

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ГИПОТАЛАМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПРОГЕСТИНАМИ, КОМБИНИРОВАННЫМИ ЭСТРОГЕН-ГЕСТАГЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И АГОНИСТАМИ ГОНАДОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ-ГОРМОНА

*Шакирова Е.А.*

*Медицинский центр ООО «Семейный доктор», г. Кемерово*

Проблема гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) в настоящее время остается актуальной в связи со значительным возрастанием частоты данной патологии, возможностью прогрессирования в рак эндометрия. По данным ряда авторов, ГПЭ страдают 32,5% - 84% пациенток репродуктивного возраста с гипоталамическим синдромом (ГС) [1,3,6]. Общеизвестно, что наличие обменно-эндокринных нарушений у пациенток с ГПЭ является существенным фактором риска развития рака эндометрия [2,4,5,7,8]. Сложность лечения ГПЭ у пациенток с ГС состоит в том, что назначаемая гормонотерапия у женщин с ГС, как правило, усугубляет имеющиеся метаболические нарушения, проявления дислипидемии, расстройства углеводного обмена, приводит к прогрессирующей прибавке массы тела, что, в свою очередь, способствует рецидивирующему течению ГПЭ [3,4]. В связи с большой распространенностью и возможностью малигнизации данная патология требует поиска эффективных подходов к лечению.

**Целью** настоящей работы была оценка эффективности лечения гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста с гипоталамическим синдромом прогестинами, комбинированными эстроген-гестагенными препаратами и агонистом гонадотропин-релизинг-гормона бусерелином.

**Материалы и методы.** В исследование включено 76 пациенток репродуктивного возраста с ГС, страдающие ГПЭ (в среднем возраст составил 35,8±0,8 лет). I группу составили 29 пациенток. Гормонотерапия ГПЭ у этой группы больных проводилась агонистом гонадолиберина (а-ГнРГ) бусерелином в дозе 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней в течение 6 месяцев. Во II группу вошли 33 женщины, которым с целью лечения ГПЭ назначали гестагены (норколут в дозе 10 мг в сутки). III группу составили 14 человек, получавшие комбинированные эстроген-гестагенные препараты (КОК, 30мкг этинилэстрадиола + 150мкг дезогестрела).

Проводилось определение содержания глюкозы в крови натощак, тест толерантности к глюкозе, определение общего белка, триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС), липопротеидов высокой (ХС-ЛПВП) и низкой плотности (ХС-ЛПНП), коэффициента атерогенности (КА). С целью исследования гормонального статуса определяли содержание инсулина натощак, лептина, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), индекса ЛГ/ФСГ, пролактина (ПРЛ), эстрадиола (Е<sub>2</sub>), тестостерона (Т), кортизола (К), дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭАс), глобулина, связывающего половые стероиды (ПССТ) на 5-6 день менструального цикла у женщин с сохраненным менструальным циклом, прогестерона (П) – на 21-22 день цикла. Ультразвуковое сканирование проводилось на цветном цифровом сканере «Aloka SSD 3500» (Япония), обеспечивающим трехмерную реконструкцию изображения, с использованием трансвагинального мультисекторного трансдьюссера с частотой акустических колебаний 4,7-5-7,5-10 МГц. Состояние полости и слизистой матки оценивалось с помощью эндоскопической техники фирмы «SchÖlly» (Германия) по общепринятой методике, с использованием жесткого 5мм гистероскопа. Проводилось раздельное диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала с последующим гистологическим исследованием полученного материала.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.**

ТОЛЩИНА ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК I ГРУППЫ ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ НА 5-6 ДЕНЬ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА, ПО ДАННЫМ УЗИ, СОСТАВЛЯЛА 3,64±2,65ММ, ЧТО БЫЛО ДОСТОВЕРНО МЕНЬШЕ, ЧЕМ У ЖЕНЩИН II ГРУППЫ – 6,75±1,5ММ И III ГРУППЫ – 7,6±5,3 ММ (P<0,001). ВЫЯВЛЕНО УМЕНЬШЕНИЕ РАЗМЕРОВ МАТКИ У ЖЕНЩИН, ПРОШЕДШИХ КУРС ЛЕЧЕНИЯ БУСЕРЕЛИНОМ, ДОСТОВЕРНОЕ РАЗЛИЧИЕ ПАРАМЕТРОВ В СРАВНЕНИИ С ПАЦИЕНТКАМИ, ПОЛУЧАВШИМИ НОРКОЛУТ (P<0,001) И КОК (P<0,05).

При морфологическом исследовании биоптата эндометрия при биопсии, проводимой во время контрольной гистероскопии через месяц после окончания курса гормонотерапии, в зависимости от получаемого препарата, эффективность лечения была представлена следующим образом: гиперплазия эндометрия отсутствовала у 100% больных, получавших а-ГнРГ бусерелин, у 21 (63,6%) женщин – норколут, у 7 (50,0%) – КОК. У пациенток I группы через 6-12 месяцев после лечения рецидивы заболевания отсутствовали, в II группе частота рецидивов составила 45,4% (p=0,0003), в III группе – 64,3% (p=0,0001).

У пациенток I группы через 6 месяцев после лечения зарегистрировано статистически значимое снижение массы тела, в среднем на 7,3±5,9кг (p=0,002), уменьшение имт, от и соотношения от/об в сравнении с больными II группы (p<0,001), а также имт и от – в сравнении с женщинами III группы (p<0,05). во II и III группах отмечалось увеличение массы тела, в среднем на 6,9±6,6кг и 4,5±7,1кг, а также показателей имт, от и от/об.

при сравнении показателей углеводного и липидного обменов между группами после лечения у пациенток I группы выявлено статистически значимое снижение гликемии натощак, при проведении ОГТТ снижение уровня глюкозы через 1 и 2 часа после пищевой нагрузки (с 6,5±2,3 до 4,7±0,9 ммоль/л), снижение хс (с 5,6±1,2 до 4,7±0,7 ммоль/л), тг (с 1,9±0,8 до 1,1±0,4 ммоль/л), хс-лпнп (с 3,4±0,9 до 2,6±0,5 ммоль/л), ка (с 4,0±1,0 до 2,5±1,1), а также повышение хс-лпвп (с 1,1±0,2 до 1,4±0,5 ммоль/л) (p<0,001). во II группе наблюдалось достоверное

повышение уровня глюкозы натощак с  $5,7 \pm 0,9$  до  $6,5 \pm 0,8$  ммоль/л и через 2 часа ( $p < 0,001$ ), тг – с  $1,8 \pm 0,5$  до  $2,2 \pm 0,3$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), хс-лпнп – с  $3,4 \pm 0,7$  до  $3,9 \pm 0,7$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ) и ка – с  $4,0 \pm 1,0$  до  $5,2 \pm 0,8$  ( $p < 0,001$ ). в iii группе зарегистрировано значимое повышение уровня хс-лпнп – с  $3,4 \pm 0,9$  до  $2,6 \pm 0,5$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ).

при исследовании гормонального статуса у пациенток i группы после лечения выявлено значительное снижение содержания инсулина натощак с  $32,3 \pm 24,5$  мме/мл до  $17,4 \pm 8,3$  мме/мл соответственно ( $p = 0,002$ ), лептина с  $104,0 \pm 28,2$  до  $80,2 \pm 14,6$  нг/мл ( $p < 0,001$ ), прл с  $42,9,7 \pm 150,8$  мме/л до  $260,1 \pm 70,0$  мме/л ( $p < 0,001$ ), т с  $3,0 \pm 1,1$  до  $2,3 \pm 1,1$  нмоль/мл ( $p = 0,026$ ), к с  $453,0 \pm 104,0$  до  $288,4 \pm 137,4$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ). У пациенток II и III группы зарегистрировано некоторое повышение уровня инсулина лептина, снижение ПССГ и К, однако достоверных различий в уровне гормонов не выявлено. Во всех группах наблюдалось достоверное повышение уровня П и снижение уровня E<sub>2</sub>. Выявлены статистически значимые различия в содержании гормонов между группами после лечения: более высокое содержание инсулина ( $p = 0,012$ ), лептина ( $p = 0,029$ ), К ( $p < 0,001$ ), ПРЛ ( $p < 0,001$ ), E<sub>2</sub> ( $p < 0,001$ ) и низкое ПССГ ( $p < 0,001$ ) и П ( $p = 0,01$ ) у больных, пролеченных норколутом, по сравнению с пациентками I группы. У женщин, получавших КОК, также зарегистрировано достоверно более высокое содержание инсулина ( $p = 0,007$ ), лептина ( $p = 0,043$ ), К ( $p = 0,006$ ), ПРЛ ( $p < 0,001$ ), E<sub>2</sub> ( $p < 0,001$ ) и П ( $p < 0,001$ ) в сравнении с пациентками, пролеченными бусерелином.

Таким образом, результаты исследования показали, что при использовании в терапии ГПЭ у пациенток репродуктивного возраста с ГС а-ГнРГ бусерелина отмечается 100% эффективность лечения ГПЭ, достоверно меньшие биометрические показатели УЗ-параметров срединной структуры матки, чем у женщин, получавших норколут ( $p < 0,001$ ) и КОК ( $p < 0,05$ ), отсутствуют рецидивы заболевания. Применение бусерелина не оказывает неблагоприятного влияния на метаболические процессы, приводит к снижению уровня эстрадиола, пролактина, тестостерона, кортизола, лептина и инсулина, улучшению показателей углеводного и липидного обмена, уменьшению ИМТ.

У больных, получавших норколут, эффективность лечения составила 63,6%, рецидивирующие маточные кровотечения наблюдались в 51,5% случаев, отмечалось увеличение массы тела, ИМТ. У 45,4% пациенток имело рецидивирующее течение ГПЭ в первые 6-12 месяцев после окончания курса гормонотерапии. Применение гестагенов оказывает неблагоприятное влияние на обменные процессы, усугубляя атерогенные изменения, проявления инсулинорезистентности, приводит к увеличению ИМТ.

На фоне лечения КОК у данной категории больных наблюдаются менее выраженные недостоверные изменения углеводного обмена и значимое повышение уровня ХС-ЛПНП ( $p = 0,017$ ). Имело место повышение массы тела, ИМТ. Эффективность лечения при терапии КОК составила 50%, частота рецидивов – 64,3%.

Таким образом, у больных репродуктивного возраста с гипоталамическим синдромом для терапии ГПЭ наиболее целесообразно использование аГнРГ бусерелина, что позволяет достичь наиболее оптимальных результатов: исчезновения клинических проявлений ГПЭ, улучшения качества жизни пациенток, отсутствия значимых побочных реакций, существенного снижения частоты рецидивов. Применение препарата бусерелин у данной категории больных является патогенетически обоснованным, т.к. приводит к снижению гиперэстрогемии, гиперинсулинемии, гипертестостеронемии, гиперлептинемии.

Применение гестагенов для лечения ГПЭ у пациенток с ГС является мало приемлемым, т.к. оказывает неблагоприятное влияние на метаболические процессы, усугубляет атерогенные изменения и проявления инсулинорезистентности. При использовании в терапии ГПЭ у этой категории больных КОК и норколута отмечается низкая эффективность лечения, высокая частота рецидивирующего течения заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Артымук Н.В., Шакирова Е.А., Иленко Е.В. Состояние метаболических процессов у пациенток с гипоталамическим синдромом и гиперпластическими процессами эндометрия. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2007. - №5. – С. 10-12.
2. Аишафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). – М. Изд-во Димитрейд График Групп. 2007. – 216 с.
3. Кан Н.И. Репродуктивное здоровье женщин при ожирении. // Автореф. дис... докт. мед. наук. – М. 2004. – 50с.
4. Кузнецова И.В. Гиперпластические процессы эндометрия. М. 2009. – 48 с.
5. Подзолкова Н. М., Кузнецова И.В. Гиперпластические процессы эндометрия. – М. 2007. – 31 с.
6. Серов В.И., Кан Н.И., Богданова Е.А. и др. Ожирение и здоровье женщины. – М. ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН. 2005. – 184с.
7. Henderson B.E., Feigelson H.S. Hormonal carcinogenesis. // *Carcinogenesis* / - 2000. – Vol.21. - №3. – P.427-433.
8. Ricci E.; Moroni S.; Parazzini F et al. Risk factors for endometrial hyperplasia: results from a case-control study. // *Int-J-Gynecol-Cancer*. – 2002. - №12(3). – P. 257-260.
9. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке», Москва, 2011. Т.13.
10. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке», Москва, 2010. Т.12.
11. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке», Москва, 2009. Т.11.
12. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке», Москва, 2008. Т.10.
13. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке», Москва, 2007. Т.9.
14. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке», Москва, 2006. Т.8.
15. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке», Москва, 2005. Т.7.

16. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке», Москва, 2004. Т.6.
17. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке», Москва, 2003. Т.5.
18. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке», Москва, 2002г. . Т.4.
19. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке», Москва, 2001г. . Т.3.
20. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке», Москва, 2000г. . Т.2.
21. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2011. Т.13.
22. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2010. Т.12.
23. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2009. Т.11.
24. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2008. Т.10.
25. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2007. Т.9.
26. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2006. Т.8.
27. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2005. Т.7.
28. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2004. Т.6.
29. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2003. Т.5.
30. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2002. Т.4.
31. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2001. Т.3.
32. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2001. Т.2.