

А.Г. КЕДРОВА¹, д.м.н., профессор, С.А. ЛЕВАКОВ¹, д.м.н., профессор, О.Е. НЕЧАЕВА², Н.С. ВАНКЕ², Н.Н. ЧЕЛНОКОВА³

¹ Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России, Москва

² Федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России, Москва

³ Медико-санитарная часть №170 Федерального медико-биологического агентства России, Московская обл.

ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МАТКИ

Рост заболеваемости гормонозависимых заболеваний органов женской репродуктивной системы (ОЖРС) обуславливает поиск новых эффективных алгоритмов ранней диагностики начальных форм эндометриоза, гиперплазии эндометрия и миомы матки, т. к. именно сочетанная патология требует ранней терапии и индивидуального подхода к больной.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, миома матки, внутренний эндометриоз, диеногест, ультразвуковые критерии заболеваний матки

Позднее лечение и бессистемный выбор гормональных препаратов, выбранных без учета особенностей таких больных, часто приводит к гормонорезистентности в процессе терапии и в конечном счете к радикальной операции. Отсутствие точных данных по эпидемиологической значимости проблемы, единых клинико-диагностических критериев диагноза и тактики лечения усложняет действие врача и часто приводит к пассивной тактике – «наблюдение в динамике». Другая тактическая крайность для этих больных – поспешная операция, исключающая попытку медикаментозного лечения. Это связано с обычными симптомами такой болезни: обильные кровотечения, по типу гиперполименореи, и интенсивный болевой дискомфорт (боли в спине или в низу живота). Однако такая тактика также не является оптимальной, т. к. проведение пролонгированной гормональной терапии имеет высокую эффективность [1]. Режимы лечения подбираются индивидуально, но наилучшие результаты симптоматического эффекта, при минимальных побочных проявлениях, получены при длительном применении препаратов, содержащих диеногест, а при гистологическом подтверждении гиперплазии эндометрия, их комбинации с внутриматочным средством, содержащим левоноргестрел [2, 3]. Это альтернативный подход применяющейся схеме с агонистами гонадотропин-релизинг гормонов, вызывающих гипогонадотропное/гипогонадное состояние [4]. Сложности в выборе терапии всегда связаны с отсутствием единого диагноза, включающего всю сочетанную пролиферативную патологию матки, т. к. согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), принятой в России, есть три отдельных диагноза: аденомиоз – эндометриоз матки (N80.0); миома матки (D25.01) и гиперплазия эндометрия (N84.0; N85.0; N85.1) [5]. В этой связи выбор лечения должен основываться на клинических протоколах и медико-экономических стандартах, выработанных для каждой отдельной нозологии.

При этом каждый врач знает, что ответы на терапию при двух-трех заболеваниях матки будут значительно ниже, что подразумевает подбор индивидуальных схем лечения, часто в зависимости от преобладания клинических симптомов.

Таким образом, несмотря на то, что для женщин с сочетанной пролиферативной патологией матки имеются общие характеристики: поздний репродуктивный или пременопаузальный возраст; генетические предпосылки эндокринопатий; внутриматочные хирургические вмешательства; повышенный или ациклический уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и/или пролактина (ПРЛ); изменения в рецепторной активности тканей-мишеней, преобладание β-рецепторов эстрогена и В-типа рецепторов прогестерона в эндометрии и миометрии; неблагоприятное воздействие внешних факторов среды (курение, стресс, депрессия) и нейромедиаторная нестабильность, влияющая на регуляторную функцию ЦНС [6], единой тактики лечения не выработано.

В этой связи цель нашего анализа – оценить эффективность лечения препаратами, содержащими диеногест в моно- или комбинированных режимах у больных, имеющих клинические, гистологические и ультразвуковые критерии сочетанной пролиферативной патологии матки: миомы, внутреннего эндометриоза, гиперплазии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2011 по 2014 г. мы выделили 135 женщин в возрасте от 29 до 50 лет с сочетанной пролиферативной патологией матки, установленной по данным ультразвукового исследования, офисной гистероскопии и аспирационной биопсии эндометрия. При этом мы применяли общепринятые ультразвуковые критерии (табл. 2), рекомендуемые для скрининга заболеваний матки [7, 8]. По данным гистологического исследования, у всех пациенток были признаки простой гиперплазии эндометрия, без признаков атипии клеток.

Ультразвуковые исследования были выполнены с использованием вагинального датчика для цветного доплеровского изображения и спектрального анализа (Acuson Sequoia 512,

Voluson 730 pro, Toshiba) оборудования. Все обследования были сделаны одним и тем же врачом по единому протоколу, куда вносились данные при первичном и повторных осмотрах. При осмотре в режиме «серой шкалы» оценивались: размеры и контуры матки; толщина, структура, границы миометрия и эндометрия; положение срединного М-эха; отдельно описывали все узловые образования – их размеры, локализацию, границы, структуру. Дополнительно производилось цветное доплеровское картирование всех описанных структур и области сосудистых пучков матки с обеих сторон, с последующей доплерометрией в зонах аномальной васкуляризации.

Для оценки эффективности оптимальных схем терапии мы разделили пациенток на 3 группы: больные из 1-й группы (n = 58) получали диеногест в режиме от 2 до 4 мг в сутки

(Визанна®) не менее 6 мес.; из 2-й группы (n = 35) получали КОК (30 мкг этинилэстрадиол + диеногест 2 мг, препараты Силуэт® или Жанин®) с установкой ВМС с левоноргестрелом – Мирена®, 3-я группа – контроля (n = 42) – находилась под динамическим наблюдением, без гормонального лечения, но с симптоматической поддержкой, при необходимости: Транексам® в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Все диагностические процедуры выполнялись на первичном этапе постановки диагноза, а также в процессе лечения, с интервалом каждые 10–14 нед. (характеристика больных представлена в *таблицах 1, 2*). Однако первые итоговые результаты были подведены по результатам 6-месячного контроля, т. к. этот период был оптимален для всех представленных групп больных. Во время

Таблица 1. Анамнестические данные и основные жалобы больных с сочетанной патологией матки

Характеристика	Группа 1, диеногест 2–4 мг/сут – 6 мес. n = 58 (43%)	Группа 2, КОК с диеногестом и ВМС с левоноргестрелом n = 35 (26%)	Группа 3, наблюдение, симптоматическое лечение n = 42 (31%)
Средний возраст:	37,2 ± 3,1	29,2 ± 3,7	32,1 ± 2,6
Анамнестические данные и основные жалобы			
Бесплодие	4 (6,9%)	6 (17,1%)	3 (7,1%)
Аборты или другие внутриматочные вмешательства	42 (72,4%)	27 (77,1%)	23 (54,8%)
Есть роды в анамнезе (число пациенток)	37 (63,8%)	24 (68,6%)	26 (61,9%)
Нарушение менструального цикла по типу гиперполименореи	46 (79,3%)	35 (100%)	19 (45,2%)
Слабость, быстрая утомляемость (анемия I–II степени тяжести)	31 (53,4%)	28 (80%)	16 (38,1%)
Наличие сопутствующих эндокринопатий (число пациенток)	9 (15,5%)	12 (34,3%)	17 (40,5%)
Болевой синдром	26 (44,8%)	21 (60%)	8 (19,0%)

Таблица 2. Ультразвуковые диагностические критерии у больных с сочетанной патологией матки

Характеристика	Группа 1, диеногест 2–4 мг/сут – 6 мес. n = 58 (43%)	Группа 2, КОК с диеногестом и ВМС с левоноргестрелом n = 35 (26%)	Группа 3, наблюдение, симптоматическое лечение n = 42 (31%)
Матка не увеличена	13 (22,4%)	9 (25,7%)	15 (35,7%)
Увеличена 6–7 нед.	36 (62,1%)	21 (60%)	25 (59,5%)
Увеличена 10–12 нед.	9 (15,5%)	5 (14,3%)	2 (4,8%)
Бугристый контур матки	23 (39,6%)	7 (20,0%)	12 (28,5%)
Ровный контур матки	35 (60,4%)	28 (80,0%)	30 (71,4%)
Несколько узловых образований в миометрии	14 (24,1%)	4 (11,4%)	6 (14,3%)
Единичный узел:	44 (75,9%)	31 (88,6%)	36 (85,7%)
Максимальный размер от 1,5 до 2,5 см	7	3	0
Максимальный размер до 1,5	37	28	36
Миометрий неравномерно утолщен и диффузно неоднороден	52 (89,6%)	29 (82,8%)	27 (64,3%)
Полость матки расширена	22 (37,9%)	21 (60,0%)	4 (9,5%)
Толщина эндометрия не соответствует фазе цикла, эхоструктура неоднородная	36 (62,1%)	14 (40%)	38 (90,5%)
Есть признаки наружного эндометриоза	5 (8,6%)	7 (20%)	2 (4,8%)

контрольных визитов мы акцентировали внимание на динамических изменениях клинических симптомов, таких как интенсивность маточного кровотечения, выраженность болевого синдрома, общее самочувствие, которые соотносились с данными гинекологического осмотра и ультразвуковыми характеристиками. Для сравнительного анализа полученные данные вносились в таблицы – кодификатор, в котором отмечались и переносимость лечения, и субъективное отношение пациентки к терапии. Статистическая обработка данных проводилась с учетом коэффициента t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст больных составил $34,3 \pm 5,6$ года, в первой группе пациентки имели более старший возраст, чем во второй и третьей. По данным гинекологического осмотра и ультразвукового исследования (УЗИ), более 70% больных имели увеличенные размеры матки, неоднородность, утолщение миометрия с узловыми включениями (табл. 2). Результаты терапии оценивались по контролю за основными симптомами болезни и данным УЗИ. В случаях положительного эффекта лекарственной терапии матка уменьшалась в размерах в среднем на 1–1,5 см (максимально на 4 см) и ее форма становилась удлинненно-вытянутой. В миометрии интенсивность гетерогенных включений снижалась, уходила «ячеистость» и «сетчатость» при внутреннем эндометриозе I–II степени, но симптом «частокола» оставался при аденомиозе, возможно, за счет фиброзно-склеротических изменений, которые малочувствительны к гормонотерапии. Измеряемый и вычисленный объем доминирующего узла, по сравнению с исходным, в большинстве наблюдений не изменялся, лишь у 19 (14,1%) женщин были отмечены значимые уменьшения объема узлов. В целом положительная ультразвуковая динамика зафиксирована у 86 (63,7%) больных. Также в результате лечения были достигнуты следующие положительные характеристики: контроль за кровопотерей и изменение менструального цикла – у 98 (72,6%) больных; уменьшение или исчезновение болевого

синдрома – у 121 (89,6%) пациентки; субъективное улучшение самочувствия – у 127 (94,1%) женщин. Результаты по группам представлены в таблице 3.

С учетом сравнительной характеристики групп лучшие объективные данные получены при применении 6-месячного монорежима диеногеста (Визанна®). В этой группе, по данным ультразвукового исследования, матка уменьшилась в размерах, определялось линейное М-эхо и уменьшились размеры узловых образований у 84,5% пациенток. Переносимость лечения была удовлетворительной и отказа от терапии не зафиксировано. Субъективно улучшение самочувствия отметили 89,6% женщин. При непрерывном режиме (126 дней) приема КОК с диеногестом (препараты Силуэт® или Жанин®) и ВМС с левоноргестрелом (Мирена®) положительные результаты по УЗИ зафиксированы у 80% больных, при этом в этой группе субъективное улучшение отметили все пациентки. Хотя существенных различий в показателях и распределении кровотока по крупным сосудам до и после лечения мы не зарегистрировали, контроль за кровопотерей удалось достигнуть у 100% больных в группе пациенток, принимавших в непрерывном режиме КОК с диеногестом в сочетании с Миреной®, и у 87% пациенток, лечившихся Визанной®. В третьей группе, где проводилось лишь симптоматическое лечение из-за противопоказаний или отказа женщин от гормонотерапии, был достигнут хороший контроль за болевыми симптомами у 92,8% больных, что связано с применением НПВП. К сожалению, объективных улучшений состояния матки в этой группе лишь 21%, при наличии всех признаков прогрессирования болезни у 38% пациенток.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодня применение нескольких диагностических характеристик и классификаций аденомиоза, миомы матки и гиперплазии эндометрия привело к большой статистической разнице при оценке сочетанной заболеваемости матки. Так, ультразвуковые признаки внутреннего эндометриоза наблю-

Таблица 3. Динамика симптомов и ультразвуковых характеристик через 6 мес. лечения

Характеристика	Группа 1, диеногест 2–4 мг/сут – 6 мес. n = 58 (43%)	Группа 2, КОК с диеногестом и ВМС с левоноргестрелом n = 35 (26%)	Группа 3, наблюдение, симптоматическое лечение n = 42 (31%)
Достигнут стойкий контроль кровопотери	51 (87,9%)	35 (100%)	12 (28,6%)
Уменьшение или исчезновение болевого синдрома	49 (84,5%)	33 (94,3%)	39 (92,8%)
Субъективное улучшение самочувствия	52 (89,6%)	35 (100%)	40 (95,2%)
Положительная динамика по данным УЗИ	49 (84,5%)	28 (80%)	9 (21,4%)
Отсутствие динамики по данным УЗИ	4 (6,8%)	2 (5,7%)	17 (40,5%)
Отрицательная динамика по данным УЗИ	5 (8,7%) *	5 (14,3%) *	16 (38,1%) **

* Отмечался рост миоматозных узлов.

** Отмечен рост миоматозных узлов, усиление гетерогенности структуры миометрия и утолщение эндометрия.

даются от 10 до 60% женщин репродуктивного возраста, из них одна треть имеет дополнительно узловые образования в миометрии, что требует дифференциальной диагностики между леомиомой и узловой формой аденомиоза [9]. По данным работ И.С. Сидоровой и Т.Д. Гуриева, использующих морфологические характеристики диагноза, сочетание миомы матки с аденомиозом в клинике оперативной гинекологии встречается в 49% наблюдений [10]. При этом дооперационные методы диагностики демонстрировали двойную патологию у 60% больных [11], а гипердиагностика сочетанных

■ С учетом сравнительной характеристики групп лучшие объективные данные получены при применении 6-месячного монорегима диеногеста (Визанна®). В этой группе, по данным ультразвукового исследования, матка уменьшилась в размерах, определялось линейное М-эхо и уменьшились размеры узловых образований у 84,5% пациенток

заболеваний матки была связана с параллельно развивающейся патологией эндометрия. Общие патогенетические механизмы развития гормонозависимых пролиферативных заболеваний связаны с ответом органов-мишеней на нарушения регуляции стероидных гормонов; дискоординацию действий эстрогенов, прогестерона и андрогенов [12]. Доказанными факторами риска общего патогенеза являются: относительная гиперэстрогения, связанная с изменением метаболизма стероидов с изменением углеводного и жирового обмена, которые являются или генетически обусловленными, или возникшими под длительным неблагоприятным воздействием факторов внешней среды [13]. Особую роль отводят факторам воспаления, нарушениям в иммунной системе и травматизации базального слоя эндометрия. При этом ни одна из существующих гипотез не дает полного понимания биологических основ развития сочетанной пролиферативной патологии матки. Выполненные работы носят дискуссионный характер, без концептуальной основательности, что приводит к авторским трактовкам как диагностических терминов, так и вариантов лечения, часто принципиально различных [14]. Возможно, поэтому на сегодня ни одна из предложенных стратегий лечения эндометриоза не привела к полному излечению и не позволила избежать рецидивов заболевания. Вследствие множественных полисистемных нарушений, лежащих в основе патогенеза болезни, лечение сочетанной патологии матки составляет колоссально деликатную задачу, часто требуя индивидуального подбора терапии под многократным динамическим контролем, хотя четких ультразвуковых критериев медикаментозного эффекта до сих пор нет. Наиболее частыми и объективными изменениями при сочетанной патологии матки можно считать контурные аномалии границ разных тканей. В нашей работе мы показали хорошую переносимость и высокую эффективность диеногеста как в монорегиме у женщин более старшей возрастной группы, так и в составе КОК в сочетании с Миреной®. Мы выбрали основные ультразвуковые

признаки лечебного эффекта, такие как: гомогенность миометрия; четкие контуры миоматозного узла с усилением его эхогенности; уменьшение М-эха, его равномерность, средняя эхогенность с четкостью границы мио- и эндометрия. Эти признаки всегда коррелировали с данными снижения локального кровотока в измененных участках и, самое главное, с клиническим эффектом. В случаях отсутствия эффекта от лечения картина гетерогенного миометрия оставалась без динамики, границы оставались размытыми, размеры и эхогенность узлов или не изменялись, или узлы увеличивались. Таким образом, ультразвуковые характеристики позволяют контролировать динамические изменения, происходящие на фоне эмпирически подобранной терапии, с учетом гормональной зависимости нескольких пролиферативных заболеваний матки [15]. Для нас явился неожиданностью высокий уровень субъективной оценки больных, удовлетворенность лечением в группе симптоматической терапии при отсутствии ультразвуковых критериев улучшения состояния матки. Возможно, это связано с тем, что для больных с сочетанной патологией матки основными симптомами, ухудшающими качество жизни, являются: обильные, длительные менструации с большой кровопотерей и циклический болевой синдром. Как показывает практика, хороший, но кратковременный контроль за маточным кровотечением [14] можно обеспечить препаратом транексамовой кислоты, хорошо подавляющей фибринолиз. Однако в этом случае причина кровотечений не устраняется, а временный эффект откладывает патогенетическую терапию и приводит к прогрессированию болезни. Такую же опасность скрывает хороший эффект контроля за болевыми симптомами, достигнутый с помощью НПВП (диклофенак, индометацин, ибупрофен и др.) при присоединении еще и их опасных побочных эффектов на кровь и слизистую желудка. Поэтому симптоматическую терапию можно применять крайне редко и кратковременно [16].

Выводы

У женщин с сочетанной пролиферативной патологией матки возможно применять длительные схемы гормональной терапии с подобранной индивидуально. Приоритет лечения таких больных нужно отдать селективному прогестину 4-го поколения, диеногесту. Препараты, содержащие диеногест, назначенный в «продленных режимах», а при гиперплазии эндометрия в сочетании с внутриматочной левоноргестрел, выделяющей системой, показали свою высокую эффективность и хорошую переносимость [17]. Лечебные цели достигаются при проведении терапии не менее 6 мес., при этом у женщин молодого и среднего репродуктивного возраста лучше отдать предпочтение сочетанию ЭЭ и диеногеста (СИЛУЭТ®, ЖАНИН®), а для более старшего поколения больных использовать один диеногест (ВИЗАННА®). Ультразвуковое исследование может являться хорошим методом объективизации оценки эффекта такого лечения.



Полный список литературы вы можете запросить в редакции.