

Современные подходы к терапии гиперпластических процессов эндометрия

Д. м. н., проф. Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, к. м. н. Л.В. САПРЫКИНА,
к. м. н. Н.А. ЛИТВИНОВА, к. м. н. Ю.Н. ЗАДОНСКАЯ

*В статье отражены современные представления о патогенезе
гиперпластических процессов в эндометрии (ГПЭ).*

*Приведено патогенетическое обоснование использования препарата
Бусерелин-лонг ФС, обеспечивающего влияние на ключевые молекулярные
механизмы развития ГПЭ, с целью фармакологической
коррекции данной патологии.*

Гиперпластические процессы репродуктивной системы у женщин – системная патология, проявляющаяся множественным поражением органов-мишеней [1]. В структуре гинекологической патологии гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) составляют от 5 до 26%.

Больные с ГПЭ в позднем репродуктивном, пре- и постменопаузальном периодах, особенно на фоне нейро-обменных нарушений, относятся к группе высокого риска развития рака эндометрия. Своевременная диагностика и адекватные методы лечения этой группы больных могут обеспечить надежную профилактику рака эндометрия, частота которого заметно выше в пре- и постменопаузальном периодах [2].

Причины ГПЭ: нарушения центральной регуляции репродуктивной системы, гиперпластические процессы в яичниках, гормональные опухоли яичников, наруше-

ния тканевой рецепции, нарушение жирового обмена, нарушение метаболизма половых гормонов, нарушение иммунитета [3, 4]. Многочисленные исследования продемонстрировали роль эстрогенов в возникновении ГПЭ, а также в инициации и поддержании роста злокачественных опухолей эндометрия. В литературе обсуждается в основном пролиферативный эффект эстрогенов, вместе с тем доказано прямое генотоксическое действие метаболитов эстрогенов [5].

Выбор тактики ведения зависит от морфологической характеристики гиперпластического процесса, а также от возраста пациентки [6]. Гормональное лечение ГПЭ патогенетически обосновано. Гормонотерапия оказывает как центральное действие (торможение выделения гонадотропных гормонов и стероидогенеза в яичниках), так и местное (подавление пролиферации эндометрия).

Эффективность применяемой в настоящее время гормональной терапии может быть различной, включая полную нечувствительность эндометрия к лечению гормонами, что объясняется не только различным содержанием сывороточных половых гормонов, но и состоянием рецепторного аппарата матки [7].

Широкое внедрение агонистов гонадотропных рилизинг-гормонов (аГнРГ) в клиническую практику для лечения большого числа гормоночувствительных заболеваний послужило поводом для дальнейшего изучения механизмов действия аГнРГ. Механизм действия препаратов данной группы заключается в следующем: после связывания аГнРГ с рецепторами на поверхности гонадотропных клеток происходит интенсивное высвобождение ЛГ и ФСГ и, опосредованно, увеличение синтеза эстрадиола в яичниках. Продолжительное воздействие аГнРГ на гипофиз в течение нескольких часов приводит к десенсилизации клеток гипофиза и быстрому уменьшению интенсивности секреции и биосинтеза гонадотропинов, особенно ЛГ. В таком десенсиitized состоянии гонадотропные клетки могут оставаться до тех пор, пока продолжается непрерывное воздействие высоких доз агонистов на гипофиз [8].

Этот феномен называют «медикаментозная кастрация». Угнете-



ние стероидогенеза, вызываемое аГнРГ, индуцирует атрофию самого эндометрия, эктопических эндометриальных желез и стромы. Блокада является обратимой – после отмены аГнРГ полностью восстанавливается чувствительность аденогипофиза к гипоталамической стимуляции [7, 9].

Бусерелин-лонг ФС (ЗАО «Ф-Синтез», Россия) – агонист ГнРГ, рекомендованный при всех видах гормонозависимых пролиферативных процессов матки. Препарат обеспечивает стойкий терапевтический эффект при внутримышечном введении один раз в 28 дней в дозировке 3,75 мг. Бусерелин ФСинтез (ЗАО «Ф-Синтез», Россия) – дозированный назальный спрей, применяется по 300 мкг 3–4 раза в сутки (900–1200 мкг/сут). Рекомендованная длительность лечения – до 6 мес. Медикаментозная терапия ГЭ осуществляется в течение 6 мес. после верификации диагноза [10].

Безопасное использование препаратов Бусерелин-лонг ФС и Бусерелин ФСинтез обусловлено отсутствием влияния на углеводный и липидный обмен, гепатобилиарную систему, сердечно-сосудистую систему, свертывающую систему. Именно поэтому возможно их использование при сахарном диабете, ожирении, артериальной гипертензии, варикозной болезни и др. Разработка эндохирургических методов, оказывающих воздействие на слизистую тела матки, позволила пересмотреть традиционные подходы к терапии ГПЭ. Электрохирургические методы воздействия на эндометрий (абляция эндометрия) представляют собой деструкцию слизистой с помощью электродов с широким основанием (шар, бочонок, ролик).

Для повышения эффективности абляции эндометрия были предложены различные модификации как самой процедуры, так и подготовительных мероприятий. Было доказано, что медикаментозная подготовка (использование аГнРГ) к абляции эндометрия увеличива-

ет эффективность манипуляции [11]. В комбинированной терапии ГПЭ применяется следующая схема использования препарата: подготовка к абляции в течение 2 циклов, послеоперационное использование в течение 4 мес. [12]. Через два цикла использования Бусерелина-лонг ФС наблюдается атрофия эндометрия, что является оптимальным для эффективной деструкции эндометрия. Больным с полипами эндометрия на фоне железистой ГПЭ в позднем репродуктивном и пременопаузальном периодах после гистерорезекции полипа показано продолжение применения Бусерелина-лонг ФС до шести месяцев. Использование данной тактики особенно актуально в возрастной группе, близкой к естественной менопаузе, а также при сочетании ГПЭ и аденомиоза, миомы матки [2].

Цель настоящего исследования – оценка эффективности лечения гиперпластических процессов эндометрия при использовании аГнРГ Бусерелин-лонг ФС (ЗАО «Ф-Синтез», Россия) и гистерорезектоскопии с учетом клинкоморфологических и молекулярно-биологических данных в позднем репродуктивном и пременопаузальном периодах.

Была обследована 81 пациентка, находившаяся на лечении в гинекологическом отделении Московской городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова. Средний возраст обследованных больных составил $43,21 \pm 2,15$ года. Основной жалобой при поступлении были кровянистые выделения из половых путей. Средняя величина М-эхо составила $9,34 \pm 1,12$ мм (в том числе на фоне кровотечения). УЗ-исследование не выявило специфических изменений для различных форм гиперплазии эндометрия (эхогенность средняя, эхоструктура однородная).

Учитывая жалобы и результаты обследования, было показано раздельное лечебно-диагностическое выскабливание стенок полости матки и цервикального канала (РДВ) под контролем гистероскопии. В ходе гистологического

исследования были обнаружены следующие морфоструктурные изменения слизистой: простая гиперплазия эндометрия без атипии – у 51,85% (ПГ), сложная гиперплазия эндометрия без атипии – у 48,15% больных (СГ).

Контрольную группу составили 30 женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возраста, которым было выполнено РДВ по поводу кровотечения. Средний возраст пациенток контрольной группы составил $45,6 \pm 1,35$ лет. При морфологическом исследовании слизистой оболочки матки женщин контрольной группы в 28 (93,3%) случаях выявлен эндометрий в фазе пролиферации, в 2 (6,7%) случаях – в фазе секреции. Проводилось изучение полученных биоптатов эндометрия иммуногистохимическим методом (ИГХ): определение уровня маркеров пролиферации и апоптоза – Ki-67 и APAF-1, уровня экспрессии мРНК VEGF, накопления VEGF. ИГХ-реакции проводили по общепринятой методике с демаскировкой антигенов в СВЧ печи на серийных парафиновых срезах эндометрия. В качестве первичных специфических антител использовались моноклональные антитела к Ki-67 (LabVision, 1:100), к белку APAF-1 (LabVision, 1:100), к VEGF (LabVision, 1:200). Для метки вторичных антител использовался авидин-биотиновый комплекс (UltraV HRP polymer KIT, LabVision). Проводили негативные и позитивные контрольные реакции. Результаты ИГХ-реакций для APAF-1, VEGF оценивались в баллах полуколичественным методом по количеству позитивно окрашенных клеток [13]. Оценка продукта реакции Ki-67 осуществлялась путем подсчета процента окрашенных ядер на 3000 клеток.

Молекулярно-биологическое исследование экспрессии генов VEGF включало в себя выделение тотальной РНК, постановку обратной транскрипции, анализ экспрессии изучаемых генов путем определения концентрации кДНК на приборе Real-time PCR

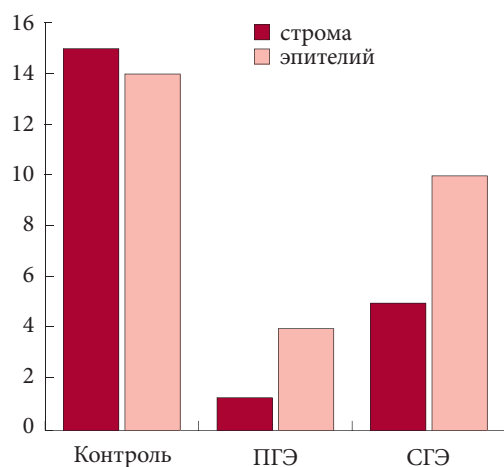


Рис. 1. Содержание Ki-67 в эндометрии, %

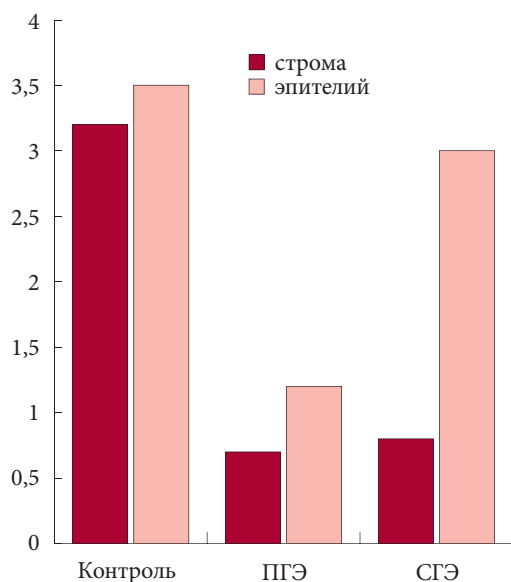


Рис. 2. Содержание ARAF-1 в эндометрии, баллы

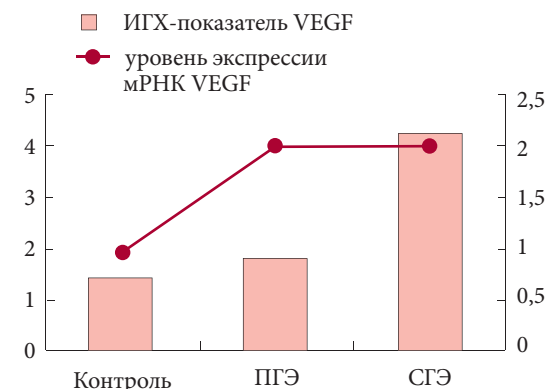


Рис. 3. Экспрессия и накопление VEGF в эндометрии

(RotorGene 6000, производитель – Corbett Research) с использованием интеркалирующего красителя SYBR-green I (ЗАО «Синтол», Россия) методом относительного количественного анализа ($\Delta\Delta C_t$). Уровень продукции мРНК каждого фактора в пролиферативном эндометрии принимался за единицу.

Согласно данным ИГХ-исследования, уровень пролиферативной активности гиперплазированного эндометрия оказался достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем эндометрия в фазе пролиферации, что в определенной мере противоречит традиционному представлению о гиперплазии эндометрия как о патологическом процессе, который характеризуется аномально высокой пролиферацией. Показатель Ki-67 в эндометрии при ПГ составил $1,62 \pm 0,2\%$ в строме и $4,13 \pm 0,3\%$ в эпителии. В образцах СГ содержание Ki-67 в строме – $4,85 \pm 0,5\%$, в эпителии – $10,6 \pm 0,6\%$. Заслуживает внимания изменение соотношения пролиферативной активности клеток стромального и эпителиального компонентов гиперплазированного эндометрия: в нормальном пролиферативном эндометрии показатель Ki-67 в строме превышал таковой в эпителии, при развитии гиперплазии это соотношение становилось обратным (рис. 1).

Уровень ARAF-1 в эндометрии пациенток с ПГ составил $0,76 \pm 0,2$ балла в строме и $1,26 \pm 0,1$ балла в эпителии. При СГ уровень ARAF-1 составил $0,9 \pm 0,2$ в строме и $3,1 \pm 0,3$ в эпителии (рис. 2).

При ИГХ-исследовании было выявлено, что в основе формирования доброкачественной ГЭ лежит не высокий уровень пролиферативной активности клеток, а нарушение баланса между процессами пролиферации и апоптоза (Ki-67, ARAF-1), в нормальных условиях обеспечивающего тканевую гомеостаз.

Согласно данным, полученным в ходе нашего исследования, развитие гиперплазии эндометрия без атипии происходит на фоне усиления процессов неоплазии,

о чем свидетельствует повышение уровня экспрессии мРНК и накопления VEGF в эндометрии при гиперплазии по сравнению с нормальным пролиферативным эндометрием. Сравнительный анализ ИГХ-показателей VEGF в образцах различных морфологических вариантов гиперплазии показал, что, несмотря на отсутствие различий в уровнях экспрессии, выявлено достоверное повышение содержания VEGF при сложной гиперплазии по сравнению с простой (рис. 3).

В ходе исследования пациентки были разделены на 2 группы. Первая группа ($n = 42$) после выполнения РДВ получала Бусерелин-лонг ФС в течение 6 мес. в качестве монотерапии. Второй группе пациенток ($n = 39$) после РДВ с лечебно-диагностической целью была выполнена гистерорезектоскопия. Резекция эндометрия была выполнена с помощью электрода-петли и дополнена аблацией шариковым электродом в области маточных углов, то есть использовали комбинированный режим. В качестве средства, расширяющего полость матки, применяли 5% раствор глюкозы. При контрольной гистероскопии обработка стенок была равномерной и полной, эндометрий был серо-белесоватого цвета. Во время процедуры гистерорезектоскопии интраоперационных осложнений выявлено не было. Осложнений, связанных с экстрагенитальной патологией и анестезиологическим пособием, также не отмечалось. Гистерорезектоскопию выполняли при незаинтересованности пациентки в сохранении менструальной, репродуктивной функции; при отказе пациенток от гормонотерапии и от лечения аГнРГ.

С целью контроля (через 6 мес.) выполняли УЗИ органов малого таза. При этом были выявлены достоверные различия ($p < 0,05$) средней величины М-эхо обследуемых пациенток по сравнению с аналогичным показателем до лечения. Средняя величина М-эхо достоверно не различалась ($p > 0,05$) в исследуемых группах и состави-

Бусерелин



Аналог гонадотропин-рилизинг гормона

Ф-СИНТЕЗ



**Патогенетически обоснованная терапия
гормонозависимой патологии
репродуктивной системы:**

- Эндометриоз
- Миома матки
- Гиперпластические процессы эндометрия
- Бесплодие (в программе ЭКО)

я снова радуюсь жизни!



Бусерелин-лонг ФС
3,75 мг



Бусерелин ФСинтез
назальный спрей 150 мкг/доза

ЗАО "Ф-СИНТЕЗ"
Россия, 143422, Московская область,
Красногорский район, с. Петрово-Дальнее
тел.: (495) 608-33-80, факс: (495) 608-13-80
e-mail: info@f-sintez, www: f-sintez.ru

Таблица 1. Средние показатели содержания Ki-67 в эндометрии пациенток исследуемых групп ($M \pm m, \%$); первая группа (Бусерелин-лонг ФС)

Показатель Ki-67	ПГЭ		СГЭ	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Строма	$1,44 \pm 0,1$	$0,01 \pm 0,001^*$	$5,1 \pm 0,2$	$0,01 \pm 0,001^*$
Эпителий	$3,78 \pm 0,3$	$0,01 \pm 0,001^*$	$12,0 \pm 0,8$	$0,01 \pm 0,001^*$

* $p < 0,05$ – различия, статистически достоверные по сравнению с показателями до лечения.

Таблица 2. Содержание ARAF-1 в эндометрии пациенток исследуемых групп ($M \pm m, \%$); первая группа (Бусерелин-лонг ФС)

Показатель ARAF-1	ПГЭ		СГЭ	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Строма	$0,67 \pm 0,1$	$4,54 \pm 0,3^*$	$1,0 \pm 0,1$	$4,4 \pm 0,5^*$
Эпителий	$1,11 \pm 0,1$	$4,89 \pm 0,4^*$	$2,8 \pm 0,3$	$5,1 \pm 0,3^*$

* $p < 0,05$ – различия, статистически достоверные по сравнению с показателями до лечения.

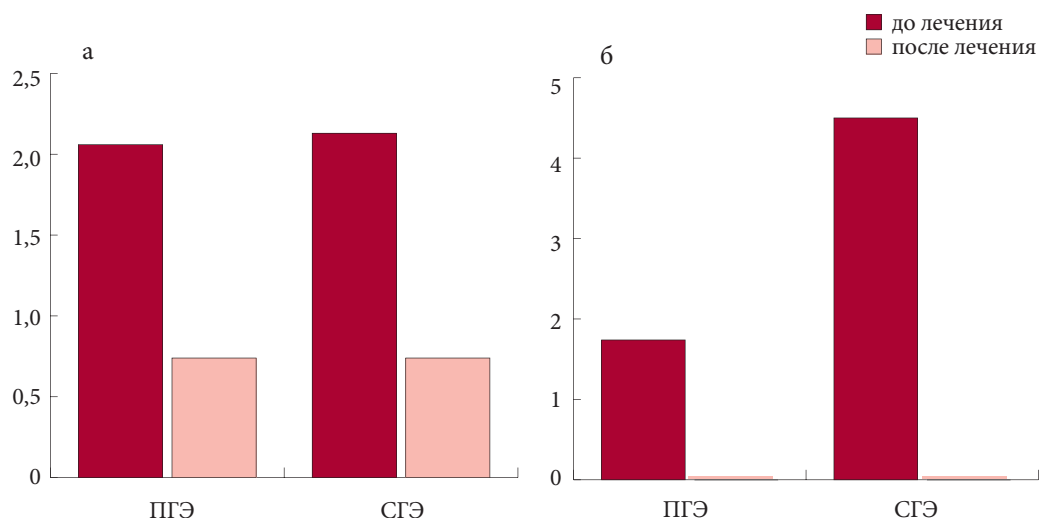


Рис. 3. Сравнительный анализ уровней экспрессии (а) и накопления (б) VEGF в эндометрии пациенток до и после проведенного курса терапии

ла в первой группе $2,42 \pm 0,77$ мм, во второй – $2,57 \pm 0,85$ мм.

При гистероскопии, проведенной через 6 мес. после начала лечения, у всех пациенток была выявлена картина атрофичного эндометрия. У 83,72% пациенток первой группы соскобы из полости матки были скудными. При этом результат гистологического исследования соответствовал атрофии эндометрия. Продукт реакции Ki-67 практически от-

сутствовал как в стромальном, так и в эпителиальном компоненте, что свидетельствует о крайне низкой пролиферативной активности ткани и согласуется с морфологической картиной атрофии (табл. 1).

Показатель ARAF-1 при ПГ составил в строме $4,54 \pm 0,3$, в эпителии $4,89 \pm 0,4$ балла. При СГ: в строме – $4,4 \pm 0,5$, в эпителии – $5,1 \pm 0,3$ балла. Показатель ARAF-1 достоверно превышал ($p < 0,05$) аналогичный

показатель до лечения. Таким образом, интенсификация апоптоза во всех изучаемых образцах ткани слизистой оболочки матки после лечения происходила в большей степени в стромальном компоненте (табл. 2).

Оценка состояния процессов неоангиогенеза в эндометрии пациенток после гормональной терапии показала, что при достоверном снижении уровня экспрессии mPNC VEGF, по сравнению с показателем до лечения, продукт реакции VEGF в исследуемых образцах тканей пациенток первой группы практически не выявлялся (менее 5% положительно окрашенных клеток в пяти полях зрения) (рис. 3).

При гистологическом исследовании эндометрия у 16,28% пациенток первой группы и у всех пациенток второй группы определялись сгустки крови, обрывки гладкомышечных волокон, поэтому ИГХ-исследование было неинформативным.

Наблюдение за пациентками продолжалось в среднем 9 мес. Рецидива патологии эндометрия не было зарегистрировано в обеих группах. У 38 пациенток первой группы через 3 мес. восстановился менструальный цикл, у 4 пациенток наступила стойкая аменорея. У 2 пациенток второй группы отмечались мажущие кровянистые выделения в циклическом режиме.

Таким образом, в ходе нашего исследования были получены данные, свидетельствующие о реализации терапевтического эффекта Бусерелина-лонг ФС на молекулярном уровне при лечении ГПЭ. При незаинтересованности пациенток позднего репродуктивного и пременопаузального периодов в сохранении репродуктивной и/или менструальной функции рекомендовано эндохирургическое лечение ГПЭ. С целью улучшения результатов гистерорезектоскопии возможно комбинированное лечение данной возрастной группы: сочетание использования Бусерелина-лонг ФС и гистерорезектоскопии [2].



Литература

- Anti-gonococcal activity of gemifloxacin against fluoroquinolone-resistant strains and a comparison of agar dilution and Etest methods // J. Antimicrob. Chemother. 2000. Vol. 45. Suppl. 1. P. 67–70.
11. Hamasuna R., Jensen J.S., Osada Y. Antimicrobial susceptibilities of Mycoplasma genitalium strains examined by broth dilution and quantitative PCR // Antimicrob. Agents Chemother. 2009. Vol. 53. № 11. P. 4938–4939.
 12. Bebear C.M., Renaudin H., Bryskier A., Bebear C. Comparative activities of telithromycin (HMR 3647), levofloxacin, and other antimicrobial agents against human mycoplasmas // Antimicrob. Agents Chemother. 2000. Vol. 44. № 7. P. 1980–1982.
 13. MacGowan A.P., Bowker K.E., Holt H.A., Wootton M., Reeves D.S. Bay 12-8039, a new 8-methoxy-quinolone: comparative in-vitro activity with nine other antimicrobials against anaerobic bacteria // J. Antimicrob. Chemother. 1997. Vol. 40. № 4. P. 503–509.
 14. Stass H., Kubitz D., Aydeniz B., Wallwiener D., Halabi A., Gleiter C. Penetration and accumulation of moxifloxacin in uterine tissue // Int. J. Gynecol. Obstet. 2008. Vol. 102. № 2. P. 132–136.
 15. Stass H., Dalhoff A., Kubitz D., Schühly U. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of ascending single doses of moxifloxacin, a new 8-methoxy quinolone, administered to healthy subjects // Antimicrob. Agents Chemother. 1998. Vol. 42. № 8. P. 2060–2065.
 16. Stein G.E., Schooley S., Tyrrell K.L., Citron D.M., Nicolau D.P., Goldstein E.J. Serum bactericidal activities of moxifloxacin and levofloxacin against aerobic and anaerobic intra-abdominal pathogens // Anaerobe. 2008. Vol. 14. № 1. P. 8–12.
 17. Hardy D.J., Hensey D.M., Beyer J.M., Vojtko C., McDonald E.J., Fernandes P.B. Comparative in vitro activities of new 14-, 15-, and 16-membered macrolides // Antimicrob. Agents Chemother. 1988. Vol. 32. № 11. P. 1710–1719.
 18. Donati M., Pollini G.M., Sparacino M., Fortugno M.T., Laghi E., Cevenini R. Comparative in vitro activity of garenoxacin against Chlamydia spp. // J. Antimicrob. Chemother. 2002. Vol. 50. № 3. P. 407–410.
 19. Pascual A., García I., Ballesta S., Perea E.J. Uptake and intracellular activity of moxifloxacin in human neutrophils and tissue-cultured epithelial cells // Antimicrob. Agents Chemother. 1999. Vol. 43. № 1. P. 12–15.
 4. Pangal A., Costăchescu G., Aldea M.J. Endometrial hyperplasia, diagnosis. Clinical, paraclinical exam and management // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. 2010. Vol. 114. № 2. P. 445–449.
 5. Бочкарева Н.В. Особенности метаболизма и рецепции эстрогенов при гиперпластических процессах и раке эндометрия // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Томск, 2007. 40 с.
 6. Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Пронин С.М. Предрак и начальный рак эндометрия. М.: МИА, 2005. 136 с.
 7. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Патогенетическое обоснование применения агонистов ГнРГ в терапии сочетанной гинекологической патологии // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2006. Т. 5. № 1. С. 82–87.
 8. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М.: МИА, 2001. 247 с.
 9. Лубнин Д.М., Тихомиров А.Л. Принципы лечения миомы матки: от агонистов ГнРГ до эмболизации маточных артерий // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2005. Т. 4. № 4. С. 76–82.
 10. Михельсон А.Ф., Романовская А.Г. Дифференцированный подход к применению бусерелина у женщин репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия // Фундаментальные исследования. 2007. № 12. С. 25.
 11. Панкратов В.В., Бахтияров К.Р., Клиндухов И.А. Комбинированное лечение больных предраком эндометрия // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2004. Т. 3. № 4. С. 23–26.
 12. Уланкина О.Г., Саркисов С.Э., Хужокова И.Н. Гистерорезектоскопическая деструкция эндометрия в лечении больных с гиперпластическими процессами в эндометрии в перименопаузальном периоде // Российский вестник акушера-гинеколога. 2009. № 2. С. 69–72.
 13. Diagnostic Immunopathology / Ed. by R.B. Colvin, A.K. Bhan, R.T. McCluskey. New York: Raven Press, 1995.

**Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, Л.В. САПРЫКИНА,
Н.А. ЛИТВИНОВА, Ю.Н. ЗАДОНСКАЯ**
**Современные подходы к терапии
гиперпластических процессов эндометрия**

И.С. СИДОРОВА, А.Л. УНАНЯН, Е.А. КОГАН
**Прогнозирование и профилактика рака тела матки
у женщин с гиперпластическими процессами
эндометрия в перименопаузальном возрасте**

1. Бугрова Т.И., Черевинский Ж.В. Использование бусерелина в лечении сочетанных гиперпластических процессов репродуктивной системы женщины // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. 2004. № 1. С. 15–16.
2. Хужокова И.Н., Саркисов С.Э., Уланкина О.Г., Кучукова М.Ю. Диагностика и лечение полипов эндометрия // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. 2009. Т. 8. № 1. С. 102–106.
3. Мустафаева А.С. Оптимизация тактики ведения гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Алматы, 2010. 24 с.
1. Адамян Л.В., Глякин Д.С., Самойлова А.В., Гунин А.Г. Воспалительный процесс в этиологии и патогенезе рака эндометрия // Проблемы репродукции. 2007. № 1. С. 21–25.
2. Аишафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М.: Димитрейд График Групп, 2007. 216 с.
3. Антонова И.Б. Индивидуализация диагностической и лечебной тактики при гиперпластических процессах эндометрия в период перименопаузы // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1999. 20 с.
4. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб.: Фолиант, 2002. 542 с.
5. Гуриев Т.Д. Сочетание миомы матки и аденомиоза: новые аспекты патогенеза, диагностики и лечения // Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2005. 294 с.
6. Коган Е.А., Низяева Н.В., Демура Т.А., Ежова Л.С.,