

Е. А. Ульрих, Г. Ф. Кутушева,  
А. Ф. Урманчеева

Санкт-Петербургская педиатрическая  
медицинская академия;  
Санкт-Петербургская государственная  
медицинская академия  
последипломного образования

## ДЮФАСТОН (ДИДРОГЕСТЕРОН) В ЛЕЧЕНИИ ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ЖЕЛЕЗИСТОЙ ГИПЕРПАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ

■ Гиперплазия эндометрия, являясь достаточно распространенной гинекологической патологией среди женщин различных возрастных групп, требует своевременной диагностики и адекватного лечения. Дюфастон в дозировке 10–20 мг с 5 по 25 либо с 16 по 25 дни менструального цикла показал себя как эффективный препарат (в 83,3%), обладающий достаточной прогестагенной антипролиферативной активностью, с минимальными побочными эффектами и нейтральным влиянием на метаболизм липидов и углеводов, что позволило использовать его среди пациенток с различной соматической патологией.

■ **Ключевые слова:** гиперплазия эндометрия, дисфункциональные маточные кровотечения, дидрогестерон (дюфастон).

Гиперплазия эндометрия — патологическое состояние, характеризующееся избыточной пролиферацией при нарушении секреторной трансформации эндометрия, возникающее вследствие гиперэстрогении, вызванной, как правило, ановуляцией из-за дискоординированной деятельности в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе. Клиническим проявлением гиперплазии эндометрия являются дисфункциональные маточные кровотечения. Данным патологическим состоянием страдают от 12 до 30% женщин различных возрастных групп (Shah et al. 1996, Brun et al. 2002, ACNM clinical bulletin no.6, 2002, Shaw et al., 2002). Несмотря на большую распространенность гиперплазии эндометрия, этиология и патогенез ее до конца не изучены.

В диагностике гиперплазии эндометрия существенная роль отводится ультрасонографическому методу. Если толщина нормального эндометрия во вторую фазу менструального цикла составляет 10–14 мм, то увеличение толщины М-эхо более 15 мм косвенно говорит о его гиперплазии, как и М-эхо более 4 мм в постменопаузе.

Основной критерий в диагностике гиперплазии эндометрия — морфологическое исследование. Выскабливание слизистой полости матки может быть как диагностическим методом, так и вынужденным лечебным мероприятием. Морфологически выделяют железистую гиперплазию, в которой не содержится кистевидно расширенных желез (так называемую «простую» железистую гиперплазию) и «железисто-кистозную» гиперплазию. Однако многие исследователи не находят принципиальной разницы между «простой» и «железисто-кистозной» гиперплазией. Ряд исследователей подразделяют гиперплазию эндометрия на «активную» и «покоящуюся», считая причиной возникновения «активной» гиперплазии интенсивное воздействие эстрогенов, тогда как фактором развития «покоящейся» формы считают длительную стимуляцию более низкими уровнями эстрогенов. Некоторые исследователи под «активной» железистой гиперплазией подразумевают «простую железистую» гиперплазию или «железистую» гиперплазию, тогда как «покоящуюся» гиперплазию называют «железисто-кистозной».

В международной морфологической классификации (Silverberg et al., 1992) эпителиальные опухоли тела матки представлены следующим образом:

1. Эндометриальный полип.
2. Гиперплазия эндометрия
  - а. простая
  - б. сложная
3. Атипическая гиперплазия эндометрия
  - а. простая
  - б. сложная
4. Рак эндометрия

Основная направленность данной классификации скорее не анализ морфологического состояния эндометрия в гормональном аспекте, а дифференциация между доброкачественными и атипическими изменениями эндометрия, так как злокачественная трансформация эндометрия из атипической гиперплазии наблюдается в 20–50% случаев (Бохман Я. В., 1989), а по данным Hunter et al. (1994) и Novak et al. (1996) среди пациенток с атипической гиперплазией эндометрия, установленной по материалам соскоба в 25–35% случаев после более тщательного исследования удаленной матки обнаруживается высокодифференцированный рак эндометрия.

Своевременное и адекватное лечение гиперплазии эндометрия должно обеспечивать предотвращение кровотечения, а также профилактику онкологической трансформации эпителия полости матки. Препараты, используемые при данной патологии эндометрия, могут быть разделены на следующие группы:

1. Комбинированные оральные контрацептивы, предотвращающие избыточную пролиферацию эндометрия. Данные лекарственные средства чаще используют у пациенток молодых возрастных групп. Помимо снижения менструальной кровопотери на 60% (по данным Shaw et al., 2002) наличие противозачаточного эффекта является актуальным для пациенток, желающих предупредить нежеланную беременность. Однако существует ряд побочных проявлений, свойственных для этой группы препаратов: нагрубание молочных желез, диспептические симптомы, головные боли, изменение толерантности к глюкозе, увеличение массы тела. Нежелательно применение данной лекарственной группы у пациенток с тромбозом, варикозной болезнью, серьезной сердечно-сосудистой патологией, нарушением функции печени.

2. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, вызывающие гипогонадизм, резко снижают гиперплазию эндометрия. Однако вследствие гипозэстрогении наблюдается ряд побочных эффектов, связанных с симптомами искусственной менопаузы: уменьшение плотности костной ткани, тошнота, приливы, сухость слизистых полового тракта, снижение либидо.

3. Антигонадотропные препараты, ингибируя процессы стероидогенеза, приводят к состоянию гипозэстрогении и гиперандрогении, в результате чего происходит подавление пролиферативной и секреторной активности эндометрия. Кроме того, при длительном приеме препаратов существует ряд проблем, возникающих в результате искусственной псевдоменопаузы и гиперандрогении (гирсутизм, снижение тембра голоса,

уменьшение молочных желез, отеки, головные боли).

4. Прогестины являются наиболее часто используемыми препаратами в лечении железистой гиперплазии эндометрия. Эта лекарственная группа, по данным Shaw et al. (2002), благодаря своим антипролиферативными свойствам вызывает клинически снижение общей кровопотери во время менструации до 86%. Хотя возможна в некоторых случаях первичная резистентность к гестагенам (до 35% по данным Amezcua et al., 1999; 2000), при которой не наблюдается апоптоза клеток эндометрия, регулируемого онкопротеин bcl-2.

Дидрогестерон является активным прогестагеном, по структуре сходным с природным прогестероном, поэтому он лишен побочных эффектов, свойственных другим синтетическим прогестинам. Для него несвойственны такие нежелательные эффекты, как эстрогенная, андрогенная, анаболическая активность. Поскольку дидрогестерон не влияет неблагоприятно на метаболизм углеводов, липидный спектр крови и функции печени, использование его не ограничено среди пациенток с различной соматической патологией в отличие от других лекарственных средств.

Нами изучена эффективность дюфастона в лечении дисфункциональных маточных кровотечений, ассоциированных с гиперплазией эндометрия у 30 пациенток за период с 2001 по 2002 год. Средний возраст больных составил 45,7 лет (38–52 года.).

Основные жалобы пациенток — нарушения менструального цикла по типу метроррагии. У одной пациентки отмечалось межменструальное кровомазанье, у другой — при профилактическом осмотре был выявлен полип цервикального канала в сочетании с гиперплазией эндометрия.

При анализе становления менструальной функции пациенток не было отмечено существенных отклонений. Средний возраст менархе у пациенток был 12,5 лет и не отличался от такового в популяции. Лишь у двух пациенток в анамнезе были нарушения менструального цикла. Одна из них в возрасте 22 лет перенесла двухстороннюю резекцию яичников по поводу склерокистозных изменений, затем получала гормональную терапию по поводу бесплодия и через пять лет забеременела.

Шесть из 30-ти пациенток ранее получали гормональную терапию по поводу гиперплазии эндометрия: четыре — комбинированными оральными контрацептивами, две — прогестинормом норколут. Прекращение данной терапии у двух было связано с отсутствием лечебного эффекта, у четырех других — из-за побочных про-

явлений (обострение варикозной болезни, диспепсия, тошнота).

Соматическое состояние пациенток в большинстве случаев было отягощено сопутствующей патологией. Избыточной массой тела и ожирением страдали 17 женщин (56,7%) (таблица). Для количественного выражения избыточности массы тела (степень ожирения) мы использовали наиболее часто при этом применяемый метод расчета «индекса массы тела» (ИМТ):

$$\text{ИМТ} = \text{Вес (кг)} / [\text{Рост (м)}]^2.$$

Таблица

Нарушение жирового обмена и сопутствующие заболевания у пациенток с гиперплазией эндометрия

Типы ожирения	Число больных	M±m%
Предожирение	11	36,7±8,8
Ожирение I степени	4	13,3±6,2
Ожирение II степени	2**	6,7±4,6
Ожирение III степени	—	—
Ишемическая болезнь сердца	4	13,3±6,2
Желчно-каменная болезнь	3	10,0±5,5
Варикозная болезнь	6	20,0±7,3
Диффузный нетоксический зуб	4	13,3±6,2
Миома матки	13***	43,3±9,0

\* 6 пациенток ранее получали терапию по поводу гиперплазии эндометрия.

\*\* С нарушением толерантности к глюкозе.

\*\*\* У 2 — аденомиоз, у 1 — позадишеечный эндометриоз.

Четыре пациентки страдали ишемической болезнью сердца, две из них — в сочетании с гипертонической болезнью. Три женщины наблюдались у терапевта по поводу желчно-каменной болезни и дискинезии желчевыводящих путей. Варикозная болезнь была у шести пациенток, у четырех — диффузный нетоксический зуб. У обеих пациенток с ожирением II степени выявлено нарушение толерантности к глюкозе.

Достаточно частой сопутствующей патологией являлась миома матки, которая была обнаружена у тринадцати пациенток. Аденомиоз был диагностирован у двух больных, еще у двух женщин ультразвукографически были обнаружены эндометриоидные гетеротопии в позадиматочном пространстве.

Всем 30-ти пациенткам после диагностического выскабливания полости матки при морфологической верификации гиперплазии эндометрия был назначен дюфастон в дозировке 10–20 мг/сут с 5 по 25 либо с 16 по 25 дни менструального цикла на период 6 месяцев. В исследуемую группу больных были включены две больные железистой гиперплазией эндометрия в сочетании с полипами эндометрия.

Все пациентки хорошо переносили препарат, лишь одна женщина отметила незначительную прибавку массы тела, но не прекратила прием дюфастона.

На фоне приема препарата уже во втором цикле женщины отмечали уменьшение длительности и интенсивности менструаций. У одной пациентки уменьшилась отечность, у другой прекратилась болезненность во время месячных. При контрольных ультразвукографии и цитологическом исследовании аспирата эндометрия через 6 месяцев приема дюфастона у 25 из них (83,3±6,8) отсутствовали признаки гиперплазии эндометрия (рис.). При этом не было зарегистрировано роста имевшихся миоматозных узлов, а также изменений со стороны ткани яичников.

Лишь у пяти пациенток (16,7±6,8) мы не наблюдали улучшения состояния. Три пациентки, к сожалению, уже после первого цикла приема препарата жаловались на длительные мажущие выделения, не купируемые изменениями в дозировке препарата, что требовало дополнительных методов обследования и лечения. Возможно, данные больные страдали так называемой прогестинрезистентной формой гиперплазии эндометрия, патогенез которой недостаточно изучен.

При сочетании железистой гиперплазией эндометрия с полипом у одной женщины был достигнут положительный эффект, тогда как у второй через один месяц после прекращения приема препарата ультразвукографически вновь был обнаружен полип эндометрия. Из двух женщин с ожирением II степени с нарушением толерантности к глюкозе и длительным анамнезом нарушений менструального цикла с их гормональной коррекцией (с пубертатного возраста) у одной не было достигнуто положительного лечебного эффекта, тогда как у другой уже на втором цикле приема дюфастона наступили замет-



Рисунок. Эффективность дюфастона в лечении железистой гиперплазии эндометрия у 30 больных в возрасте от 38 до 52 лет



ные улучшения: снизилась менструальная кровопотеря, уменьшились отеки, исчезла болезненность во время менструации.

Таким образом, гиперплазия эндометрия, являясь достаточно распространенной гинекологической патологией среди женщин различных возрастных групп, требует своевременной диагностики и адекватного лечения. Дюфастон в дозировке 10–20 мг с 5 по 25 либо с 16 по 25 дни менструального цикла показал себя как эффективный препарат (в  $83,3 \pm 6,8\%$ ), обладающий достаточной прогестагенной антипролиферативной активностью, с минимальными побочными эффектами и нейтральным влиянием на метаболизм липидов и углеводов, что позволило использовать его среди пациенток с различной соматической патологией.

### Литература

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. — Л.: Медицина, 1989. — 464 с.
2. ACNM clinical bulletin no.6-January 2002. Abnormal and Dysfunctional Uterine Bleeding. Journal of Midwifery & Women's Health. — 2002 May/June; 47(3).
3. Amezcua C.A., Zheng W., Muderspach L.I., Felix J.C. Down-regulation of bcl-2 is a potential marker of the efficacy of progestin therapy in the treatment of endometrial hyperplasia. Gynecol. Oncol. — 1999 Apr.; 73(1): 126-36.
4. Amezcua C.A., Lu J.J., Felix J.C., Stanczyk F.Z., Zheng W. Apoptosis may be an early event of progestin therapy for endometrial hyperplasia. Gynecol. Oncol. — 2000 Nov.; 79(2): 169-76.
5. Brun J.L., Belaisch J., Rivel J., Hocke C. Endometrial hyperplasias resistant to progestins: alternatives to traditional treatments. Gynecol. Obstet. Fertil. 2002 Mar.; 30(3):244-51.
6. Hunter J.E., Tritz D.E., Howell M.O., DePriest P.D., Gallion H.H., Andrews S.J., Buckley S.B., Kryscia R.J., van Nagell Jr. J.R. The Prognostic and Therapeutic Implications of Cytologic Atypia in Patients with Endometrial Hyperplasia. Gynecol. Oncol. — 1994 Oct;55(1):66-71.
7. Novak's Gynecology ed. Baltimor, 1996; 12:149-175.
8. Shah A.A., Grainger D.A., Contemporary Concepts in Managing Menorrhagia. Medscape Womens Health. — 1996 Dec.; 1(12):8.
9. Shaw R.W., Shaw H.A., Price T.M., Talavera F., Barnes A.D., Gaupp F.B., Shulman L.P. Menorrhagia. Br. J. Obstet. Gynecol. 2002 Jul.; 101(11):15-8.
10. Silverberg S., Kurman R. Tumors of the uterine corpus and gestational trophoblastic disease. Armed forces institute of pathology, Washington, D.C. 1992. Atlas of tumor pathology, Third Series, Fascicle 3.

DUFASTON (DEGIDROSTERON) IN TREATMENT OF DYSFUNCTIONAL WOMB BLEEDING ASSOCIATED WITH FERRUM HYPERPLASIA OF ENDOMETRIUM

Ulrikh E.A., Kutusheva G.F., Urmancheeva A.F.