



**Московский Государственный
Медико-Стоматологический Университет**
*Кафедра акушерства и гинекологии лечебного
факультета*

**Лечение и профилактика
гормонозависимых заболеваний
органов репродуктивной системы**

д.м.н. , профессор Геворкян Марианна Арамовна

ЖЕНЩИНА – «ВЧЕРА»:

- 160 овуляций в течение жизни
- Ранний брак
- Большое количество родов
- Длительный (до 3-х лет) период лактации
- Неактивна в семье, обществе



Длительный период гестационной и лактационной аменореи (гипоэстрогения)

ЖЕНЩИНА – «СЕГОДНЯ»: Репродуктивный анамнез

- 450 овуляций в течение жизни
- Поздний брак
- Небольшое количество родов
- Непродолжительный период лактации



Длительный менструальный и **овуляторный** анамнез

ЖЕНЩИНА – «СЕГОДНЯ»: Эндокринный профиль

Ежемесячные
овуляции

Большие колебания
уровней гормонов на
протяжении цикла

Не используют гормональные
контрацептивы до планирования
беременности

Возрастают риски развития
гормональнозависимых
гинекологических заболеваний

ЖЕНЩИНА – «СЕГОДНЯ»: Повышаются риски

- Нарушений овариальной функции
- Развития функциональных кист яичников
- Гиперпластических процессов эндометрия и молочных желез
- Миомы матки
- Эндометриоза

1. Прилепская В.Н. Современная контрацепция – на пути к индивидуальному выбору. Результаты проекта CHOICE в России. Доклад на научном симпозиуме «Современные женщины. Современный стиль жизни. Индивидуальный подход при выборе средства контрацепции. Международный проект CHOICE». Москва, 16 июня 2010 г.
2. Lete I., Doval J.L., Pérez-Campos E., Sánchez-Borrego R., Correa M., de la Viuda E., Gómez M.A., González J.V., Lertxundi R., Martínez M.T., Mendoza N., Robledo J. Factors affecting women's selection of a combined hormonal contraceptive method: the TEAM-06 Spanish cross-sectional study. *Contraception*. 2007; 76: 77–83.

Современный взгляд на механизмы пролиферации

абсолютная или относительная гиперэстрогения

при овуляторном цикле - канцерогенные метаболиты эстрогенов (16-ОН, 2-ОН эстрогены)

экспрессия цитохрома Р- 450 - арома в тканях мишенях

- 
- An image of an iceberg floating in the ocean. The tip of the iceberg is above the water surface, while the much larger part is submerged below. This is used as a metaphor for the hidden biological mechanisms of proliferation.
- активация
 - активация
 - активация
 - активация

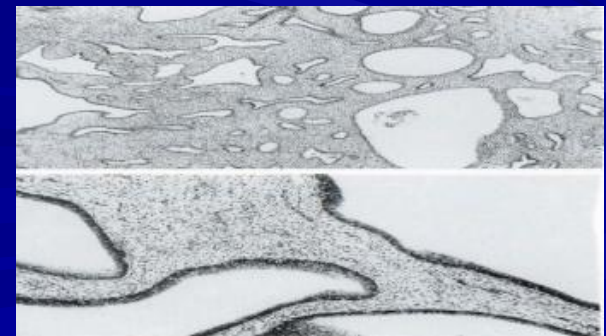
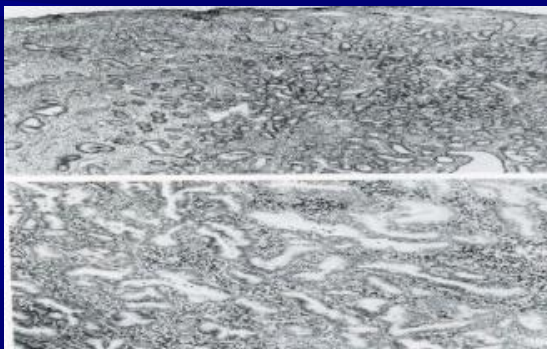
митогенных, провоспалительных факторов роста протеолиза (ММП) → разрушение ВКМ
неоангиогенеза - повышение экспрессии СЭФС
онкогенных факторов за счет подавления апоптоза

Гиперплазия эндометрия

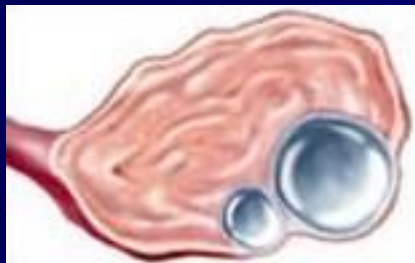
чрезмерная пролиферация преимущественно
железистого компонента

эстрогензависимого нормального

поликлонального эндометрия или фокусно -
измененного аномального моноклонального
эндометрия



Гиперплазия эндометрия чаще возникает на фоне ановуляции и клинически проявляется ДМК



Ановуляция на фоне

Абсолютной
гиперэстрогении



Персистенция
фолликулов



В репродуктивном
возрасте – эпизод

В пре- и перименопаузе –
закономерность

Относительной
гиперэстрогении



Атрезия фолликулов



хроническая ановуляция

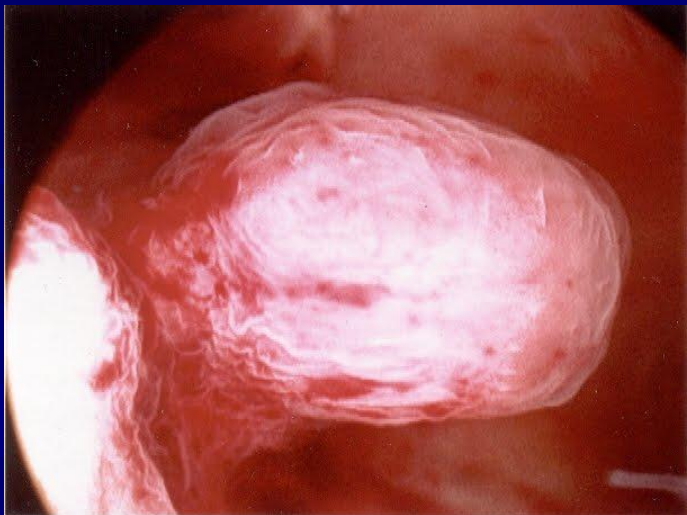


СПКЯ, МС

Метаболический синдром –
независимый фактор риска
гормонозависимых заболеваний !

ПОЛИПЫ ЭНДОМЕТРИЯ

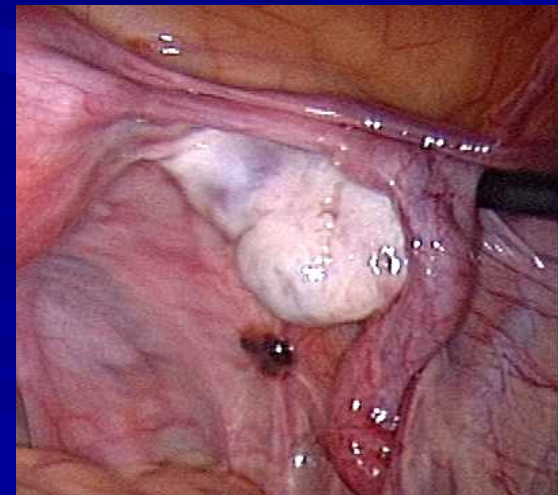
относят к опухолевидным образованиям
эндометрия, не имеющих признаков
истинных пролиферативных процессов
*(в настоящее время вынесены
за пределы морфологической классификации)*





«Эндометриоз остается феноменом, который как Мона Лиза обладает способностью скрывать свое лицо, и нет ничего удивительного, что исследователи этого заболевания продолжают высказывать по поводу него различные точки зрения»

I. Brosens. 2004 .



Эпидемиология эндометриоза

- в популяции 15-20 %;
- при синдроме тазовых болей -70 %;
- В структуре женского бесплодия 25-35 %

По обобщенным данным литературы



Эндометриоз в цифрах

- 1 из 10 женщин репродуктивного возраста страдает от эндометриоза

Rogers et al. Reprod.Sci 2009 16:335-346

- 1 761 687 000 женщин в возрасте 15 - 49 лет

World Bank Population Protection Tables by Country and Group, 2010

Ухудшение
экологической
ситуации



Образ жизни



Изменение
качества
продуктов
питания

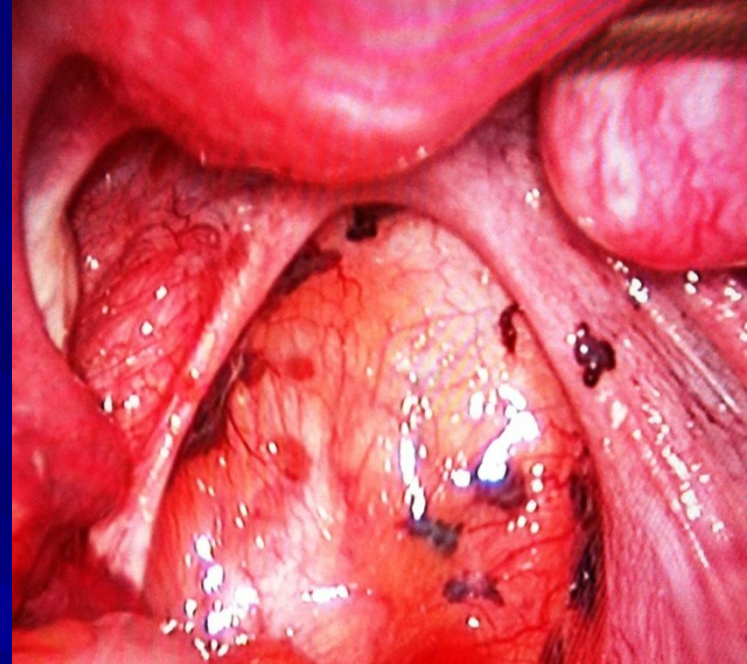
ЭНДОМЕТРИОЗ

Техногенные
аварии

Поздняя реализация
репродуктивной
функции

ЭНДОМЕТРИОЗ - ЗАГАДКА ВЕКА

Halme et al., 1993-
менструальный рефлюкс
универсальное явление



Почему при универсальности
менструального рефлюкса не у
всех развивается эндометриоз?

Патогенез эндометриоза

Роль яичниковых гормонов очевидна: крайне мала частота заболевания до менархе и в постменопаузе

Эстрогены

Прогестерон

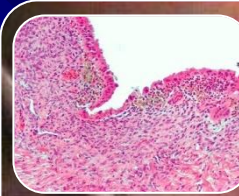
Эутопический
эндометрий

Клеточная пролиферация и
дифференцировка

Иммунная дисфункция и воспаление

меноррагия

Ретроградная
менструация



Воспаление

Эктопический имплант



Апоптоз, ангиогенез,
инвазия, ароматаза



Гормоны и эндометриоз (1990-2000 гг.)

- Эндометриоз – эстроген-зависимое заболевание (Bulun et al., 2002).
- Эстрогены являются мощными стимуляторами ангиогенеза, который осуществляется путем прямого повышения экспрессии СЭФР (Hyder et al., 2000; Mueller et al., 2000).
- Существует несколько путей накопления эстрогенов в эндометриоидной ткани, большинство которых повышают ангиогенез (Attar and Bulun, 2006).
- Важная роль отводится экспрессии ароматазы (Noble et al., 1996), которая обусловлена стимуляцией PGE2 (Noble et al., 1997).

Научные исследования направлены на поиск механизмов имплантации и инвазии гетеротопического эндометрия в подлежащие ткани

- Генетическая предрасположенность
- Иммуносупрессия
- Подавление активности компонентов апоптоза
- Активация провоспалительных цитокинов
- Повышенная экспрессия СЭФР
- ↑ Активности ММП, разрушающих ВКМ
- ↑ Активности ароматазы P450-aroma, метаболизирующей андрогены в эстрогены

Факторы риска

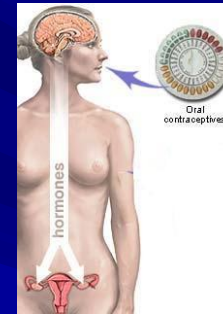
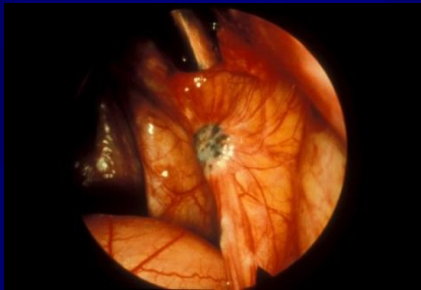
- ◆ Репродуктивный возраст 30-35 лет?!
- ◆ Повышенный уровень эстрогенов
- ◆ Раннее менархе
- ◆ Короткий менструальный цикл
- ◆ Меноррагии
- ◆ Дисменорея
- ◆ Отсутствие беременностей
- ◆ Частые аборты и диагностические выскабливания матки

Основная проблема практики – эффективная терапия и профилактика рецидива наружного генитального эндометриоза



Хирургическое лечение

Длительное гормональное лечение



Поиск альтернативных методов профилактики, **но не замена основного лечения !**



Оптимизация симптоматической терапии



Клиника генитального эндометриоза

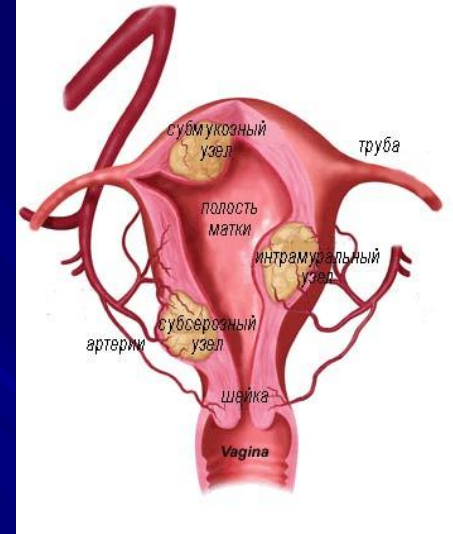
- Прогрессирующее, рецидивирующее течение
- Хроническая тазовая боль
- Нарушения менструальной функции - меноррагии, метроррагии, дисменорея
- Диспареуния, дисхезия
- Бесплодие
- **Психоэмоциональные нарушения - депрессия**



Синдром тазовых болей при не соответствии данных объективного и субъективного статуса



Миома матки - доброкачественная, гормонально-зависимая опухоль миометрия



- Частота 15-17% женщин старше 30 лет
- 30-51% в структуре гинекологических заболеваний
- 44%- в сочетании с эндометриозом
- 37 – 76% в сочетании с гиперплазией эндометрия

По обобщенным данным литературы

Индивидуальный подход к выбору метода лечения миомы матки с учетом:



- Возраста пациентки
- Необходимости сохранения репродуктивной функции
- Клинических проявлений (тазовые боли, меноррагии)
- Приоритетов женщины



Необходимо информировать пациентку о всех современных технологиях независимо от стоимости лечения ! (Тихомиров А.Л.)

Лечение миомы матки

- Хирургическое лечение
 - ✓ Радикальное к сожалению популярно до настоящего времени
 - ✓ Органосохраняющее при планировании беременности, поскольку у 30% - рецидив.
 - Эмболизация маточных артерий (есть противопоказания)
 - ФУЗ абляция узлов миомы ?
 - **Комбинированная гормональная терапия:**
 - аГнРГ → уменьшение размеров миомы
 - КГК, НоваРинг → стабилизация роста миомы
- Пассивное наблюдение пациенток с миомой на сегодня не допустимо !**



Лечение гиперпластических процессов гормонозависимых заболеваний. Критерии выбора:

- морфологическая характеристика гиперплазии
- возраст больной
- клинические проявления
- **метаболические нарушения**
- сопутствующие гинекологические и экстрагенитальные заболевания
- противопоказаний и переносимости препарата

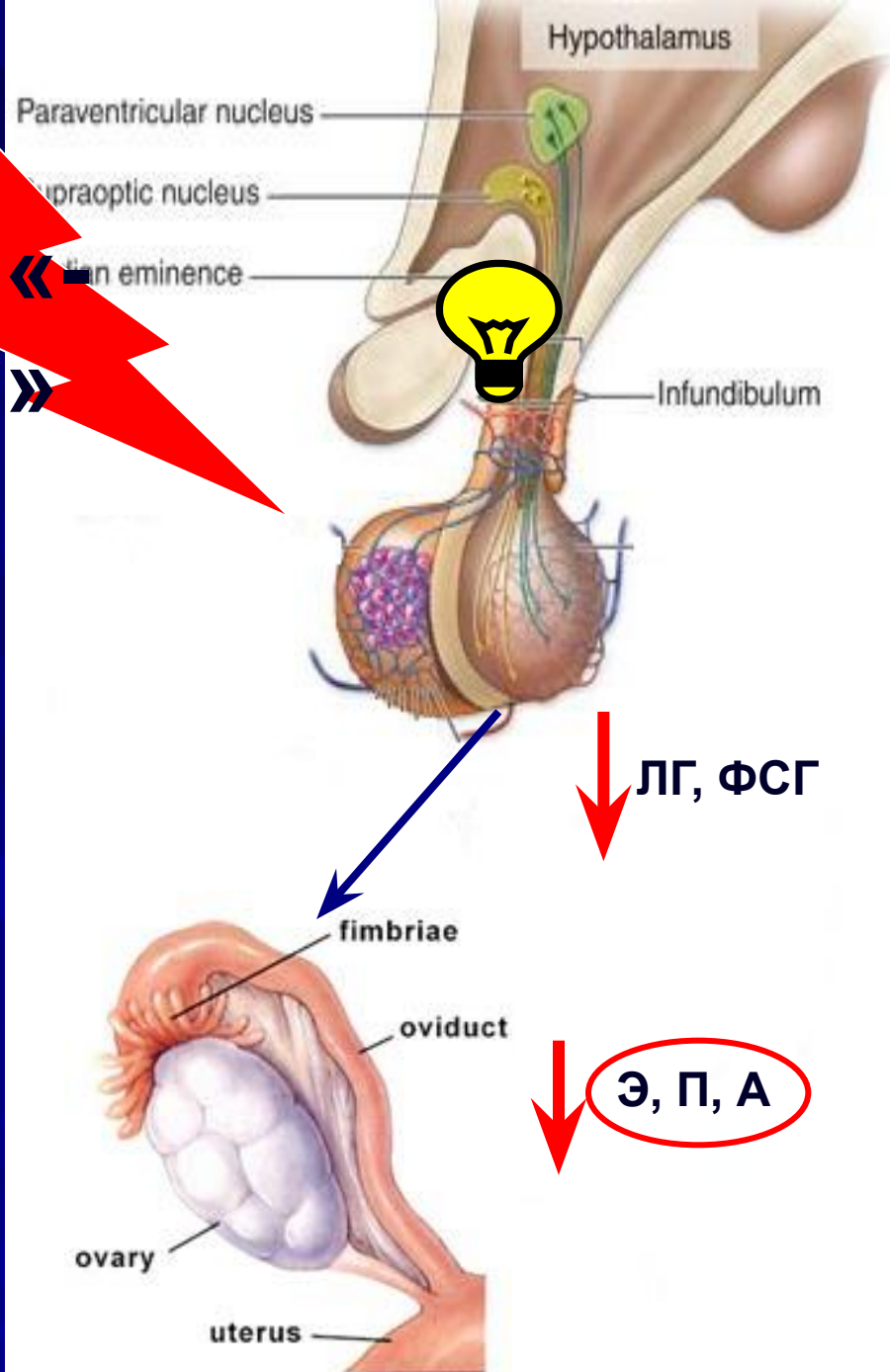
Лечение гормонозависимых заболеваний

Подавление
гонадотропной функции
гипофиза

Овариального
фолликулогенеза

Секреции половых стероидов

Митогенных факторов роста
Подавление пролиферативных
процессов



Консервативное лечение (симптомов) аденомиоза и/или миомы

I этап аГнРГ (Бусерелин-депо)
6 и более мес

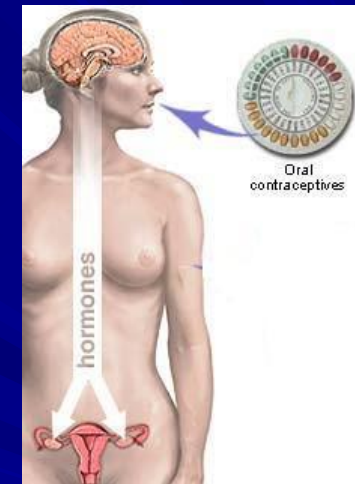
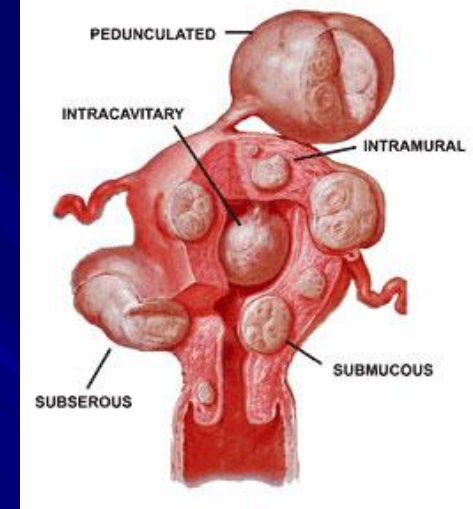
II этап прием КГК (Жанин) в циклическом режиме – 12-24 мес, Визанна, Мирена

Атрофия аутологического и гетеротопического эндометрия (I-II ст.)

Оскуднение менструаций

После отмены - рецидив!
Это органическое заболевание

III этап
До менопаузы

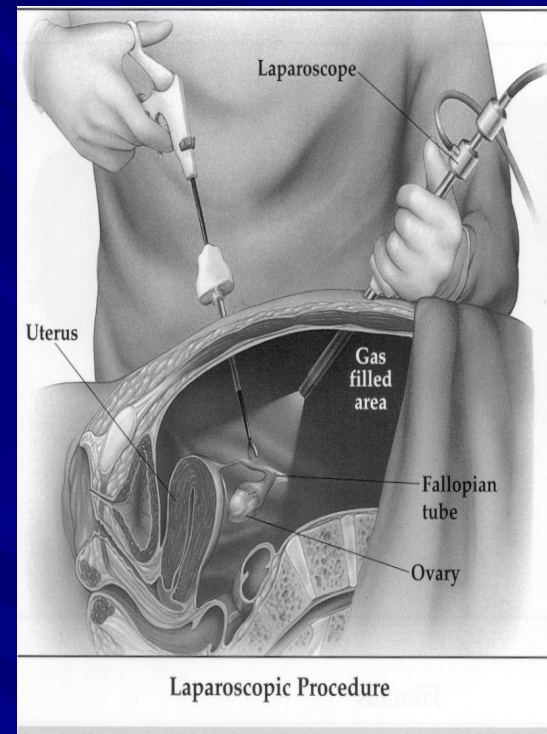


Лечение внутреннего эндометриоза

хирургическое

ГИСТЕРЭКТОМИЯ

Перед и после
операции аГнРГ
Бусерелин-депо



лапаротомия

лапароскопия

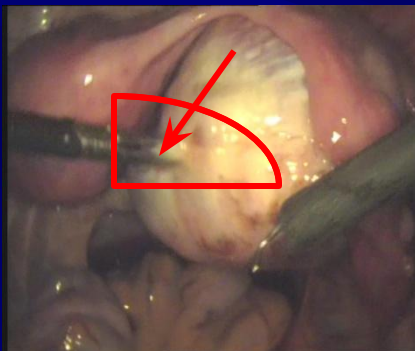
↓ интра- и постоперационных осложнений,
профилактика спайкообразования

Лечение пациенток с эндометриомами яичников

I этап - аГнРГ до и после хирургического лечения:

Лапароскопия: вылуцивание и удаление кист с **максимальным сохранением ткани яичника**

Механизм формирования эндометриомы – инвагинация первичного очага в толщу яичника



Риск снижения овариальных резервов → ПНЯ

II этап профилактика рецидива - Визанна, КГК (Жанин) - 12-24 мес.

III этап Профилактика рецидива !

НоваРинг До менопаузы

Лечение наружного генитального эндометриоза

I этап - хирургическое лечение

до и после ЛСК аГнРГ- Бусерелин-депо № 6 и более с терапией прикрытия после 2-й инъекции

II этап профилактика рецидива

- КОК (Жанин, содержащий диеногест) в пролонгированном режиме год или Визанна → НоваРинг до 50 лет
- ✓ Иммуномодуляторы,?
- Индинол , Эпигалат **не альтернатива** основному лечению
- симптоматические средства (НПВП, седативные ...)

Лечение бесплодия при НГЭ.

- **II этап** у пациенток с II-IV НГЭ аГнРГ (Бусерелин-депо) 4-6 инъекций, далее Дюфастон (Утрожестан) на II фазу цикла
- У пациенток с I ст НГЭ сразу после операции планирование беременности на фоне Дюфастона (Утрожестана) на II фазу цикла
- При отсутствии беременности в теч 8-12 мес после лапароскопии у пациенток с НГЭ I ст. контролируемая индукция овуляции (внутриматочная инсеминация) повышает восстановление фертильности на 17,6%.

Частота беременностей – 76,8 %



Лечение бесплодия при НГЭ

- У пациенток с эндометриомами больших размеров при отсутствии беременности в течение 8-10 мес после комбинированной терапии целесообразно проведение «Second look» лапароскопии или ЭКО с учетом возраста и **резервов фертильности (уровень ФСГ на 2-3 день цикла, АМГ)**
- При рецидиве ЭКЯ в течение 12-18 мес планирования беременности → повторная лапароскопия → аГнРГ → ЭКО

Миома и реализация генеративной функции



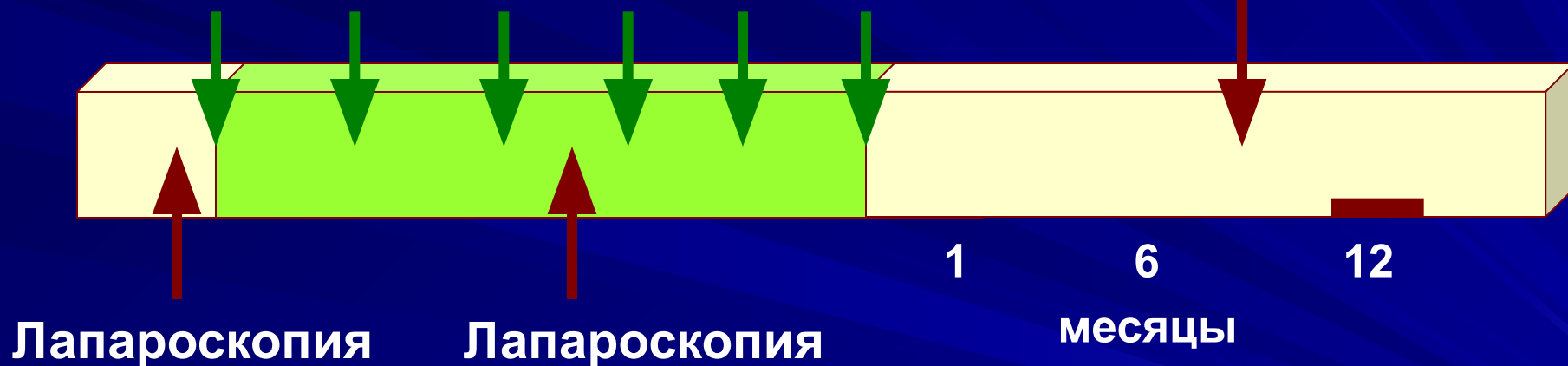
1. Планирование беременности при миомах размером до 3,5 см (не было бесплодия)
аГнРГ - 6 и более мес при регрессе узлов → беременность
2. Бесплодие и миома небольших размеров
аГнРГ – 3 мес → ЛСК (НГЭ) → аГнРГ 3-6 мес → берем.
3. Миома 6-8 см как правило один узел, не поддающиеся регрессу на фоне аГнРГ → эмболизация миомы или миомэктомия при лапаротомии ! → аГнРГ (Бусерелин-депо) 4-6 мес → беременность

Профилактика спайкообразования !

Комбинированное лечение эндометриоза: предоперационная терапия

Агонисты ГнРГ

КГК



 - фаза медикаментозной кастрации

1. НЦ АГиП РАМН
2. Л.Г.Тумилович, М.А.Геворкян «Справочник гинеколога-эндокринолога», М., 2010 г., стр. 148-153
3. РОАГ «Гинекология. Национальное руководство», М., 2007 г., стр. 798-799

Частота рецидивов эндометриоза после хирургического вмешательства

Рецидив эндометриоза после лапароскопии наблюдается даже у опытных врачей кумулятивный уровень рецидивов через 5 лет составляет почти 20%.

Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Bettoni G, Gotsch F. Long-term follow-up after conservative surgery for rectovaginal endometriosis. Am J Obstet Gynecol 2004;190:1020-4.

Рецидив дисменореи в течение 1 года после лапароскопического вмешательства отмечен почти у каждой третьей пациентки, не получавшей медикаментозного лечения

Redwine DB, Wright JT. Laparoscopic treatment of complete obliteration of the cul-de-sac associated with endometriosis: long-term follow-up of en bloc resection. Fertil Steril 2001;76:358-65.)

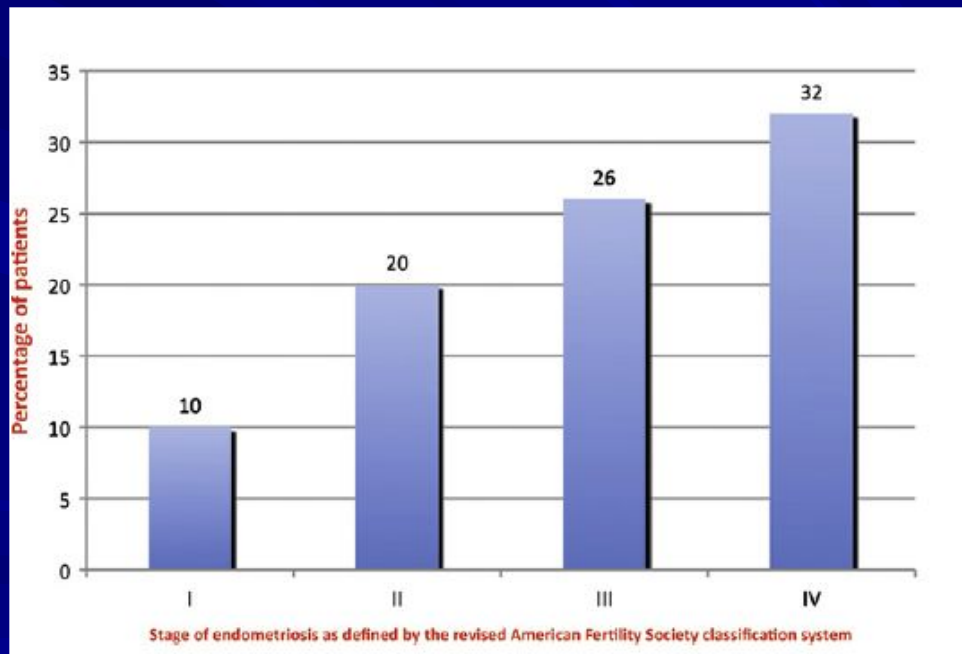
Original Article

Surgical Treatment of Endometriosis in Private Practice: Cohort Study with Mean Follow-up of 3 Years

Jose Daniel Roman, MD, MSc, FRCOG, FRANZCOG*
From Braemar Hospital, Hamilton, New Zealand.

Частота рецидивов в зависимости от стадии заболевания

Повторная операция в связи с рецидивом симптомов в течение последующих двух лет потребовалась в **20%** наблюдений, причем это показатель находился в прямой зависимости от стадии заболевания.



Journal of Minimally Invasive Gynecology
(2010) 17, 42–46

Стадии заболевания

Назначение постоперационной гормонотерапии при болях, ассоциированных с эндометриозом

Послеоперационное лечение аГнРГ вызывает уменьшение интенсивности болей, а также отсрочку рецидива болевого синдрома более чем на 12 месяцев, если агонисты применялись в течение 6 месяцев (ESHRE, 2008)



У пациенток, не заинтересованных в беременности, показано назначение суппрессивной гормонотерапии после удаления эндометриом. Применение КГК в течение по крайней мере 24 месяцев эффективно снижает тяжесть болевого синдрома и частоту рецидивов. 1-а (SOGS, 2010)



Длительность терапии

- ✓ Продолжительность лечения зависит от вида лекарственного средства, ответа на лечение и наличия побочных эффектов (RCOG, 2006)



- ✓ Медикаментозное лечение болевого синдрома должно быть эффективным и безопасным, может использоваться до возраста менопаузы или до наступления беременности, если она желательна (SOGC, 2010)



- ✓ После реализации генеративной функции длительный прием ГК, иначе закономерен рецидив НГЭ.

Чем длительнее гормонопрофилактика, тем безопаснее должен быть препарат !

Пред- и послеоперационная терапия миомы, аденомиоза, эндометриом а ГнРГ Бусерелин-депо

- ↑ эффективности хирургического лечения
 - ✓ При органосохраняющих операциях
 - ↓ времени операции
 - ✓ ↓ интра (кровопотери) и послеоперационных осложнений (тромбоэмболических, спайкообразования)



аГнРГ

Предоперационная подготовка,
снижение рецидивов и
послеоперационных осложнений,
спайкообразования

Осложнения при оперативных вмешательствах по поводу миомы матки и эндометриоза

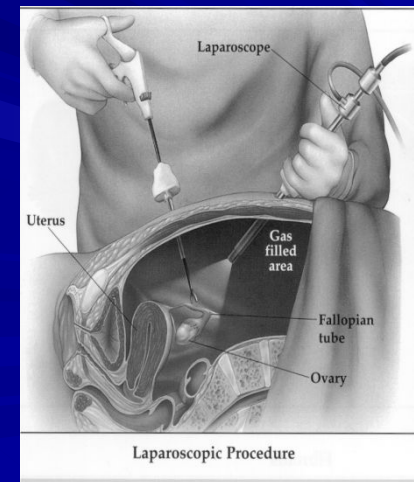
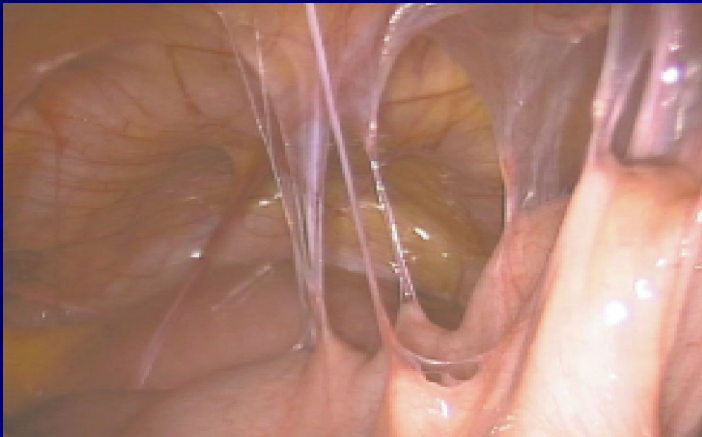
- Спаечный процесс
- Кровотечение, массивная гемотрансфузия, анемия
- Тромбоэмболические осложнения
- Присоединение вторичной инфекции

Гинекологические операции с высоким риском развития спаечного процесса



- Операции на яичниках
- Операции при НГЭ
- Операции на маточных трубах
- Миомэктомия
- Адгезиолизис

↓
независимо от
доступа



Спаечный процесс

- ✓ в 50-97% наблюдений вследствие всех абдоминальных оперативных вмешательств
- ✓ причина: хронических тазовых болей, функциональных кист, бесплодия



↓
депрессия, снижение трудоспособности

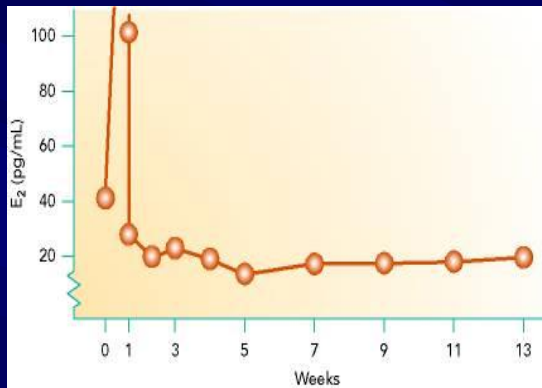
↓
качество жизни



↓
\$ 1.1 млрд составили затраты на лечения спаечного процесса после операций на матке и яичниках в США (Schindler A., 2004)

Консультация пациенток по поводу механизма действия аГнРГ

Эффект «вспышки»
(‘flare-up’)

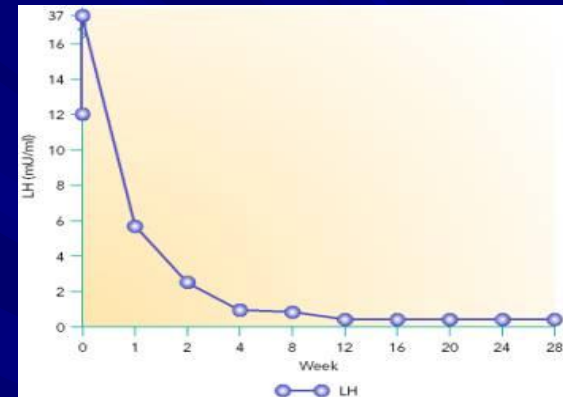


Первые 5-7 дней
симптомы гиперэстрогении
(масталгия, метроррагии)



Не волнуйтесь мадам, не будет у Вас климакса.
Фолликулы «законсервированы» !

«Тормозящая» регуляция
(down regulation)



Стойкое подавление
продукции эстрогенов

Недостатки агонистов ГнРГ

Гипоэстрогенные побочные эффекты:
приливы, деминерализация
трабекулярной костной ткани,
атрофический вагинит

Купируются назначением add-back терапии
после второй инъекции - Дивигель 0,5 или
Фемостон 1/5



Вопросы ?