

**В.В. Корхов, В.К. Ярославский,  
Е.В. Турлак**

ГУ Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, г. Санкт-Петербург  
Многопрофильная клиника им. Н.И. Пирогова, г. Санкт-Петербург

## Лечение гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузе ацетомепрегенолом

*В статье содержатся сведения о возможности применения для лечения гиперпластических процессов эндометрия современного отечественного гестагена – ацетомепрегенола. Изучено влияние препарата на основные показатели гомеостаза и уровень гормонов. На основании клиничко-лабораторных исследований доказано, что ацетомепрегенол является эффективным средством терапии гиперплазии эндометрия у женщин в перименопаузе.*

**Ключевые слова:** ацетомепрегенол, перименопауза, гиперпластический процесс эндометрия.

### Введение

Гиперпластические процессы эндометрия привлекают внимание многих специалистов в связи с отсутствием снижения онкологических заболеваний матки. Гормональный статус женщин переходного периода создает определенный фон для развития гиперпластических процессов эндометрия и опухолевого роста различной локализации [3].

Основным патогенетическим механизмом ГПЭ является ановуляторная дисфункция яичников. Возрастные изменения гипоталамических структур, регулирующих гонадотропную функцию, обуславливают нарушение ритма и количества выделяемых гонадотропинов. Уменьшение рецепторов гонадотропинов в яичниках приводит к нарушению механизма обратной связи. Нарастает выделение сначала ФСГ, затем – ЛГ. Это приводит к нарушению фолликулогенеза и ановуляции. Эндометрий является самой чувствительной тканью-мишенью половых гормонов из-за наличия в нем рецепторов к эстрогенам, прогестерону и специфическим факторам риска. Снижение секреции прогестерона, неполноценное желтое тело или отсутствие последнего приводит к развитию гиперэстрогении и гиперплазии эндометрия различной степени выраженности [7, 8, 10].

Учитывая этиопатогенез ГПЭ, в основе профилактики и лечения лежит коррекция возникающего гормонального дисбаланса [5, 11]. В настоящее время в арсенале врача имеются широкие возможности гормонального лечения, обеспечивающего нормализацию измененной

слизистой тела матки. Предложены различные схемы лечения, среди которых на первом плане выступает гормонотерапия, направленная на прекращение кровотечения, регуляцию или подавление менструальной функции, устранение гиперпластических процессов в эндометрии, профилактику рецидивов. Большинство исследователей отводят решающую роль в лечении гиперплазии эндометрия стероидным гормонам, обосновывая это наличием у больных абсолютной или относительной гиперэстрогении, при этом предпочтение отдается гестагенам [2, 4].

Целью настоящей работы явилась оценка клинических возможностей отечественного лекарственного средства – ацетомепрегенола.

Ацетомепрегенол (6 метилпрегнадиен -4,6 диол-3 $\beta$ , 17 $\alpha$  -ОН-20) – оригинальный отечественный гормональный препарат. Изучение специфической гормональной активности, проведенное в лаборатории фармакологии (руков.-проф. В.В.Корхов) НИИ АГ им. Д.О.Отта РАМН показало наличие у ацетомепрегенола выраженной прогестагенной активности и способности тормозить овуляцию, в связи с угнетающим влиянием на гонадотропную функцию гипофиза [1, 6]. Препарат обладает высокой гестагенной активностью, не оказывает андрогенного, анаболического, глюко- и минералокортикоидного, антиэстрогенного и тимолитического действия [9].

### Материалы и методы

Ацетомепрегенол был использован у 30 женщин с различными проявлениями гиперпластических процессов эндометрия. В 15 случаях была выявлена простая, в 15- железистокистозная гиперплазия, сочетающаяся с миомой матки (у 5 пациенток), аденомиозом (у 4 женщин) и железистым полипом эндометрия (у 2). Препарат был применен в непрерывном (у 8 пациенток) и циклическом режиме (у 22) с 16 по 25 день цикла.

Диагноз гиперплазии эндометрия устанавливали на основании клинических симптомов, абдоминального и вагинального УЗ-исследования, данных гистологического исследования эндометрия, полученного при выскабливании полости матки под контролем гистероскопии.

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили с помощью конвексного (2,0-5,0 МГц) и трансвагинального (7,5 МГц) датчиков на аппарате «LOGIQ-500». Расширенную кольпоскопию осуществляли, используя

Colposcope model OCS-3 Olympus optical CD LTD. Осмотр внутренней поверхности матки проводили гистероскопом с тубусом диаметром 5 и 10 мм фирмы Karl Storz с использованием высокоинформативной одночиповой видеокамеры Endovision HYSTEROCAM и Endovision TELECAM SL.

Наблюдение за эффективностью лечения проходило под контролем лабораторных методов. Клиническое исследование крови проводили на гематологическом анализаторе «Spirit». Характеристику свертывающей системы крови получали, исследуя фибриноген по Clauss, протромбиновое время по Техпластин тесту, время свертывания – по Ли и Уайту.

Поскольку гиперплазия эндометрия является не только локальным процессом, а одним из проявлений глубоких нарушений гомеостаза, мы сочли необходимым провести исследование гепатобилиарной системы, анализируя колебания уровня глюкозы в крови по глюкозооксидазному методу.

Исследование общего белка крови и его фракций проводили биуретовым методом, мочевины – с помощью GLDH-кинетического метода и реагентов фирмы «HUMAN» (Германия), а также билирубина, используя те же реагенты. Для характеристики липидного обмена исследовали в крови общий холестерин и его фракции высокой и низкой плотности на биохимическом анализаторе «Cobas Mira» фирмы «Roche» (Швейцария).

Содержание в крови ЛГ, ФСГ, пролактина, прогестерона, эстрадиола, тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т-3), тироксина (Т-4), выполнены на иммунологическом анализаторе «Cobas Core» фирмы «Roche» (Швейцария). Уровень андростендиола (А-4) определялось реактивами фирмы «VEDALAB» (Франция), а дегидроэпиандростерона-сульфат (ДЭА)

- на автоматическом анализаторе «IMMULITE» (США).

Статистическая обработка материала проведена с использованием параметрических и непараметрических критериев с помощью компьютерной программы Statistica for Windows V 55 (c) Statsoft с применением для определения достоверных отличий Т-критерий Стьюдента.

### Результаты клинико-лабораторных исследований и их обсуждение

В результате проведенного лечения уже с первого менструального цикла отмечено проявление менструаций на 28-29 день у 3% пациенток, у 7,3% женщин цикличность восстановилась через 2 месяца терапии и у 89,7% – через 3 месяца. У больных, получавших ацетомепрегенол в непрерывном режиме, отмечали нерегулярные менструалоподобные скудные кровянистые выделения в течение 3 месяцев. С 4-го месяца у этих женщин после УЗИ, которое выявило уменьшение М-эхо до  $5,3 \pm 1,8$  мм, ацетомепрегенол стали использовать в циклическом режиме. На этом фоне приходили циклические менструалоподобные умеренные кровотечения. Общее состояние больных в процессе лечения оставалось удовлетворительным в 83,6% случаев, у 10% пациенток отмечалась тошнота, головокружение, потеря аппетита, 3,4% женщин жаловались на задержку жидкости и увеличение массы тела, нагрубание молочных желез, кожно-аллергические реакции, в 3% случаев наблюдался общий дискомфорт, бессонница и снижение либидо.

Исследование липидного состава крови у больных, получавших ацетомепрегенол, показывает (табл.1), что через 3 месяца использования препарата общий холестерин несколько снизился (на 2,7%), а через 6 месяцев установился на прежнем уровне ( $6,36 \pm 1,63$  ммоль/л  $P > 0,0$ ).

Таблица 1. Состояние липидного спектра и некоторых показателей гемостаза у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия при лечении ацетомепрегенолом.

Показатели	Группы обследования		
	До лечения М ± m	Через 3 мес. М ± m	Через 6 мес. М ± m
Общий холестерин (моль/л)	6,45±1,83	6,28±1,73	6,36±1,63
ЛПВП (ммоль/л)	1,04±0,16	1,10±0,18	1,08±0,17
ЛПНП (ммоль/л)	3,46±0,94	3,52±0,82	3,38±0,72
ЛПОНП (ммоль/л)	0,98±0,03	0,96±0,04	0,92±0,02
Триглицериды (ммоль/л)	2,61±0,32	2,58±0,45	2,62±0,44
Кэфф-т атерогенности (к/а)	5,25±0,71	4,73±0,85	4,88±0,74*
Глюкоза (ммоль/л)	5,93±0,76	5,04±0,83	5,14±0,72
Фибриноген (г/л)	3,42±0,78	3,48±0,62	3,92±0,64
Протромбиновый индекс (%)	122,45±5,18	119,13±7,36	121,62±8,12
Тромбоциты	288,45±12,61	243,12±15,8	254,13±17,8
Время свёртывания крови (мин.)	9,41±1,46	9,13±1,74	8,99±1,36
ПО/МНО	1,21±0,09	1,19±0,08	1,22±0,07
АЧТВ (сек.)	41,71±3,60	38,24±4,82	37,46±4,62
Тромбиновое время (сек.)	18,61±3,41	17,18±3,24	18,36±4,18
Гемоглобин (г/л)	106,74±18,6	110,22±17,4	115±16,8*

Отдельные фракции холестерина за все время лечения, находясь на уровне верхней границы нормы, претерпевали несущественные колебания (табл. 1). Так, ЛПВП по сравнению с исходными данными, выросли на 3,8%, а ЛПНП уменьшились на 2,3% ( $P>0,05$ ), в то время как уровень триглицеридов через 6 месяцев терапии не изменился ( $2,6\pm 0,32$  ммоль/л и  $2,62\pm 0,44$  ммоль/л). В результате этих незначительных, но все же положительных процессов коэффициент атерогенности достоверно снизился к концу лечения ( $P<0,05$ ).

Показатели гемостаза в процессе и в конце лечения практически оставались неизменными. Уровень фибриногена несущественно снизился на 14,1%, протромбиновый индекс – на 0,6%, время свертывания крови – на 4,7%, а ак-

тивированное частичное тромбопластиновое время – на 11,5%. Таким образом, не выявлено усиление коагуляционного звена гемостаза при лечении ацетомепрегнолом. Обнаружено и в этой группе нарастание уровня гемоглобина за счет уменьшения объема и длительности кровотечения (с  $106,7\pm 18,6$  г/л до  $115,1\pm 16,8$  г/л  $P<0,05$ ).

Оценка белковой функции печени представлена в табл. 2, из которой следует, что содержание общего белка крови у женщин с ГПЭ, получавших ацетомепрегнол, находится на высоком уровне и к концу 6-го месяца имеет некоторую тенденцию к снижению (на 0,2%), в то время как белковая функция изменяется более отчетливо. Так альбумин к концу 6-го месяца вырос на 8,4%, а глобулины уменьшились на 10,5%.

Таблица 2. Характеристика основных показателей гепатобилиарной системы у женщин с ГПЭ при лечении ацетомепрегнолом

Показатели	Группы обследования		
	До лечения M ±m	Через 3 мес. M ±m	Через 6 мес. M ±m
Общий белок (г/л)	85,64±3,31	84,32±6,28	84,45±4,84
Глобулины (г/л)	37,82±2,41	36,24±2,56	34,28±3,62*
α 1 (%)	4,6	4,5	4,7
α 2 (%)	11,8	12,6	13,4
β (%)	16,4	17,8	18,3
γ (%)	21,5	22,4	23,5
Альбумины (г/л)	36,81±3,12	39,25±3,62	39,98±4,12*
Коэффициент АГ	0,97	1,08	1,15*
Билирубин (мкмоль/л)	4,86±0,58	4,93±0,66	5,08±0,93
Креатинин (мкмоль/л)	0,09±0,001	0,09±0,001	0,13±0,002
Мочевина (ммоль/л)	4,35±0,96	4,35±0,96	4,23±0,78
Мочевая кислота (мкмоль/л)	199,62±32,12	224,23±42,12	218,62±41,13
АлАТ (ед/л)	18,62±1,84	19,42±1,62	21,41±1,82
АсАТ (ед/л)	15,81±1,12	14,64±1,18	15,88±1,23
Щелочная фосфатаза (ед/л)	184,18±17,6	192,13±18,7	188,42±18,8
ЛДГ (ед/л)	350,82±29,62	370,76±36,1	366,22±38,41
Креатинкиназа (ед/л)	63,24±7,38	68,25±7,43	71,34±8,24
α - аминаза (ед/л)	44,28±6,74	48,32±6,34	43,28±5,36

Содержание билирубина, креатинина, мочевой кислоты за этот период выросло на 4,5%, 4,4%, 9,5% соответственно, а мочевины снизилось на 2,8%. Эти изменения, как и колебания уровня ферментов, не имеют достоверных различий, что свидетельствует об отсутствии влияния ацетомепрегнола на указанные показатели.

Большое значение для оценки эффективности ацетомепрегнола имеет характеристика гормонального зеркала на фоне проводимой терапии.

Как следует из табл. 3, использование препарата положительно сказалось на уровне гонадотропинов. Это касается, в первую очередь, ФСГ, который уже через 3 месяца лечения имел стойкую тенденцию к уменьшению (на 21,4%), а по истечении 6 месяцев его уровень снизился на 28,6% ( $P<0,05$ ). Аналогичные сдвиги, но в меньшей степени, отмечаются в процессе терапии в отношении уменьшения ЛГ с  $14,81\pm 2,63$  мМЕ/мл до  $10,63\pm 3,21$  мМЕ/мл  $P<0,05$ . Мы не смогли отметить достоверной динамики содер-

жания стероидных гормонов, однако замечена тенденция нарастания прогестерона и в меньшей степени эстрадиола (на 8,7% и 7,9% соответственно). Уровень андрогенов в процессе лечения оставался неизменным, лишь следует обратить внимание на некоторое повышение ДЭА (на 13,1%). Содержание гормонов щитовидной железы при приеме ацетомепрегнола оставалось неизменным к концу терапии.

Состояние органов малого таза, согласно результатам УЗИ, показывает, что размеры матки и миоматозных узлов под влиянием этого гестагена не претерпевают существенных изменений. Мы наблюдали недостоверное колебание длины, ширины матки ( $53,6\pm 3,8$  мм – до лечения и  $52,8\pm 4,2$  мм через 3 мес. и  $53,6\pm 3,2$  мм через 6 месяцев). Субсерозные и интрамуральные узлы не увеличивались в процессе лечения, и это можно рассматривать как положительный факт замедления их роста под влиянием ацетомепрегнола.

Таблица 3. Уровень гормонов в крови у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия при лечении ацетомепрегенолом

Показатели	Группы обследования	До лечения	Через 3 мес.	Через 6 мес.
		М ±m	М ±m	М ±m
ФСГ (мМЕ/мл)		36,82±6,54	30,32±7,36*	28,62±6,38*
ЛГ (мМЕ/мл)		14,81±2,63	12,61±3,82	10,63±3,21*
ПрЛ (мМЕ/мл)		398,58±39,62	376,46±40,12	387,13±29,8
Э (пг/мл)		15,73±2,86	17,96±3,18*	18,72±3,26
П (нг/мл)		2,26±0,84	3,12±0,96	3,22±0,74
Т (нг/мл)		0,76±0,04	0,84±0,03*	0,81±0,06
Андростендион (нг/мл)		17,3±0,36	18,8±0,48	19,6±0,54
ДЭА (мкмоль/л)		8,21±1,54	8,46±1,36	9,29±1,25*
ТТГ (мМЕ/мл)		1,58±0,68	1,44±0,36	1,62±0,42
Т3 (нг/мл)		1,21±0,33	1,34±0,43	1,31±0,28
Т4 (нг/мл)		69,63±10,13	71,62±9,62	70,63±8,62

Состояние гиперплазированного эндометрия, согласно динамике М-эхо, характеризовалось снижением пролиферативной динамики. Так, к 3-му месяцу М-эхо уменьшилось на 48,9 %, но к 6-му месяцу регрессивные изменения замедлились и составили лишь 13,4 %. Величина яичников не претерпевает каких-либо колебаний в процессе терапии. В структуре ткани при циклическом использовании препарата обнаруживаются овулирующие фолликулы, при ановуляции – преобладают мелкокистозные изменения.

Изучение М-эхо в различных морфологических группах показало, что при простой гиперплазии достоверное снижение пролиферативных процессов наблюдалось у 12 пациенток (80,1±1,8 %), у 3-х больных к окончанию лечения М-эхо составляло 7,8±1,6 мм. При железисто-кистозной гиперплазии эффективность ацетомепрегенола, согласно УЗИ, была ниже 71,84±2,4 %, т.е. у больных с этой патологией М-эхо после лечения равнялось 8,6±1,8 мм.

На основании цитологического исследования аспирата из полости матки через 3 месяца лечения ГПЭ ацетомепрегенолом, нами выявлена у 15 женщин (50 %) атрофия эндометрия, у 6-ти (20 %) – секреторная трансформация эндометрия, у 4-х (13,3 %) – эндометрий в стадии пролиферации. В 5-ти (16,6 %) случаях цитологическая картина соответствовала железистой гиперплазии эндометрия.

Гистологические исследования материала, полученные при гистероскопии и выскабливаниях слизистой матки через 6 месяцев, обнаружили атрофическую слизистую тела матки у 16 (53,3 %) пациенток, секреторную трансформацию эндометрия у 5 (16,7 %) и децидуоподобную трансформацию стромы эндометрия у 2-х (6,7 %) больных. Железисто-кистозная гиперплазия эндометрия диагностирована у 7 (23,3 %) женщин.

Оценивая эффективность лечения ГПЭ ацетомепрегенолом, следует отметить, что на основании динамического УЗИ она составила 73,4 %. Цитологический контроль за состоянием аспирата из полости матки через 3 месяца от начала лечения позволил оценить эффективность терапии в 83,4 %, а морфологические исследования ткани эндометрия через 6 месяцев – в 76,7 %.

На основании проведенных клинико-лабораторных исследований можно заключить, что ацетомепрегенол является эффективным средством терапии гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузе.

### Литература

1. Абсаева Г.И., Корхов В.В. Новый отечественный оригинальный препарат ацетомепрегенол // Новые лекарственные препараты – экспресс информация. М., 1987. – С. 1-14
2. Антонова И.Б. Индивидуализация диагностической и лечебной тактики при гиперпластических процессах эндометрия в периоде перименопаузы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.19 / Рос. науч. центр рентгеноорадиологии МЗ Рос. Федерации. – М., 1999. – 20 с.
3. Вихляева Е.М., Железнов Б.И., Запорожан В.Н. Гиперпластические процессы эндометрия // Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М.Вихляевой. – М.: Мед. информ. агентство, 1997. – с. 684-710.
4. Гуменюк Е.Г. Особенности гормонального статуса при лечении больных с дисфункциональными маточными кровотечениями в пременопаузе гестагенами и комбинированными эстроген-гестагенными препаратами // Журнал акушерства и женских болезней. – 1998. - №3-4. - с. 57-61.
5. Гуменюк Е.Г., Самородинова Л.А., Цырлина Е.В. Гормональный статус больных с гиперпластическими изменениями эндометрия и критерии выбора метода гормонотерапии дисфункциональных маточных кровотечений // Вопросы онкологии. – 1999. - Т. 45. - № 2. - с. 147-151
6. Корхов В.В. Контрацептивные средства. Руководство. СПб., Спецлит., 2000. – 156с.
7. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии – М.: Мед. информ. агентство, 2001. – с.113-123
8. Сметник В.П. Медико – биологические проблемы перименопаузы // Руководство по климактерию / под ред. В.П.Сметник, В.И.Кулакова. – М.: Мед. информ. агентство, 2001. – с.36- 66
9. Топильская Н.И. Невынашивание беременности: патогенез, клиника, фармакология, коррекция. – СПб., Изд. «Грэм», 2002. – 96 с.
10. Хмельницкий О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. – СПб.: Сотис, 1994. – с.480.
11. Чернуха Г.Е. Аденоматозная и железистая гиперплазия эндометрия в репродуктивном возрасте (Патогенез, клиника, лечение): Автореф. дис. д-ра наук: 14.00. 01 / Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии Рос. АМН. – М. - 1999. – с.40