

В. Г. Дубініна

## СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ

Одеський державний медичний університет

Активне впровадження нових медичних технологій у процес діагностики пухлиноподібних захворювань слизової оболонки тіла матки протягом останнього десятиліття сприяло поліпшенню якості та підвищенню частоти виявлення зазначеної патології. Водночас результати лікування даної групи захворювань на сучасному етапі розвитку медицини залишають бажати кращого. Висока частота рецидивів захворювання, збільшення частоти виникнення і розвитку патології в ранньому репродуктивному періоді зумовлюють актуальність пошуку патогенетично обґрунтованої стратегії і тактики супроводу пацієнок з пухлиноподібними захворюваннями ендометрія в умовах сучасної медицини.

Гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) — це складний патологічний комплекс, до якого входять не тільки ушкодження безпосередньо у слизовій оболонці тіла матки, але й порушення найважливіших функцій усього організму. Тому, обираючи метод терапії ГПЕ, враховують як морфологічні зміни у слизовій оболонці, так і вік пацієнтки, її соматичний статус, тривалість захворювання, наявність або відсутність супровідної генітальної та екстрагенітальної патології, тяжкість її перебігу [2; 4; 5; 7].

Традиційно одним із перших методів лікування ГПЕ є фракційне лікувально-діагностичне вишкрібання слизової оболонки порожнини матки та цервікального каналу, яке виконується під гістероскопічним контролем, з наступним при-

значенням гормональної терапії. Використання гормонотерапії у репродуктивному періоді передбачає усунення ановуляції, встановлення циклічної секреторної трансформації ендометрія та відновлення репродуктивної функції, що веде до одужання пацієнтки [3; 7; 8; 10; 15].

Слід зазначити, що лікування ГПЕ в цілому передбачає дотримання трьох основних принципів: 1) зупинення кровотечі; 2) відновлення менструальної функції в репродуктивному періоді; 3) профілактика рецидивів захворювання. У перших дослідженнях, присвячених гормонотерапії ГПЕ, згадується термін «естрогенний гемостаз» — застосування ударних доз естрогенів із гемостатичною метою. Разом із тим, ця методика не здобула широкого визнання внаслідок частих кровотеч «відміни», які супроводжують естрогенний гемостаз. У подальшому для гормонального гемостазу використовувалися андрогени, але через вірилізуючий ефект їх значних доз «андрогенний гемостаз» також не набув широкого визнання. З появою синтетичних гестагенів — прогестагенів — для лікування ГПЕ все частіше використовується 17-оксипрогестерону капронат. Біологічний ефект останнього є ідентичним природному прогестерону і базується на зниженні секреції фолікуло-стимулювального гормону (ФСГ) та лютеїнізуючого гормону (ЛГ) і відповідно зниженні рівня стероїдогенезу в яєчниках. Водночас прогестагени діють на яєчники подібно до кортикофіброзу. Крім того, прогес-

тагени знижують кількість цитоплазматичних рецепторів естрадіолу в тканинах завдяки зміні заповнення цих рецепторів, тому що комплекси рецепторів естрогенів і рецепторів прогестерону не конкурують за одні й ті самі ядерні ділянки. Разом з тим прогестагени зменшують концентрацію тканинного естрадіолу і підвищують рівень його метаболіту — естрону, який конкурує з естрадіолом за одні ядерні ділянки (як відомо, естрон має менш виражений естрогенний ефект). Таким чином, якщо у гіперплазованому ендометрії збереглися механізми утворення стероїдних рецепторів, слизова оболонка відповідає на вплив екзогенних прогестинів зниженням або припиненням клітинної проліферації. Відповідно при нестачі стероїдних рецепторів або в разі їх відсутності спостерігається низька реакція гіперплазованого ендометрія у відповідь на дію прогестинів. За даними деяких авторів, при адекватному рівні стероїдних рецепторів ефект лікування прогестагенами сягає 70 %. Сьогодні для лікування ГПЕ застосовують як похідні гідроксипрогестерону (переважно медроксипрогестерон та оксипрогестерон), так і 19-нортестостерону [11; 12; 14; 16; 20].

Першим похідним 19-нортестостерону, застосованим у клінічній практиці як активний гестаген, був норетинодрел; другим — ізомер норетинодрелу норетистерон (появі безпосередньо 19-нортестостерону передують витягнення зі структури тестостерону метильної групи і введення у неї етиніль-



ної групи у положення 17а, внаслідок чого новоутворена сполука значно втрачає андрогенну активність, але набуває властивостей анаболічних стероїдів, а в окремих випадках — і естрогенів). Крім норетинодрелу і норетистерону, до дериватів 19-нортестостерону належать також лінестренол (у формулі цієї сполуки кетонова група заміщена гідроксильною) та дидрогестерон. Так само як і перші два деривати, лінестренол і дидрогестерон являють собою високоактивні прогестагени, здатні пригнічувати продукцію ЛГ, не впливаючи на рівень ФСГ. Разом з тим вважають, що синтетичні гестагени діють не безпосередньо на аденогіпофіз, а керують продукцією гіпоталамусом рилізінг-факторів. Щодо ендометрія слід зауважити, що вплив на нього синтетичних прогестагенів не визначається типом хімічної речовини. Зокрема, деривати 19-нортестостерону впливають на різні компоненти ендометріальної тканини: строма різко васкуляризується, набрякає і набуває ознак децидуальної трансформації; навпаки, залози атрофуються і втрачають секреторну здатність. Штучні прогестини активно зв'язуються з естроген- і прогестеронзв'язуючими рецепторами у тканинах-мішенях, вивільняючи при цьому рецептори андрогенам, тобто мають пряму антиестрогенну й антипрогестеронову дію [5; 6; 11; 17].

Якщо «чисті» гестагени — прогестагени — застосовують переважно для лікування ГПЕ у пременопаузальному періоді, то у репродуктивному віці частіше використовують комбіновані сполуки — естроген-гестагенні препарати або так звані комбіновані оральні контрацептиви (КОК). Як естрогенний компонент найчастіше використовують етинілестрадіол, рідше — местранол (останній в організмі частково трансформується в етинілес-

традіол). За активністю етинілестрадіол незначно перевершує местранол. Прогестагенний компонент представлений похідними 19-нортестостерону: норетинодрел (I покоління); норетистерон, етинодіолу діацетат, лінестренол, левоноргестрел, норгестрел (II покоління); дезогестрел, гестоден, норгестимат (III покоління); і похідними 17а-гідроксипрогестерону — медроксипрогестерону ацетату. Норетинодрел та етинодіолу діацетат перетворюються в організмі на норетистерон. Прогестеронова активність левоноргестрелу та норгестрелу у 10 разів вища порівняно з норетинодрелом та етинодіолу діацетатом [6; 8; 11; 12; 14; 15].

Вплив КОК на репродуктивну систему в цілому полягає в такому. Гіпоталамус-гіпофіз: рівень ЛГ та ФСГ знижується до показників, що відповідають ранній фолікуліновій фазі менструального циклу; доовуляторні піки відсутні; яєчники зменшуються в розмірах вже у перші 6 міс прийому препаратів, макроструктура їх відповідає періоду постменопаузи; гістобудова яєчників характеризується наявністю атретичних фолікулів і розвитком фіброзних змін строми; відзначається порушення відповідної реакції яєчників на введення екзогенних гонадотропінів. Ендометрій: у слизовій оболонці тіла матки відбувається швидка регресія проліферативних змін і передчасний (10-й день циклу) розвиток неповноцінних секреторних перетворень, набряк строми з децидуальною трансформацією, ступінь якої варіює залежно від дози прогестагенного компонента; при тривалому прийомі КОК нерідко розвивається тимчасова атрофія залоз ендометрія. Шийка матки: спостерігаються гіперсекреція і зміна фізико-хімічних властивостей слизу цервікального каналу (підвищується в'язкість і волокнистість), що перешкоджа-

ють пенетрації як сперматозоїдів, так і мікроорганізмів; в епітелії піхви спостерігаються зміни, що відповідають лютеїновій фазі менструального циклу [2; 9; 13; 16; 19].

Для лікування ГПЕ (особливо її передракових станів) нерідко застосовують даназол — ізоксальне похідне 17а-етиніл-тестостерону з переважною антигонадотропною дією. Фармакодинамічний ефект даназолу виявляється в розвитку штучної псевдоменопаузи. Антигонадотропна дія препарату полягає у блокуванні пікових викидів фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів при збереженні базального рівня їх секреції. Крім того, даназол пригнічує компенсаторне збільшення гонадотропінів у відповідь на спричинену ним же знижену естрогенну насиченість. В організмі даназол взаємодіє з великою кількістю білків: з ферментами, що беруть участь у процесах стероїдогенезу в статевих залозах і корі надниркових залоз; з різними рецепторами (андрогенів, глюкокортикоїдів, прогестерону, меншою мірою — естрогенів); причому по відношенню до прогестеронзв'язуючих рецепторів даназол має змішану дію (агоніст/антагоніст), а щодо рецепторів андрогенів і глюкокортикоїдів виступає як агоніст. Даназол зменшує продукцію печінкою глобуліну, який зв'язує статеві стероїди, а також відокремлює від останнього тестостерон, збільшуючи таким чином концентрацію вільного тестостерону в організмі. Отже, даназол гальмує стероїдогенез у яєчниках, зв'язує андроген- і прогестеронзалежні рецептори в ендометрії та пригнічує проліферативну й секреторну активність ендометріальних (чи ендометріоподібних) залоз. Оптимальна доза даназолу — 400 мг/добу, використання нижчих доз не дає можливості досягти адекватного терапевтичного ефекту, вищі дози



збільшують частоту виникнення побічних ефектів, спричинених прийомом препарату. Побічні ефекти даназолу зумовлені переважно його андрогенним впливом [4; 5; 8; 12; 14].

У більшості публікацій як гормональні засоби, застосовувані для лікування ГПЕ, розглядаються «чисті» гестагени, комбіновані естроген-гестагенні препарати, даназол і антиестрогени (тамоксифен, таморефін). Водночас у деяких повідомленнях згадуються агоністи гонадоліберину [11; 13; 16; 18]. Безсумнівно, вплив агоністів гонадоліберину на систему гіпоталамус — гіпофіз — яєчники — органи-мішені при патологічній трансформації ендометрія оцінюється як найбільш ефективний. Але значна вартість цих препаратів, порівняно висока частота побічних реакцій гіпоестрогенного типу, відсутність статистичної вірогідності терапевтичного ефекту порівняно з препаратами інших груп загалом не дають підстав для широкого застосування агоністів гонадоліберину як препарату вибору терапії ГПЕ.

Незважаючи на успіхи гормональної терапії ГПЕ, останніми роками все більше зростає питома вага пацієнок репродуктивного віку з наявністю протипоказань до гормонального лікування, з рецидивами захворювання після проведеного лікування, а також жінок, які початково негативно ставляться до будь-якої гормональної терапії.

Сьогодні хірургічне втручання також залишається головним методом лікування пухлинних змін слизової оболонки тіла матки. Водночас показання щодо хірургічного лікування хворих на гіперпластичні процеси ендометрія варіюють у досить широких межах — від уперше діагностованої нелікованої залозистої гіперплазії до відсутності ефекту від гормонотерапії атипової трансформації протягом 12 міс

— і не мають чітких патогенетичних обґрунтувань. Донедавна головним методом хірургічного лікування хворих на ГПЕ вважалася гістеректомія. Впровадження у клінічну практику гістерорезектоскопії дозволило внести суттєві корективи у тактику лікування цих хворих. Останнім часом гістерорезектоскопія широко застосовується для лікування передраку ендометрія. Аналіз 600 абляцій слизової оболонки тіла матки показав таке: у 83 % пацієнок спостерігався повний лікувальний ефект, причому без будь-яких інтраопераційних ускладнень, у 14 % спостережень знадобилося повторне ендоскопічне втручання і лише 7 % хворих була виконана гістеректомія [1; 2; 4; 7; 11].

Традиційно серед переваг гістерорезектоскопії як альтернативи радикальному хірургічному лікуванню хворих на ГПЕ виділяють: а) меншу травматичність; б) більш високу економічність (зокрема завдяки значному зниженню кількості післяопераційних ліжко-днів); в) зменшення тривалості операції (середня тривалість гістеректомії становить 60 хв, тимчасом як тривалість резектоскопії варіює в межах 15–40 хв). Російські автори запропонували шкалу, яка дозволяє здійснювати бальну оцінку ступеня ризику рецидиву патологічної трансформації ендометрія після гістерорезектоскопії. Основні показники цієї шкали: вік пацієнтки, стан міометрія і яєчників, товщина М-ека, рівні ФСГ, ЛГ та естрадіолу, а також морфотип гіперпластичного процесу слизової оболонки. На думку автора, до групи низького ризику (найбільш сприятливий результат резектоскопії) можна зарахувати пацієнок старше 50 років із залозисто-фіброзними поліпами на фоні атрофії або проліферації ендометрія, нормальними розмірами матки і незмінним міометрієм та яєч-

никами при низькій концентрації естрогенів і високих рівнях гонадотропінів. Із широким упровадженням гістерорезектоскопії у клінічну практику не тільки розширилися показання до її застосування, але й виникла необхідність спростити методику операції. Крім удосконалювання ендоскопічної техніки, розв'язання даної проблеми пов'язане з передопераційною підготовкою ендометрія. Останній фактор відіграє неабияку роль, тому що гіперплазована слизова оболонка з осередками некрозу нерідко є джерелом сильної кровотечі, що утруднює візуалізацію стінок порожнини матки і, отже, виконання операції. Передопераційна підготовка ендометрія включає як медикаментозний (гормональний), так і механічний (вакуум-аспірація) методи. Гормональну підготовку ендометрія перед резектоскопією здійснюють за допомогою прогестагенів (дидрогестерон, норетистерон), антипрогестинів (гестринон), інгібіторів гонадотропінів (даназол), агоністів гонадоліберину (гозерелін, декапептил, нафарелін, бусерелін) [1; 3; 4; 13; 16].

Одним із найбільш суперечливих питань резектоскопічного лікування ГПЕ є можливість виникнення вагітності після абляції ендометрія. За даними деяких авторів, частота настання вагітності після електрохірургічної деструкції слизової оболонки тіла матки не перевищує 0,7 % (у дослідженнях автора тільки 5 з 714 пацієнок завагітніли після гістерорезектоскопії, виконаної з приводу рецидивуючих маткових кровотеч; більше того, в однієї з них вагітність закінчилася мимовільним абортom). Проте було б помилковим розцінювати електрохірургічну абляцію як метод стерилізації, оскільки електродеструкція ендометрія не забезпечує на 100 % контрацептивну ефективність (імовірно, її показни-





ком може служити тільки стійка аменорея) [1–3; 10–12].

Одним із сучасних методів лікування ГПЕ є кровоплив на слизову оболонку матки, після якого не тільки зменшується кількість втраченої крові, але й відновлюється оваріально-менструальний цикл. Сприятливий ефект кріохірургічного лікування виявляється також у тимчасовому імуностимулювальному впливі на Т- і В-системи лімфоцитів. Внутрішньоматковий вплив як із попереднім вишкрібанням, так і без нього стимулює Т-систему лімфоцитів і почасти нормалізує В-систему лімфоцитів, спричинюючи посилення синтезу Ig і зменшення Ig. Але цей дуже зручний та малоінвазійний метод лікування ГПЕ сьогодні не знайшов досить широкого застосування у клінічній практиці, що, на нашу думку, є наслідком відсутності у більшості лікувальних установ обладнання, необхідного для виконання зазначеної маніпуляції [2; 7; 14].

Отже, безсумнівним є той факт, що нині ГПЕ є однією з найактуальніших проблем гінекології. Ця проблема досить широко обговорюється у вітчизняній і закордонній науковій літературі, вивчаються як її окремі аспекти (ультразвукова й ендоскопічна діагностика, гормональне і хірургічне лікування), так і комплексні рішення (патогенез, діагностика, лікування). Сьогодні вже не викликає сумнівів, що ГПЕ слід розглядати не як місцевий процес, а як реакцію тканини-мішені у відповідь на ушкодження гормонального гомеостазу. Саме тяжкість останнього є визначальним фактором у виборі методу лікування хворих на патологічну трансформацію слизової оболонки тіла матки. Разом з тим наявні відомості щодо принципів лікувального впливу (як, між іншим, і стосовно діагностики) при патології ендометрія відрізняються різноманітністю —

від дуже щадних до вкрай радикальних. Слід зазначити, що в умовах сучасної медицини у лікаря-клініциста відсутня можливість обрати той чи інший індивідуальний метод лікування пацієнтки із ГПЕ на підставі патогенетично обгрунтованого критерію, а також спрогнозувати й оцінити можливість ефективності застосованого варіанта терапії даної патології. Велику надію щодо розробки такого критерію дають успіхи сучасної молекулярної біомедицини, і щоб розв'язати питання патогенетично обгрунтованого й ефективного лікування ГПЕ, особливу увагу слід приділяти саме цьому напрямку медицини.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Бахвалова А. А. Эффективность абляции эндометрия при рецидивирующих гиперпластических процессах слизистой оболочки матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — РАМН, Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии. — М., 1998. — 26 с.
2. Запорожан В. Н. Акушерство и гинекология: В двух книгах. — К.: Здоров'я, 2001. — 820 с., ил.
3. Запорожан В. М., Цегельський М. Р. Акушерство та гінекологія. — К.: Здоров'я, 1996. — 240 с.
4. Запорожан В. М., Цегельський М. Р. Гінекологічна патологія: Атлас: Навч. посібник. — Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2002. — 308 с.
5. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии / И. Б. Манухин, Л. Г. Тумилович, М. А. Геворкян. — М.: Мед. информ. агентство, 2001. — 247 с., ил.
6. Клиническая онкогинекология: Руководство для врачей / Под ред. В. П. Козаченко. — М.: ОАО «Издательство «Медицина»», 2005. — 376 с.: ил.
7. Козлова И. Д., Кудрина Е. А. Диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия // Акушерство и гинекология. — 1996. — № 4. — С. 50-56.
8. Влияние гестагенотерапии на клинические и биохимические параметры у больных с атипической гиперплазией эндометрия / О. В. Макаров, П. В. Сергеев, Н. К. Свиридов

и др. // Вопросы онкологии. — 2000. — Т. 46, № 5. — С. 570-573.

9. Челпик О. Ф. Морфогенез гиперпластических процессов эндометрия // Практическая онкология. — 2004. — № 1(1). — С. 9-15.

10. Пестрикова Т. Ю., Безрукова Н. И., Беликов В. А. Ранняя диагностика и патогенетическое обоснование терапии при гиперпластических процессах эндометрия // Акушерство и гинекология. — 2003. — № 3. — С. 36-41.

11. Практическая гинекология / Под ред. В. И. Кулакова, В. Н. Прилепской. — М.: МЕДпрессинформ, 2001. — 720 с.

12. Предопухолевые заболевания и злокачественные опухоли женских половых органов / Е. Е. Вишневская. — Мн.: Вышш. шк., 2002. — 416 с.

13. Пронин С. М., Новикова Е. Г. Диагностика и лечение начального рака эндометрия // Рос. онкол. журнал. — 2003. — № 5. — С. 19-23.

14. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е. М. Вихляевой. — М.: ООО «Мед. информ. агентство». — 1998. — 768 с.

15. Сметник В. П., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. — М.: Мед. информ. агентство, 2000. — 592 с.

16. Татарчук Т. Ф., Бурлака Е. В. Современные принципы диагностики и лечения гиперпластических процессов эндометрия // Здоровье женщины. — 2003. — №4 (16). — С. 107-114.

17. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) as a therapy for endometrial hyperplasia and carcinoma / L. Bahamondes, P. Ribeiro-Huguet, K. C. de Andrade et al. // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2003. — Vol. 82 (6). — P. 580-582.

18. Regression of endometrial hyperplasia after treatment with the gonadotrophin-releasing hormone analogue triptorelin / G. Grimbizis, T. Tsalikis, V. Tzioufa et al. // Human Reproduction. — 1999. — Vol. 14 (2). — P. 479-484.

19. Molecular pathology of endometrial hyperplasia and carcinoma / X. Matias-Guiu, L. Catasus, E. Bus-saglia et al. // Human Pathology. — 2001. — Vol. 32 (6). — P. 569-577.

20. Sterman M. E. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach // USA and Canadian Academy of Pathology. — 2000. — Vol. 13 (3). — P. 295-308.

