

©В.І. Пирогова, М.В. Гроховська

## ЗАСТОСУВАННЯ ДИДРОГЕСТЕРОНУ В КОМПЛЕКСІ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЮ У ПАЦІЄНТОК З ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

ЗАСТОСУВАННЯ ДИДРОГЕСТЕРОНУ В КОМПЛЕКСІ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЮ У ПАЦІЄНТОК З ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ. Проведено оцінку впливу дидрогестерону на ендометрій при гіперпластичних процесах у жінок з екстрагенітальною патологією. Особливості метаболічного впливу дидрогестерону дозволяють застосовувати його при лікуванні гіперплазій ендометрію у жінок з екстрагенітальною патологією. Позитивний клініко-морфологічний ефект забезпечується циклічним прийомом дидрогестерону з 5-го по 25-й день менструального циклу в дозі 20 мг на добу впродовж не менше 6 міс. Показники  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ -АТФ-азної активності ендоплазматичного ретикулу ендометрію та рівня оксиду азоту в сироватці крові можна розглядати як критерії ефективності застосування гормонотерапії.

ПРИМЕНЕНИЕ ДИДРОГЕСТЕРОНА В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК С ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ. Проведена оценка влияния дидрогестерона на эндометрий при гиперпластических процессах у женщин с экстрагенитальной патологией. Особенности метаболического влияния дидрогестерона разрешают применять его для лечения гиперплазий эндометрия у женщин с экстрагенитальной патологией. Положительный клинико-морфологический эффект обеспечивается циклическим приемом дидрогестерона с 5-го по 25-й день менструального цикла в дозе 20 мг в сутки в течение не менее 6 мес. Показатели  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ -АТФ-азной активности эндоплазматического ретикула эндометрия и уровня оксида азота в сыворотке крови можно рассматривать как критерии эффективности применения гормонотерапии.

APPLICATION OF DYDROGESTERONE IN THE COMPLEX TREATMENT OF HYPERPROLIFERATIVE PROCESSES OF ENDOMETRIUM IN PATIENTS WITH EXTRAGENITAL PATHOLOGY. Evaluated effects of dydrogesterone on the endometrium in hyperplastic processes in women with extragenital pathology. Metabolic impact of dydrogesterone suggest it as the drug of choice for treatment of benign hyperplastic processes of the endometrium in women with extragenital pathology. The positive clinical and morphological effects of cyclical dydrogesterone useing from 5 th to 25 th day of the menstrual cycle at a dose of 20 mg daily for at least 6 months. Indicators of  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ -ATP activity of endoplasmic reticulum of endometrium and levels of nitric oxide in serum can be considered as criteria for the efficacy of hormone therapy.

**Ключові слова:** ендометрій, гіперпластичні процеси, екстрагенітальна патологія, гормонотерапія, дидрогестерон.

**Ключевые слова:** эндометрий, гиперпластические процессы, экстрагенитальная патология, гормонотерапия, дидрогестерон.

**Key words:** endometrium, hyperplastic processes, extragenital pathology, hormone therapy, pro-gestins

**ВСТУП.** В структурі онкологічної захворюваності жіночих статевих органів рак тіла матки займає друге місце та спостерігається тенденція до зростання частоти цієї патології. Для ефективною профілактики і зниження частоти захворювання на рак ендометрію, надзвичайно важливим є своєчасна діагностика та повноцінне адекватне лікування передракових гіперпроліферативних процесів ендометрію [1,2].

Поєднання патології ендометрію з іншими доброякісними гіперпластичними процесами матки, рецидивуючі клінічні прояви спонукають до пошуку диференційованого підходу до лікування хворих з цією патологією. Важливо, що ризик злоякісної трансформації гіперплазованого ендометрію значно зростає при екстрагенітальній патології, що сприяє розвитку нейрообмінного ендокринного синдрому, особливо у жінок пізнього репродуктивного та перименопаузального періоду [1-3].

Гормональна терапія гіперпластичних процесів ендометрію завжди викликала інтерес та була дискусійною, оскільки адекватно проведене та контрольоване лікування дозволяє у жінок репродуктивного віку відновити менструальну функцію, а в старшо-

му віці зменшити ризик оперативних втручань, особливо при екстрагенітальній патології. Найширше для лікування гіперплазій ендометрію застосовують прогестагени, що володіють метаболічним впливом, як на репродуктивну систему, так і на організм в цілому [4-7].

Метою нашої роботи була оцінка ефективності впливу мікронізованого ендогенного прогестерону-дидрогестерону на ендометрій при гіперпроліферативних процесах у жінок з екстрагенітальною патологією.

**МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ.** Під нашим спостереження перебували 80 пацієнток перименопаузального віку зі збереженою менструальною функцією та вираженими метаболічними і обмінними порушеннями. Найчастішими скаргами при зверненнях були гіперменструальний синдром (50-62,5%), ациклічні маткові кровотечі (15-18,25%), затримка менструації з наступними мено-метрорагіями (15-18,25%). Діагностичний маршрут включав трансабдомінальну та трансвагінальну ехографію, гістероскопію (гістероскоп фірми «KarlStorz») і фракційне діагностичне вишкрібання з гістологічним дослідженням отриманих ма-

теріалів з порожнини матки. Усім хворим проводили загально клінічні дослідження, вивчення рівня статевих і гонадотропних гормонів у сироватці крові, показників ліпідного та вуглеводного обмінів, стан  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФ-азної активності ендоплазматичного ретикулула клітин ендометрію, вивчався вміст кінцевого продукту оксиду азоту в сироватці крові. Для вивчення стану ендометрію на фоні гормональної терапії використовували аспіраційну біопсію. В усіх хворих під час обстеження виявлена екстрагенітальна патологія.

В першій групі спостереження були 30 (37,5%) пацієнток з цукровим діабетом, другу – склали 50 (62,5%) жінок з різним ступенем ожиріння. З метою оцінки вираженості впливу різних схем застосування дидрогестерону на гіперплазований ендометрій в кожній групі жінок було виділено по дві підгрупи. Пацієнтки перших підгруп обох груп отримували гормональну терапію дидрогестероном по 20 мг на добу в циклічному режимі з 5-го по 25-й дні менструального циклу. Пацієнтки других підгруп отримували вказану терапію за іншою схемою – по 30 мг дидрогестерону на добу з 16-го по 25-й дні менструального циклу. Тривалість лікування склала 6 міс. Контрольну аспіраційну біопсію ендометрію проводили через 1, 3 та 6 міс. від початку лікування. Пацієнтки з атиповою гіперплазією ендометрію в дане дослідження не були включені.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** При первинному морфологічному дослідженні ендометрію у 18 (60%) пацієнток 1 групи та у 28 (56,0%) – 2 групи діагностовано комплексна неатипова та проста неатипова гіперплазія, відповідно, у 8 (26,7%) і у 15 (30,0%) хворих. Поліпи ендометрію на ґрунті комплексної неатипової гіперплазії виявлено у 4 (13%) жінок 1 групи та у 7 (14, 0%) – 2 групи. При цьому

$\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФ-азна активність ендоплазматичного ретикулула патологічно змінених клітин ендометрію при наявності комплексної неатипової гіперплазії склала 2,2-2,95 мкмольРі/год на 1 мг білка, при простій неатиповій гіперплазії – 2,0 – 2,6 мкмольРі/год на 1 мг білка. Встановлено, що показники  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФ-азної активності ендоплазматичного ретикулула залежали від гістоструктури поліпів: при залозистих поліпах вони становили 1,7- 1,9 мкмольРі/год на 1 мг білка; залозисто – фіброзних – 1,4 – 1,5 мкмольРі/год на 1 мг білка.

Аналіз вмісту кінцевого продукту NO в сироватці крові жінок 1 групи показав, що при комплексній неатиповій гіперплазії ендометрію діапазон показників рівня NO склав 2,08 – 8,5 мкмоль/л (в середньому  $5,95 \pm 1,48$  мкмоль/л), при простій неатиповій гіперплазії ендометрію – 1,74 – 6,25 мкмоль/л ( $3,77 \pm 1,22$  мкмоль/л), поліпах ендометрію – 1,04 – 1,84 мкмоль/л ( $1,77 \pm 0,33$  мкмоль/л). У жінок 2 групи при комплексній неатиповій гіперплазії ендометрію показники рівня NO були в межах 4,25 – 5,88 мкмоль/л ( $5,22 \pm 0,77$  мкмоль/л), при простій неатиповій гіперплазії ендометрію були вище порівняно з показниками 1 групи – 2,44 – 7,65 мкмоль/л ( $4,24 \pm 1,60$  мкмоль/л). Показники рівня NO при поліпах ендометрію знахо-

дились в діапазоні 1,04 – 1,78 мкмоль/л ( $1,17 \pm 0,29$  мкмоль/л).

Фактично в усіх обстежених жінок були метаболічні порушення. У 70% пацієнток обох груп виявлено гіперхолестеринемія. У жінок 2 групи визначався підвищений рівень тригліцеридів (4 - 8,0%) і атерогенних фракцій (ХС-ЛПНЩ) ліпопротеїдів (9 – 18%) та зниження антиатерогенних фракцій (ХС-ЛПВЩ) ліпопротеїдів – у 14 (28%). У цих хворих коефіцієнт атерогенності перебував на верхній межі норми. Зміни секреції гіпофізарно-яєчникових гормонів проявлялись підвищенням рівня ФСГ і ЛГ в сироватці крові, підвищенням рівня естрадіолу, особливо у пацієнток з ожирінням, і зниженням рівня прогестерону нижче вікової норми у 77,5% пацієнток. Характер екстрагенітальної патології у жінок з гіперпластичними процесами ендометрію суттєво не впливав на морфологічні зміни ендометрію (дидрогестерон приймали по 30 мг на добу з 16-го по 25-й день менструального циклу) після першого місяця гормональної терапії секреторна трансформація ендометрію виявлена у 19 (47, 5%) жінок, ендометрій відповідав фазі проліферації у 9 (22,5%), проста неатипова гіперплазія ендометрію виявлялась у 12 (30%) пацієнток. В цей же час у жінок перших підгруп обох груп (дидрогестерон приймали по 20 мг протягом 21 дня менструального циклу) секреторна трансформація ендометрія виявлена у 24 (60%) пацієнток, проліферація ендометрію – у 8 (20%), роз диференційований ендометрій – у 3 (7,5%), проста неатипова гіперплазія ендометрію виявлена повторно у 5 (12,5%) жінок. Контрольні обстеження в динаміці лікування показали, що нормалізація клінічної картини при морфологічно доведеної відсутності патології ендометрію після 6 міс лікування в перших підгрупах обох груп спостерігалась у 29(72,5%), у 6 (15,0%) – при наявності ациклічних кров'янистих виділень спостерігали морфологічно підтверджену відсутність проліферативного процесу в ендометрії, у 5 (12,5%) – клінічний і морфологічний ефект були відсутні. У той же час у пацієнток других підгруп позитивний клінічний ефект був достовірно менш вираженим: повне клініко-морфологічне одужання спостерігали у 23 (57,5%), морфологічний ефект при існуванні мено-метроррагії спостерігали у 9 (22, 5%) жінок, відсутність клініко-морфологічного ефекту констатовано у 8 (20,0%) жінок. Подальші обстеження дозволили встановити, що відсутність клініко-морфологічного ефекту залежить не тільки від дози, але й від характеру патоморфологічних змін в ендометрії – відсутність лікувального ефекту було характерно для жінок з поліпами ендометрію.

Особливої уваги заслуговує нормалізація показників  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФ-азної активності ендоплазматичного ретикулула клітин ендометрію по закінченню 3-го місяця лікування (ендометрій в фазі проліферації – 0,86 мкмольРі/год і 0,13 – 0,67 мкмольРі/год – ендометрій у фазі секреції) та рівня NO у 65% жінок (від 0,34 до 1,73, в середньому  $1,04 \pm 0,47$  мкмоль/л), що корелює з клініко-морфологічним одужанням пацієнток. Зниження  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФ-азної активності ендоплазматичного ретикулула клітин ендометрію та

рівня NO в сироватці крові необхідно розглядати як показник ефективності лікування гіперпластичних процесів ендометрію.

Дослідження ліпідного профілю, що проводилося під час і після лікування, показало позитивний вплив на ліпідний спектр крові дидрогестерону, що обґрунтовує застосування дидрогестерону як препарату вибору при екстрагенітальній патології. Встановлене нами зниження атерогенного потенціалу ліпідів внаслідок застосування дидрогестерону можливо розцінювати як можливість одночасної корекції обмінно-метаболических порушень у жінок з гіперпластичними процесами ендометрію та екстрагенітальною патологією, що є одним із шляхів профілактики атипичних передракових станів ендометрію.

Отже, кореляційні паралелі оцінки ефективності різних схем лікування гіперпластичних процесів ендометрію у жінок з екстрагенітальною патологією показали, що збільшення дози і тривалості застосування дидрогестерону забезпечує більший антипроліферативний ефект і дозволяє досягнути вираженого клініко-морфологічного ефекту у 72,5% жінок.

**ВИСНОВОК.** Тенденція до збільшення частоти виникнення гіперпластичних процесів ендометрію, що спостерігається, як у всьому світі, так і в Україні, погіршення загального стану здоров'я, зростання рівня екстрагенітальної патології у жінок, обумовлюють не-

обхідність проведення поглиблених епідеміологічних, клінічних, лабораторних досліджень для удосконалення існуючих і розробки клініко-діагностичних і лікувальних підходів відносно даної патології.

Гормональна терапія гіперпластичних процесів ендометрію у жінок з обмінно-метаболическими порушеннями на ґрунті екстрагенітальної патології повинна бути диференційованою, з врахуванням патоморфологічної картини, віку, супутньої геніальної патології. Особливості метаболічного впливу дидрогестерону дають змогу вважати його препаратом вибору для лікування доброякісних гіперпластичних процесів ендометрію у жінок з екстрагенітальною патологією. Виражений антипроліферативний вплив дидрогестерону на гіперплазований ендометрій забезпечується при циклічному застосуванні з 5-го по 25-й день менструального циклу в дозі 20 мг на добу. Показники  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ -АТФ-азної активності ендоплазматичного ретикулула ендометрію та рівня NO в сироватці крові можна розглядати як критерії ефективності застосування гормонотерапії.

#### ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Подальше вивчення та вдосконалення ефективних методів профілактики приведе до зниження частоти захворювання на рак ендометрію, та вдосконалисть адекватне лікування передракових гіперпроліферативних процесів ендометрію.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Патология шейки и тела матки. Руководство для врачей / Под редакцией проф. Коханевич Е.В. – Нежин: Гидромакс, 2009. – С. 174-350.

2. Schindler A.S. Progestins and endometrial cancer // *Gynecol. Endocrinol.*— 2001. — V. 15, № 6. — P. 29 – 37.

3. De Lignieres D. Endometrial hyperplasia. Risk, recognition and the search for the safe hormone replacement regimen // *J Reprod Med.* – 1999. – №44(2). – P. 191-196.

4. Гиперплазия эндометрия: эффективность лечения при помощи натурального микронизированного прогестерона, применяемого вагинально/ Б. Шиманска, А. Гардышевс-

ка, Й. Пабах, К. Чайковски// *Przeglad menopauzalny* Обзор менопаузальный. – 2006. - №2. – С.75-79.

5. Сравнительная эффективность комплексной терапии гиперпластических процессов эндометрия у больных с различной техногенной нагрузкой среды проживания / Р.А. Родкина, Л.Ю. Давидян, А.Ю. Богдасаров, Л.С. Целкович / *Акуш. и гинекол.* — 2002. — № 1. — С. 52 – 54.

6. Marsden DN, Hacker NF. Optimal management of endometrium hyperplasia // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol/* - 2001. – №15(3). – P.393-405.

7. Sitruk – Ware R. Progestogens in hormonal replacement therapy: new molecules, risk and benefits // *Menopause.* – 2002. – №9(1). – P.6-15.

Отримано 22.01.14