

Шигорева Т.В.

Клинико-морфологические аспекты внутриматочного воздействия левоноргестрела при гиперплазии эндометрия

ФГУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова»

В последние десятилетия сохраняется тенденция к росту частоты гормонозависимых заболеваний и опухолей органов репродуктивной системы, в структуре которых важное место занимает ГЭ [Новикова Е.Г., 2005; Станоевич И.В., 2007; Montgomery В.Е., 2004; Edwards R., 2008]. Высокая распространенность и рецидивирующее течение ГЭ, сопряженность с маточными кровотечениями и возникновением рака тела матки отражают актуальность проблемы профилактики и повышения эффективности лечения данного патологического состояния. Решение этих вопросов возможно либо за счет расширения показаний к оперативному лечению, либо за счет совершенствования консервативных методов лечения, что имеет приоритетное значение, поскольку ГЭ характерна для социально активной группы женщин репродуктивного возраста, у которых часто стоит вопрос о деторождении.

Сложность совершенствования методов профилактики и лечения ГЭ в значительной степени обусловлена многофакторным генезом заболевания. Возникновение ГЭ связывают не только с гиперэстрогенией, нарушениями экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов, но и с избыточным влиянием биологически активных веществ, обладающих ростостимулирующей активностью, дисбалансом процессов пролиферации и апоптоза, а также с мутациями ряда онкогенов и туморсупрессорных генов [Uchikawa J., 2003; Crum С.Р., 2005; Каруцуоглу N., 2007; Asakawa M.G., 2008]. Недостаточная изученность причин возникновения ГЭ и короткие курсы традиционно используемой гормонотерапии во многом объясняют высокую частоту рецидивирования заболевания. Однако длительное системное применение лекарственных средств, необходимое для достижения и поддержания лечебного эффекта, ограничено как рядом нежелательных системных воздействий, так и низкой приверженностью пациенток к терапии из-за необ-

ходимости ее ежемесячного курсового использования. Все это требует продолжения поисков эффективных и безопасных способов лечения ГЭ.

Широкое внедрение в клиническую практику гормональных рилизинг-систем, доказанность их лечебных эффектов при дисфункциональных маточных кровотечениях, аденомиозе и протективного воздействия на эндометрий при проведении ЗГТ явились основанием для проведения научных исследований по их применению при ГЭ и даже при аденокарциноме эндометрия [Montz F.J., 2002; Boutet G., 2006; Guttinger A., 2007]. Однако, имеющиеся в литературе данные, свидетельствующие об эффективности применения ЛНГ-ВМС при ГЭ, основаны на результатах лечения малочисленных выборок больных и не отражают возможных механизмов реализации ее локального воздействия. Внедрение в клиническую практику ЛНГ-ВМС, как метода лечения ГЭ, требует научных доказательств эффективности ее применения, уточнения показаний к ее использованию с учетом формы ГЭ, возраста больных, особенностей гормонального статуса, состояния миометрия и яичников, а также влияния на качество жизни пациенток. Эти вопросы явились основанием для проведения данного научного исследования.

Цель исследования – совершенствование тактики ведения больных с различными формами ГЭ на основе оценки эффективности внутриматочного воздействия ЛНГ, изучения возможных механизмов реализации его эффекта и влияния на морфофункциональное состояние матки и яичников.

Проведено обследование и лечение 112 женщин в возрасте от 18 до 50 лет с гистологически верифицированным диагнозом ГЭ. Согласно классификации ВОЗ у 70 больных (ср. возраст $42,1 \pm 7,46$ года) была диагностирована ПГЭ, у 25 (ср. возраст $37,9 \pm 8,83$ года) – СГЭ, у 17 (ср. возраст $34,1 \pm 4,81$ года) – АГЭ. Для лечения всех форм ГЭ была использована ВМС «Мирена» («Лейрас Фармасьютикалс», Финляндия), содержащая 52 мг

ЛНГ, со скоростью выделения до 20 мкг/сут. Первый 6-месячный этап локального воздействия ЛНГ был отнесен к основному курсу лечения, второй 12 месячный – к противорецидивному.

Критерии включения в исследование:

- гистологически подтвержденный диагноз ПГЭ, СГЭ или АГЭ;
- возраст пациенток – от 18 до 50 лет при ПГЭ и СГЭ;
- при АГЭ: – возраст пациенток от 18 до 45 лет
- нереализованная генеративная функция
- отказ от оперативного лечения
- заключение онколога о возможности консервативного лечения
- подписание пациенткой информированного согласия на проведение данного вида консервативной терапии;
- одобрение тактики ведения комитетом по этике биомедицинских исследований ФГУ НЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ РФ;
- отсутствие острого или хронического (в фазе обострения) воспалительного заболевания органов малого таза, диагностированного на момент обследования или в течение 3-х предшествующих месяцев, наличие инфекций передаваемых половым путем, деформации полости матки, тромбоза или тромбоза в анамнезе;
- отсутствие миомы матки, аденомиоза или образований в яичниках, требующих оперативного лечения;
- отмена гормонотерапии в течение 3 месяцев, предшествующих проводимому лечению.

Согласно протоколу исследования исходно и на фоне воздействия ЛНГ-ВМС проводился мониторинг клинико-лабораторных показателей: с 3-месячным интервалом оценивали гормональные и эхографические параметры, с 6-месячным – показатели доплерометрии сосудов матки, морфологическое состояние эндометрия, результаты иммуногистохимического исследования и анкетирования. Помимо общеклинического обследования использовались:

– хемолуминесцентный иммунологический метод определения сывороточных уровней ФСГ, ЛГ, ПРЛ, Т, Е₂, П, ТЭСГ с применением тест систем фирмы DPC (США);

– трансвагинальное УЗИ органов малого таза с ЦДК и доплерометрией на аппарате «Aspen» (фирмы «Acuson», США) мультиточечным трансвагинальным датчиком с частотой 4–8 МГц;

– гистероскопия (гистероскоп фирмы «Karl Storz» (Германия), раздельное диагностическое выскабливание или вакуум-аспирация эндометрия атравматическими аспирационными кюретками «Pipelle de Cornier» (Франция);

– иммуногистохимические методы с использованием моноклональных антител (Daco Cytomation, Дания) к ER- α (1:35) и PR (1:50), к PCNA (1:200) и Ki 67 (1:40), к CD 31 (1:30). Для анализа изображения и фотодокументации использовали программное обеспечение фирмы («Karl Zeiss», Германия), для подсчета результатов – программу Axio Vision, версия 4.5;

– анкетирование: с применением универсальной анкеты SF-36;

– бальная шкала пиктограмм менструальной кровопотери для объективной оценки интенсивности кровянистых выделений;

– статистические методы: использована программа «Statistica-6», критерии Вилкоксона, Манна-Уитни, χ^2 , корреляционный анализ Пирсона.

Результаты исследования и их обсуждение

В основу работы положены результаты комплексного клиничко-лабораторного обследования и лечения 112 женщин (средний возраст 40,8 \pm 7,02 года) с ГЭ: 62,5% из них находились в репродуктивном возрасте, 20,5% были моложе 35 лет. В работе получены данные, схожие с литературными [Топольская И.В., 2002; Ковалева Т.Д., 2006], о том, что для больных с ГЭ свойственно ожирение или избыточная масса тела, выявленные, соответственно, у 33,9 и 29,5% больных. Анализ гинекологической заболеваемости еще раз подтвердил, что ГЭ часто сочетается с пролиферативными изменениями в миометрии: 48,2% больных имели ЛМ, 70,5% – аденомиоз, которые не имели клинических проявлений в виде меноррагий или болевого синдрома и выявлялись при УЗИ. Вместе с тем час-

тота СПКЯ составила лишь 11,6%, что в несколько раз ниже, чем в ранее опубликованных исследованиях [Session D.R., 2005; Shen Z.Q., 2008]. Следует отметить, что у 47,7% больных ранее были выявлены полипы эндометрия, а у 20,4% – хронический эндометрит, что косвенно может указывать на роль воспаления в генезе ГЭ, которая обсуждалась в ряде ранее проведенных исследований [Чернуха Г.Е., 1999; Пестрикова Т.Ю., 2006].

При всех формах ГЭ в структуре нарушений менструального цикла доминировала олигоменорея, сменяющаяся менометроррагиями. Маточные кровотечения в виде меноррагий или метроррагий на фоне регулярного цикла отмечались при ПГЭ (34,3%) и СГЭ (24,2%) чаще, чем при АГЭ (11,7%) ($p < 0,05$), при которой у 29,5% больных клиническая симптоматика отсутствовала, что отражает особенности течения данной формы ГЭ, диагностика которой представляется наиболее сложной.

У 60,7% больных, несмотря на проведение традиционной гормонотерапии (прогестагенами, КОК, аГнРГ) ГЭ носила рецидивирующий характер, среднее число ранее произведенных диагностических выскабливаний составило 4,1 \pm 0,21. Высокая частота рецидивов указывает на временный эффект терапии и обосновывает необходимость проведения противорецидивного лечения, которое было включено в протокол исследования.

Основной жалобой больных, использующих ЛНГ-ВМС, являются нерегулярные кровянистые выделения из половых путей, которые нередко служат причиной отказа от лечения [Blumenthal P.D., 2006; Pakarinen P., 2007; Jensen J.T., 2008]. В процессе наблюдения установлено, что в 1-й месяц применения ЛНГ-ВМС их частота составила 81,2%, к 6 месяцу – снизилась до 26%. Среднее число дней с кровянистыми выделениями за этот период без применения какой-либо гемостатической терапии уменьшилось в 3 раза (с 16,4 \pm 8,18 до 5,1 \pm 4,94 дней) и прогрессивно снижалась на фоне последующего 12 месячного использования ЛНГ-ВМС. Оценка карт менструальной кровопотери показала, что к концу основного курса лечения по сравнению с исходными данными среднее значение ПЧ уменьшилось примерно в 13 раз, а к концу противорецидивного курса – в 27

раз. Частота аменореи после 1 года использования системы составила 19,4%, после 1,5 лет – 31,5%.

Исследование состояния сосудистого компонента эндометрия с применением маркера эндотелиальных клеток CD 31 позволило провести морфометрию сосудов и оценить выраженность изменений сосудистой стенки. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ЛНГ-ВМС оказывает влияние на рост и ремоделирование сосудов. После 6 месяцев воздействия ЛНГ установлено выраженное истончение сосудистой стенки, ее фенестрация, появление широких лакун, заполненных кровью, увеличение площади поперечных сечений сосудов ($p < 0,05$).

По мнению ряда зарубежных исследователей, изменения в сосудистом компоненте эндометрия, возникающие на фоне локального воздействия ЛНГ, могут быть следствием нарушений ангиогенеза, избыточной активности металлопротеиназ, повышенного синтеза оксида азота [Oliveiro-Ribeiro M., 2004; Rogers P.A.W., 2005], снижения экспрессии миозина в артериолах [Pritts E.A., 2005], а также уменьшения количества перичитов, обеспечивающих структурную стабильность сосудов [Moller B., 2005]. Отсутствие единой точки зрения на генез кровотечений открывает перспективы для проведения дальнейших исследований и разработки лечебных стратегий.

В соответствии с задачами исследования оценивали влияние ЛНГ-ВМС на основные гормональные параметры, отражающие функциональное состояние гипофизарно-яичниковой системы. Установлено отсутствие динамики сывороточных уровней ЛГ, ФСГ и ПРЛ, это согласуется с результатами научных публикаций, в которых ЛНГ-ВМС использовалась с контрацептивной целью, и, вероятно, связано с низкой концентрацией ЛНГ в системном кровотоке [Inki P., 2007; Varma R., 2008]. Несмотря на то, что ЛНГ, помимо прогестагенной, обладает андрогенной активностью, под его локальным влиянием не выявлено повышения сывороточных уровней Т. Средние значения этого показателя до начала терапии составили 1,81 \pm 0,14 пмоль/л, после 1-го этапа – 1,70 \pm 0,12, после 2-го – 1,64 \pm 0,12 пмоль/л ($p > 0,05$). Поскольку андрогенная активность определяется не только сывороточным содержанием общего Т,

но и свободных фракций андрогенов, определялась концентрация ТЭСГ. На фоне ЛНГ-ВМС средний уровень ТЭСГ, как и общего Т, существенно не менялся: до лечения его значения составили $46,7 \pm 3,71$ нмоль/л, после – $45,1 \pm 2,82$ нмоль/л ($p > 0,05$). В связи с этим можно полагать, что локальное воздействие ЛНГ не повышает андрогенный потенциал крови. Исследования показали, что на фоне ЛНГ-ВМС нормализуются исходно высокие уровни E_2 : через 3 месяца от начала терапии среднее содержание E_2 в сыворотке крови понизилось с $472,8 \pm 45,2$ до $374,8 \pm 40,7$ пмоль/л ($p < 0,05$), через 6 месяцев – до $330,88 \pm 29,4$ пмоль/л ($p < 0,05$). На 2-м этапе терапии динамика E_2 была не столь выраженной, однако через 12 месяцев средний уровень данного показателя составил $261,6 \pm 23,3$ пмоль/л и был достоверно более низким по отношению к его значениям после 1-го этапа применения ЛНГ-ВМС ($p < 0,05$).

Известно, что высокие уровни E_2 могут отражать аномальный рост фолликулов. Подобная закономерность прослеживалась и на фоне воздействия ЛНГ-ВМС в виде взаимосвязи повышенного содержания E_2 с наличием и диаметром функциональных образований в яичниках, которые на фоне терапии ЛНГ-ВМС были диагностированы у каждой 3-й больной с ГЭ и в равных долях представляли собой кисты и персистенции фолликулы.

При персистирующих фолликулах уровни E_2 оказались более высокими, чем при ФКЯ, эту закономерность подтверждает отрицательная корреляционная зависимость между диаметром функциональных образований и содержанием E_2 ($r = -0,488$). Во всех случаях функциональные образования в яичниках протекали бессимптомно и самостоятельно редуцировались через 3 месяца от момента их возникновения у 80% больных, а через 6 месяцев – у 100%. Схожая динамика ФКЯ, возникающих на фоне ЛНГ-ВМС, представлена и в других работах, где эти показатели составили 82 и 94% [Andolf E., 2001; Inki P., 2002].

Следует отметить, что исчезновение функциональных образований у одних больных сопровождалось их появлением у других, в связи с чем средние показатели их выявления при УЗИ сохранялись стабильно высокими. Точный ме-

ханизм возникновения персистирующих фолликулов и ФКЯ на фоне ЛНГ-ВМС не известен. Однако можно согласиться с мнением, что при низком уровне ЛНГ в кровотоке концентрация ФСГ не подавляется в такой степени, как при использовании КОК, начинается рост фолликулов, но при отсутствии пика ЛГ не происходит их разрыв, что влечет за собой персистенцию и формирование кист в яичниках [French R.S., 2000; Inki P., 2007].

Несмотря на то, что лечебное воздействие ЛНГ-ВМС традиционно связывают с атрофией эндометрия, в первые 6 месяцев ее использования у больных с ГЭ показатель срединного М-эха не претерпел существенных изменений: перед введением ЛНГ-ВМС его значение составило $5,0 \pm 0,2$ мм, через 3 месяца – $5,2 \pm 0,2$ мм, через 6 месяцев – $5,0 \pm 0,1$ мм ($p > 0,05$). Обращает на себя внимание, что лишь у половины больных толщина эндометрия на всех этапах основного курса терапии была менее 5 мм, примерно в 40–45% случаев колебалась от 5 до 10 мм, в остальных – превышала 10 мм. Однако, если 6-месячное применение ЛНГ-ВМС не ведет к истончению эндометрия у больных с ГЭ, то дальнейшее 12-месячное ее использование уменьшает толщину срединного М-эха до $4,4 \pm 0,2$ мм ($p < 0,05$). Как исходно так и на всех этапах терапии этот показатель не зависел от формы ГЭ, хотя был достоверно более высоким у больных репродуктивного, чем пременопаузального возраста. Установлена положительная корреляция толщины эндометрия с уровнем E_2 и СЭИ ($r = 0,505$, $r = 0,439$) при отсутствии взаимосвязи с длительностью кровянистых выделений и наличием кист в яичниках.

Как уже указывалось, в каждом втором случае ГЭ сочеталась с бессимптомным течением ЛМ малых размеров (в исследование не включались больные с центрипитальным или субмукозным ростом миоматозных узлов). Исследования показали, что 6-месячное применение ЛНГ-ВМС не отражается на средних размерах доминантных миоматозных узлов, диаметр которых до лечения составил $1,96 \pm 0,69$ см, после – $1,86 \pm 0,52$ см ($p > 0,05$), а на фоне последующего 12-месячного воздействия он уменьшился до $1,4 \pm 0,11$ см ($p < 0,05$). Более детальный анализ свидетельствует о разно-

направленном локальном воздействии ЛНГ-ВМС. За 6 месяцев терапии диаметр доминантных миоматозных узлов существенно не изменился у 41,6% больных, у 36,1% – уменьшился с $2,19 \pm 1,01$ до $1,59 \pm 0,29$ см ($p < 0,05$), соответственно у 22,3% увеличился с $2,95 \pm 0,69$ до $3,6 \pm 1,14$ см ($p < 0,05$). Эта закономерность прослеживалась и в численности миоматозных узлов: у 83,3% больных после 6 месяцев терапии их число либо не изменилось, либо уменьшилось, а у 16,7% – увеличилось. Различная реакция ЛМ на ЛНГ-ВМС может быть связана с разным соотношением PR A и B, а также с вариабельностью экспрессии факторов роста в миоматозных узлах, поскольку прогестагены могут оказывать, с одной стороны, стимулирующее воздействие путем увеличения экспрессии ЭФР, bcl-2 и снижения ФНО- α , а с другой, ингибирующее – за счет снижения экспрессии ИФР-1 [Maquo T., 2007].

ЦДК и доплерометрия не выявили усиления кровоснабжения в основных артериях маточного русла у больных с ГЭ по сравнению с контрольными значениями. При отсутствии ЛМ на фоне 6-месячного использования ЛНГ-ВМС количественные показатели сосудистого сопротивления (PI, RI и S/D) в основных артериях маточного русла достоверно не изменились по сравнению с исходными ($p > 0,05$). Тогда как у 66,7% больных с ЛМ на уровне аркуатных, радиальных и базальных артерий отмечалось понижение средних показателей сосудистого сопротивления ($p < 0,05$), указывающее на увеличение васкуляризации, которое ассоциировалось с тенденцией к росту миоматозных узлов.

Основная задача исследования заключалась в оценке эффективности использования ЛНГ-ВМС для лечения различных форм ГЭ, которая основывалась на результатах морфологического исследования образцов ткани эндометрия. Установлено, что после 6 месяцев применения ЛНГ-ВМС у 94,5% больных морфологическая картина соответствовала гормонально измененной слизистой оболочке тела матки, у 4,6% – участки ГЭ сохранялись, и у 1 (0,9%) больной после экспульсии ЛНГ-ВМС эндометрий соответствовал стадии пролиферации. После 2-го этапа применения ЛНГ-ВМС ни в одном образце ткани признаков ГЭ диагностировано не было.

Следовательно, в ряде случаев оправдано проведение более длительного курса терапии.

Независимо от формы ГЭ под воздействием ЛНГ-ВМС произошли однотипные изменения как в железистом компоненте эндометрия в виде уменьшения количества эндометриальных желез, сужения их просвета, отсутствия функциональной активности эпителия, так и в стромальном компоненте, для которого свойственна децидуоподобная реакция, отек и полнокровие сосудов. На 2-м этапе внутриматочного воздействия отмечалось усиление дистрофических процессов в эндометрии с сохраняющейся децидуоподобной реакцией стромы.

После шестимесячного применения ЛНГ-ВМС получен сопоставимый лечебный эффект у больных репродуктивного и пременопаузального возраста, признаков ГЭ не было у 94,5 и 95,2%, соответственно. Выявлено, что эффективность терапии определяется не возрастом больных, а наличием признаков клеточной атипии в железистом компоненте эндометрия. Так, при ПГЭ и СГЭ полный морфологический эффект был достигнут практически у всех больных, при АГЭ – лишь в 76,5% случаев. Таким образом, эффекта не удалось получить у 23,5% женщин с АГЭ. По всей видимости, у этого контингента больных период воздействия ЛНГ-ВМС должен быть более длительным, или терапия должна быть комбинированной.

Для оценки механизмов лечебного воздействия ЛНГ-ВМС определяли экспрессию ER-а и PR, а также маркеров пролиферации PCNA и Ki-67. Установлено, что 6-месячное воздействие ЛНГ при всех формах ГЭ опосредуется выраженным снижением экспрессии ER-а и, особенно, PR как в железах, так и в строме эндометрия по сравнению с исходными показателями. Степень снижения экспрессии половых стероидных гормонов находится в обратной зависимости от тяжести ГЭ. Так, наибольший эффект от проведенной терапии, проявляющийся практически полной блокадой ER-а, был выявлен у больных с ПГЭ, при СГЭ и, особенно, АГЭ экспрессия сохранялась, хотя и на более низких уровнях. Подобная закономерность прослеживалась и в отношении PR. Под локальным влиянием ЛНГ при ПГЭ и СГЭ экспрес-

сия PR в железах не выявлялась, а в строме была на крайне низких уровнях, при АГЭ влияние на PR было менее выраженным. Эффективность воздействия прогестагенов может определяться исходным уровнем экспрессии PR в гиперплазированном эндометрии [Utsunomiya H., 2003]. Эта точка зрения согласуется с результатами проведенного исследования, где наибольший эффект от лечения был получен при ПГЭ и СГЭ, при которых до введения ЛНГ-ВМС наблюдалась значительно более высокая экспрессия PR и более низкая экспрессия ER, чем при АГЭ. Об этом свидетельствуют различия в соотношении ER/ PR в железах: при АГЭ оно составило 1,18 и достоверно превышало аналогичные показатели при ПГЭ и СГЭ (0,77 и 0,72) ($p < 0,05$). Можно предположить, что меньшая эффективность ЛНГ-ВМС при АГЭ обусловлена не только исходно более низкой экспрессией PR, но и нарушением механизмов регуляции ER-а и PR в результате изменения эпителиально-стромальных взаимодействий. Результаты, полученные в ходе исследования, позволяют сделать заключение о том, что экспрессию ER и PR можно считать предиктором эффективности ЛНГ-ВМС при ГЭ. Эта позиция согласуется с данными и научной точкой зрения других исследователей [Станоевич И.В., 2007; Vereide A.B., 2006].

Оценка экспрессии маркеров пролиферации PCNA и Ki-67, свидетельствует о том, что ее уровень, как в железах, так и в строме был достоверно более низким при ГЭ, чем в неизменном эндометрии стадии пролиферации (таблица 1).

Схожие результаты приведены в ряде ранее опубликованных работ [Ambros R.A., 2000; Uchikawa J., 2003]. Также имеются и противоположные данные [Ioffe O.B., 1998; Cinel L., 2006]. Достоверной зависимости уровня экс-

прессии от формы ГЭ установить не удалось, хотя по мере нарастания тяжести структурных изменений наблюдалась тенденция к некоторому повышению клеточной пролиферации. Шестимесячное воздействие ЛНГ сопровождается снижением пролиферативной активности железистых и, особенно, стромальных клеток эндометрия, что подтверждается достоверным уменьшением экспрессии Ki-67 и PCNA ($p < 0,05$). Установлено, что внутриматочное влияние ЛНГ на пролиферацию эндометрия определяется формой ГЭ. Так, под воздействием терапии экспрессия PCNA при ПГЭ и СГЭ понизилась примерно в 2,7 раза, при АГЭ – только в 1,5 раза и к концу курса терапии почти в 2 раза превышала аналогичные показатели у больных с ГЭ без клеточной атипии. Менее выраженное подавление пролиферативной активности эндометрия под влиянием ЛНГ-ВМС при АГЭ может быть одной из причин меньшей эффективности терапии. Для ответа на вопрос о качестве жизни больных проводилось анкетирование, результаты которого свидетельствовали о возрастании показателей физического самочувствия, социальной активности, психо-эмоционального состояния и высокой приверженности терапии, что можно объяснить, прежде всего, высокой эффективностью проведенного лечения.

В целом, результаты, полученные в ходе исследования, позволяют считать оправданным внутриматочное применение ЛНГ, лечебный эффект которого опосредуется снижением пролиферативной активности и уменьшением экспрессии ER и PR, в качестве высокоэффективного средства для лечения ПГЭ и СГЭ и альтернативного – для лечения АГЭ у женщин репродуктивного возраста, заинтересованных в беременности, а также дают возможность рассматривать ЛНГ-ВМС в качестве метода вторичной профилактики ГЭ.

Таблица 1.

Экспрессия PCNA и Ki-67 при различных формах ГЭ

Показатели	PCNA		Ki-67	
	железы	строма	железы	строма
Стадия пролиферации	48,87± 19,1	41,12±10,43	25,87 ± 7,80	20,18 ±6,93
ПГЭ	28,96±9,8*	10,90±7,65*	11,11±4,97*	9,90±3,67*
СГЭ	27,00±10,2*	20,89±9,81*	14,58±6,84*	11,24±5,87*
АГЭ	30,43±10,21*	22,46±9,08*	16,67±6,11*	14,58±5,43*

* – достоверность различий по отношению к группе контроля ($p < 0,05$).

Выводы

1. ЛНГ-ВМС можно использовать как высокоэффективный метод лечения простой и сложной ГЭ, а также как альтернативный метод консервативной терапии АГЭ у женщин репродуктивного возраста. Независимо от формы ГЭ и возраста больных длительность основного курса терапии не должна быть менее 6 месяцев.

2. Воздействие ЛНГ-ВМС сопряжено с возникновением ациклических кровянистых выделений из половых путей, которые регрессируют по мере увеличения срока экспозиции рилизинг-системы без применения дополнительной гемостатической терапии и не оказывают отрицательного влияния на качество жизни пациенток.

3. На фоне ЛНГ-ВМС целесообразно проводить эхографический мониторинг органов малого таза (с интервалом в 3 месяца), позволяющий оценить толщину и структуру эндометрия, объем матки и состояние яичников. Следует учесть, что у каждой 2-й больной величина срединного М-эха на всех этапах шестимесячного курса терапии может составлять 5мм и более, а у каждой 3-й – могут формироваться функциональные образования в яичниках, имеющие бессимптомное течение и самостоятельно редуцирующиеся в подавляющем большинстве случаев через 3 месяца от момента их возникновения.

4. Использование ЛНГ-ВМС для лечения ГЭ у больных с ЛМ требует обязательного эхографического контроля состояния миоматозных узлов в связи с риском увеличения их размеров, которое отмечается примерно в 20% случаев. При наличии ЛМ наряду с УЗИ целесообразно проводить ЦДК и доплерометрию, позволяющую диагностировать усиление кровотока в мелких сосудах матки, которое следует расценивать как предиктор роста миоматозных узлов.

5. Применение ЛНГ-ВМС не требует динамического контроля уровней гонадотропинов, пролактина, прогестерона и половых стероидных гормонов, за исключением случаев возникновения функциональных образований в яичниках, при которых целесообразно определение содержания E₂ в сыворотке крови для оценки их гормональной ак-

тивности.

6. Эффективность внутриматочного воздействия левоноргестрела при ГЭ должна проводиться после шестимесячного курса терапии и основываться на оценке морфологического состояния образцов ткани эндометрия, полученных путем вакуум-аспирации при ПГЭ или кюретажа под контролем гистероскопии – при сложной и атипической гиперплазии.

7. Ациклические кровянистые выделения и функциональные образования в яичниках не являются неблагоприятными прогностическими факторами персистенции гиперплазии эндометрия, как и отсутствие эхографических признаков истончения эндометрия.

8. Ведение больных с ГЭ, не заинтересованных на момент окончания основного курса терапии в беременности, должно предусматривать длительную гормонотерапию с помощью ЛНГ-ВМС, предполагающую достижение противорецидивного эффекта. На этом фоне 1 раз в 6 месяцев следует проводить УЗИ органов малого таза, 1 раз в год – вакуум-кюретаж эндометрия.

9. ЛНГ-ВМС не оказывает анаболического и андрогенного эффекта, может сочетаться с мероприятиями, направленными на лечение ожирения, не снижая эффективности их лечебного воздействия.

Литература

1. Эффективность применения внутриматочной левоноргестрел-рилизинг системы при различных формах гиперплазии эндометрия [Текст] / Г.Е. Чернуха, О.А. Могиревская, Т.В. Шигорева // Проблемы репродукции. – 2006. – № 5. – С. 100–104.

2. The effect of levonorgestrel releasing intrauterine system on endometrial hyperplasia [Text] / G.E. Chernukha, T.V. Shigoreva, O.A. Mogirevskay // Gynecological endocrinology. – 2006. – № 22. – P.–255.

3. Возможности применения внутриматочной левоноргестрел -рилизинг системы для лечения гиперплазии эндометрия, сочетающейся с миомой матки [Текст] / Г.Е. Чернуха, Т.В. Шигорева, О.А. Могиревская, Ю.И. Липатенкова // Проблемы репродукции. – 2006. – № 6. – С. 39–43.

4. Внутриматочная левоноргестрел-рилизинг система: альтернативный подход к терапии различных форм гиперплазии эндометрия [Текст] / Г.Е. Чернуха, О.А. Могиревская, Т.В. Шигорева, А.В. Силакова // Сибирский онкологический журнал. – 2007. – С. 110–115.

5. Особенности сосудистого компонента в гиперплазированном эндометрии при применении внутриматочной левоноргестрел-рилизинг системы (ЛНГ-ВМС) «Мирена» (иммуногистохимическое исследование) [Текст] / О.А. Могиревская, Т.В. Шигорева, А.В. Силакова // Проблемы репродукции. – 2006. – С. 192–193.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

аГнРГ	– агонисты гонадотропин рилизинг-гормона
АГЭ	– атипическая гиперплазия эндометрия
ГЭ	– гиперплазия эндометрия
ЛМ	– лейомиома матки
ЛНГ-ВМС	– внутриматочная левоноргестрел-рилизинг система
ПГЭ	– простая гиперплазия эндометрия
ПРЛ	– пролактин
ПЧ	– пикториальное число
СГЭ	– сложная гиперплазия эндометрия
СЭИ	– свободный эстрогеновый индекс
Т	– тестостерон
ТЭСГ	– тестостерон-эстрадиол-связывающий глобулин
ФКЯ	– фолликулярные кисты яичников
ЦДК	– цветное доплеровское картирование
ЭФР	– эпидермальный фактор роста
CD 31	– маркер эндотелиальных клеток сосудов
E ₂	– эстрадиол
ER-α	– эстрогеновый рецептор
Ki-67	– антиген клеточной пролиферации
PCNA	– ядерный антиген клеточной пролиферации
PI	– пульсационный индекс
PR	– прогестероновый рецептор
RI	– индекс резистентности