

Влияние комбинации эстрадиола валерата и диеногеста на частоту рецидивов гормончувствительных полипов эндометрия

А. Ф. Михельсон¹, Т. Е. Феоктистова¹, Е. Ю. Лебеденко¹, А. А. Михельсон¹, Е. А. Синельник^{1,2}, М. А. Акименко^{1,2}

¹ Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

² Областная клиническая больница № 2, г. Ростов-на-Дону

Цель исследования: оценка влияния комбинированного орального контрацептива (КОК), содержащего эстрадиола валерат и диеногест, на риск рецидива полипов эндометрия, экспрессирующих рецепторы к половым стероидам.

Дизайн: наблюдательное проспективное исследование.

Материалы и методы. В исследование были включены 184 женщины в возрасте от 21 года 39 лет с гистероскопически и морфологически верифицированными полипами эндометрия, имевшими рецепторы к прогестерону и эстрогенам. Все пациентки нуждались в контрацепции и после полипэктомии и отдельного лечебно-диагностического выскабливания были стратифицированы в зависимости от выбранного ими метода. В I группу вошли 126 женщин, отдавших предпочтение гормональной контрацепции. Эти пациентки получали КОК, в состав которого входят эстрадиола валерат и диеногест, в динамическом режиме дозирования. Во II группу включили 58 женщин, которые предпочли барьерные методы контрацепции. Период наблюдения составил 24 месяца, после чего всем участницам повторно были выполнены гистероскопия и прицельная биопсия эндометрия. Для определения достоверности различий показателей в группах использовали при сравнении средних значений критерий χ^2 , при сравнении доли признака — критерий Z. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. На фоне приема КОК, содержащего эстрадиола валерат и диеногест, в период после полипэктомии и отдельного лечебно-диагностического выскабливания частота выявления рецидива полипа составила 0,8%, на фоне применения барьерной контрацепции — 32,8% ($p < 0,05$).

Заключение. Применение комбинации эстрадиола валерата и диеногеста с целью контрацепции после полипэктомии достоверно снижает частоту рецидива полипов эндометрия, экспрессирующих рецепторы к половым стероидам, что может быть обусловлено преимущественно влиянием диеногеста, входящего в состав препарата. Женщинам репродуктивного возраста после полипэктомии, нуждающимся в контрацепции, целесообразно рекомендовать КОК, содержащий эстрадиола валерат и диеногест, в режиме динамического дозирования (Клайра). При отказе от использования гормональной контрацепции пациенток следует информировать о риске рецидива и внутриматочных манипуляций, связанных с этим, а также о возможности снижения этого риска на фоне приема указанного препарата.

Ключевые слова: комбинированные оральные контрацептивы, полип эндометрия, экспрессия рецепторов к прогестерону и эстрогенам, контрацепция, профилактика рецидива полипа.

Effect of Estradiol Valerate and Dienogest Combination on the Relapse Rate of Hormone-Sensitive Endometrial Polyps

A. F. Mikhelson¹, T. E. Feoktistova¹, E. Yu. Lebedenko¹, A. A. Mikhelson¹, E. A. Sinelnik^{1,2}, M. A. Akimenko^{1,2}

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

² Regional Clinical Hospital No. 2, Rostov-on-Don

Study Objective: was to assess effect of a combined oral contraceptive (COC) on the risk of endometrial polyps which express sex steroid receptors, after polypectomy in patients who need contraception.

Study Design: Observational study.

Materials and methods: The study enrolled 184 women who were 21–39 years old and had endometrial polyps with receptors to progesterone and estrogens that were verified by hysteroscopy and morphology. All patients needed contraception and were stratified by the chosen method after polypectomy and a separate therapeutic and diagnostic curettage. Group I included 126 women who preferred hormonal contraception. These patients took dynamic doses of COC with estradiol valerate and dienogest. Group II included 58 women who preferred barrier contraception. The observation period was 24 months, and all subjects underwent repeated hysteroscopy and targeted biopsy of endometrium after the end of this period. Significance of the differences between the groups was evaluated with χ^2 -test for comparison of the means and with Z-test for comparison of the rates. The difference was statistically significant at $p < 0.05$.

Study Results: After polypectomy and a separate therapeutic and diagnostic curettage, the polyp relapse rate was 0.8% in the group of COC with estradiol valerate and dienogest and 32.8% in the barrier contraception group ($p < 0.05$).

Conclusion: Administration of estradiol valerate and dienogest combination for contraception after polypectomy significantly decreases relapse rate of endometrial polyps with sex steroid receptors. This effect is thought to be mainly caused by dienogest in this combination. It seems reasonable to recommend combination of estradiol valerate and dienogest COC in dynamic dosing regimen (Qlaira) to women of reproductive age who need contraception after polypectomy. If a patient refuses to use hormonal contraception, she should be informed about the risk of relapse and related intra-uterine manipulations and about the fact that the combination product may lower this risk.

Keywords: combined oral contraceptives, endometrial polyp, expression of progesterone and estrogen receptors, contraception, prevention of polyp relapse.

Полипы эндометрия — часто встречающееся гинекологическое заболевание и одна из причин аномальных маточных кровотечений, в том числе у женщин репро-

дуктивного и перименопаузального возраста, нуждающихся в контрацепции [16]. Распространенность их значительно различается (7,8–42,3%) в зависимости от дефиниции, методов

Акименко Марина Анатольевна — биолог патолого-анатомического отделения ГБУ РО «ОКБ № 2», аспирант центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344029, г. Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, д. 33. E-mail: redaktor@rusmg.ru (Окончание на с. 28.)

диагностики и когорт женщин [4, 11]. Полипы эндометрия представляют собой эпителиальные образования, которые могут включать сосудистый, железистый, фиброзно-мышечный и соединительно-тканый компоненты, они обычно доброкачественные и редко относятся к атипическим или злокачественным образованиям [13, 16]. В клинической практике широко используют классификацию, согласно которой в зависимости от соотношения и характеристики эпителиального и стромального компонентов различают железистые, железисто-фиброзные, фиброзные и аденоматозные полипы [7].

Многие авторы считают необходимым определение способности полипов отвечать на гормональную (прогестероновую и эстрогеновую) стимуляцию. По данным литературы, у женщин репродуктивного возраста развиваются преимущественно полипы функционального типа, чувствительные к половым стероидам [1, 14]. Рецидивирующий характер течения заболевания наблюдается у 27,7–46% пациенток [3].

Этиология и патогенез полипов эндометрия сложны и недостаточно изучены, во многом потому, что их гетерогенность часто делает выявление единственной причины невозможным. Некоторые авторы ведущую роль в патогенезе полипов эндометрия отводят нарушениям гормональной функции яичников, сопровождающимся гиперэстрогенией и недостатком прогестерона [3, 10]. В отдельных исследованиях в полипах эндометрия не было обнаружено циклических изменений, характерных для остального эндометрия, поэтому их авторы полагают, что локальное воздействие эстрогенов является важным стимулом для их формирования [13]. Аргументом в пользу этого служит частое возникновение полипов эндометрия на фоне лечения агонистом эстрогеновых рецепторов тамоксифеном [12]. Другие авторы, независимо от гормонального рецепторного статуса полипов эндометрия, описывают их общие функциональные характеристики с окружающим эндометрием, включая циклические изменения в течение менструального цикла [15].

Травматическое повреждение эндометрия при многочисленных абортах и диагностических выскабливаниях, выполняемых способом острого кюретажа, способствует патологическому изменению сосудов базального слоя (утолщению и склерозированию их стенок вплоть до развития гиалиноза) с последующими нарушениями тканевого обмена, а также развитию локальных нарушений со стороны рецепторов эндометрия [3]. Поэтому профилактика абортот и использование надежных методов контрацепции, в том числе КОК, безусловно, актуальны у пациенток после удаления полипов как возможные превентивные меры в отношении развития рецидивов заболевания.

В настоящее время накоплен обширный опыт применения КОК на этапе реабилитации после перенесенных гормонозависимых заболеваний женских половых органов [2, 6, 9].

Особой тропностью к эндометрию и выраженной антипролиферативной активностью обладает диеногест, который входит в состав КОК с динамическим режимом дозирования, содержащего эстрадиола валерат [16].

Все вышеизложенное позволило сформулировать научную гипотезу, согласно которой комбинация эстрадиола валерата и диеногеста способствует снижению частоты рецидива полипов эндометрия, имеющих высокую экспрессию рецепторов к половым стероидам.

Целью исследования явилась оценка влияния комбинации эстрадиола валерата и диеногеста на риск рецидива полипов эндометрия, экспрессирующих рецепторы к половым стероидам.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе кафедры акушерства и гинекологии № 3 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Ростовского государственного медицинского университета (заведующий кафедрой — д. м. н., профессор А. Ф. Михельсон) в 2015–2016 гг. В него были включены 184 женщины в возрасте от 21 года до 39 лет с гистероскопически и морфологически верифицированными полипами эндометрия, имевшими рецепторы к прогестерону и эстрогенам.

Критериями включения служили возраст от 21 года до 39 лет, потребность в контрацепции, наличие полипа эндометрия, имевшего выраженную ядерную экспрессию стероидных рецепторов в эпителии желез и стромальных клетках. Критерии исключения пациенток из исследования: планирование беременности, злокачественные новообразования, вирусная инвазия эндометрия.

В *I группу* вошли 126 женщин, отдавших предпочтение гормональной контрацепции. Эти пациентки получали КОК, в состав которого входит эстрадиола валерат и диеногест, обладающий выраженным антипролиферативным действием на эндометрий, в динамическом режиме дозирования (препарат Клайра, производитель — Байер Веймар ГмБХ и Ко. КГ) [16]. Во *II группу* включили 58 женщин, которые отказались от КОК и выбрали барьерные методы контрацепции. Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту и числу беременностей в анамнезе.

У всех женщин диагноз полипа эндометрия был подтвержден гистероскопически и морфологически. Всем участницам исследования была произведена гистерорезек-

Лебеденко Елизавета Юрьевна — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 3 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Михельсон Александр Феликсович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 3 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Михельсон Артур Александрович — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 3 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Синельник Елена Александровна — заведующая патолого-анатомическим отделением ГБУ РО «ОКБ № 2», аспирант центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344029, г. Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, д. 33. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Феоктистова Татьяна Евгеньевна — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 3 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. E-mail: feo-t@yandex.ru

(Окончание. Начало см. на с. 27.)

тоскопия полипов эндометрия с помощью электрода-петли. Осуществляли иссечение ножки полипа вместе с подлежащей базальной мембраной. Удаленный материал отправляли на гистологическое исследование с иммуногистохимическим определением рецепторов к прогестерону и эстрогенам. Биоптаты ткани полипов фиксировали в 10%-ном нейтральном забуференном формалине, проводили и заключали в парафиновые блоки по классической методике [5].

Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое исследование выполняли в наиболее информативных срезах.

Для исследования использовали моноклональные мышиные антитела к рецептору эстрогенов альфа и к рецептору прогестерона Clone PgR 636 (производитель — Dako). Интенсивность экспрессии оценивали полуколичественным методом — от 0 до 3 баллов (0 — отсутствие, 1 — слабая, 2 — умеренная, 3 — выраженная) [8]. Выявленная ядерная экспрессия стероидных рецепторов в эпителии желез и стромальных клетках полипов свидетельствовала о высокой чувствительности рецепторов к прогестерону и эстрогенам (рис. 1, 2), что обусловило выбор КОК с доказанным суммарным антипролиферативным влиянием на эндометрий [16].

Длительность проспективного наблюдения составила 24 месяца. Всем пациенткам проводили УЗИ в динамике: на 6–7-й день менструального цикла каждые 3 месяца в течение всего периода наблюдения. При подозрении на патологию эндометрия по данным ультразвукового скрининга осуществляли контрольную гистероскопию и раздельное лечебно-диагностическое выскабливание на 7–9-й день менструального цикла. Всем пациенткам в качестве контроля через 24 месяца после полипэктомии выполняли гистероскопию и прицельную биопсию эндометрия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст участниц I группы составил $32 \pm 0,85$ года, II группы — $31 \pm 1,94$ года ($p > 0,05$). Женщины обеих групп были сопоставимы по числу беременностей в анамнезе, из них окончились родами в срок в I группе 77,8%, во II группе — 72,4% ($p > 0,05$). Обращает на себя внима-

ние высокая частота аборт в анамнезе в обеих группах ($p > 0,05$): у 119 (94,4%) пациенток I группы и у 51 (87,9%) пациентки II группы. Внутриматочные вмешательства в анамнезе по поводу железистой гиперплазии эндометрия, затем подтвержденной гистологически, ранее выполняли у 23 (18,3%) и 14 (24,1%) участниц I и II групп соответственно.

Железисто-фиброзный полип был верифицирован в I группе у 88 (69,8%), во II группе — у 39 (67,2%) женщин, железистый полип эндометрия функционального типа — у 38 (30,2%) и 19 (32,8%) пациенток соответственно. Таким образом, группы не различались по структуре полипов, у больных обеих групп преобладали железисто-фиброзные полипы.

Следует отметить, что за 24 месяца наблюдения ни одного случая нежелательной беременности у обследованных женщин не было зарегистрировано.

В I группе рецидив полипа эндометрия имел место у одной (0,8%) пациентки, которая после 6 месяцев самостоятельно прекратила прием гормонального препарата, во II группе — у 19 (32,8%) участниц, что достоверно чаще ($p < 0,05$).

При контрольной гистероскопии на 7–9-й день менструального цикла в I группе в 125 (99,2%) наблюдениях визуализировали бледно-розовый тонкий эндометрий без патологических образований, у одной пациентки (отказавшейся от приема КОК) в полости матки был выявлен полип размером $0,5 \times 18$ мм. Во II группе у 39 пациенток (67,2%) визуализировали ровный эндометрий бледно-розового цвета, у 19 (32,8%) обнаружили полипы различных форм и размеров.

В результате гистологического исследования биоптатов эндометрия и удаленных полипов в I группе у 99,2% женщин определены нефункционирующие железы и атрофия стромы, что является нормальной гистологической картиной для потребительниц КОК, а у пациентки с рецидивом полип оказался железисто-фиброзным с выраженной ядерной экспрессией в эпителии желез и стромальных клетках. Во II группе у 67,2% участниц в эндометрии имела место нормальная пролиферация желез и стромы. Из 19 удаленных полипов в этой группе 9 (47,3%) были железисто-

Рис. 1. Железистый полип эндометрия. Иммуногистохимическое исследование с антителами к рецептору эстрогена. Отмечается выраженная ядерная экспрессия в эпителии желез и стромальных клетках.

Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 25$.

Фото авторов

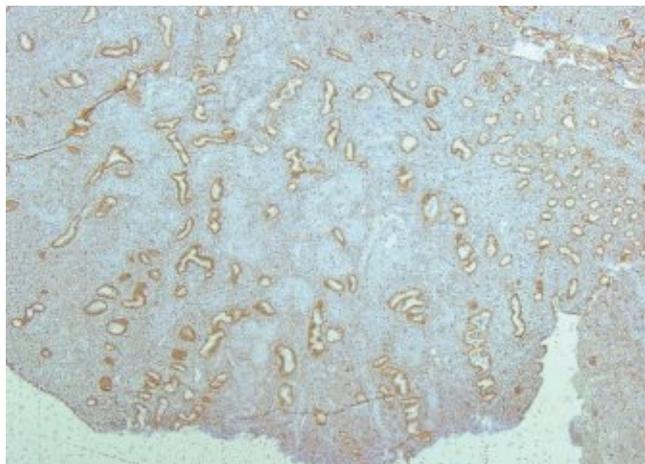


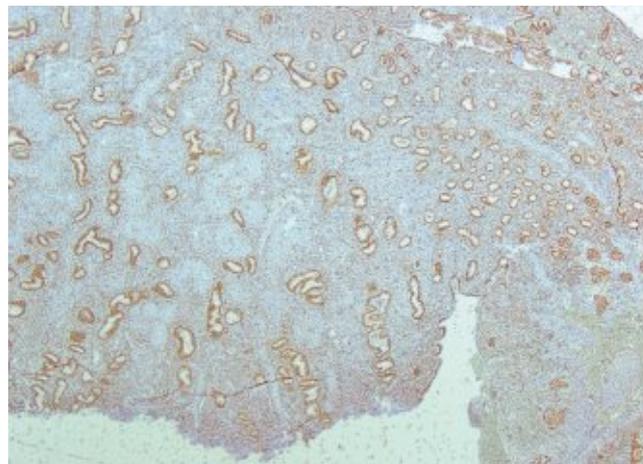
Рис. 2. Железистый полип эндометрия.

Иммуногистохимическое исследование с антителами к рецептору прогестерона.

Отмечается выраженная ядерная экспрессия в эпителии желез и стромальных клетках.

Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 25$.

Фото авторов



фиброзными с выраженной ядерной экспрессией в эпителии желез и стромальных клетках, 8 (42,1%) — железистыми с выраженной ядерной экспрессией в эпителии желез и стромальных клетках, 1 (5,3%) — фиброзным с отсутствием рецепторов к эстрогенам и прогестерону, 1 (5,3%) — аденоматозным с резко сниженной ядерной экспрессией в эпителии желез и стромальных клетках; различия при межгрупповом сравнении статистически значимы ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что для пациенток репродуктивного возраста характерны полипы эндометрия, которые отличает выраженная экспрессия рецепторов к половым стероидам. Это не противоречит результатам других исследователей [1, 14] и подтверждает нашу точку зрения, что в удаленных полипах целесообразно определять наличие рецепторов к эстрогенам и прогестерону. При этом чаще встречаются железисто-фиброзные полипы. Использование КОК с гестагеном, обладающим антипролиферативным потенциалом, помимо надежной контрацепции, позволяет получить дополнительное неконтрацептивное преимущество — достоверное снижение частоты рецидива полипов эндометрия, экспрессирующих рецепторы к эстро-

генам и прогестерону (32,8% случаев рецидивов на фоне барьерной контрацепции против 0,8% в группе получавших КОК с эстрадиола валератом и диеногестом), что созвучно публикациям других авторов [1, 6, 16].

Полученные данные указывают на гормонозависимую подоплеку рецидива заболевания и подтверждают выдвинутую на старте исследования научную гипотезу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение комбинации эстрадиола валерата и диеногеста с целью контрацепции после полипэктомии достоверно снижает частоту рецидива полипов эндометрия, экспрессирующих рецепторы к половым стероидам, что может быть обусловлено влиянием преимущественно диеногеста, входящего в состав препарата. Женщинам репродуктивного возраста, нуждающимся в контрацепции после полипэктомии, целесообразно рекомендовать комбинированный оральный контрацептив, содержащий эстрадиола валерат и диеногест, в режиме динамического дозирования (Клайра). При отказе от использования гормональной контрацепции пациенток следует информировать о риске рецидива и внутриматочных манипуляций, связанных с этим, а также о возможности снижения этого риска на фоне приема Клайры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Евсеев А. В., Баударбекова М. М., Кузьо И. А. Особенности гормонально-рецепторного статуса и пролиферативной активности эндометриальных полипов // Патология. 2011. Т. 8. № 2. С. 114–117.
2. Зулумян Т. Н., Хамошина М. Б. Оценка влияния комбинированных оральных контрацептивов на состояние овариального резерва у юных и молодых женщин после оперативного вмешательства по поводу доброкачественных невоспалительных болезней яичников // Фарматека. 2013. № 12 (265). С. 68–70.
3. Клинышкова Т. В., Фролова Н. В., Мозговой С. И. Клиническая ценность всесторонней оценки эндометриального статуса рецептора в эндометриальных полипах // Акушерство и гинекология. 2011. № 3. С. 37–41.
4. Коваленко Е. П. Клинические особенности течения пролиферативных заболеваний эндометрия у женщин фертильного и раннего менопаузального возрастов // Таврический мед.-биол. вестн. 2013. Т. 16. № 2–2 (62). С. 41–46.
5. Микротехника: практикум / Сост. И. П. Комарова. Ярославль: изд-во ЯрГУ, 2013. 60 с.
6. Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Маклецова С. А. Оптимизация врачебного выбора гормональной контрацепции как путь к сохранению здоровья женщин на популяционном уровне // StatusPraesens. 2016. № 1 (30). С. 20–28.
7. Савельева Г. М., Бреусенко В. Г., Карева Е. Н., Голова Ю. А. и др. Патогенез полипов эндометрия у пациенток в пре- и постменопаузе. Экспрессия генов рецепторов эстрадиола и прогестерона в их ткани // Акушерство и гинекология. 2015. № 3. С. 33–39.
8. Таякина И. П., Мустафина Л. М., Тихоновская О. А., Логвинов С. В. Экспрессия рецепторов стероидных гормонов и морфофункциональное состояние эндометрия у больных с аномальными маточными кровотечениями // Бюл. суб. медицины. 2009. № 2. С. 50–56.
9. Хамошина М. Б. Депозитарий репродуктивного здоровья: молодые женщины. Пути формирования рациональных предпосылок к регуляции фертильности. Методическое руководство / Под ред. В. Е. Радзинского. М.: StatusPraesens, 2013. 48 с.
10. Carvalho F. M., Aguiar F. N., Tomioka R., de Oliveira R. M. et al. Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients: a possible evolution of vascular changes secondary to endometritis // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2013. Vol. 170. N 1. P. 152–156.
11. Dreisler E., Stampe Sorensen S., Ibsen P. H., Lose G. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20–74 years // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2009. Vol. 33. N 1. P. 102–108.
12. Hapangama D. K., Kamal A. M., Bulmer J. N. Estrogen receptor b: the guardian of the endometrium // Hum. Reprod. Update. 2015. Vol. 21. N 2. P. 174–193.
13. Indraccolo U., Di Iorio R., Matteo M., Corona G. et al. The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review // Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2013. Vol. 34. N 1. P. 5–22.
14. Lasmar B. P., Lasmar R. B. Endometrial polyp size and polyp hyperplasia // Int. J. Gynecol. Obstet. 2013. Vol. 123. N 3. P. 236–239.
15. Munro M. G., Critchley H. O. D., Brode M. S., Fraser I. S. et al. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age // J. Gynecol. Obstet. 2011. Vol. 113. N 1. P. 3–13.
16. Ruan X., Seeger H., Mueck A. O. The pharmacology of dienogest // Maturitas. 2012. Vol. 71. N 4. P. 337–344. ■

Библиографическая ссылка:

Михельсон А. Ф., Феоктистова Т. Е., Лебедево Е. Ю., Михельсон А. А. и др. Влияние комбинации эстрадиола валерата и диеногеста на частоту рецидивов гормончувствительных полипов эндометрия // Доктор.Ру. 2016. № 7 (124). С. 27–31.