

# Обґрунтування методу лікування пацієнок з «проліферативним синдромом» в гінекології

**З.М. Дубоссарська, Л.П. Грек**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Проведено дослідження ефективності лікування 60 пацієнок з проліферативними захворюваннями статевих органів (лейоміома матки, ендометріоз, гіперплазія ендометрія) з урахуванням експресії рецепторів естрадіолу, прогестерону, фактора проліферації Ki-67. Визначено ефективність запропонованого лікування на основі клініко-морфологічних показників наведеної вище патології. Це сприяло зменшенню клінічних симптомів захворювання, підвищенню тривалості рецидиву проліферативного процесу, усуненню больового синдрому на 83,3%, настанню вагітності в 27,5% випадків.

**Ключові слова:** лейоміома, ендометріоз, гіперплазія ендометрія, експресія рецепторів естрадіолу і прогестерону, Ki-67.

Доброякісні гормонзалежні захворювання статевих органів є важливою проблемою сучасної гінекології. Її актуальність зумовлена як поширеністю даної патології у структурі гінекологічної захворюваності, так і онкологічною настороженістю, причому останнім часом відзначається «омолодження» контингенту хворих і припадає в середньому на активний репродуктивний вік 30–35 років [2, 9]. До найбільш поширених гінекологічних захворювань відносяться лейоміома матки і аденоміоз, причому багато авторів відзначають високу частоту (до 85%) поєднання цих хвороб, що виникають на тлі гіперплазії ендометрія [1, 3–5, 7]. Поєднання захворювань міометрія і ендометрія є не випадковим, про це свідчать схожий преморбідний фон, ідентичні клінічні прояви, а також деякі клініко-патогенетичні особливості лейоміоми матки, аденоміозу і гіперплазії ендометрія [3, 4, 7, 8]. Більше того, на думку О.М. Стріжакова та О.І. Давидова (1996), існують загальні особливості патогенезу аденоміозу і злоякісної трансформації ендометрія, які зумовлені ідентичними чинниками ризику їхнього розвитку. Аденоміоз частіше поєднується з проліферативним варіантом розвитку лейоміоми матки, з гіперплазією ендометрія і захворюваннями яєчників (функціональні кісти, доброякісні пухлини, хронічні запальні процеси в придатках матки). При цьому в патогенезі поєднаної патології матки важливе значення має гіперплазія ендометрія [2, 4, 7]. Ураховуючи, що зазначена патологія внутрішніх статевих органів характеризується не тільки абсолютною або відносною гіперестрогенемією, а і порушеннями механізму цитоплазматичного зв'язку рецепторних систем стероїдних гормонів, що призводить до зміни їхньої біологічної дії [8, 15], тому застосована в даний час патогенетично обґрунтована гормонотерапія, значно знижується, відсоток

тих, що вижили, мають підвищену проліферативну активність. Це створює умови для імплантації останніх і утворення ними ендометріюїдних гетеротопій. Таким чином, проведені дослідження свідчать про те, що при поєднаній доброякісній гормонально-залежній патології статевих органів існує, як порушення експресії балансу рецепторів стероїдних гормонів, так і процесів проліферації та апоптозу, що утворює додаткові труднощі в лікуванні цих пацієнок [4, 7].

Найбільш раціональним підходом до лікування проліферативних захворювань статевих органів є комбінований вплив, що включає: роздільне діагностичне вишкрібання шийки та матки; гістероскопію, хірургічне втручання з максимальним видаленням ендометріюїдних вогнищ [6, 13]; використання у післяопераційний період гормональної терапії агоністами гонадотропін-рилізинг-гормону (аГнРГ), антагоністів гонадотропінів, 19-норстероїдів, комбінованих оральних контрацептивів (КОК) [12]. На сьогоднішній день сучасні консервативні методи лікування цих захворювань не дають позитивних результатів. Так, використання антагоністів гонадотропінів і похідних 19-норстероїдів призводять до тривалої метроррагії на тлі атрофічного ендометрія, гірсутизму, акне, себореї, зниження тембру голосу, підвищеного апетиту, збільшення маси тіла, зниження рівня холестерину – ліпопротеїдів високої щільності, що практично обмежує ефективність їхнього призначення. Застосування аГнРГ супроводжується також побічними розладами: «нападами» жара, головним болем, пітливістю, порушеннями сну, остеопенічним синдромом, дратівливістю, збільшенням три-вожно-депресивних станів, а також високою вартістю лікарських засобів, які дають короткотривалий ефект. Відсутність позитивних результатів від консервативного лікування призводить до рецидиву захворювання [12].

Головними критеріями ефективності комбінованого лікування стає усунення клінічних симптомів захворювання, тривалість рецидивів і відновлення репродуктивної функції [5, 6]. На наш погляд, терапія при генітальному ендометріозі та лейоміомі матки, як доброякісних захворювань статевих органів, вимагає врахування рівня фактора проліферації Ki-67, у зв'язку з підвищенням онконастороженості та високою експресією стероїдних рецепторів до естрогенів (ER) і прогестерону (PR), а обґрунтоване призначення гормональних засобів набуває значущість у питанні підвищення ефективності лікування, а відтак і зниження рецидивів проліферативних захворювань, які часто супроводжуються патологією органів-мішеней: щитоподібної та грудних залоз [5].

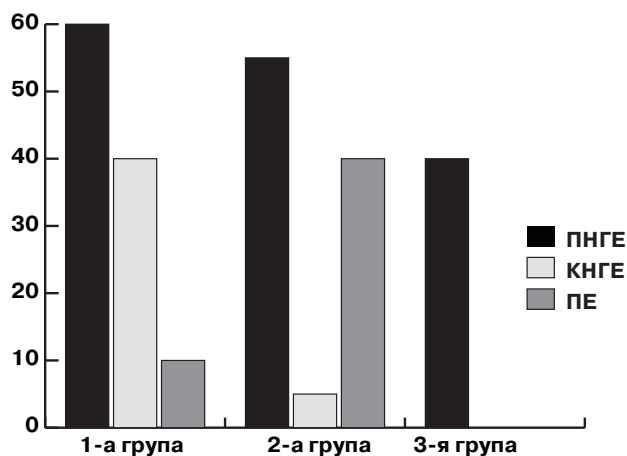
**Мета дослідження:** вдосконалення способу лікування «проліферативного» синдрому в гінекології, застосування якого сприяло б підвищенню ефективності (зменшенню ризику рецидиву патології, больового синдрому, підвищенню відсотка настання вагітності) шляхом патогенетично обґрунтованого підходу до лікувальної тактики з урахуванням імуногістохімічних методів дослідження.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

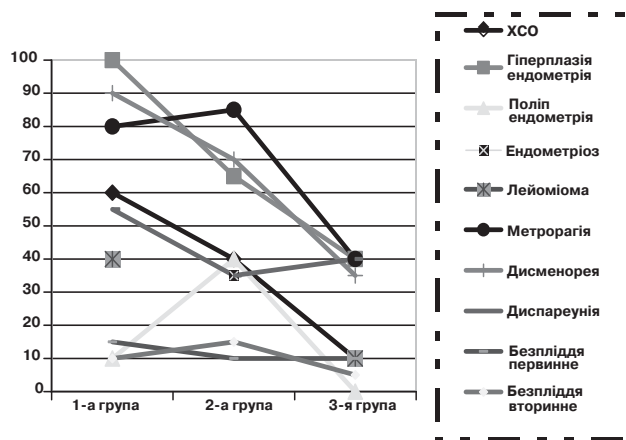
Обстежено 60 жінок у віці від 19 до 42 років, з генітальним ендометріозом, лейоміомою матки і гіперплазією ендометрія, які отримували лікування на клінічній базі кафедри акушерства, гінекології та перинатології ДЗ «Дніпропетровської медичної академії МОЗ України». Хворі були розподілені на групи шляхом рандомізації. 1-у групу склали 20 пацієнок з аденоміозом, середній вік склав  $39,9 \pm 1,9$  року; 2-у групу склали 20 пацієнок з лейоміомою матки, середній вік –  $34,6 \pm 0,9$  року; 3-ю групу склали 20 пацієнок із зовнішнім ендометріозом I–III стадії поширення, віком  $26,4 \pm 2,7$  року. Усім пацієнткам було проведено комплексне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження згідно з клінічними протоколами МОЗ України № 582 від 15.12.2003 «Гінекологічна ендоскопія», «Гіперплазія ендометрія» і № 676 від 31.12.2004 «Генітальний ендометріоз», «Лейоміома матки», «Тактика ведення жінок з безпліддям». Проведений діагностичний алгоритм включав УЗД органів малого таза з доплерометричним картуванням, вивчення гормонального гомеостазу. Діагноз ендометріозу встановлювали на підставі гістологічного дослідження біоптатів ендометрію гетеротопій, отриманих в результаті оперативного втручання; стан ендометрія оцінювали за допомогою морфологічного дослідження, фарбуванням парафінових зрізів гематоксилін-еозином за Ван Гизон. Дослідження проводили у патогістологічному бюро КЗ «Клінічний онкологічний диспансер «ДОР». Визначення рецепторів естрогенів і прогестерону проводили за допомогою імунопероксидазного методу, антитіла Rabbit Monoclonal Anti-Estrogen Receptor, clon SP1 (Diagnostic Bio Systems, USA). Mouse Monoclonal Anti-Progesterone Receptor, clon PgR 636 (Dako); маркера проліферації Ki-67 Rabbit Monoclonal Anti-Ki-67 clon SP6 (Diagnostic Bio Systems, USA). Систему візуалізації здійснювали з допомогою Ultra Vision Quanto Detection System (Thermo Scientific, USA). Статистичне оброблення матеріалу проводили з використанням пакету прикладних програм Microsoft Excel 2003 (Microsoft Corp., США) и Statistica 6.0 for Windows (Stat Soft Inc., США) з дотриманням рекомендацій для медичних і біологічних досліджень.

**РЕЗУЛЬТАТИ ОБСТЕЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Усі тематичні хворі пред'являли постійні скарги на біль у нижніх відділах живота і попереку (середня тривалість бо-

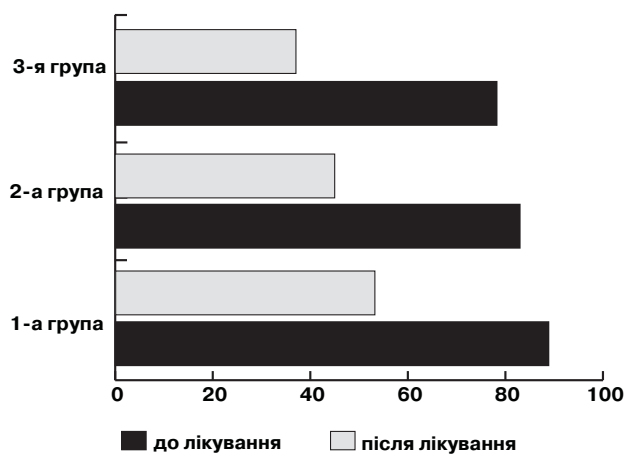


**Мал. 2. Структура проліферативних захворювань ендометрія у тематичних хворих**



**Мал. 1. Основні гінекологічні захворювання та патологічні симптоми у тематичних хворих**

лю складала 4,5 року), рецидивні метроррагії виявлено у 16 (80%) пацієнок 1-ї групи, 17 (85%) пацієнок 2-ї групи та 8 (40%) пацієнок 3-ї групи (мал. 1). Привертає увагу частота поєднання патології матки та яєчників із запальними процесами органів малого таза у 12 (60%) пацієнок 1-ї групи, у 8 (40%) 2-ї групи і у 2 (10%) 3-ї групи. Так, у 1-й групі хворих, де зазначено поєднання аденоміозу з лейоміомою матки, у 8 (40%) пацієнок частота гіперплазії ендометрія була вище, ніж у 2-й і 3-й групах (мал. 2). У пацієнок 2-ї групи частота поєднання лейоміоми матки та генітального ендометріозу спостерігалась у 7 (35%) хворих. Серед пацієнок 3-ї групи у 2 (10%) випадках зазначено поєднання зовнішнього ендометріозу та лейоміоми матки. У структурі гіперпластичних процесів ендометрія у пацієнок 1-ї групи виявлені: проста неатипова гіперплазія ендометрія (ПНГЕ) у 12 (60%) жінок; комплексна неатипова гіперплазія ендометрія (КНГЕ) – у 8 пацієнок (40%); у пацієнок 2-ї групи ПНГЕ виявлена у 11 (55%) жінок; залозисті і залозисто-фіброзні поліпи ендометрія (ПЕ) виявлені у 9 (45%) випадках, КНГЕ – у 1 пацієнтки (5%). У структурі гіперпластичних процесів ендометрія у пацієнок 3-ї групи виявлена ПНГЕ у 40% (8) пацієнок (мал. 2). Тривалість безпліддя варіювала від 1,5 до 11 років, складаючи в середньому  $4,5 \pm 0,4$  року. Первинним безпліддям страждали 3 (15%)



**Мал. 3. Оцінка болювого синдрому за ВАШ у тематичних хворих**

пацієнтки 1-ї групи, 2 (10%) пацієнтки 2-ї групи, 2 (10%) пацієнтки 3-ї групи. Вторинне безпліддя виявлено у 2 (10%) пацієнток 1-ї групи, у 3 (15%) пацієнток 2-ї групи та у 2 (10%) пацієнток 3-ї групи відповідно. В анамнезі пацієнток 1-ї та 2-ї груп відзначені неодноразові лікувально-діагностичні вишкрібання матки з приводу метроррагій та артіфіціальних абортів.

Серед супутньої екстрагенітальної патології привертає увагу високий інфекційний індекс перенесених гострих вірусних та бактеріальних захворювань в дитинстві в усіх групах. Аналіз гінекологічного анамнезу тематичних хворих виявив високу частоту поєднання хронічних запальних захворювань органів малого таза і проліферативних процесів статевих органів, неодноразові інвазивні внутрішньоматкові діагностичні втручання у зв'язку з частими метроррагіями, високий інфекційний індекс перенесених захворювань бактеріальної та вірусної етіології у пре- і пубертатний період, що, на думку М.М. Дамирова (2010), сприяє морфологічній дезорганізації тканини ендометрія та прикордонних з ним зон міометрія, порушення обмінних процесів у зоні гістобіологічного бар'єра, що призводить до ослаблення місцевої тканинної протидії агресивним властивостям ендометріальних структур (залозистого апарату і навколишньої його стромі), а також порушення функціональних зв'язків у системі матка-яєчники. Це призводить до гіпергормонемії, естрогенної стимуляції, що веде до активації проліферативних процесів [3].

Динаміку больового синдрому та ефективність проведеної терапії визначали за допомогою візуально-аналогової шкали (ВАШ). Оцінку болю як помірний від 6 до 7 балів оцінили 30% пацієнток 1-ї групи, 45% пацієнток 2-ї групи та 65% пацієнток 3-ї групи. Виразений біль від 8 до 10 балів діагностували у 70% пацієнток 1-ї групи, у 55% пацієнток 2-ї групи та у 35% пацієнток 3-ї групи.

При аналізі результатів дослідження експресії рецепторів естрогенів і прогестерону, а також проліферувальних клітин – ядерного негістонового білка Ki-67 встановлено: у пацієнток 1-ї та 2-ї групи відзначена помірно виражена експресія рецепторів до естрогенів 122,8±11,9 (ER) та у 2-ї групі відповідно 118,7±10,2 і прогестерону (PR) 104,56±14,7 у 1-ї групі та у 2-ї групі 108,32±13,4 як у залозах ендометрія, так і в стромі. У пацієнток 3-ї групи відзначена слабка експресія рецепторів естрогенів (ER) 80,8±24,2 і прогестерону (PR) 58,6 ± 26,8 в епітеліальних клітинах ендометріюїдних гетеротопій і помірно виражена експресія рецепторів прогестерону (PR) 134,25±19,4 у порівнянні зі слабкою експресією рецепторів естрогенів (ER) 58,6±26,8 у стромі.

Ki-67 (фактор клітинного поділу) виявлений в ядрах стромальних, залозистих клітин ендометрія, вогнищах ендометріозу становив у 1-ї групі 17,5±0,1% в епітелії залоз, у стромі – 12,3±2,8%, показник Ki-67 у 2-ї групі склав 12,0±3,4% в епітелії залоз і в стромі відповідно 11,1±5,3%, у 3-ї групі показник Ki-67 склав 9,0±2,4% в епітелії залоз і в стромі відповідно 7,3±3,3%.

Для усунення персистенції больових симптомів, фонових тривожно-депресивних розладів, побічних ефектів і відновлення репродуктивної функції у післяопераційний період був запропонований лікувальний захід, який передбачав використання дієногесту як прогестагену IV покоління, у фармакологічній дозі по 2 мг/добу, з подальшим призначенням комбінованих оральних контрацептивів (КОК), що містить дієногест. Пацієнткам фертильного віку щоденна доза 2 мг дієногесту є достатньою для пригнічення овуляції, виклику трансформації ендометрія. Диференційоване медикаментозне призначення у вигляді тривалості курсів є опти-

мальними за кореляцією з рівнями проліферації Ki-67 та експресії стероїдних рецепторів ER і PR при проліферативних процесах статевих органів.

Дієногест володіє властивостями 19-норпрогестинів і 21-прогестинів, має виражену антиандрогенну, антипроліферативну дію на ендометрій, слабкий вплив на секрецію гонадотропінів і психоемоційний стан. Диференціювання курсу його застосування запобігає гіперплазії ендометрія, зменшує (в багатьох випадках призводить до повного зникнення) менструальноподібні кровотечі, позитивно впливає на ліпідограму, знижуючи ризик виникнення побічних ускладнень, що істотно підвищує ефективність цілеспрямованої гормональної терапії та забезпечує зниження больового синдрому.

Пацієнткам 1-ї групи з помірно вираженою експресією до рецепторів естрогенів (ER) 122,8±11,9 та прогестерону (PR) 104,56±14,7 як в залозах ендометрія, так і у стромі, проліферативною активністю клітин Ki-67 17,5±0,1% в епітелії залоз, у стромі – 12±2,8%, з вираженим больовим синдромом у 70% пацієнток 8–10 балів за ВАШ рекомендували вживання дієногесту до 6–8 міс з подальшим застосуванням КОК, що містить дієногест до 12 міс.

Пацієнткам 2-ї групи, у яких відмінних закономірностей експресії рецепторів естрогенів та прогестерону у порівнянні з 1-ю групою не відзначено, однак була характерна вогнищева експресія рецепторів прогестерону (PR) 124,2±12,8 у стромі, чого не виявлено в епітелії сусідніх залоз, показник Ki-67 склав 12,0±3,4% в епітелії залоз і в стромі відповідно 11,1±5,3% з вираженим больовим синдромом у 50% пацієнток 8–10 балів за ВАШ було призначено дієногест в дозі 2 мг у безперервному режимі від 3 до 6 міс з подальшим прийомом КОК, що містить дієногест до 12 міс з урахуванням репродуктивних планів жінки.

Пацієнткам 3-ї групи, де відзначена слабка експресія рецепторів естрогенів (ER) 80,8±24,2 та прогестерону (PR) 58,6±26,8 у епітеліальних клітинах ендометріюїдних гетеротопій та помірно виражена експресія рецепторів прогестерону (PR) 134,25±19,4 у порівнянні зі слабкою експресією рецепторів естрогенів (ER) 54,6±17,8 у стромі, Ki-67 склав 9,0±2,4% в епітелії залоз і в стромі відповідно 7,3±3,3%, рекомендували застосування КОК, що містить дієногест протягом 12 міс, що сприяло досягненню позитивного ефекту як в усуненні больового синдрому, так і у відновленні репродуктивної функції пацієнток у 27,5% випадках.

У результаті проведеного диференційованого лікування у пацієнток з проліферативними процесами статевих органів, (генітальному ендометріозі, лейоміомі матки, гіперпластичних процесах ендометрія), після 3 міс від початку терапії, 17 пацієнток (85%) 1-ї групи оцінили біль за ВАШ як незначну (від 1 до 5 балів); серед пацієнток 2-ї групи оцінку болю від 1 до 5 балів за ВАШ відзначали 18 (90%) та 15 (75%) пацієнток 3-ї групи (мал. 3).

Частота настання вагітності була достовірно вищою у пацієнток 2-ї та 3-ї групи, які були зацікавлені у відновленні репродуктивної функції: у 4 пацієнток після вживання дієногесту протягом 3 міс та у 7 протягом 6 міс.

## ВИСНОВКИ

Таким чином, можливість вибору медикаментозного впливу у післяопераційний період, на основі клініко-морфологічних показників патології, насамперед, рецепторного статусу ендометрія, показників проліферативної активності підвищує ефективність лікування при проліферативних захворюваннях статевих органів, знижує прояви больового синдрому та зменшує ризик рецидиву тазового болю на 83,3%.

**Обоснование метода лечения пациенток с «пролиферативным синдромом» в гинекологии  
З.М. Дубоссарская, Л.П. Грек**

Проведено исследование эффективности лечения 60 пациенток с пролиферативными заболеваниями половых органов (лейомиома матки, эндометриоз, гиперплазия эндометрия) с учетом экспрессии рецепторов эстрадиола, прогестерона, фактора пролиферации Ki-67. Определена эффективность предложенного лечения на основе клинико-морфологических показателей приведенной выше патологии. Это способствовало уменьшению клинических симптомов заболевания, повышению длительности ремиссии пролиферативного процесса, устранению болевого синдрома на 83,3%, наступления беременности в 27,5% случаев.

**Ключевые слова:** лейомиома, эндометриоз, гиперплазия эндометрия, экспрессия рецепторов эстрадиола и прогестерона, Ki-67.

**Rationale for treatment of patients with «proliferative syndrome» in gynecology  
Z.M. Dubossarskaya, L.P. Greek**

Investigates the efficiency of treatment of patients with proliferative diseases of genitals (leiomyoma, endometriosis, endometrial hyperplasia) taking into account the expression of receptors to estradiol, progesterone, factor of the proliferation Ki-67. Determined the effectiveness of the proposed treatment based on clinical and morphological characteristics of pathology. This contributed to a reduction of clinical symptoms of the disease, duration of recurrence of proliferative process, pain syndrome 83.3%, pregnancy 27.5%.

**Key words:** leiomyoma, endometriosis, endometrial hyperplasia, expression of receptors to estradiol, progesterone, Ki-67.

**Сведения об авторах**

**Дубоссарская Зинаида Михайловна** – ФПО ГУ «ДМА МЗ Украины», 49100, г. Днепрпетровск, ул. Космическая 17; тел.: (0562) 68-52-62, (0562) 68-53-07, (050) 320-34-55

**Грек Людмила** – ФПО ГУ «ДМА МЗ Украины», 49100, г. Днепрпетровск, ул. Космическая 17; тел.: (0562) 68-52-62, (0562) 68-53-07, (067) 915-54-47

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Адамьян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. – М.: Медицина. – Издание 2-е, 2006. – С. 416.
2. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриозная болезнь / В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.Ф. Кира. – Спб., 2002. – 452 с.
3. Дамиров М.М. Генитальный эндометриоз – болезнь активных и деловых женщин. – М.: БИНОМ, 2010. – 179 с.
4. Доброкачественные заболевания матки / Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Пашков В.М., Лебедев В.А. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 288 с.
5. Дубоссарская З.М., Дубоссарская Ю.А. Репродуктивная эндокринология (перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты): учебно-методическое пособие / З.М. Дубоссарская, Ю.А. Дубоссарская. – Днепрпетровск: Лира ЛТД, 2008. – 415 с.
6. Запорожан В.М., Венцівський Б.М., Іванюта Л.І. та ін. Генітальний ендометріоз у жінок репродуктивного віку (діагностика та лікування) / – Методичні рекомендації. – К., 2005. – 34 с.
7. Сидорова І.С., Унанян А.Л., Коган Е.А., Ігнат'єва Н.Н., Карасєва Н.В., Оздєєва М.С. Апоптоз і проліферація при сочетанні аденоміоми з міомою матки: перспективи патогенетически об'єднаної терапії // Врач. 2007. – № 4. – С. 56–61.
8. Изучение чувствительности эндометрия к гестагенам / В.И. Краснопольский, Н.Д. Гаспарян, Е.И. Кареева и др. // Материалы форума «Мать и дитя». – М., 2003. – С. 368.
9. Ищенко А.И., Кудрина Е.А. Эндометриоз: диагностика и лечение. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 104 с.
10. Савицкий Г.А. и др. Хирургическое лечение синдрома тазовой боли в гинекологической клинике. – СПб: ЗАО «ЭЛБИ», 2000. – С. 144.

Статья поступила в редакцию 24.03.2014

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

**СТРЕСС ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПОВЫШАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ АСТМЫ У БУДУЩЕГО РЕБЕНКА**

Для дальнейшего изучения исследователи проанализировали данные 1587 детей и их матерей. Первоначальная цель исследования состояла в том, чтобы определить влияние интенсивного мониторинга плода на исходы беременности.

Матерей опросили о последних стрессовых жизненных событиях в середине и в конце беременности.

Их детей оценили с точки зрения необходимости лечения астмы, экземы и других аллергических состояний, возникающих с шести до четырнадцати лет. Полные данные были получены о 994 детях и их матерях.

Исследователи подсчитали, что вероятность наличия астмы или экземы в подростковом возрасте была значительно выше, в сред-

нем вдвое, среди детей, матери которых испытывали сильные стрессовые ситуации во второй половине беременности.

Эксперты считают, что результаты исследования помогут врачам-клиницистам оценить будущий риск астмы у нерожденных детей, используя простую анкету оценки жизненных событий.

<http://www.medicinform.net/>