после механической полипэктомии. Ни в одном случае электрохирургической полипэктомии не отмечалось рецидива полипа эндометрия, что еще раз подтверждает мнение: основа успешного лечения полипа эндометрия заключается в полноценном удалении полипа вместе с его основанием.

Гормональная терапия. После уточнения диагноза 223 пациентки получили гормональную терапию различными препаратами, из них 116 – по поводу гиперплазии эндометрия без атипии, 26 – с железистыми полипами эндометрия, 4 – с атипической гиперплазией эндометрия, 77 – с аденомиозом, сопровождающимся болевым синдромом и маточными кровотечениями. Использовались различные гормональные лекарственные средства, преимущественно про-гестагены (примолут-нор, норколут), антипрогестины (гестринон, неместран) и агонисты ГнРГ (бусерелин, ЗАО «Фарм-Синтез», г.Москва). Число курсов гормонотерапии – 1–2, каждый из которых длительностью 4–9 мес. Результаты гормональной терапии представлены в табл. 3.

Из данных табл. 3 видно, что гормональное лечение было малоэффективным в группе больных с гиперплазией эндометрия без атипии и железистых полипах эндометрия – эффект получен только у 42% обследованных. У остальных наблюдались рецидивы как патологии эндометрия, так и маточных кровотечений. Особого внимания заслуживает группа пациенток с полипами эндометрия – 26 больных. Первично диагноз полипа эндометрия у них диагностировался только гистологически, при гистероскопии полипы не визуализировались, и обследованным женщинам проводилось только раздельное диагностическое выскабливание слизистой матки без прицельной полипэктомии. По-видимому, размеры полипов были столь малы, что визуально они еще не определялись, и полностью с основанием их не удаляли. В результате рецидив полипа выявлялся после гормонотерапии у 36,6% больных, при этом в одном случае это был аденоматозный полип, а у остальных – вновь железистые и железисто-фиброзные полипы. В этой же группе обследованных с полипами эндометрия, несмотря на проведенное гормональное лечение, у 26,9% отмечались рецидивы маточных кровотечений, вызванных возникновением гиперплазии эндометрия и наличием аденомиоза.

Результаты, полученные в группе пациенток с атипической гиперплазией эндометрия, анализировать сложно, ввиду небольшого числа наблюдений (всего 4 женщины). Все больные с атипической гиперплазией

эндометрия получали бусерелин. Тем не менее у 3 из них наблюдался полный клинический эффект от гормонотерапии, а у 1 пациентки наступил рецидив заболевания, что потребовало выполнения гистерэктомии.

Более эффективной гормональной терапией оказалась у пациенток с аденомиозом, что связано с преимущественным приемом агониста ГнРГ бусерелина данной группой и перименопаузальным возрастом обследованных. В то же время у больных с гиперпластическими процессами эндометрия чаще в качестве гормональной терапии использовали прогестагены, которые менее активны в сравнении с агонистами ГнРГ.

Неэффективностью гормонального лечения мы считали рецидивы как гиперплазии и полипов эндометрия, так и (рецидивы) маточных кровотечений. Сроки наступления рецидивов заболевания и маточных кровотечений и их исходы в группе больных с гиперпластическими процессами эндометрия, получавших гормонотерапию, представлены в табл. 4.

Из данных табл. 4 видно, что из 51 пациентки с рецидивом железистой гиперплазии эндометрия 35 была выполнена оперативная гистероскопия – резекция (абляция) эндометрия, у 4 женщин потребовалась гистерэктомия, у 8 – гормональная терапия а-ГнРГ (бусерелин).

Рецидив маточных кровотечений чаще возникал при сочетании у пациенток миомы матки с аденомиозом. Для исключения рецидива гиперпластического процесса в эндометрии всем пациенткам на первом этапе проводилась повторная гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием слизистой матки. Патологии со стороны эндометрия у них не было выявлено. 4 пациенткам выполнена гистерэктомия, 9 проводят гемостатическую терапию в дни менструаций, отказываясь от других

Таблица 3. Результаты гормональной терапии у пациенток с маточными кровотечениями в перименопаузе

Результаты гормонотерапии	Гиперплазия эндометрия без атипии	Железистые полипы эндометрия	Атипическая гиперплазия эндометрия	Аденомиоз	ИТОГО
Клинический эффект	49 (42,2)	11 (42,3)	3 (75)	54 (70,1)	117 (52,5)
Рецидив заболевания	51 (43,9)	8 (30,8)	1 (25)	-	60 (30,1)
Рецидив маточных кровотечений	16 (13,7)	7 (26,9)	-	23 (29,9)	46 (17,5)
ВСЕГО	116	26	4	77	223

методов лечения, 3 женщины в настоящее время проходят курс гормонального лечения бусерелином.

У всех пациенток (8 человек), перенесших гистерэктомию, гистологически в удаленной матке были выявлены аденомиоз и миома.

Всем больным с рецидивом полипа эндометрия была выполнена гистероскопическая электрохирургическая полипэктомия, у 1 женщины эта операция была проведена в сочетании с аблацией эндометрия с последующим клиническим выздоровлением.

Таким образом, при неэффективности гормональной терапии у пациенток с железистой гиперплазией эндометрия без атипии и железистыми полипами эндометрия наиболее часто с успехом использовалась оперативная гистероскопия – 58% обследованных. Гистерэктомии подверглись 11,1% обследованных женщин. Радикальные операции выполнялись преимущественно у больных с сочетанной патологией эндо- и миометрия.

Гистерэктомия. В ближайшие 3 мес после гистероскопии у 227 обследованных нами пациенток периода перименопаузы с маточными кровотечениями произведена гистерэктомия. Показаниями к радикальной операции явились неэффективность использованных ранее консервативных методов лечения – 74 больные; сочетанный характер гинекологической патологии (наличие яичниковых образований) – 37; атипичная гиперплазия эндометрия – 16; размеры матки, превышающие 10 нед беременности, связанной с наличием миомы матки и аденомиоза – 100 пациенток.

Гемостатическая терапия применялась у пациенток с дисфункциональными маточными кровотечениями и у ряда больных с неэффективностью ранее применявшейся гормональной терапии. Ввиду небольшого числа пациенток этой группы оценить отдаленные результаты данного лечения не представилось возможным.

Выводы

Маточные кровотечения в перименопаузе в подавляющем большинстве случаев бывают вызваны различной органической патологией. По результатам нашего исследования, дисфункциональные маточные кровотечения в перименопаузе встречались только у 3,5% больных. Разделение на группы по виду патологии, явившейся причиной маточных кровотечений в перименопаузе, крайне сложно из-за частого сочетания различных внутриматочных нозологий, каждая из которых может быть основной причиной кровотечений. Тем не менее, по результатам нашего исследования, наиболее частой причиной маточных кровотечений в периоде перименопаузы являются гиперпластические процессы эндометрия, далее – аденомиоз и подслизистая миома матки. Основным методом лечения маточных кровотечений в перименопаузе в настоящее время должны яв-

ляться различные гистероскопические операции. В нашем исследовании оперативная гистероскопия была использована у 45% обследованных. Эффективность гистероскопических операций при гиперпластических процессах эндометрия варьировала от 84,7% после резекции (абляции) эндометрия до 100% после электрохирургической полипэктомии. Последующей гистерэктомии за время наблюдения подверглись только 4,7% из этой группы больных.

В предыдущих работах мы доказали эффективность и значимость трансцервикальной миомэктомии при подслизистой миоме матки у больных в пери- и постменопаузе [3]. В данном исследовании при изучении

Таблица 4. Сроки наступления рецидивов патологии эндометрия и маточных кровотечений и их исходы у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия, получавших гормональное лечение

Вид патологии	Отдаленные результаты	Сроки наступления рецидива	Дальнейшее ведение
Гиперплазия эндометрия без атипии (116)	Рецидив ЖГЭ, <i>n</i> = 51	6 мес–3 года	Резекция (абляция) эндометрия – 35; гормональное лечение – 8; гистерэктомия – 4; отказались от лечения – 4
	Рецидив маточных кровотечений, <i>n</i> = 16	3 мес–4 года	Гормональное лечение – 3; гемостатическая терапия – 9; гистерэктомия – 4
Полипы эндометрия (26)	Рецидив полипа, <i>n</i> = 8	1–4 года	Гистероскопическая полипэктомия э/х – 7; гистероскопическая полипэктомия + резекция эндометрия – 1
	Рецидив маточных кровотечений, <i>n</i> = 7	8 мес–3 года	Абляция эндометрия – 4; гемостатическая терапия – 2; гистерэктомия – 1

отдаленных результатов лечения пациенток с подслизистой миомой матки в перименопаузе выявлено, что эффективность миомэктомии выше при сочетании гистероскопической миомэктомии с аблацией эндометрия по сравнению только с изолированной миомэктомией – соответственно, 91,7 и 77,2%. За время наблюдения последующей гистерэктомии подверглись только 5 (8,7%) больных, и все они были после изолированной миомэктомии. В группе пациенток, перенесших сочетанную гистероскопическую операцию (миомэктомия с резекцией (аблацией) эндометрия), гистерэктомия не потребовалась.

Немаловажным преимуществом гистероскопических операций, являющихся малоинвазивными, является возможность их повторения. Так, среди 55 больных с рецидивами маточных кровотечений у 36 была выполнена повторная гистероскопическая операция с положительными результатами.

В течение 2–6 лет после перенесенных гистероскопических операций гистерэктомия выполнена только у 16 пациенток, что составило 3,9% среди тех больных, у которых удалось проследить отдаленные результаты.

Не утратила своей значимости и гормональная терапия при лечении больных с маточными кровотечениями в перименопаузе. Более эффективным оказалось гормональное лечение у больных с внутренним эндометриозом (аденомиозом), что связано как с возрастом обследованных (перименопауза), так и преимущественным использованием у этих больных агониста ГнРГ (бусерелин). В то же время эффективность гормональной терапии при гиперпластических процессах эндометрия без атипии составила всего 42%. Одной из возможных причин столь низкой эффективности гормональной терапии гиперпластических процессов эндометрия можно считать использование менее активных гормональных препаратов (прогестагены) в сравнении с а-ГнРГ в этой возрастной группе. При этом у пациенток с рецидивом гиперпластических процессов эндометрия без атипии, сопровождающихся маточными кровотечениями, 33,1% успешно были выполнены гистероскопические операции, а 6,3% подверглись гистерэктомии. Полученные данные диктуют необходимость тщательного подхода к выбору метода лечения гиперпластических процессов эндометрия без атипии в периоде перименопаузы.

На основании полученных результатов обследования и изучения эффективности используемых в настоящее время методов лечения больных с маточными кровотечениями в перименопаузе мы разработали следующий алгоритм ведения таких больных (рис. 3).

По нашему мнению, при маточных кровотечениях в периоде перименопаузы возможно назначение гормонального лечения при гиперплазии эндометрия и аденомиозе с тщательным учетом сопутствующих экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, могущих явиться противопоказанием к гормонотерапии. Так, при наличии опухолевых и опухолевидных образований в яичниках или величине матки более 10 нед беременности гормональное лечение нецелесообразно. Таким больным методом выбора является гистерэктомия.

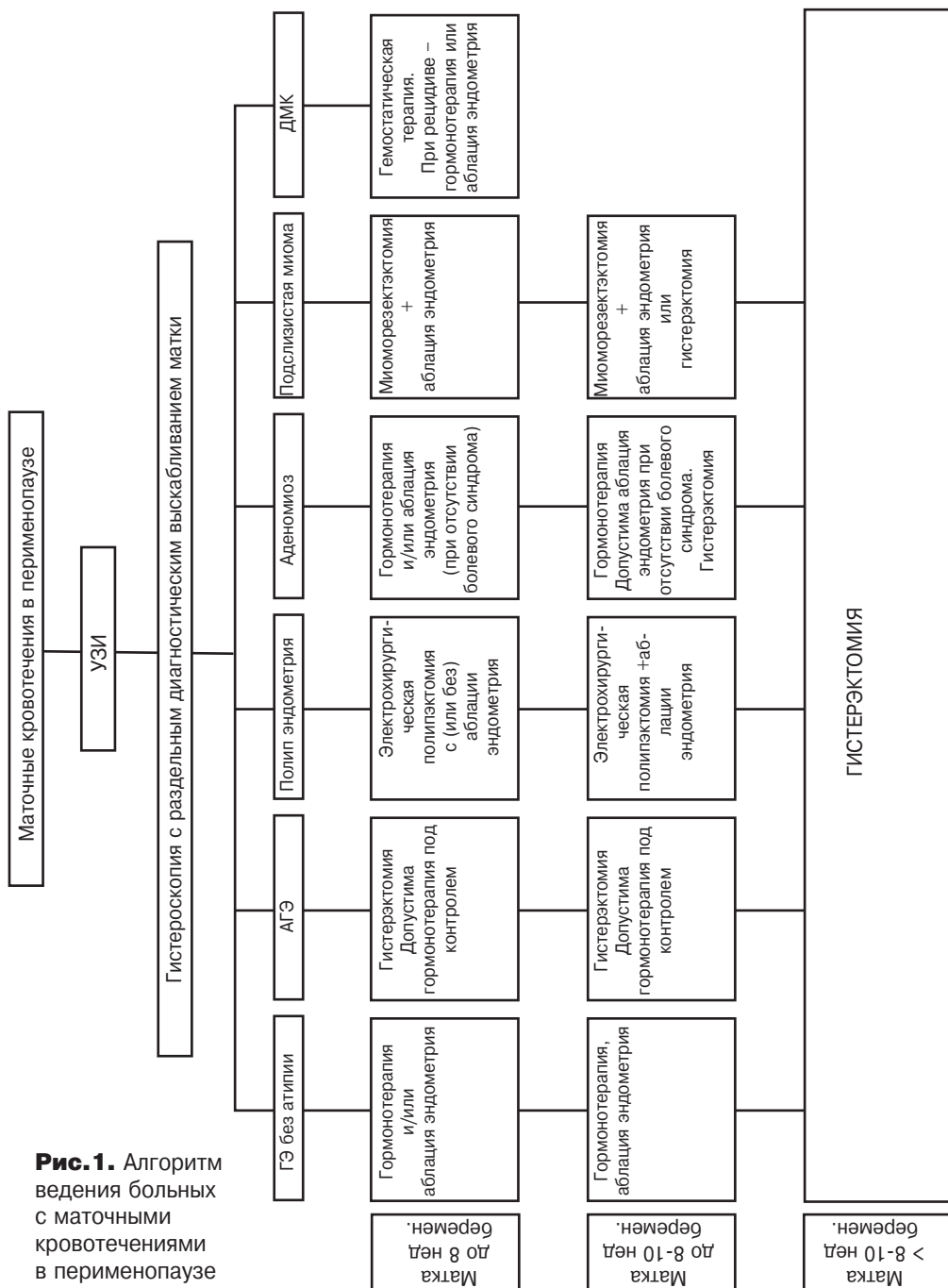


Рис. 1. Алгоритм ведения больных с маточными кровотечениями в перименопаузе

При гиперплазии эндометрия без атипии в периоде перименопаузы в возрасте до 50 лет препаратами выбора являются прогестагены (дидрогестерон, левоноргестрел, норэтистерон), которые назначают в циклическом режиме по 10 мг/сут с 5 по 25 день менструального цикла или с 16 по 25 день цикла. При этом длительность гормонотерапии должна быть 6–9 мес. У пациенток старше 50 лет гормонотерапию прогестагенами следует проводить в непрерывном режиме. Гормональное лечение необходимо осуществлять под ультразвуковым контролем через 3, 6 и 12 мес. В случае рецидива гиперплазии эндометрия без атипии или при наличии противопоказаний к назначению прогестагенов целесообразно лечение агонистами ГнРГ: бусерелин, диферелин, золадекс и др. При одинаковой эффективности отечественный препарат бусерелин менее дорогостоящий, что является несомненным его преимуществом. Схема лечения: бусерелин эндоназальный спрей 0,2% по 1 инсуфляции (150 мкг) в каждую ноздрю 3–4 раза в сутки (900–1200 мкг/сут) или бусерелин-депо 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней в течение 6 мес.

При сочетании гиперплазии эндометрия без атипии с аденомиозом или миомой матки небольших размеров (до 10 нед беременности) препаратами выбора гормональной терапии являются а-ГнРГ. В случае использования эндоназального спрея бусерелина длительность лечения должна составлять 6–8 мес. При применении депонированной формы – 4–6 инъекции.

Использование а-ГнРГ в предоперационной гормональной подготовке перед аблацией эндометрия и трансцервикальной миомэктомией значительно облегчает технику проведения операции и ее отдаленные результаты.

Методом выбора лечения атипической гиперплазии эндометрия в перименопаузе считается экстирпация матки. При простой форме атипии и небольших размерах матки допустима гормонотерапия. В такой ситуации гормональное лечение целесообразно проводить агонистами ГнРГ (бусерелин – 4–6 инъекций). Обязательным является раздельное диагностическое выскабливание слизистой матки через 3 мес на фоне лечения и спустя 1 мес после окончания гормональной терапии как контроль за результатами лечения.

В дальнейшем необходимо диспансерное наблюдение в течение 2 лет с УЗИ-контролем.

У больных с гиперплазией эндометрия без атипии с неэффективностью гормонотерапии или при наличии противопоказаний к гормональному лечению, а также при аденомиозе без болевого синдрома показана операционная гистероскопия – резекция (абляция) эндометрия.

Оперативная гистероскопия показана также при полипах эндометрия и подслизистой миоме матки. В перименопаузе резекцию подслизистой миомы целесообразно сочетать с аблацией эндометрия.

Литература

1. Ищенко А.И., Зуев В.М., Бахвалова А.А. Абляция эндометрия: новый подход к лечению меноррагии. *Акушерство и гинекология* 1999; 4: 6–10.
2. Каппушева Л.М. Резекция эндометрия и отдаленные результаты. *Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов* 2001; 3(5): 56–60.
3. Каппушева Л.М. Гистероскопия в диагностике и лечении внутриматочной патологии. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2001.
4. Климова И.В., Краснова И.А., Сущевич Л.В., Бреусенко В.Г. Лечение маточных кровотечений пременопаузального периода препаратом Дюфастон. *Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов*. 2001; 2: 51–5.
5. Серов В.Н. *Гинекологическая эндокринология* 1998; 358.
6. Хохлова И.Д., Кудрина Е.А. Клиническая лекция. Диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия. *Акушерство и гинекология* 1996; 4: 50–5.
7. Abbott J.A., Garry R. The surgical management of menorrhagia. *Hum Reprod Update* 2002; 8(1): 68–78.
8. Albers J.R., Hull S.K., Wesley R.M. Abnormal uterine bleeding. *Am Fam Physician* 2004 Apr 15; 69(8): 1915–26.
9. Blumel J.E., Cruz M.N., Aparicio N.J. Menopausal transition, physiopathology, clinical and treatment. *Medicina – (B – Aires)* 2002; 62 (1): 57–65.
10. Bongers M.Y., Mol B.W., Brolmann H.A. Current Treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Maturitas* 2004; 47(3): 159–74.
11. Goldstein S.R., Zeltser I., Horan C.K., Snyder J.R., et al. Ultrasonography-based triage for perimenopausal patients with abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(1): 102–8.
12. Hidlebaugh D.A. Cost and quality-of-life issues associated with different surgical therapies for the treatment of abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27 (2); 451–65.
13. Hurskainen R., Teperi J., Aalto A.M., et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy in the treatment of essential menorrhagia: predictors of outcome. *Obstet Gynecol Scand* 2004; 83(4): 401–3.
14. Marjoribanks J., Lethaby A., Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD003855.
15. Paraskevaidis E., Kalantaridou S.N., Papadimitriou D., et al. Transvaginal uterine ultrasonography compared with endometrial biopsy for the detection of endometrial disease in perimenopausal women with uterine bleeding. *Anticancer Res* 2002; 22(3): 1829–32.

Патогенетическое обоснование применения агонистов ГнРГ в терапии сочетанной гинекологической патологии

А.Л.Тихомиров, Д.М.Лубнин

Московский государственный медико-стоматологический университет

В лекции освещены современные подходы к лечению таких распространенных заболеваний, как эндометриоз и миома матки, которые являются основными причинами радикальных хирургических операций у женщин. На основании новых данных об этиологии и патогенезе этих состояний определено значение агонистов ГнРГ для лечения больных эндометриозом и миомой матки. Представлены показания и условия для назначения лекарственных средств этой группы. Приведены данные об эффективности использования агонистов ГнРГ в составе комбинированных терапевтических схем, а также как дополнительного лечебного фактора после органосберегающих операций.

Ключевые слова: миома матки, эндометриоз, гиперплазия эндометрия, бесплодие, болевой синдром, агонисты ГнРГ

Pathogenetic substantiation of gonadotrophin-releasing hormone agonists application in patients with associated gynecological pathology

A.L.Tikhomirov, D.M.Lubnin

Moscow State University of Medicine and Dentistry

The lecture describes modern approaches to treatment of such widespread diseases as endometriosis and hysteromyoma, which are major causes of radical surgeries in women. The role of gonadotrophin-releasing hormone (GRH) agonists in treatment of the patients with endometriosis and hysteromyoma has been determined on the base of modern data of aetiology and pathogenesis of the diseases. Indications and conditions for application of the drugs from this group were presented. The data confirming effectiveness of the treatment with GRH-agonists as a part of combined therapeutic schemes and additional medical factor after organopreserving surgeries were adduced.

Key words: hysteromyoma, endometriosis, endometrial hyperplasia, female sterility, pain syndrome, GRH-agonists

В современной гинекологической практике такие заболевания, как эндометриоз и миома матки, занимают лидирующее место среди причин, по которым женщины подвергаются оперативному лечению. Довольно часто данные заболевания сочетаются, и отчасти это обусловлено общностью их этиопатогенетических характеристик. Следовательно, лечение миомы матки и эндометриоза осуществляется фактически с использованием одних и тех же лечебных подходов.

Эндометриоз называют одним из самых загадочных гинекологических заболеваний. Тот факт, что без лапароскопа практически невозможно достоверно диагностировать это заболевание, обуславливает ситуацию, при которой в настоящий момент мы не можем даже назвать приблизительную распространенность эндометриоза, не говоря уже об истинной природе данного заболевания.

Многочисленные контролируемые исследования эндометриоза по большей части не имеют достоверных результатов, поскольку отсутствие настоящего заболевания у женщин из контрольной группы лишь предполагается, но не доказывается, что не исключает возможности наличия у них бессимптомных форм заболевания.

Таким образом, все имеющиеся в настоящий момент данные в основном носят описательный и гипотетический характер, и из них очень тяжело делать какие-либо выводы.

Метапластическая теория, появившаяся в начале прошлого столетия, стала одной из первых теорий патогенеза эндометриоза. Учитывая тот факт, что овариальные и мюллеровы ходы происходят из целомического мезотелия, авторы предполагали, что герминативный эпителий яичников может превращаться в эндометрий, который является производным мюллера хода. Эта теория объясняла возникновение только эндометриоза яичников. Однако в контексте данной теории другие авторы попытались объяснить возникновение иных форм эндометриоза. Учитывая, что мезотелий брюшины является мультипотентной тканью, было предположено, что эндометриоз брюшины и органов малого таза возникает вследствие метаплазии *in situ* мезотелия брюшины.

Принятие метапластической теории, как одной из возможных причин возникновения эндометриоза, зависит от ответа на ряд вопросов:

- согласно этой теории, эндометриоз должен развиваться и при отсутствии эндометрия, к примеру, у женщин с врожденным отсутствием матки;
- если перитонеальный эпителий способен к метаплазии в эндометрий, этот феномен должен наблюдаться как у женщин, так и у мужчин;
- метаплазия в эндометрий должна наблюдаться во всех местах, где имеется целомический эпителий;
- если метаплазия целомического эпителия подобна метаплазии других тканей, тогда с возрастом она должна встречаться чаще.

Следовательно, до тех пор, пока не будут получены ответы на перечисленные выше вопросы, принимать метапластическую теорию как

имеющую право на существование затруднительно.

Тем не менее существует другая теория, по сути являющаяся продолжением метапластической. Она подразумевает, что различные эндогенные факторы способны вызвать дифференцировку недифференцированных клеток в эндометриальную ткань. В частности, эта теория была успешно подтверждена в экспериментах на кроликах, но у людей и приматов подобных исследований не проводилось.

Научные исследования патогенеза эндометриоза по сути начались с ряда работ, опубликованных Сампсоном. Основываясь на своих клинических наблюдениях, он предположил, что менструальная кровь содержит в своем составе жизнеспособные клетки эндометрия, которые могут имплантироваться в различных местах за пределами полости матки. Ретроградная менструация является нормальным физиологическим процессом, во время которого жизнеспособные клетки эндометрия попадают в перитонеальную полость. Так, еще 60 лет назад Новак задался вопросом, почему физиологический процесс должен столь часто вызывать развитие патологического процесса – вопрос до сих пор далек от удовлетворительного ответа.

Транстубарная диссеминация, вероятно, является одним из самых частых путей распространения эндометриальной ткани, хотя существуют и другие пути, включающие лимфатические и кровеносные сосуды, а также ятрогенный путь распространения.

В целом наличие ретроградной менструации, ретроградной перистальтики маточных труб, а также крови в трубах и перитонеальной полости во время менструации являются подтверждениями этой теории. Кроме этого, существует целый ряд клинических доказательств:

- живые клетки как желез, так и стромы эндометрия выявлены в менструальной крови, находящейся в перитонеальной полости;
- в экспериментальных условиях эндометрий очень хорошо имплантируется и растет в перитонеальной полости;
- у всех женщин в различной степени выраженности наблюдаются ретроградные менструации;
- нарушение оттока менструальной крови ассоциировано с развитием эндометриоза.

Было предположено, что в наибольшей степени такому варианту развития эндометриоза способствуют нарушения в механизме маточно-трубного контроля, способствующие трубному рефлюксу менструальной крови. Кроме того, определенную роль может играть сужение цервикального канала.

Предполагается, что лимфатическая и сосудистая диссеминация играют роль в возникновении экстрагенитальных форм эндометриоза. В экспериментах на кроликах было показано, что введение в глазничную вену эндометриальной ткани приводит к появлению эндометриоидных эксплантов в легких.

Описано множество случаев развития эндометриоза после проведения эпизиотомии и лапаротомии по поводу кесарева сечения. Эти

наблюдения объясняются возможностью развития эндометриоза за счет ятрогенной трансплантации эндометриальной ткани. Подобный механизм также доказан в опытах на животных.

Предположения о наследственной предрасположенности к развитию эндометриоза в основном основываются на ретроспективном анализе случаев заболевания. Частота встречаемости эндометриоза у родственников первой линии, женщины, страдающей эндометриозом, составляет 6,9%, в то время как среди родственниц женского пола по линии мужа частота эндометриоза составляет 1%. Таким образом, в развитии эндометриоза наиболее вероятна роль материнского типа наследования. Также отмечено, что эндометриоз протекает в более тяжелых формах у пациенток, чьи родственники первой линии также страдают эндометриозом.

Среди женщин, больных эндометриозом, частота встречаемости эндометриоза у их монозиготных близнецов достигает 75%, при этом отмечено, что заболевание часто имеет более раннее развитие. В целом предполагается, что с генетической точки зрения, эндометриоз может рассматриваться как полигенное/мультифакториальное заболевание.

Существует целый ряд доказательств роли половых гормонов в патогенезе эндометриоза. Экспериментальные и клинические наблюдения показывают, что эндометриоз является эстроген-зависимым заболеванием. Эндометриоз не встречается до наступления менархе и редко наблюдается у женщин с ановуляторным менструальным циклом. Индуцированная медикаментозными средствами или естественная менопауза приводит к регрессии эндометриоза. Хотя эндометриоз может наблюдаться и в постменопаузе, наиболее часто он ассоциирован с высоким уровнем эстрогенов, обусловленным ожирением или экзогенным введением эстрогенов в составе гормональной заместительной терапии.

Описано несколько случаев развития эндометриоза у мужчин, находящихся на терапии высокими дозами эстрогенов. Эти случаи принято воспринимать как казуистические, и, вероятнее всего, они связаны с возможным наличием у таких мужчин нарушений в процессе онтогенеза. Как было показано в эксперименте на кастрированных обезьянах, в течение первых четырех недель развития эндометриоза не требуется гормональных влияний, однако в дальнейшем эстрадиол, прогестерон или их комбинация необходимы для поддержания роста и развития эндометриоидных эксплантов.

Известно, что обезьяны являются единственными животными, у которых наблюдаются менструации, и только у этих животных отмечено спонтанное развитие эндометриоза. Хотя не зарегистрировано ни одного случая эндометриоза до наступления менархе, эндометриоз выявляется среди подростков, только начавших менструировать. Сравнительные исследования различных вариантов менструальных циклов и их влияния на риск развития эндометриоза показали, что у женщин

с коротким менструальным циклом и длительным периодом менструальных кровотечений риск развития эндометриоза вдвое выше по сравнению с женщинами, имеющими длинный цикл и короткие менструации. Также повышенный риск развития эндометриоза наблюдается при раннем менархе и позднем рождении первого ребенка. Эти факты основаны на известной корреляции между количеством перенесенных менструальных циклов и риском развития эндометриоза. Наличие врожденных пороков развития половых органов, нарушающих отток менструальной крови, также ассоциировано с частым развитием эндометриоза.

Предполагается, что нарушения врожденного и приобретенного иммунитета могут лежать в основе развития эндометриоза. Помимо того, ряд авторов рассматривает эндометриоз как аутоиммунное заболевание. Согласно данным теориям, нарушения иммунологической защиты приводят к невозможности элиминировать содержимое ретроградной менструации из перитонеальной полости.

Таким образом, хотя существует множество теорий патогенеза эндометриоза, ни одна из них не имеет полноценных научных доказательств. Наличие у всех женщин ретроградной менструации и способность брюшины поддерживать рост трансплантированной ткани эндометрия предполагают возможность развития эндометриоза у каждой женщины.

Иммунологические факторы могут изменять восприимчивость женщины к имплантации эндометриальных клеток.

Наиболее частыми иммунологическими нарушениями являются:

- повышение циркулирующих аутоантител;
- увеличение числа и активности перитонеальных макрофагов;
- снижение реактивности Т-лимфоцитов и активности натуральных киллеров.

Предшествуют ли эти изменения эндометриозу, сопутствуют ему или являются следствием, до сих пор неизвестно.

Повышенная концентрация факторов роста и цитокинов в перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриозом носит двойной эффект: помимо индукции пролиферации эксплантов эндометрия, они могут нарушать репродуктивную функцию. В целом эндометриоз можно рассматривать как системное заболевание с иммунологически обусловленным патогенезом. Эпидемиология эндометриоза до настоящего времени остается недостаточно изученной, и основной проблемой, ограничивающей эпидемиологические исследования, является тот факт, что точная диагностика эндометриоза может быть осуществлена только посредством хирургического доступа (лапароскопия или лапаротомия). Очевидно, что по этическим соображениям проводить рандомизированную лапароскопию большим группам женщин недопустимо. До тех пор, пока в широкую практику не будут введены методы неинвазивной диагностики эндометриоза, истинная распространенность этого заболевания останется неизвестной.

Эндометриоз может развиваться у девочек и женщин в возрасте от 10 до 60 лет. В большинстве случаев заболевание впервые диагностируется в 27 лет. Большая часть женщин, у которых впервые диагностируется эндометриоз, отмечают симптомы заболевания на протяжении 2–5 лет до момента постановки диагноза.

Характерными симптомами заболевания являются появление прогрессивно нарастающих болей, возникающих непосредственно перед или во время менструации; диспареуния, болезненные дефекации, предменструальные мажущие кровянистые выделения и полименорея; боль над лоном, дизурия и гематурия; бесплодие. Ряд пациенток могут не обозначать болевой синдром как приобретенное явление, а просто отмечать, что у них болезненные менструации, хотя большинство указывает на усиление болезненности менструаций. Боль чаще всего бывает билатеральной и по интенсивности колеблется от незначительной до крайне выраженной, нередко она ассоциирована с ощущением давления в области прямой кишки и может иррадиировать в спину и ногу. Постоянные «неприятные ощущения» на протяжении всего менструального цикла, усиливающиеся перед менструацией или во время коитуса, могут быть единственной жалобой, предъявляемой больной эндометриозом.

Причина появления болей до конца не установлена, предполагается, что она может быть связана с феноменом «миниатюрных менструаций» эндометриоидных эксплантов, что приводит к раздражению нервных окончаний. Исчезновение болевых ощущений при индукции аменореи у больных эндометриозом, то есть исключение циклических гормональных воздействий на эндометриоидные экспланты, собственн доказывает механизм болевого синдрома.

Однако болевой синдром не всегда ассоциирован с эндометриозом даже в тех случаях, когда заболевание выражено в значительной степени. К примеру, большие билатеральные эндометриоидные кисты яичников чаще всего бессимптомны, если только не происходит их разрыв, в то же время выраженный дискомфорт может быть следствием минимального количества активных эндометриоидных гетеротопий.

Связь эндометриоза с бесплодием в настоящий момент очевидна, хотя большинство исследований, посвященных этой проблеме, основано на ретроспективных данных. Поражение яичников и маточных труб, выраженный спаечный процесс – все эти проявления эндометриоза явным образом нарушают репродуктивную функцию. Тем не менее кроме явных, органических факторов, обусловленных эндометриозом, существует множество других нарушений, которые могут также приводить к бесплодию. Однако связь бесплодия с минимальными и умеренными проявлениями эндометриоза остается противоречивой. Так, у 80% фертильных женщин при лапароскопии, проводимой для перевязки маточных труб, диагностируются минимальные и умеренные проявления эндометриоза, и у 20% отмечается выраженный эндометриоз.

В целом проведение исследований, посвященных связи эндометриоза с бесплодием, крайне затруднительно, так как для набора адекватной контрольной группы необходимо проведение лапароскопического подтверждения отсутствия заболевания, что по этическим соображениям невозможно. Этот факт, по сути, объясняет обилие противоречивых данных, касающихся данной проблемы. До тех пор, пока «золотым стандартом» диагностики эндометриоза не станет какой-либо неинвазивный метод, любые клинические исследования эндометриоза будут проблематичны.

Достоверно диагностировать эндометриоз во время физического обследования пациентки не всегда удастся. Промежность, влагалище и шейка матки должны быть внимательно исследованы, хотя эндометриоз этих областей встречается редко. Косвенными признаками эндометриоза, которые можно обнаружить во время стандартного гинекологического осмотра, являются пальпируемые образования в заднем своде влагалища, уплотнения маточно-крестцовых связок, болезненное уплотнение ректовагинальной перегородки, а также увеличение одного или обоих яичников в случае наличия эндометриоидных кист. При выраженных формах эндометриоза матка и придатки могут быть фиксированы с нарушением их нормальной анатомии, а подвижность их быть ограничена.

Результаты физического обследования могут быть ложноположительными, в связи с этим для подтверждения диагноза используются дополнительные методы, включающие в себя лапароскопию, УЗИ, КТ или МРТ. Очевидно, что единственным методом достоверной диагностики эндометриоза является морфологическое исследование биопсийного материала.

Хотя не существует анализов крови, позволяющих диагностировать эндометриоз, было отмечено, что в крови женщин, страдающих этим заболеванием, повышается уровень СА125, являющегося маркером немутационных эпителиальных карцином яичника. Большинство исследователей отмечают, что уровень СА125 повышается в крови женщин с выраженными формами эндометриоза и колеблется в нормальных пределах при меньшей выраженности заболевания. Также известно, что уровень СА125 повышается у здоровых женщин во время менструации.

Причина повышения СА125 в крови женщин, страдающих выраженными формами эндометриоза, не до конца изучена. Предполагается, что эндометриоидные экспланты содержат большое количество СА125 по сравнению с эндометрием, а сопутствующая эндометриозу локальная воспалительная реакция способствует повышенному поступлению этого маркера в кровь.

Чувствительность метода определения СА125 для эндометриоза составляет от 20 до 50%, что в целом ограничивает его клиническое использование для диагностики эндометриоза. Чувствительность этого метода может быть повышена до 66% в том случае, если уровень

данного маркера будет определяться дважды: во время фолликулярной фазы и во время менструации. Отношение показателей уровня СА125 во время менструации к показателю во время фолликулярной фазы цикла, превышающее 1,5, будет указывать на возможное наличие эндометриоза.

Определение уровня СА125 может быть использовано для выявления рецидива эндометриоза после проведенного лечения. Отмечено, что уровень СА125 падает после проведения как хирургического, так и медикаментозного лечения с использованием доназола, гестринона и агонистов ГнРГ.

При лечении эндометриоза медроксипрогестерон ацетатом уровень СА125 в крови не снижается. Повышение уровня СА125 до показателей, зарегистрированных до лечения, наблюдающееся через 3, 4 и 6 мес, может свидетельствовать о рецидиве эндометриоза. Тем не менее надо отметить, что есть исследования, опровергающие этот факт.

Наиболее распространенной и принятой во всем мире классификацией эндометриоза является классификация, предложенная Американским обществом фертильности (AFS). Она основана на определении вида, размера и глубины инвазии эндометриоидных эксплантов на брюшине и яичнике; наличия, распространенности и типа спаек и степени облитерации позадматочного пространства.

Эта классификация основана на определении распространенности поражения эндометриозом и не учитывает таких параметров, как болевой синдром и степень фертильности. Согласно данной классификации, существуют четыре степени тяжести эндометриоза, которые определяются по сумме баллов, оценивающих различные проявления заболевания.

Лечение эндометриоза во многом определяется клиническими проявлениями, то есть наличием болевого синдрома или бесплодия. К сожалению, хирургическое или медикаментозное удаление эндометриоидных эксплантов приводит лишь к временному благополучию. В связи с этим основной целью терапии данного заболевания является не только элиминация эндометриоидных эксплантов, но и, что более важно, лечение таких симптомов, как боль и бесплодие.

Лапароскопия уже достаточно давно прочно ассоциируется не только с диагностикой, но и с лечением эндометриоза. Эндометриоидные очаги во время лапароскопии удаляются при помощи биполярной коагуляции или различных видов лазера. Наибольшее предпочтение отдается СО₂ лазеру вследствие его меньшего повреждающего действия на здоровые ткани. Основной целью лапароскопического лечения эндометриоза являются максимальное удаление всех эндометриоидных очагов, устранение спаечного процесса и возвращение нормальной анатомии внутренних половых органов.

Отдаленные результаты хирургического лечения болевого синдрома, ассоциированного с эндометриозом, в значительной степени зависят от индивидуальных характеристик каждой конкретной больной,

в частности, от ее психологического статуса. Только диагностическая лапароскопия без полного удаления всех эндометриоидных очагов (другими словами, плацебо-хирургическое лечение) может привести к исчезновению болевого синдрома у 50% женщин. Лапароскопическая лазерная деструкция очагов эндометриоза при средней степени тяжести заболевания обычно приводит к исчезновению болей у 74% женщин. В то же время хирургическое лечение легких форм эндометриоза обычно не приводит к существенному облегчению болевого синдрома.

Если анатомические нарушения, обусловленные эндометриозом, приводят к развитию бесплодия, то хирургическое лечение таких состояний обычно имеет хорошие результаты.

Необходимость хирургического лечения женщин, страдающих бесплодием на фоне легкой и средней форм эндометриоза, противоречива. В среднем 90% женщин с эндометриозом легкой и средней степени тяжести самостоятельно беременеют в течение 5 лет. Это сравнимо с частотой наступления беременности у здоровых женщин в тот же временной промежуток (93%). Тот факт, что хирургическое лечение повышает фертильность женщин, страдающих легкими и средними формами эндометриоза, поддерживается лишь частью авторов, другая часть опровергает эти данные. И хотя можно предполагать, хирургическое лечение повышает индекс фертильности в первые 6–12 мес после операции, а также способствует профилактике рецидивов, неоправданная хирургическая активность в любом случае повышает вероятность возникновения и неизбежного рецидивирования спаечного процесса.

Так как эстрогены стимулируют развитие эндометриоза, медикаментозная терапия этого заболевания направлена на создание гипоэстрогенного состояния, вызывающего атрофию эктопированных эксплантов или предотвращение в них циклических изменений. Эндометриоидные экспланты похожи, но не идентично нормальному эндометрию реагируют на воздействие половых гормонов. Как известно, между эктопированным и нормальным эндометрием существуют гистологические и биохимические различия, заключающиеся в функционировании желез (пролиферация и секреция), ферментной активности (17 бета-гидроксистероид дегидрогеназа) и уровне экспрессии различных рецепторов (эстрогены, прогестерон, андрогены).

Наиболее часто для медикаментозного лечения эндометриоза применяются Агонисты ГнРГ. В нашей стране чаще всего используется препарат Бусерелин-депо. Данное лекарственное средство имеет особенное значение в медикаментозном лечении эндометриоза.

Как известно, агонисты ГнРГ оказывают свой эффект не только за счет супрессии гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, но и локальных эффектов на ткань. Связываясь со своими собственными рецепторами, они способны снижать продукцию ароматазы, синтез соединительной ткани, блокировать выработку различных факторов роста и цитокинов, а также влиять на процессы индукции апоптоза.

Ранее уже говорилось об общности таких заболеваний, как эндометриоз и миома матки, о том, что эти заболевания довольно часто сопутствуют друг другу и что у них есть схожесть этиопатогенетических характеристик. В настоящий момент известно, что «биохимия» очагов эндометриоза и миоматозного узла очень похожа, в частности, в отношении локальной продукции эстрогенов, соединительной ткани и гамме экспрессии различных факторов роста.

Таким образом, агонисты ГнРГ и, в частности, Бусерелин-депо являются наиболее эффективным и патогенетически обоснованным препаратом, который воздействует на два столь часто встречающихся сочетанно заболевания – миомы матки и эндометриоза.

Бусерелин-депо нашел свое место в алгоритме комплексного консервативного лечения больных миомой матки в репродуктивном возрасте. Он используется в качестве первого (индукционного) этапа лечения средних миоматозных узлов (от 3 до 4,5 см), за которым следует второй (стабилизационный) этап, заключающийся в назначении КОК, что предотвращает рецидивирование роста миоматозных узлов после отмены агонистов. Наши исследования показали, что назначение агонистов ГнРГ при большем первоначальном размере узлов неэффективно, так как регрессия миоматозных узлов в данном случае выражена меньше. Кроме этого, при регрессии большого миоматозного узла его конечный размер будет больше 2–2,5 см, а такие узлы плохо контролируются приемом КОК, значит, и рецидивов роста, несмотря на прием контрацептивов, будет больше.

Кроме этого, Бусерелин-депо используется после консервативной миомэктомии с целью подавления оставшихся зачатков роста миоматозных узлов. Курс терапии агонистами и в этом случае сменяется назначением КОК, если не планируется беременность. В качестве монотерапии агонисты применяются только в отдельных случаях у женщин в пременопаузе для перевода их из искусственной менопаузы в естественную. Здесь важно отметить еще одну важную роль Бусерелина-депо в лечении больных миомой матки в пременопаузе. Как известно, в этом периоде жизни женщины наиболее часто встречаются гиперпластические процессы эндометрия. Нередко при сочетании миомы матки с такой патологией эндометрия применяется радикальный метод лечения – гистерэктомия. Однако использование Бусерелина-депо и в этом случае может помочь пациентке избежать хирургического лечения. Если выявляется простая гиперплазия эндометрия в сочетании с миомой матки, то назначение Бусерелина-депо позволит не только уменьшить размеры миоматозного узла, но и окажет лечебное воздействие на эндометрий за счет индукции атрофических процессов в последнем.

Из всего вышесказанного можно сделать вывод, что для лечения таких распространенных и часто сочетающихся заболеваний, как миома матки, эндометриоз, существует эффективный и патогенетически обусловленный препарат – Бусерелин-депо. Дополнительным преимуще-

ществом этого препарата является его способность вызывать атрофические процессы в эндометрии, что позволяет использовать его в сочетании миомы матки с простой гиперплазией эндометрия, тем самым уводить больных от радикального хирургического лечения. В целом использование пациенткой одного препарата для лечения нескольких часто сочетающихся заболеваний является не только экономически выгодным, но и удобным.

Принципы лечения диффузной фиброзно-кистозной мастопатии у женщин с миомой матки и генитальным эндометриозом

О.Ф.Серова, Е.Г.Антонова, Л.И.Титченко

Московский областной НИИ акушерства и гинекологии

В статье приведены особенности диффузной фиброзно-кистозной мастопатии у женщин репродуктивного возраста на фоне миомы матки и эндометриоза. Обоснована необходимость гормональной терапии этого заболевания молочных желез. Показана высокая эффективность применения бусерелина для лечения фиброзно-кистозной мастопатии и сочетанной гинекологической патологии.

Ключевые слова: миома матки, генитальный эндометриоз, диффузная фиброзно-кистозная мастопатия, лечение

Principles of treatment of diffuse fibrocystic mastopathy in women with uterine myoma and genital endometriosis

O.F.Serova, E.G.Antonova, L.I.Titchenko

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology

The article discusses specific features of diffuse fibrocystic mastopathy in women of reproductive age against the background of uterine myoma and endometriosis. The necessity of hormone therapy for this disease of the mammary glands is justified. A high efficacy of buserelin for treatment of fibrocystic mastopathy and combined gynecological pathologies is demonstrated.

Key words: uterine myoma, genital endometriosis, diffuse fibrocystic mastopathy, treatment

В последние годы актуальность проблемы доброкачественных заболеваний молочных желез существенно возросла, так как, по различным статистическим данным, в популяции заболеваемость мастопатией составляет 30–50%, а среди женщин репродуктивного возраста с различными гинекологическими заболеваниями достигает 36–95% [2, 4, 5].

Процессы роста, развития и формирования молочных желез находятся под сложным контролем эндокринной системы. Их состояние меняется в зависимости от гормонального фона как в результате физиологических процессов (в динамике менструального цикла и в различные возрастные периоды жизни женщины), так и при патологических состояниях репродуктивной системы [7, 8]. Частота и выраженность патологических изменений молочных желез коррелирует с частотой и длительностью гинекологических заболеваний. Сочетание заболеваний молочных желез с патологией эндометрия составляет 60,5%, с хроническим сальпингоофоритом – 65,7, генитальным эндометриозом – 85,7, миомой матки – 86,3%. При синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) доброкачественные гиперплазии молочных желез встречаются в 25% наблюдений. При дисфункциональных маточных кровотечениях сопутствующее поражение молочных желез обнаруживается у 43,6% женщин. Доброкачественные опухоли и опухолевидные заболевания яичников в 69% наблюдений сочетаются с выраженными изменениями в молочных железах [1, 9, 11]. Причем наиболее часто гиперпластические процессы молочных желез сочетаются с эндометриоидными кистами яичников.

Необходимость гормонального лечения гинекологических больных ставит вопрос о возможности и ее целесообразности у пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией [1, 3, 9].

Цель нашего исследования – оценка эффективности терапии бусерелином больных миомой матки и генитальным эндометриозом на фоне ДФКМ.

Пациенты и методы

Проведено комплексное обследование 42 женщин в возрасте от 24 до 43 лет с диффузной фиброзно-кистозной мастопатией (ДФКМ) на фоне миомы матки и эндометриоза. Из них у 32 миома матки сочеталась с аденомиозом, у 6 – с наружно-внутренним эндометриозом. Длительность заболевания колебалась от года до 8 лет (в среднем около 4 лет). Анализ анамнестических данных показал, что из перенесенных заболеваний у обследуемых пациенток наиболее часто встречались хронический тонзиллит (39,4%), вегето-сосудистая дистония (18,6%), заболевания желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы (24,3%), хронические заболевания верхних дыхательных путей (8,2%). Воспалительные заболевания матки и придатков отмечались у 13 (34,2%) пациенток. В исследование не были включены женщины с гипертонической болезнью, ожирением, варикозным расширением вен различной локализации.

Длительность заболевания молочных желез в среднем составляла

4,21 ± 0,65 года (от 0,5 до 10 лет).

Всем больным проводилось общеклиническое, иммуноферментное (определение гонадотропных, стероидных гормонов, Т3, Т4, ТТГ, в сы-воротке крови), ультразвуковое, рентгенологическое (маммография) об-следование.

Результаты исследования и их обсуждение

Клинические проявления миомы матки и/или эндометриоза выявлены у 32 (84,2%) пациенток: болевой синдром – у 17, меноррагии – у 9, кровя-нистые ациклические выделения – у 6 женщин. Размеры матки в начале лечения в среднем соответствовали величине 6–8-недельной беремен-ности. Отмечалось преимущественно межмышечное расположение уз-лов (18 случаев), реже – субсерозное (12) и субмукозное (2).

Комплексное обследование пациенток, включающее ультразвуковую и рентгенологическую маммографию, позволило выделить на этом фоне следующие клинико-эхокопические типы ДФКМ: смешанный тип – 23 (54,8%), с преобладанием кистозного компонента – 12 (28,6%), с преоб-ладанием фиброзного компонента – 4 (9,5%), с доминированием желе-зистого компонента – 3 (7,1%). То есть наиболее часто на фоне миомы матки и эндометриоза наблюдалась ДФКМ смешанного типа и реже все-го – с преобладанием железистого компонента.

Клинические проявления заболевания молочных желез были наибо-лее выражены при ДФКМ с преобладанием железистого компонента. Именно эта форма характеризовалась наиболее выраженным болевым синдромом с нагрубанием молочных желез, особенно во второй фазе менструального цикла. Наименее выраженные симптомы заболевания были у пациенток при ДФКМ с преобладанием фиброзного компонента, несмотря на то, что при пальпации отмечалось выраженное уплотнение ткани железы.

Смешанная форма ДФКМ характеризовалась большой вариабельнос-тью клинических проявлений: от незначительного напряжения молочных желез в предменструальный период до выраженной болезненности на протяжении всего цикла.

Ультразвуковое исследование молочных желез выявило существен-ные различия в их структуре при различных формах заболевания. При ДФКМ с преобладанием железистого компонента отмечалась неоднородность железистой ткани в сочетании с единичными или множествен-ными мелкими кистами с тонкой капсулой. Однако при этом выявлялось также усиление соединительнотканного компонента, но с преобладани-ем гипертрофии железистой ткани (рис. 1).

При ДФКМ с преобладанием фиброзного компонента отмечались выраженная гипертрофия стромы в виде неровных пластов, изменение структуры железистой ткани, а кистозный компонент был представлен деформированными расширенными или сдавленными протоками (рис.

2).

Эхоскопическая картина ДФКМ смешанного типа характеризовалась значительной вариабельностью, причем в равной степени присутствовали ультразвуковые признаки гипертрофии фиброзной ткани, неоднородная эхогенность железистой ткани и мелкие множественные кисты от 0,2 до 0,9 см в диаметре (рис. 3). При ДФКМ с преобладанием кистозного компонента определялись единичные или множественные кисты с плот-



Рис. 1. УЗИ молочной железы при ДФКМ с преобладанием железистого компонента.

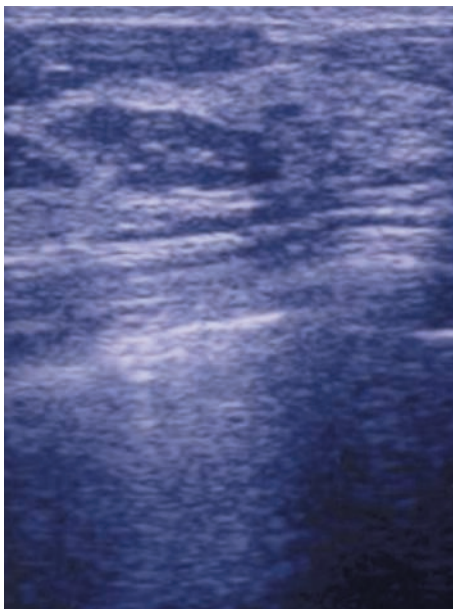


Рис. 2. УЗИ молочной железы при ДФКМ с преобладанием фиброзного компонента.

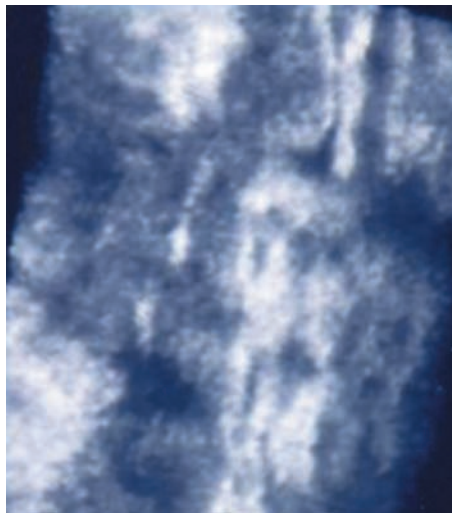


Рис. 3. УЗИ молочной железы при ДФКМ смешанного типа.

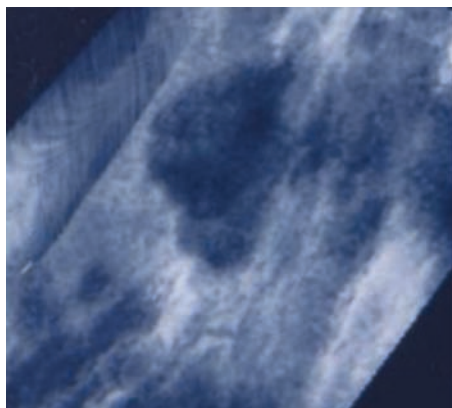


Рис. 4. УЗИ молочной железы при ДФКМ с преобладанием кистозного компонента.

ной капсулой, участки грубых фиброзных изменений ткани железы, нарушающие архитектонику ткани и деформирующие протоки (рис. 4).

При сравнении результатов рентгеновской и ультразвуковой маммографии совпадение данных было отмечено в 40 (95,2%) случаях. У двоих женщин при рентгенологическом исследовании была диагностирована ДФКМ с преобладанием железистого компонента. Однако при эхоскопическом исследовании молочных желез у этих пациенток обнаружили мелкие кисты размером до 0,5–0,8 мм. Таким образом, благодаря ультразвуковой диагностике становится возможным выявление некоторых кистозных образований, не определяемых при рентгенологическом исследовании. Поэтому эти два метода не исключают, а взаимно дополняют друг друга.

У всех обследованных женщин были установлены нарушения функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, которые характеризовались чаще изолированной гипопрогестеронемией – у 24 (57,1%), гиперпролактинемией – у 12 (28,7%), гиперандрогенией – у 6 (14,2%) пациенток.

Следует отметить: несмотря на различные варианты гормональных нарушений, общим для них является то, что в 38 (90,5%) случаев ДФКМ, так же, как и сопутствующие гинекологические заболевания, развивается на фоне относительной гиперэстрогении и абсолютной гипопрогестеронемии, а это согласуется с мнением других авторов [2, 9].

Лечение пациенток было комплексным и предполагало коррекцию питания, назначение седативных, витаминных препаратов, средств, нормализующих обменные процессы.

При функциональной гиперпролактинемии (патологические изменения гипофиза были исключены при магнитно-резонансной томографии) гормональной терапии предшествовало назначение бромкриптина в индивидуально подобранных дозах до нормализации уровня пролактина.

Известно, что помимо гипофиза, клетки нормальной и опухолевой ткани молочной железы и эндометрия, а также клетки миометрия и миоматозных узлов экспрессируют специфические высокоаффинные рецепторы ГнРГ. Это позволяет думать, что ГнРГ специфически воздействует (аутокринным и/или паракринным путем) на рост клеток ткани молочной железы и матки [12]. Экспрессия гена рецептора ГнРГ в опухолях молочной железы, эндометрия и соответствующих клеточных линиях была продемонстрирована с помощью ПЦР с обратной транскрипцией [13]. Данные наблюдения лежат в основе клинического применения агонистов ГнРГ в гинекологии и онкологии.

Все пациентки принимали а-ГнРГ Бусерелин ЗАО «Фарм-Синтез» в течение 4–6 мес. Из них 26 (61,9%) человек получали Бусерелин спрей по 900 мкг/сут интраназально и 16 (38,1%) – Бусерелин-депо 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней. Четырехмесячный курс получали 25 женщин, шестимесячный – 17 человек. Бусерелин является препаратом выбора при лечении ДФКМ у пациенток с миомой матки и эндометриозом, так как механизм его действия основан на прямом и опосредованном антипролифератив-

ном влиянии на клетки ткани молочной железы, эндометрия и миоматозных узлов. Опосредованное антипролиферативное влияние реализуется путем блокирования синтеза рецепторов к ГнРГ в гипофизе и подавления выделения гонадотропных гормонов, что приводит к торможению стероидогенеза в яичниках и прекращению гормональной стимуляции репродуктивной системы. Прямой антипролиферативный эффект связан с подавлением синтеза рецепторов к ГнРГ в молочных железах, эндометрии и миоматозных узлах, т.е. подавляется аутокринная стимуляция пролиферации. Помимо этого, а-ГнРГ приводят к снижению продукции факторов роста и непосредственной стимуляции процесса апоптоза в тканях, что подтверждается повышением маркеров апоптоза [6, 10]. Уже после первого месяца приема препарата стойкая аменорея наступила у 40 (95,2%) больных, лишь в 2 случаях наблюдались скудные кровянистые выделения из половых путей в течение первых 2 нед. Через 1–2 мес исчезли болевые ощущения в области половых органов. Средний объем матки через 3 мес уменьшился на 45–50%, а через 6 мес – от 55 до 60%, при этом ее размеры соответствовали нормальной или увеличенной до 5–6 нед беременности.

Влияние проводимой терапии на состояние молочных желез оценивалось по субъективным (уменьшение болевого синдрома, синдрома предменструального напряжения молочных желез), клиническим (уменьшение плотности и тяжести молочных желез при пальпации), ультразвуковым (снижение эхогенности железистого компонента ткани молочной железы, тенденция к уменьшению диаметра протоков, количества и диаметра мелких кист или их исчезновение) и рентгенологическим (тенденция к снижению оптической плотности ткани, отсутствие тенденции к локализации процесса) признакам. При этом у 31 (73,8%) женщины от-

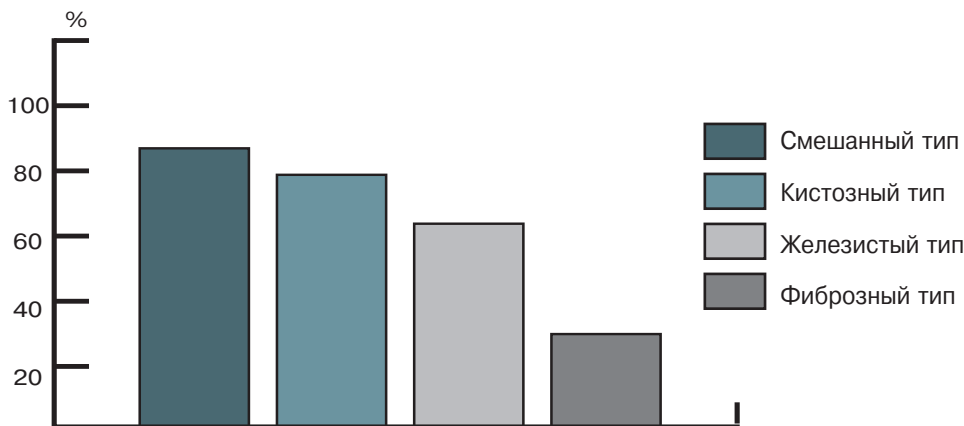


Рис. 5. Эффективность лечения ДФКМ в зависимости от формы заболевания.

мечено уменьшение размера молочных желез.

Наиболее выраженная положительная динамика на фоне применения Бусерелина наблюдалась приДФКМ смешанного типа – 86,9% (у 20 из 23 женщин), с преобладанием кистозного компонента – 83,3% (у 10 из 12 больных) и при доминирующей железистой гиперплазии – 66,7% (у 2 из 3 пациен-ток). Самые низкие показатели эффективности лечения по всем критериям были отмечены приДФКМ с преобладанием фиброзного компонента – у 1 (25,0%) из 4 женщин (рис. 5).

Подавление функции яичников и наступление псевдоменопаузы на фоне применения бусерелина сопровождалось некоторыми побочными симптомами, характерными для климактерического синдрома: приливы жара, потливость, головные боли, сухость во влагалище. Они были наиболее выражены при шестимесячном курсе лечения, но не требовали отмены препарата.

Таким образом, в результате применения Бусерелина достигается не только положительный эффект в лечении миомы матки и эндометриоза, но и в состоянии молочных желез: отсутствие масталгии и нагрубания, уменьшение железистого компонента и подавление пролиферативных процессов.

Литература

1. Абашова Е.И. Наружный генитальный эндометриоз и гормональная недостаточность яичников: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. СПб., 1999; 23.
2. Андреева Е.Н., Леднева Е.В. Основные аспекты этиологии и патогенеза фиброзно-кистозной болезни молочной железы. Акушерство и гинекология 2002; 6: 7–9.
3. Баскаков В.П. Медикаментозное лечение эндометриоза. Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов 2000; 3: 121.
4. Бурдина Л.М. Диагностика и лечение доброкачественных патологических изменений молочных желез. Терапевтический архив 1998; 10: 37–41.
5. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М., МИА, 2002; 347–9.
6. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки, 2004.
7. Габуния М.С. Репродуктивное здоровье женщин и состояние молочных желез. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2001.
8. Горюшина О.Г. Современные взгляды на мастопатию. Вестник новых медицинских технологий. 2002; 9, 4: 20–2.
9. Кира Е.Ф., Бескровный С.В., Ильин А.Б., Скрябин О.М., Цвелев Ю.В. Влияние препаратов гестагенового ряда на морфофункциональное состояние молочных желез. Журнал акушерства и женских болезней 2000; 2: 75–84.
10. Кулаков В.И., Волобуев А.И., Сеницын В.А., Малышева В.А., Тагиева Т.Т., Ежова Л.С., Руднева Т.В., Руднев С.В. Тактика ведения больных с сочетанными доброкачественными гиперплазиями молочной железы и женских половых органов. Гинекология. 2003; 3: 5.

11. Кулаков В.И. Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. 2005; 114–27.
12. Прилепская В.Н., Тагиева Т.Т. Заболевания молочной железы. Возможности диагностики. Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов 2000; 4: 72–8.
13. Kotler M.L., Stwrzec A., Carre M.C., et al. *Int J Cancer* 1997; 71(4): 595–9.
14. Vercellini P., Zaina B., Trespidi L., et al. *Infertility and reproductive medicine clinics of North America* 2001, Jan; 12(1): 195–211.

К вопросу об органосберегающем лечении больных аденомиозом

А.И.Давыдов, К.Р.Бахтияров, В.М.Пашков, И.А.Клиндухов

Московская Медицинская Академия им.И.М.Сеченова

Представлены результаты органосберегающего лечения 36 больных аденомиозом в возрасте 28-35 лет. Использовались сочетанная (лапароскопия и гистерорезектоскопия) электрохирургическая деструкция миометрия. Во время лапароскопии производили электрохирургические «инъекции» миометрия из расчета 5 «инъекций» на 1 см², а также эксцизии видимых узлов аденомиоза, в ходе гистерорезектоскопии – тотальную глубокую абляцию эндометрия. После операции назначали агонист гонадолиберина бусерелин в виде дозированного назального спрея (0,9 мг/сут в течение 4 мес). В 34 наблюдениях комбинированного лечения нормализовались менструации, а во всех наблюдениях – уменьшились размеры матки. В целом положительный эффект подобной терапии отмечен у всех пациенток при продолжительности наблюдения до 14 мес.

Ключевые слова: аденомиоз, эндохирургия, Бусерелин

Modern approaches to treatment of patients with uterine hemorrhages during the perimenopause

A.I.Davydov, K.R.Bakhtiyarov, V.M.Pashkov, I.A.Klinduhov

I.M.Sechenov Moscow Medical Academy

The article presents the results of an organ-saving treatment of 36 patients with adenomyosis aged from 28 to 35 years. Combined electro-surgical destruction of the myometrium (laparoscopy and hysteroresectoscopy) was used. During laparoscopy, electro-surgical myometrial «injections» were performed by means of 5 «injections» per 1 cm², and also excisions of visible adenomyotic nodules; during hysteroresectoscopy – total deep ablation of the endometrium. After surgery, the gonadoliberein agonist buserelin was administered in the form of dosed nasal spray (0,9 mg/day for 4 months). In 34 cases of the combined treatment menstruations normalized, and in all cases the sizes of the uterus diminished. In general, the positive effect of this therapy was obtained in all patients with the follow-up period to 14 months.

Key words: adenomyosis, endosurgery, buserelin

Аденомиоз (внутренний эндометриоз тела матки) – является одним из наиболее частых показаний к гистерэктомии. Консервативное лечение аденомиоза достаточно проблематично и не объясняется этио- и патогенезом этого заболевания. Различные теории патогенеза генитальной эндометриоза (имплантационная, метапластическая, эмбриональная) отражают развитие только очагов наружного эндометриоза. Механизм формирования внутреннего эндометриоза остается в достаточной мере спорным и малоизученным. Наиболее вероятной теорией генезиса внутреннего эндометриоза является имплантационная, объясняющая развитие заболевания с позиций его гистогенеза. В отношении последнего существует определенная точка зрения, согласно которой железы и строма базального слоя эндометрия врастают в мышечный слой матки. Что касается механизмов имплантации клеток эндометрия при внутреннем эндометриозе, то наиболее предпочтительной выглядит гипотеза их диссеминации как ятрогенным (врастание элементов эндометрия в подлежащую мышечную основу во время аборт, осложненных родов, лечебно-диагностических выскабливаний эндометрия), так и лимфо- и гематогенным путем.

В настоящее время общепризнанной (как клиницистами, так и патоморфологами) является классификация внутреннего эндометриоза, предложенная Б.И.Железновым и А.Н.Стрижаковым [1]. В соответствии с этой классификацией внутренний эндометриоз тела матки подразделяется на 3 степени, в зависимости от глубины проникновения эндометриоидной ткани в миометрий: 1-я степень – прорастание слизистой на глубину одного поля зрения при малом увеличении микроскопа (до 2–3 мм), 2-я степень – до середины толщи стенки матки, 3-я степень – в патологический процесс вовлечен весь мышечный слой.

Данная классификация объединяет только диффузные поражения миометрия, при которых эндометриоидные имплантаты имеют вид слепых карманов или свищей и неприемлема для узловой формы заболевания. Последняя не классифицируется, так как расположение узлов эндометриоза по отношению к различным слоям матки не имеет клинического значения (образование узлов эндометриоза в матке сопровождается гиперплазией мышечных волокон, что уже само по себе – высшая стадия внутреннего эндометриоза). При макроскопическом исследовании узлы внутреннего эндометриоза определяются в виде локальных инфильтратов без четких контуров. Консистенция узлов плотная в результате формирования вокруг очагов и гнезд эндометриоидной ткани инфильтративно-рубцовых изменений вследствие проникновения в них менструальноподобных кровянистых выделений, протеолитических и липолитических ферментов, а также продуктов деструкции тканей.

В Международном классификаторе болезней (МКБ-10) зарегистрированы два термина, объединяющие поражение эндометриозом мышечной оболочки матки – «внутренний эндометриоз» и «аденомиоз». Однако термин «аденомиоз» правомочен только при наличии гиперплазии мышечных волокон (следовательно, утолщении стенок матки), формирование

которой наблюдается при узловой форме заболевания и диффузном поражении миометрия 2–3-й степени. Поэтому внутренний эндометриоз 1-й степени, при котором отсутствуют гиперплазия мышечной ткани и утолщение стенок матки, а также внутренний эндометриоз 2-й степени без признаков гиперплазии миометрия неверно именовать аденомиозом.

Среди жалоб больных аденомиозом преобладают нарушения менструальной функции по типу меноррагий (длительные и/или обильные менструации), которые являются причиной развития вторичной железодефицитной анемии, реже – боли в нижних отделах живота накануне и в первые дни менструации. При гинекологическом, а также визуальном исследовании определяется увеличенная матка. Причем ее увеличение происходит преимущественно за счет переднезаднего размера (толщины) матки и в связи с чем она приобретает шарообразную форму. Все это следует учитывать, так как нередко дооперационный диагноз «аденомиоз» выставляется при нормальной величине матки и отсутствии патогномичных клинических симптомов.

В то же время, даже гистологическая диагностика внутреннего эндометриоза (решающий этап диагностического поиска) не является такой уж простой задачей. Морфологическая верификация внутреннего эндометриоза основана на обнаружении в мышечном слое матки очагов, имеющих сходство с ее слизистой оболочкой. При 1-й степени распространения гетеротопий (погружной рост составных компонентов базального слоя эндометрия не превышает 2 мм) постановка диагноза представляет достаточно сложную задачу для гистолога, поскольку требует от него опыта и знания особенностей расположения базальной мембраны после родов, абортов, различных лечебных и диагностических внутриматочных вмешательств. Поэтому по меньшей мере сомнения вызывают работы, свидетельствующие о возможностях инструментальной (ультразвуковой, гистероскопической) диагностики внутреннего эндометриоза первой степени. Создается впечатление, что авторы, публикующие подобные результаты, не знакомы с особенностями гистостроения эндометриоза матки.

В отношении внутреннего эндометриоза 2-й степени распространения следует отметить достаточно широкую варибельность границ поражения миометрия при этой степени – от нескольких миллиметров от базального слоя до периметрия. В данном контексте справедливо указать на нечеткость концепции гистологической классификации: если 2-я степень внутреннего эндометриоза распространяется до середины мышечного слоя, а третья – до периметрия, то, как классифицировать очаги эндометриоза, локализованные между серединой толщи мышцы матки и ее серозным покровом? По нашему мнению, с клинических позиций целесообразно говорить не о степени распространения внутреннего эндометриоза, а формировании очагов гиперплазии миометрия – т.е. аденомиоза. Поскольку только с развитием аденомиоза появляются патогномичные клинические признаки этого заболевания и, в первую очередь, увеличение матки. Поэтому клиническая и инструментальная диагности-

ка внутреннего эндометриоза должна основываться на следующих принципах:

1) 1-я степень распространения внутреннего эндометриоза является лишь гистологической находкой, для которой не характерны ни клинические, ни какие-либо лабораторные признаки (ультразвуковые, эндоскопические, рентгенологические);

2) главным критерием инструментальной диагностики аденомиоза является увеличение и округлость формы тела матки;

3) аденомиоз – это не только морфологическая (гиперплазия миометрия), но и клиническая форма внутреннего эндометриоза (появление метrorрагий, увеличение матки, циклические боли).

С позиций пато- и морфогенеза эндометриоидных гетеротопий обоснованным методом лечения больных эндометриозом (независимо от его локализации) является хирургический. Поскольку гистоструктура эндометриоидной ткани предполагает обязательное присутствие в ней двух компонентов – эпителиального и стромального, вполне логично, что строма, бедная рецепторами, выступает в роли некой константы эндометриоза, не подверженной влиянию антигормонов (так же, как и базальная мембрана слизистой тела матки). Поэтому после отмены действия антигормонов, не нарушающих базальную секрецию гормонов аденогипофиза, восстанавливается как функциональный слой эндометрия, так и его аналог в эндометриоидной ткани – железистый эпителий, «отвечающий» за основные клинические симптомы заболевания [2].

Учитывая, что 1-я степень распространения внутреннего эндометриоза тела матки – всего лишь гистологическая находка, не имеющая клинической основы, ее догистологическая диагностика не представляется возможной и, следовательно, данная форма заболевания не требует какого-либо лечения. То же самое относится ко 2-й степени внутреннего эндометриоза, не сопровождающейся гиперплазией мышечной ткани. Следовательно, клиническая (клинико-инструментальная) диагностика обоснована только при формировании аденомиоза – в подавляющем большинстве наблюдений абсолютное показание к хирургическому лечению.

Как правило, аденомиоз – заболевание женщин позднего репродуктивного и перименопаузального периодов. В указанных возрастных периодах выбором метода хирургического лечения больных аденомиозом считается гистерэктомия. Вместе с тем, частота аденомиоза среди женщин репродуктивного периода неуклонно растет и требует поиска новых методов их лечения, имеющих, прежде всего, органосберегающий характер.

Для органосберегающего хирургического лечения больных аденомиозом была разработана методика электрохирургической деструкции миометрия с помощью лапароскопии и гистерорезектоскопии. Впервые эту методику применили С.Wood et al. [5]. По мнению авторов, биомеханизм теплоэнергетического миолизиса основан на коагуляции (деструкции) стромы очагов эндометриоза, денатурации белков и нарушении кровос-

набжения в пораженных эндометриозом тканях. Также определенную роль играет ликвидация эстрогенных рецепторов и факторов роста, отвечающих за развитие гетеротопий [4].

Однако деструкция очагов внутреннего эндометриоза с помощью высоких хирургических энергий не позволяет инактивировать все патологические гетеротопии: часть из них остается вне зоны видимости, часть – недоступна для хирургического вмешательства. Поэтому лечение таких больных должно быть многоэтапным – с включением в комплекс лечебных мероприятий послеоперационной гормональной терапии.

Цель исследования – оценить эффективность сочетанного органосберегающего лечения больных аденомиозом с применением комбинированной эндоскопической электрохирургической деструкции миометрия и гормонального воздействия аналогом гонадолиберина (бусерелин).

Пациенты и методы

Нами проведен про- и ретроспективный анализы результатов обследования и лечения 36 больных с гистологически верифицированным аденомиозом. Возраст обследованных пациенток варьировал от 28 до 35 лет, составив в среднем $31,12 \pm 1,04$ года. Длительность основного заболевания (с момента появления первых клинических симптомов) колебалась от 3 до 18 мес (в среднем – $7,34 \pm 2,56$ мес). У всех больных отмечен прогрессирующий характер нарушений менструального цикла по типу полименореи или гиперполименореи, у 27 (75%) – с развитием вторичной железodefицитной анемии. Ранее гормональную терапию (прогестагены, гестрилон, даназол, агонисты гонадолиберина) в течение 6–18 мес получали 22 женщины, при этом либо наблюдался частичный положительный эффект (во время приема препаратов), либо лечение было неэффективным.

Методика лапароскопической электродеструкции миометрия (электромюолизис) заключалась в следующем: биполярный электрод-иглу подводили к измененному миометрию и при активированном источнике вводили в мышечный слой матки на глубину 10–20 мм в зависимости от величины пораженного участка. Количество электрохирургических «инъекций» варьировало от 10 до 50 и определялось соотношением – пять «инъекций» на 1 см². По мере необходимости использовали дополнительный гемостаз (биполярная коагуляция, локальные инъекции гемостазирующих веществ). При узловой форме аденомиоза осуществляли эксцизию патологических очагов, расположенных над поверхностью матки. Во всех наблюдениях выполняли биопсию миометрия для последующего гистологического исследования.

Во время гистерорезектоскопии слизистую тела матки иссекали только с помощью электрода-петли, при этом резецировали и часть мышечной оболочки матки в пределах границ эндометрия (тотальная глубокая резекция эндометрия). Все удаленные ткани подвергали морфологическому исследованию.

Следует отметить, что для настоящего исследования проводился строгий отбор пациенток с учетом следующих основных положений:

1) все женщины находились в репродуктивном возрасте и были заинтересованы в сохранении матки;

2) величина матки обследованных пациенток не превышала 7–8-недельной беременности, а у 24 – находилась в пределах 4–5-недельной беременности;

3) лишь в 4 наблюдениях имела место железodefицитная анемия 2-й степени;

4) длительность основных симптомов заболевания не превышала 18 мес;

5) по данным инструментального исследования диагностированы узловой аденомиоз или диффузный аденомиоз при величине матки до 6–7-недельной беременности.

В наших исследованиях в качестве гормонального компонента комплексной терапии больных аденомиозом использовался агонист гонадолиберина бусерелин (ЗАО «Фарм-Синтез») в виде дозированного назального спрея (0,15 мг 0,2% раствора бусерелина ацетата). Лекарственное средство вводилось самой пациенткой в носовые ходы после их предварительного очищения – два полных нажатия помпы (0,3 мг) 3 раза в сут через 6–8 ч. Таким образом, суточная доза препарата составляла 0,9 мг, курс лечения – 4 мес. Выбор формы препарата определили удобство применения и сравнительно доступная ее стоимость. Гормональную терапию начинали после получения результатов гистологического исследования (4–6 сут после операции).

Эффективность проведенного лечения оценивали через 60, 90, 120 дней после начала приема бусерелина и далее через каждые 90 дней. Общая длительность наблюдения за пациентками после операции составила 9–14 мес. Помимо клинического исследования использовали высокочастотную трансвагинальную эхографию.

Основными критериями эффективности подобного лечения считали устранение клинических симптомов заболевания (поли- и дисменореи); нормализацию уровня гемоглобина в периферической крови; уменьшение величины (объема) матки по данным как гинекологического исследования, так и трансвагинального ультразвукового сканирования.

Изучение ближайших и отдаленных результатов комплексного лечения больных аденомиозом показало, что у 29 из 36 женщин на фоне приема бусерелина сформировалась аменорея, у 6 (16,7%) пациенток – отмечены скудные менструальноподобные кровотечения. Побочные эффекты гипоестрогенного типа наблюдали у всех женщин. При этом преобладали приливы и потливость, а также излишняя беспокойность и нарушения сна. Вместе с тем, указанные симптомы не имели тяжелого течения и легко купировались назначением фитоэстрогенов. С целью профилактики нарушений минерализации костей со 2-го месяца лечения бусерелином назначали препараты кальция и витамин D.

Менструации возобновились у всех женщин спустя 40–56 дней пос-

ле отмены бусерелина. В 31 наблюдении менструации имели умеренный характер, в 3 – скудный и в 2 – обильный. Однако даже при обильном характере менструаций продолжительность менструального кровотечения не превысила 5 дней.

Во всех наблюдениях в ходе трансвагинальной эхографии зарегистрировано достоверное уменьшение величины матки, причем, с определенной закономерностью. В первые 3 мес достоверного изменения размеров матки не отмечено; в последующие 4–8 мес она уменьшилась на 6–16%; к 9–12 мес – на 12–46%. У 28 женщин размеры матки расценены как нормальные или несколько больше нормы – 100–118 см³, у 8 – соответствовали сроку не более 5 недельной беременности – до 128 см³. Однако у этих больных до лечения размеры матки колебались от 160 до 200 см³ – соответствовали сроку 7–8-недельной беременности. При сроке наблюдения более 13 мес размеры матки стабилизировались и достоверно не отличались от таковых в предшествующий период наблюдения. Наилучшие результаты лечения наблюдали у пациенток с размерами матки, соответствующими до 6 нед беременности, а также у больных с узловым (очаговым) аденомиозом.

Заключение

Анализ проведенных нами исследований убеждает, что, при наличии определенных условий, сочетанную эндоскопическую электрохирургическую деструкцию миометрия следует рассматривать как операцию выбора у больных внутренним эндометриозом тела матки в репродуктивном периоде. Причем, сравнивая с результатами предшествующих исследований [3], когда данный метод использовался без назначения послеоперационной гормональной терапии, следует отметить более высокую эффективность органосберегающего лечения больных аденомиозом. Во-первых, ни в одном наблюдении не потребовалось применения повторной операции, и, во-вторых, во всех случаях удалось избежать гистерэктомии. Более того, с назначением агониста гонадолиберина бусерелина значительно сократился период скудных («мажущих») кровянистых выделений, характерных для репарации обширной раневой поверхности слизистой тела матки. Побочные эффекты, выявленные на фоне приема бусерелина, никоим образом не сказались на приемлемости гормональной терапии и не вызвали необратимых изменений как в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, так и других органах и системах женщины. Как показал опрос, проведенный среди обследованных пациенток, назальная форма лекарственного средства достаточно удобна и не отличается дороговизной в сравнении с другими аналогами.

Литература

1. Железнов Б.И., Стрижаков А.Н. Генитальный эндометриоз. М., 1985
2. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Генитальный эндометриоз. Клинические и теоретические аспекты. М., 1996.
3. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Пашков В.М., Бахтияров К.Р. Органосберегающее хирургическое лечение доброкачественных заболеваний матки. Вопр. гинекол. акуш. перинатол., 2003; 2(3): 5–9.
4. Goldfarb H.A. Nd: YAG laser laparoscopic coagulation of symptomatic myomas. *Reprod. Med.*, 1992; 37(7): 636–8.
5. Wood C., Maher P., Hill D. Biopsy diagnosis and conservative surgical treatment of adenomyosis. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.*, 1994; 1(4): 313–6.