

УДК 615.357:618.14-002-08

© О. А. Коробкова, О. В. Гусаківська, Ю. А. Черних, 2012.

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ДІЕНОГЕСТУ У ЖІНОК З ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ ЕНДОМЕТРІЮ

О. А. Коробкова, О. В. Гусаківська, Ю. А. Черних*Кафедра акушерства і гінекології (зав. – професор В. В. Сімонок), Державний заклад «Луганський державний медичний університет», м. Луганськ.*

CLINICAL EFFICIENCY OF DIENOGEST AT THE WOMEN WITH GYPERPLASTIC PROCESSES OF ENDOMETRIUM

H. A. Korobkova, O. V. Gusakivska, Yu. A. Chernih

SUMMARY

Clinical inspection of 25 women with endometrial hyperplasia was done. Clinical analysis reveals that the endometrial hyperplasia arises on the background of chronic inflammatory diseases of genital organs in all women. Application of the dienogest is the guarantee for the improvement of the efficacy of therapy and prevention of the relapses of the disease of this pathology.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДИЕНОГЕСТА У ЖЕНЩИН С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ ЭНДОМЕТРИЯ

E. A. Korobkova, O. V. Gusakovskaya, Yu. A. Chernyh

РЕЗЮМЕ

Проведено обстеження 25 жінок з гіперпластичними процесами ендометрія. Клинический анализ показал, что гиперплазия эндометрия у всех больных возникла на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза. Использование диеногеста является гарантией улучшения эффективности терапии и предупреждения рецидивов заболевания изучаемой патологии.

Ключові слова: гіперплазія ендометрію, запальні захворювання геніталій, гормональне лікування, дієногест.

Актуальність проблеми гіперпластичних процесів ендометрію у жінок не втрачає свого значення як з позицій профілактики раку ендометрію, так і з позицій відновлення і збереження дітородної функції. Це особливо важливо в даний час у зв'язку з урахуванням змін екологічної ситуації і пов'язаного з цим зростання патології ендометрію. Неухильне зростання ендокринних розладів, безпліддя, запальних та інфекційних захворювань у жінок веде до омолодження патології ендометрію. Якщо раніше поліп ендометрію і гіперплазія ендометрію частіше зустрічалися у жінок після 40 років, то зараз ця патологія має місце у молодих жінок і, навіть, у юних дівчат [1, 3, 5].

В останні роки основна роль у виникненні гіперпластичних процесів ендометрію відводиться інфекційним і імунним факторам. 95% пацієток із гіперплазією ендометрію мають інфікований ендометрій, у цій групі хворих виявляється виражений імунодефіцит у зв'язку із імунодепресивною дією естрогенів, характером і якістю інфікованих агентів, тривалістю хронічного запалення. В результаті зазначених порушень розвивається хронічний запальний процес в матці, який веде до дифузної гіперплазії ендометрію, а потім і до розвит-

ку вогнищевих проліфератів, порушення тканинної рецепції [2, 4]. Ще однією причиною виникнення гіперплазії ендометрію вважається порушення гормонального фону.

Ендометрій – тканина, яка миттєво реагує на зміни гормонального фону, а гормональні порушення призводять до зміни росту та диференціювання клітинних елементів ендометрію. Гіперплазія ендометрію утворюється в тому випадку, якщо в організмі відбувається надлишкове вироблення естрогену в поєднанні з нестачею прогестерону [3, 5]. Однак, досі залишається незрозумілим, чому ця патологія розвивається в одних жінок і не розвивається в інших при інших рівних умовах.

Згідно з останніми даними, існує генетична схильність у деяких жінок до патологічного утворення нових судин в тканинах, зокрема, в слизовій порожнини матки (порушення ангиогенезу), а також до порушення запрограмованої загибелі клітин в організмі, що відбувається в нормі. Ці генетичні фактори зараз вважаються основними патологічними ланками розвитку багатьох гінекологічних захворювань, у тому числі і гіперплазії ендометрію [1]. Враховуючи вищесказане, величезне значення набувають раннє звертання до лікаря, профілактика,

якісна діагностика, адекватне поетапне лікування з подальшим відновленням менструальної та репродуктивної функції.

Метою нашого дослідження була оцінка клінічної ефективності дієногесту для лікування і профілактики рецидивів гіперпластичних процесів ендометрію.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами проведено аналіз клінічних ознак гіперпластичних процесів ендометрію з подальшим визначенням ефективності консервативної гормональної терапії у 25 пацієнок пізнього репродуктивного віку. Всі хворі були добре проінформовані про обсяг обстеження і види гормональної терапії. Вік хворих коливався від 35 до 45 років. Середній вік жінок склав 41 рік. Всім хворим проводили загальноклінічне, гінекологічне обстеження, кольпоскопію, бактеріоскопію, ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого тазу з використанням трансвагінального датчика, цитологічне дослідження і гістологічне дослідження зіскрібка ендометрію. У 20% хворих була проведена гістероскопія. Найбільш частими скаргами у пацієнок були: дисменорея – 68%, поліменорея – 80%, болі внизу живота – 64%, ациклічні кров'яністі виділення – 40%, диспареунія – 44%, контактні кров'яністі виділення – 32%, патологічні виділення – 48%, безсимптомний перебіг захворювання спостерігався в 4% жінок.

Дані акушерсько-гінекологічного анамнезу: одні пологи в анамнезі були у 40% хворих, двоє – у 48%, троє – у 4%, у 8% жінок пологів в анамнезі не було. Штучні аборти і мимовільне переривання вагітності відзначені у 92% пацієнок. З метою контрацепції внутрішньоматковими спіралями користувалися 36% жінок. При аналізі гінекологічної патології, у всіх хворих в анамнезі виявлені патологічні зміни з боку органів малого тазу: хронічний сальпінгофорит важливо відзначити у 100%, фонові захворювання шийки матки – у 48%, вагініти – у 96%, аденоміоз – у 40%, фіброзно-кістозна мастопатія – у 68%.

Вивчення соматичного анамнезу показало наявність одного і більше захворювань у кожної обстежуваної пацієнтки: захворювання з боку шлунково-кишкового тракту мали 84% жінок, захворювання сечостатевої системи – 48%, захворювання з боку серцево-судинної системи – 8%, гіпертонічну хворобу – 8%, ендокринне захворювання (частіше

цукровий діабет, ожиріння і патологію щитовидної залози) – 76%, хронічну залізодефіцитну анемію виявлено у 48% жінок, до невропатолога з приводу неврозу зверталися 20% хворих.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вивчення клінічної картини захворювання дозволило виявити особливості патологічних станів, які негативно відбивалися на здоров'ї і якості життя пацієнок. За показами перед проведенням фракційного діагностичного вишкрібання проводилася протизапальна терапія та санація піхви. Після хірургічного втручання всім жінкам призначали комплексну протизапальну і метаболічну терапію. Після отримання результатів патогістологічного дослідження зіскрібка ендометрію всім хворим призначали синтетичний прогестин – дієногест по 1 таблетці (2 мг) щодня, з 5-го по 25-й дні менструального циклу, протягом шести циклів. Потім проводили контрольну аспіраційну біопсію ендометрію і УЗД органів малого тазу з використанням трансвагінального датчика. Всі досліджувані жінки мали позитивну динаміку від проведення консервативного лікування.

Дієногест – унікальний синтетичний прогестин, який високоселективний до прогестеронових рецепторів, володіє потужним прогестагеним ефектом, помірними антигонадотропними властивостями, при цьому не має андрогенної, мінералокортикоїдної і глюкокортикоїдної активності. Дієногест асоціюється з відносно помірним інгібуванням секреції гонадотропінів, скорочуючи ендогенне вироблення естрадіолу і пригнічуючи трофічну дію естрадіолу на еутопічний і ектопічний ендометрій. Постійний прийом дієногеста призводить до створення гіпоестрогенного, гіпергестагенного ендокринного середовища, викликаючи децидуалізацію ендометріальної тканини [7, 8].

Дієногест відноситься до нового класу «гібридних» гестагенів і поєднує типові особливості 19-норгестостерону і похідних прогестерону. Спільні з 19-норстероїдами властивості дієногеста наступні: висока біодоступність при оральному застосуванні, короткий період напіввиведення, виражена трансформована дія на ендометрій, ефективно пригнічення овуляції і контроль менструального циклу при комбінації з етинилестрадіолом при оральній контрацепції (табл. 1).

Таблиця 1

Дози різноманітних прогестинів, які необхідні для трансформації ендометрію

Прогестин	Доза (мг/цикл)
Дієногест	6,3
Левоноргестрел	12,0
Хлормадіон ацетат	30,0
Медроксипрогестерон ацетат	30,0
Норетиндрон ацетат	50,0

Вивчення інгібуючого впливу дієногеста на проліферацію клітин ендометрію показало, що дієногест змінює експресію матричних металопротеїназ, які беруть участь у регуляції реакції тканини, подібної до ендометрію, на естроген- на паракринному рівні, також дієногест інгібує ангиогенез [6, 9]. Помірно виражена антигонадотропна дія, анти-

андрогенна активність, погана penetрація через шкіру і дози для контрацепції в міліграмах є загальними для дієногеста і похідних прогестерону [6, 7, 8]. Але деякі властивості характерні тільки для дієногеста, такі як: селективність до рецепторів прогестерону без інших гормональних ефектів, відсутність негативного впливу на різні метаболічні процеси (табл. 2).

Таблиця 2

**Фармакокінетичні і фармакодинамічні властивості дієногеста
(адаптовано із Oettel і співавт., 1995)**

Властивості	19-нортестостерон	Прогестерон	Дієногест
Висока біодоступність	+	-	+
Короткий період пів виведення	+	-	+
Сильний прогестагенний ефект на ендометрій	+	-	+
Невиявлені токсикологічні і гепатоксикологічні властивості	+	-	+
Низька антигонадотропна активність	-	+	+
Антиандрогенна активність	-	+	+
Антипроліферативний ефект	-	+	+
Низька penetрація через шкіру	-	+	+
Не зв'язується із стероїдними рецепторами, окрім прогестеронових	-	-	+
Не зв'язується із специфічними транспортуєчими протеїнами	-	-	+
Відсутність взаємодії із естрогенами, ендотелієм і стінкою кров'яних судин	-	-	+
Основна периферична дія – пригнічення овуляції; розмір фолікула не перебільшує 10 мм (умови, які підходять для комбінації із натуральними естрогенами)	-	-	+

В процесі терапії нами відзначена позитивна динаміка у зміні структури і характеру основних скарг пацієнток. Больовий синдром, зареєстрований у хворих до лікування, вже через 3 місяці значно знизився. Хоча число ациклічних кров'янистих виділень було досить високим, ставлення до них пацієнток не було негативним, оскільки інтенсивність і частота цих виділень згодом знижувалися. Значно знизилася менструальна крововтрата після 6 місяців використання дієногеста, за даними карток менструальної кровотечі, зазначено зменшення обсягу крововтрати на 80% від вихідних параметрів. Для характеристики розмірів матки, стану порожнини матки і товщини ендометрію використовували УЗД органів малого тазу з трансвагінальним скануванням. При спостереженні протягом 6 місяців відзначено значне зменшення середніх розмірів матки, не спостерігалось рецидивів гіперпластичних процесів ендометрію, показники М-ехо зменшилися в 2 і більше разів у всіх хворих. Для оцінки впливу дієногеста на ендометрій і зміни в процесі лікування нами проведено морфологічне вивчення ендометрію в динаміці. Результати гістологічного дослідження через 6 місяців показа-

ли, що в 92% спостережень залозистий епітелій не мав ознак функціональної активності, ендометрій був атрофічний, зустрічалися одиничні залози ендометрію, вистелені індиферентним епітелієм, строма – з децидуальноподібною реакцією, вогнищева лімфогістатична інфільтрація в ендометрії. У 8% випадків спостерігалась секреторна трансформація ендометрію. Ні одна хвора не пред'являла додаткових скарг з боку екстрагенітальної патології під час лікування.

ВИСНОВКИ

Таким чином, використання дієногеста для лікування і профілактики рецидивів гіперпластичних процесів ендометрію дозволяє поліпшити як фізичне, так і психічне здоров'я жінок шляхом підвищення якості їх життя, не викликає побічних реакцій з боку супутньої екстрагенітальної патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адамян Л. В. Генетические аспекты гинекологических заболеваний / Адамян Л. В., Спицын В. А., Андреева Е. Н. – М. : ГЭОТАР, Медиа, 2008. – 192 с.

2. Галактионов В. Г. Иммунология / В. Г. Галактионов. – М. : Изд-во МГУ, 1998. – 480 с.
3. Руководство по эндокринной гинекологии / под ред. Е. М. Вихляевой. – 3-е изд. – М. : Медицинское информационное агентство, 2006. – 783 с.
4. Сапин М. Р. Иммунная система человека / М. Р. Сапин, Л. Е. Этинген. – М. : Медицина, 1996. – 200 с.
5. Сметник В. П. Неоперативная гинекология / под ред. В. П. Сметник, Л. Г. Тумилович. – 3-е изд. – М. : МИА, 2003. – 635 с.
6. Dienogest, a synthetic steroid, suppresses both embryonic and tumor-cell-induced angiogenesis / M. Nakamura, Y. Katsuki, Y. Shibutani [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 1999. – № 386. – P. 33–40.
7. Foster R. H. Dienogest / R. H. Foster, M. I. Wilde // *Drugs.* – 1998. – № 56. – P. 825–833.
8. Sasagawa S. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile / S. Sasagawa, Y. Shimizu, H. Kami // *Steroids.* – 2008. – № 73. – P. 222–231.
9. Vercellini P. Progestogens for endometriosis: forward to the past / P. Vercellini, L. Fedele, G. Pietropaolo [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 2003. – № 9. – P. 387–396.