

## ВЛИЯНИЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ГИПОТАЛАМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ ЭНДОМЕТРИЯ

Шакирова Е.А.

МУЗ «ГКБ №11», г. Кемерово

Актуальность изучения гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) определяется значительным возрастанием частоты данной патологии, а также наклонностью к длительному, рецидивирующему течению, возможностью прогрессирования в рак эндометрия. Развитие ГПЭ в сочетании с гипоталамическим нейрообменно-эндокринным синдромом в любом возрасте женщины расценивается большинством авторов как преаковый процесс эндометрия (Бохман Я.В., 2001, Гилязутдинов И.А., 2004, Henderson В.Е., 2000, Ricci E., 2002). У пациенток репродуктивного возраста с гипоталамическим синдромом (ГС) гиперпластические процессы эндометрия составляют 32,5% - 84% (Артымук Н.В., 2005, Кан Н.И., 2004). Частота рецидивирующего течения гиперплазии эндометрия после гормональной терапии у женщин репродуктивного возраста, по данным литературы, составляет от 25,9% до 78% (Макаров О.В., 2000, Мгдесян К.К., 2002). Рецидивирующее течение заболевания эндометрия у пациенток с ГС обусловлено тем, что сохранение обменно-эндокринных нарушений после завершения курса консервативной терапии вновь создает основу для его развития – повторяющуюся ановуляцию. 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 (Чернуха Г.Е., 1999, Артымук Н.В., 2004).

Таким образом, лечение гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста с гипоталамическим синдромом является одной из актуальных проблем практической гинекологии.

**Целью исследования** явилось изучение динамики клинических, гормонально-метаболических параметров на фоне гормонотерапии гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста с гипоталамическим синдромом.

**Материалы и методы.** В исследование включено 56 пациенток репродуктивного возраста с ГС, страдающие ГПЭ. Критериями включения в исследование являлись репродуктивный возраст женщин, подтвержденный на основании клинических и лабораторных данных гипоталамический синдром, морфологически верифицированный диагноз ГПЭ. I группу составили 23 пациентки, которым назначалась комплексная патогенетическая терапия ГС и ГПЭ. Гормонотерапия у этой группы проводилась агонистом гонадолиберина бусерелином в дозе 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней в течение 6 месяцев. Во II группу (сравнения) вошли 33 пациентки, которым с целью лечения ГПЭ назначали гестагены (норколут в дозе 10 мг в сутки). В качестве базовой терапии пациенткам I группы назначалось лечение, направленное на снижение массы тела, включающую диетотерапию в сочетании с фармакотерапией метаболических расстройств, лечебную физкультуру, психотерапию. Фармакотерапия в комплексе лечения метаболических расстройств проводилась сиофором в дозе 850-1000 мг в сутки. Возраст пациенток I группы составил  $36,79 \pm 7,49$  лет, II группы –  $38,0 \pm 4,47$  лет ( $p=0,453$ ).

ИМТ у больных I группы составил  $36,4 \pm 5,37$  кг/м<sup>2</sup>, ОТ –  $110,0 \pm 13,0$  см, ОБ –  $116,0 \pm 11,2$  см, ОТ/ОБ –  $0,95 \pm 0,09$ . Во II группе ИМТ составил  $37,48 \pm 4,68$  кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,427$ ), ОТ –  $114,0 \pm 11,2$  см ( $p=0,538$ ), ОБ –  $114,0 \pm 8,56$  см ( $p=0,203$ ), ОТ/ОБ –  $0,99 \pm 0,06$  ( $p=0,051$ ).

Проводилось определение содержания глюкозы в крови натощак, тест толерантности к глюкозе, определение общего белка, триглицеридов, холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности, коэффициента атерогенности. С целью исследования гормонального статуса определяли содержание инсулина натощак, лептина, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), индекса ЛГ/ФСГ, пролактина, эстрадиола, тестостерона, кортизола, дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭАС), глобулина, связывающего половые стероиды (ПССГ) на 5-6 день менструального цикла у женщин с сохраненным менструальным циклом, прогестерона – 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.

При морфологическом исследовании у больных с ГПЭ в гистоструктуре эндометрия преобладала железистая и железисто-кистозная гиперплазия эндометрия: в I группе – 89,5%, во II группе – 82,4%, железистые полипы эндометрия выявлены соответственно у 10,5% и 17,6% больных. Сочетание ГПЭ с миомой тела матки имело место у 44,7% и 35,3% соответственно. Аденомиоз выявлен у 21% больных I группы и лишь у 5,9% II группы. Кистозное изменение яичников наблюдалось у 15,79% пациенток I группы и у 11,76% II группы.

Рецидивирующее течение ГПЭ, неэффективность проводимой ранее гормонотерапии (ригевидон, три-регол, норколут) наблюдалось у 32,89% I группы и у 29,41% II группы.

У пациенток I группы через 6 месяцев после лечения рецидивы заболевания отсутствовали, во I группе частота рецидивов составила 42,4%. толщина эндометрия у пациенток I группы через 6 месяцев после лечения на 5-6 день менструального цикла, по данным УЗИ, составляла  $3,64 \pm 2,65$  мм, что было достоверно меньше, чем у женщин II группы –  $6,75 \pm 1,5$  мм ( $p < 0,001$ ). выявлено уменьшение размеров матки у женщин, прошедших курс лечения бусерелином, достоверное различие параметров в сравнении с пациентками, получавшими норколут.

У пациенток I группы через 6 месяцев после лечения зарегистрировано статистически значимое снижение массы тела, в среднем на  $6,53 \pm 6,06$  кг, уменьшение ИМТ, ОТ и соотношения ОТ/ОБ в сравнении с пациентками II группы ( $p < 0,001$ ). Во II группе отмечалось увеличение массы тела, в среднем на  $6,87 \pm 2,09$  кг, а также показателей ИМТ, ОТ и ОТ/ОБ. ИМТ у больных I группы составил  $32,92 \pm 3,43$  кг/м<sup>2</sup>, ОТ –  $102,6 \pm 8,65$  см, ОБ –  $112,3 \pm 8,99$  см, ОТ/ОБ –  $0,9 \pm 0,06$ . Во II группе ИМТ составил  $39,7 \pm 5,34$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), ОТ –  $114,0 \pm 11,2$  см ( $p < 0,001$ ), ОБ –  $114,0 \pm 8,56$  см ( $p < 0,001$ ), ОТ/ОБ –  $1,01 \pm 0,06$  ( $p < 0,001$ ).

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, снижение ТГ, ЛПНП, ИА, а также повышение ЛПВП ( $p < 0,001$ ). В I группе после лечения при проведении ТТГ отмечалось достоверное снижение уровня глюкозы через 2 часа с  $6,53 \pm 2,32$  до  $4,74 \pm 0,89$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), значительное снижение ЛПНП: с  $3,38 \pm 0,8$  до  $2,63 \pm 0,51$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), ТГ и ИА ( $p < 0,001$ ). Во II группе наблюдалось достоверное повышение уровня глюкозы через 2 часа с  $7,53 \pm 1,63$  до  $9,2 \pm 0,42$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), ХС: с  $5,0 \pm 0,5$  до  $5,36 \pm 0,25$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) и ИА: с  $4,0 \pm 1,0$  до  $5,2 \pm 0,79$  ( $p < 0,001$ ).

ТАБЛИЦА 1 Основные показатели состояния метаболического статуса

	I ГРУППА (N=23)		P	II ГРУППА (N=33)		P	P между группами после лечения
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения		
сахар натощак	$5,68 \pm 1,61$	$4,66 \pm 0,71$	0,008	$6,46 \pm 1,07$	$6,7 \pm 0,92$	0,332	<0,001
сахар через 1 час	$8,4 \pm 2,5$	$7,62 \pm 1,01$	0,172	$8,9 \pm 0,1$	$9,73 \pm 1,36$	<0,001	<0,001
сахар через 2 час	$6,53 \pm 2,32$	$4,74 \pm 0,89$	0,001	$7,53 \pm 1,63$	$9,2 \pm 0,42$	<0,001	<0,001
ХС	$5,4 \pm 0,9$	$4,67 \pm 0,66$	0,003	$5,0 \pm 0,5$	$5,36 \pm 0,25$	<0,001	<0,001
ТГ	$1,8 \pm 0,8$	$1,15 \pm 0,39$	0,001	$1,9 \pm 0,6$	$2,12 \pm 0,33$	0,07	<0,001
ЛПВП	$1,15 \pm 0,29$	$1,34 \pm 0,45$	0,096	$0,96 \pm 0,05$	$0,87 \pm 0,09$	<0,001	<0,001
ЛПНП	$3,38 \pm 0,8$	$2,63 \pm 0,51$	<0,001	$3,44 \pm 0,34$	$3,5 \pm 0,28$	0,437	<0,001
ИА	$4,0 \pm 1,0$	$2,47 \pm 1,06$	<0,001	$4,0 \pm 1,0$	$5,2 \pm 0,79$	<0,001	<0,001

При исследовании гормонального статуса у пациенток I группы после лечения выявлено значительное снижение содержания инсулина натощак с  $32,82 \pm 26,3$  мМЕ/мл до  $17,97 \pm 8,06$  мМЕ/мл соответственно ( $p = 0,013$ ), эстрадиола с  $77,9 \pm 46,6$  пг/мл до  $35,89 \pm 16,95$  пг/мл ( $p < 0,001$ ), пролактина с  $377,1 \pm 135,4$  мМЕ/л до  $287,0 \pm 79,51$  мМЕ/л ( $p = 0,009$ ), тестостерона с  $3,2 \pm 1,1$  до  $2,27 \pm 1,13$  нмоль/мл ( $p = 0,007$ ), кортизола с  $451,0 \pm 124,0$  до  $367,62 \pm 127,71$  нмоль/л ( $p = 0,03$ ). В обеих группах наблюдалось повышение уровня прогестерона: в I группе с  $8,37 \pm 8,66$  нмоль/л до  $14,33 \pm 8,95$  нмоль/л ( $p = 0,027$ ), во II группе – с  $8,06 \pm 2,25$  нмоль/л до  $12,0 \pm 0,91$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ) соответственно. У пациенток II группы зарегистрировано некоторое повышение уровня инсулина с  $29,63 \pm 24,22$  мМЕ/мл до  $32,24 \pm 31,74$  мМЕ/мл ( $p = 0,709$ ) и снижение ПССГ с  $35,0 \pm 7,4$  нмоль/л до  $31,87 \pm 5,15$  нмоль/л ( $p = 0,05$ ). Выявлены статистически значимые различия в содержании гормонов между группами: более высокое содержание инсулина ( $p = 0,04$ ) и низкое ПССГ ( $p = 0,009$ ) во II группе по сравнению с пациентками I группы.

Таблица 2 Содержание гормонов в сыворотке крови у обследованных женщин

	I ГРУППА (N=23)		P	II ГРУППА (N=33)		P	P между группами после лечения
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения		
ЛГ, МЕ/мл	$4,17 \pm 2,57$	$2,97 \pm 2,34$	0,105	$4,84 \pm 3,25$	$5,56 \pm 3,23$	0,364	0,002
ФСГ, МЕ/мл	$6,5 \pm 2,3$	$6,26 \pm 3,04$	0,764	$7,6 \pm 1,3$	$7,48 \pm 1,42$	0,721	0,049
ЛГ/ФСГ	$0,64 \pm 0,31$	$0,58 \pm 0,5$	0,627	$0,67 \pm 0,47$	$0,78 \pm 0,47$	0,345	0,133
Е <sub>2</sub> пг/мл	$78,9 \pm 48,4$	$35,83 \pm 16,95$	<0,001	$63,8 \pm 32,0$	$44,0 \pm 16,87$	0,003	0,081
П, нмоль/л	$8,37 \pm 8,66$	$14,33 \pm 8,95$	0,027	$8,06 \pm 2,25$	$12,0 \pm 0,91$	<0,001	0,142
Т, нмоль/мл	$3,2 \pm 1,1$	$2,27 \pm 1,13$	0,007	$2,5 \pm 0,8$	$2,65 \pm 0,82$	0,455	0,15
ПРЛ, мМЕ/л	$377,1 \pm 135,4$	$287 \pm 79,51$	0,009	$376,2 \pm 92,97$	$343,25 \pm 132,33$	0,246	0,074
К, нмоль/л	$451,0 \pm 124,0$	$367,62 \pm 127,71$	0,03	$399,0 \pm 119,0$	$367,5 \pm 93,37$	0,236	0,997

Лептин, нг/мл	94,85±226,34	88,17±24,84	0,381	87,75±29,58	88,9±34,03	0,884	0,193
Инсулин, мМЕ/мл	32,82±26,3	17,97±8,06	0,013	29,63±24,22	32,24±31,74	0,709	0,04
ДЭАС-с, mg/ml	2,06±0,75	1,74±0,56	0,108	2,26±0,73	2,1±0,77	0,39	0,061
ПССГ, нМоль/л	35,0±29,0	44,0±25,19	0,267	35,0±7,4	31,87±5,15	0,05	0,009

Проведенные исследования показали, что использование в лечении ГПЭ у пациенток репродуктивного возраста с гипоталамическим синдромом гестагенов оказывает неблагоприятное влияние на обменные процессы, усугубляя атерогенные изменения, проявления инсулинорезистентности, приводит к увеличению ИМТ (на 2,22). Применение бусерелина не оказывает неблагоприятного влияния на метаболические процессы, приводит к снижению уровня эстрадиола, пролактина, тестостерона и инсулина, улучшению показателей углеводного и липидного обменов, снижению ИМТ (на 3,48).

Таким образом, у больных репродуктивного возраста с гипоталамическим синдромом для терапии гиперпластических процессов эндометрия наиболее целесообразно использование агонистов гонадолиберина в сочетании с лечением, направленным на уменьшение массы жировой ткани, коррекцию метаболических нарушений, что позволяет достичь наиболее оптимальных результатов: исчезновения клинических проявлений ГПЭ, улучшения качества жизни пациенток, отсутствия значимых побочных реакций. Применение гестагенов у данной категории больных является мало приемлемым, т.к. оказывает неблагоприятное влияние на метаболические процессы, усугубляет атерогенные изменения и проявления инсулинорезистентности.