

Диеногест в терапии неатипичных форм гиперплазии эндометрия

Т.Е. Старущенко¹, В.П. Бурлаченко², Н.М. Матюшина³

¹Одесский национальный медицинский университет

²КП «Одесское областное патологоанатомическое бюро (КП «ООПАБ»)

³Суворовское отделение КП «ООПАБ»

Консервативная терапия неатипичной формы гиперплазии эндометрия основывается на применении лекарственных средств, действие которых направлено на супрессию эндометрия. В статье приведены данные об эффективности применения диеногеста в дозе 2 мг/сут у 60 пациенток с гистологически верифицированной неатипичной формой гиперплазии эндометрия.

Ключевые слова: прогестины, диеногест, гиперплазия эндометрия.

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) занимает одно из ведущих мест среди гинекологических заболеваний наряду с другими доброкачественными пролиферативными процессами матки. Актуальность проблемы гиперпластического процесса эндометрия не теряет своего значения с позиций профилактики рака эндометрия, а также с позиции восстановления и сохранения репродуктивной функции. Истинную частоту ГЭ оценить сложно из-за частого бессимптомного течения [2, 3].

В основе механизма развития ГЭ лежат нарушения взаимодействия гипоталамо-гипофизарно-яичниковой, иммунной и протеазно-ингибиторной систем. Абсолютная и относительная гиперэстрогения является основным фактором в развитии ГЭ [2–4]. Эндометрий является «тканью-мишенью» для половых гормонов и чрезвычайно чувствителен к действию эстрогенов. Преобладание процессов пролиферации над апоптозом на фоне усиленного неопластического и измененного рецепторного статуса эндометрия приводит к развитию ГЭ.

В группу риска относительно развития гиперпластических процессов эндометрия входят женщины с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза: хроническими латентными эндометритами, сальпингоофоритами протекающими с хронической ановуляцией, нарушением менструальной функции, пациентки с синдромом поликистозных яичников, ожирением, инсулинрезистентностью, артериальной гипертензией. Несмотря на усовершенствование методов [3, 6, 8, 9] лечения в последние годы, отмечен рост заболеваемости ГЭ у женщин репродуктивного возраста [2, 6, 8], что возможно, связано с изменением экологии, образа жизни, увеличением числа пациенток хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза. Отмечено сочетание ГЭ с другими пролиферативными процессами: миомой матки, аденомиозом до 13–63%, фиброзно-кистозной мастопатией 60–80%, также с синдромом поликистозных и мультифолликулярных яичников 30–70% [1, 3, 6].

В 1994 году субкомитетом по телу матки Международного общества гинекологов-патологов разработана и утверждена ВОЗ классификация гиперпролиферативных процессов эндометрия:

- простая неатипичная ГЭ;
- комплексная неатипичная ГЭ;
- простая атипичная ГЭ;
- комплексная атипичная ГЭ;
- аденокарцинома.

Этапы лечения пациенток с ГЭ включают удаление измененного эндометрия с последующим морфологическим исследованием, дальнейшая тактика лечения определяется видом патологии эндометрия. Следующим этапом является гормональная терапия, направленная на супрессию эндометрия. Продолжительность гормонального лечения составляет 6 мес с повторным гистологическим исследованием через 3 и 6 мес [7, 9]. За последние годы разработаны препараты, которые используют при лечении данной патологии: дидрогестерон, медроксипрогестерона ацетат, гестонорона капронат, 12,5%, 17-оксипрогестерона капронат; гормональные контрацептивы. Следует отметить, что многие прогестины оказывают андрогенное и анаболическое действие, длительное их применение может вызвать неблагоприятные воздействия: признаки андрогенизации, метаболические нарушения, увеличение массы тела, нарушение липидного обмена, появление гиперинсулинемии, длительную аменорею. Прогестины, так же как и синтетические эстрогенгестагены, противопоказаны при тромбоэмболических заболеваниях в анамнезе, выраженном варикозном изменении вен, при гепатите и холецистите. Они могут вызвать побочные стероидные эффекты: изменение настроения, головную боль, депрессию, увеличение массы тела, что приводит к отказу пациенток от назначенной терапии. С учетом перечисленных побочных эффектов со стороны используемых препаратов в терапии ГЭ для лечения данной патологии был использован диеногест.

Диеногест – это 19-норпрогестин, полученный из 19-нортестостерона [7, 10]. Диеногест связывается с рецепторами прогестерона с высокой специфичностью, обладает выраженным антипролиферативным воздействием на клетки эндометрия, оказывает прямой ингибирующий эффект на пролиферацию ткани, оказывает непрямот противовоспалительное действие, ингибирует ангиогенез. Основной характерной чертой, отличающей диеногест от других препаратов, является отсутствие клинически значимого андрогенного влияния. Диеногест практически полностью всасывается, характеризуется высокой биодоступностью, преимущественно выводится почками [10]. Диеногест, принимаемый в дозе 2 мг/сут, вызывает ановуляцию. Нейтрален в отношении сердечно-сосудистой системы (не оказывает васкулярных и метаболических эффектов), не воздействует на центральную нервную, костную систему, хорошо переносится печенью.

Целью исследования является оценка эффективности диеногеста в терапии больных с неатипичными формами ГЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование и лечение 60 (100%) пациенток в возрасте от 18 до 40 лет с гистологически верифицированной неатипичной формой ГЭ. Простая неатипичная ГЭ выявлена у 17 (28,3%) женщин, комплексная неатипичная ГЭ – у 43 (71,7%). С целью лечения неатипичной ГЭ 60 (100%) пациенткам с их информированного согласия

была проведена терапия диеногестом в непрерывном режиме. Диеногест в дозе 2 мг принимали внутрь один раз в сутки в одно и то же время с первого дня менструального цикла или на пятый-шестой день после фракционного диагностического выскабливания в непрерывном режиме до 6 мес. Для оценки эффективности лечения проводили аспирационную пайпель-биопсию эндометрия через 2 и 6 мес от момента приема препарата. Перед началом терапии всем больным с неатипичной формой ГЭ проводили клинично-лабораторные, диагностические исследования: общий анализ крови с тромбоцитами, глюкоза крови, коагулограмма, АЛТ, АСТ, билирубин, холестерин (фракции), общий анализ мочи; иммуноферментный анализ (ИФА) гормонов гипофизарно-яичниковой системы в I и II фазу менструального цикла; цитологическое исследование соскоба эндометрия и шейки матки; аспирационную пайпель-биопсию эндометрия; бактериологическое исследование полости и шейки матки, влагалища; измерение базальной температуры в течение 2 менструальных циклов; УЗИ грудных желез в I фазе менструального цикла и органов малого таза во II фазе менструального цикла (оценивали структуру М-эхо); фракционное диагностическое выскабливание проводили под контролем гистероскопии с последующей гистоморфологией. Критериями эффективности проводимой терапии явились: отсутствие ГЭ, наличие мелких желез индифферентного эпителия в гистологическом исследовании, проведенном после аспирационной пайпель-биопсии эндометрия через 2 и 6 мес лечения диеногестом [5, 9]. Переносимость препарата оценивали согласно субъективным ощущениям, сообщаемым пациентками врачам, объективным данным (в том числе лабораторно-диагностическим), полученным в ходе лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ первичного опроса 60 (100%) пациенток с неатипичными формами ГЭ позволил установить: 42 (70%) женщины указывали на наличие боли периодического характера внизу живота, нарушение менструального цикла, изменение характера менструальной функции – болезненные обильные менструации, которые начинались или заканчивались «шоколадной мазней»; болезненный половой акт. У 18 (30%) пациенток жалобы отсутствовали, подозрение на патологию со стороны органов репродуктивной системы выявлены в ходе беседы и гинекологического осмотра больных.

Данные гинекологического исследования позволили обнаружить: неоднородность структуры матки, ограничение ее подвижности, болезненность и тяжесть придатков, уплотнение придатков у 46 (76,6%) женщин. При проведении расширенной кольпоскопии установлена патология шейки матки у 51 (85%) пациентки.

По данным бактериологического анализа – материала из полости и шейки матки, влагалища, обнаружена условно-патогенная флора III–IV степени обсеменения у 59 (98,3%): *E. coli* – у 32 (54,0%), *Ureaplasma urealyticum* – у 83 (52,0%), *Gardnerella vaginalis* – у 28 (47,3%), *Candida albicans et nonalbicans* – у 60 (100%) больных.

При цитологическом исследовании эндометрия и шейки матки выявлено наличие латентного воспалительного процесса у 100% пациенток, изменения, характерные для вируса герпеса, – у 100%, вируса папилломы человека (ВПЧ) – у 87,6% женщин. Вследствие проведенной цитологии из полости матки во II фазе менструального цикла изменения, характерные для ГЭ, выявлены у 60 (100%) женщин, гистоморфология аспирата, полученного путем пайпель-биопсии эндометрия матки в лютеиновую фазу,

подтвердила ГЭ [4, 5]. На основании чего пациенткам было проведено фракционное диагностическое выскабливание слизистой оболочки эндометрия и шейки матки под контролем гистероскопии с последующим гистологическим изучением соскоба.

По данным ИФА гормонов гипофизарно-яичниковой системы выявлены: абсолютная гиперэстрогения у 17 (28,3%), гипозэстрогения – у 33 (55%), нормозэстрогения – у 10 (16,7%), гиперпрогестеронемия – у 2 (3,3%), гиперпролактинемия – у 9 (15%), гипертестостеронемия – у 3 (5%), гиперкортицизм – у 4 (6,7%) больных. При УЗИ грудных желез в I фазу менструального цикла выявлены изменения, характерные для фиброзно-кистозной мастопатии у 47 (78,3%) женщин. В ходе УЗИ органов малого таза на 20–26-й день менструального цикла (в зависимости от длительности цикла) оценивали состояние эндометрия: толщину, структуру, наличие или отсутствие гипер- гипозэогенных включений, рельеф полости матки и анатомические особенности придатков матки. У 6 (10%) пациенток толщина эндометрия составляла от 16 до 18 мм с неоднородной структурой эхонегативными и эхопозитивными включениями. У 54 (94%) женщин с гистологическим подтверждением ГЭ по данным УЗИ не отмечено увеличения эндометрия, его толщина соответствовала 8–14 мм с неоднородной структурой, повышенной звукопроводимостью.

До проведения гистероскопии пациенткам было рекомендовано измерение базальной температуры в течение 2 менструальных циклов: у 27 (45%) женщин график базальной температуры соответствовал ановуляторному циклу, у 33 (55%) пациенток по данным базальной температуры выявлена недостаточность лютеиновой фазы.

В ходе проведенной терапии диеногестом все побочные реакции имели слабые проявления и не требовали прекращения лечения. Так, незначительное увеличение массы тела отмечено у 1 (1,7%) больной. Изменения со стороны свертываемости крови, холестерина, АЛТ, АСТ, билирубина не выявлены при повторном обследовании, также не выявлено изменений со стороны сердечно-сосудистой и центральной нервной систем. Снижение либидо отмечено у 9 (1,5%) пациенток. Масталгия имела место у 21 (35%) больной. Скудные геморрагические выделения из влагалища присутствовали в течение всего курса приема диеногеста у 49 (81,7%), у 2 (3,3%) пациенток отмечено кровотечение прорыва, которое было купировано консервативно и не требовало прекращения терапии. После повторного проведения контрольной аспирационной пайпель-биопсии через 6 мес приема диеногеста в гистологии ГЭ не выявлена у 60 (100%) женщин. Первый менструальный цикл зарегистрирован в среднем через 27 дней.

ВЫВОДЫ

1. Диеногест обладает благоприятным профилем безопасности и переносимости, низкой частотой возникновения побочных эффектов.
2. Диеногест обладает высокой эффективностью при лечении нетипичных форм ГЭ.

Дієногест у терапії неатипових форм гіперплазії ендометрія
Т.Є. Старущенко, В.П. Бурлаченко,
Н.М. Матюшина

Консервативна терапія неатипової форми гіперплазії ендометрія ґрунтується на вживанні лікарських засобів, дія яких спрямована на супресію ендометрія. У статті наведені дані про

ефективність вживання дієногесту в дозі 2 мг/добу у 60 пацієнок з гістологічно верифікованою неатиповою формою гіперплазії ендометрія.

Ключові слова: прогестини, дієногест, гіперплазія ендометрія.

Dienogest in therapy of neapichnykh forms of giperplazii of endometriya
T.E. Starushchenko, V.P. Burlachenko, N.M. Matushina

Conservative therapy of neapichnoy form of giperplazii of endometriya (GE) is based on application of medications the action of which is directed on suppression of endometriya. In the article the applications of dienogesta given about efficiency are resulted in a dose 2 mgs in days for 60 patients with the histological verified neapichnoy form of giperplazii of endometriya.

Key words: *progestiny, dienogest, giperplaziya of endometriya.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Краснова Н.В. Медикосоциальные и ультразвуковые аспекты скрининговых исследований гиперпластических процессов эндометрия // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Кемерово, 2004. — 26 с.
2. Пашков В.М., Лебедев В.А. Коваленко М.В. Современные представления об этиологии патогене-

зе гиперпластических процессов эндометрия // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2006. — Т. 5, № 3. — С. 51–59.
3. Чепик О.Ф. Морфогенез гиперпластических процессов эндометрия // Практическая онкология. — 2004. — Т. 5, № 1. — С. 9–15.
4. Бахман Я.В. Руководство по онкогинекологии. — Л.: Медицина, 1989. — 464 с.
5. Адамян Р.Т. Сравнительная оценка эффективности цитологического и гистологического методов диагностики онкогинекологии эндометрия и слизистой оолючки цервикального канала // Вопросы онкологии. — 2002. — Т. 48, № 3. — С. 377–379.
6. Пашков В.М. Клинические аспекты гормональной терапии больных гиперплазией эндометрия /Пашков В.М., Бахтияров К.Р. // Вопросы гинекологии, акушерства и перина-

тологии. — 2004. — Т. 3, № 2. — С. 47–49.
7. Приленская В.Н. Диеногест (фармакологические, клинические и лечебные аспекты) / Приленская В.П., Острейкова Л.И. — М., 2004. — 63 с.
8. Венедиктова М.Г. Современные аспекты патогенетически обоснованной фармакологической коррекции гиперпластических процес сов в эндометрии /М.Г. Венедиктова, Ю.Э. Доброхотова, Ю.Н. Задонская // Российский вест ник акушера-гинеколога. — 2008. — № 1. — С. 18–22.
9. Плуткарь С.Н. Современные аспекты лечения дисгормональных гиперплазий // Врачебная практика. — 2005. — № 6. — С. 39–44.
10. Альфред О. Мюек. Диеногест — пероральный прогестин для лечения эндометриоза // Репродуктивная эндокринология. — 2011. — № 1. — С. 82–90.

Н О В О С Т И М Е Д И Ц И Н Ы

МЕНЯЕТ ЛИ БЕРЕМЕННОСТИ МОЗГ ЖЕНЩИНЫ?

Ученые много знают о связи между здоровьем беременной матери, поведением и настроением, а также когнитивным и психологическим развитием ребенка. Но как беременность меняет мозг матери?

"Беременность является критическим периодом для развития центральной нервной системы у матери", - говорит психолог Лора М. Глинн из университета Чепмена.

Во время беременности женщина переживает наиболее сильные гормональные колебания. Исследования показывают, что половые гормоны готовят мозг женщины к материнству, помогая ей справляться со стрессом и

быстро реагировать на потребности ребенка. Это объясняет поведение матери: она просыпается, когда ребенок шевелится, хотя отец продолжает спать дальше. Многие женщины жалуются на ухудшение памяти до и после родов. Возможно, эта та стоймость когнитивных и эмоциональных изменений женщины, делающих ее чувствительнее.

Пренатальная среда отражается на ребенке и после рождения. Если мать недоедала, то ребенок рискует стать полным, даже если будет есть в меру. Материнская депрессия раннем сроке беременности отражается на когнитивном развитии ребенка; высокий уровень гормонов

стресса на поздних сроках беременности - наоборот улучшают развитие ребенка.

Новая наука заявляет о том, что плод делает то же самое, что и мама. Он движется синхронно, перенимает частоту сердечных сокращений и ее проводимость кожи, эмоциональные сигналы, устанавливая связь между ребенком и матерью еще до рождения. Фетальные клетки проходят через плаценту в кровь матери. "Интересно думать о том, эти клетки притягиваются к определенным регионам мозга, что может влиять на оптимизацию материнского поведения", - говорит Глинн.

<http://medstream.ru>