

© ДИВАКОВА Т.С., МЕДВЕДСКАЯ С.Е., 2005

ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ И ОЖИРЕНИЕМ В ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ПРИ ГОРМОНОТЕРАПИИ ПРОГЕСТИНАМИ

ДИВАКОВА Т.С.*, МЕДВЕДСКАЯ С.Е.**

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра акушерства и гинекологии**

*Отделенческая клиническая больница на ст. Витебск***

Резюме. Целью работы явилось изучение влияния различных видов гормонотерапии прогестинами на липидный профиль крови у больных с диффузной гиперплазией эндометрия при висцеральном типе ожирения в перименопаузальном периоде. Обследовано 68 пациенток в возрасте от 45 до 50 лет. Больные были разделены на 2 основные группы. I группу составили 32 пациентки с висцеральным типом ожирения. Во II группу вошли 36 пациенток с нормальной массой тела. Контрольную группу составили 12 пациенток с нормальной массой тела аналогичного возраста, у которых гиперплазия эндометрия не была выявлена. Лечение прогестинами проводили в 2-х основных группах в течение 3-х месяцев по следующим схемам: норколут по 10 мг/сутки с 5-го по 25-й дни менструального цикла, 17-ОПК 12,5% раствор по 500 мг на 17-й и 23-й дни, Депо-Провера по 500 мг на 5-й день после удаления слизистой матки и в последующие 2 месяца по 150 мг. Всем пациенткам накануне назначения гормональных препаратов и по истечении 3-х месяцев определяли липидный профиль крови. Результаты исследования показали, что наиболее атерогенным и увеличивающим массу тела при лечении больных с гиперплазией эндометрия оказался норколут, однако он же является самым эффективным по воздействию на гиперплазированный эндометрий. Наименьшим отрицательным воздействием на липидный статус оказывают 17-ОПК и Депо-Провера.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеинов низкой плотности, холестерин липопротеинов высокой плотности, индекс атерогенности, метаболический синдром.

Abstract. The aim of this study is to assess different hormone therapies with progestins in patients with diffuse endometrial hyperplasia and visceral type of obesity in perimenopausal period. 68 females with an age range of 45 to 50 years were examined. The patients were divided into two main groups. The I group consisted of 32 patients with visceral type of obesity. The II group included 36 patients with normal body mass. The control group consisted of 12 patients aged 45-50 years with normal body mass without endometrial hyperplasia. The treatment with progestins was performed in two main groups for 3 months. The patients received Norcolut, 10 mg/day from the 5-th to the 25-th days of their menstrual cycle, 17 – OPK, 500 mg on the 17-th and 23-rd days and Depo – Provera, 500 mg on the 5-th day after removing the mucous membrane of the uterus and during next 2 months 150 mg/ month. The lipid spectrum was determined before hormone therapy and after 3 months. The results of the investigation show that Norcolut increases most of all body mass in patients with endometrial hyperplasia, but it is the most effective in treatment of hyperplasia processes. 17-OPK and Depo – Provera exert the least negative influence on lipid spectrum.

Проблема гиперпластических процессов эндометрия в течение многих десятилетий привлекает пристальное внимание в связи с высоким риском их малигнизации у женщин

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии – Медведская С.Е.

пери- и постменопаузального периода [1]. По данным ряда авторов, гиперплазией эндометрия (ГЭ) страдают до 50% женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста [5,7,8]. В текущем десятилетии наблюдается прогрессивное увеличение числа случаев рака тела матки, который занимает 4-е

место среди других форм злокачественных новообразований у женщин. Возникновение инвазивного рака тела матки у больных с рецидивирующей формой ГЭ отмечается в 20-30% случаев. Высоким фактором риска развития ГЭ в перименопаузе является ожирение. Ожирение – это не только самостоятельный независимый фактор риска различных нарушений и заболеваний, но и компонент метаболического синдрома (МС), или так называемого синдрома X, описанного в 1998 году Reaven A.G. [8]. Характерным признаком МС является «тетрада смерти» - гиперинсулинемия с гиперинсулинорезистентностью, повышение артериального давления, ожирение по висцеральному типу и дислипидемия с повышением холестерина, гипертриглицеридемией, снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХсЛПВП) и повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХсЛПНП) [6,8]. Как известно, жировая ткань абдоминально-висцеральной области отличается развитым кровоснабжением и высокой активностью метаболических процессов. Кроме того, интенсивный липолиз в абдоминально- висцеральной жировой ткани приводит к увеличению содержания свободных жирных кислот в системном кровотоке, возникновению инсулинорезистентности и гиперинсулинемии [5, 7, 8]. Инсулин, будучи синергистом лютеинизирующего гормона, стимулирует стероидпродуцирующую активность теки и гормонпродуцирующую активность стромы яичников, что приводит к гиперандрогении. В свою очередь в висцеральном жире происходит синтез эстрогена из андростендиола и эстрадиола из тестостерона, что является причиной формирования относительной гиперэстрогении, ГЭ и рака эндометрия в перименопаузальном периоде [8].

Гормонотерапия ГЭ проводится чаще всего синтетическими прогестинами различных классов, которые могут иметь ряд побочных эффектов и оказывать отрицательное влияние на метаболические процессы в организме. В связи с вышеизложенным особую значимость в лечении больных с ГЭ при висцеральном ожирении приобретает выбор типа

гестагенного препарата.

Целью исследования явилось изучение влияния различных видов гормонотерапии прогестинами на липидный профиль крови у больных с ГЭ и висцеральным типом ожирения в перименопаузальном периоде.

Методы

Обследовано 68 пациенток в возрасте 45-50 лет (средний возраст $47 \pm 1,58$ лет) с диффузной железисто-кистозной ГЭ. Диагноз ГЭ верифицирован на основании гистероскопии и гистологического исследования слизистой матки. Показанием для обследования послужили маточные кровотечения типа мено- или метроррагии, либо наличие признаков патологии эндометрия при ультразвуковом исследовании (УЗИ).

Больные были разделены на 2 основные группы. I группу составили 32 (100%) пациентки с висцеральным типом ожирения, наличием ациклических кровянистых выделений и отсутствием указаний на приём гормональных препаратов в течение последних 6 месяцев. Для оценки степени ожирения рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле G.Brey (1998). Тип ожирения оценивали по соотношению объёма талии и объёма бёдер (ОТ/ОБ). ИМТ для пациенток данной группы был $33,1 \pm 3,4$, показатель ОТ/ОБ $1,21 \pm 0,03$. У всех больных были исключены наличие сахарного диабета, болезни Кушинга, гипер- или паратиреоза, факт приёма препаратов, влияющих на углеводный или жировой обмен.

Во II группу вошли 36 (100%) пациенток с нормальной массой тела (ИМТ $22,7 \pm 1,28$) и ОТ/ОБ $0,72 \pm 0,04$ с нерегулярным менструальным циклом или кровотечениями в анамнезе.

Во всех случаях отсутствовали абсолютные противопоказания к гормонотерапии.

Лечение прогестинами проведено в обеих группах в течение 3-х месяцев по следующим схемам: норколут получали 13 пациенток из I группы и 16 из второй по 10 мг/сутки с 5-го по 25-й дни менструального цикла. 17-

ОПК 12,5% раствор по 500 мг на 17-й и 23-дни получали 10 пациенток из I группы и 10 из II. Депо-Провера по 500 мг на 5-й день после удаления слизистой матки и в последующие 2 месяца по 150 мг в месяц 9 пациенток из I группы и 10 пациенток из II. Обоснованием высоких доз препаратов служило то, что более низкие дозы у больных с ожирением приводили к кровотечениям прорыва и не вызывали должной атрофии эндометрия.

Контрольную группу составили 12 (100%) пациенток аналогичного возраста с подозрением на ГЭ по данным УЗИ органов малого таза. При гистероскопии была выявлена следующая картина: подострый эндометрит у 11,5%, у 13,1% - синехии различной степени, имитировавшие при УЗИ полипоз эндометрия, у 2,9% - субмукозная лейомиома, в 72,5% случаев - отсутствие патологии эндометрия. ИМТ составил $22,7 \pm 1,74$, а показатель ОТ/ОБ $0,71 \pm 0,03$, что сравнимо с показателями у больных II группы.

У всех пациенток накануне назначения гормональных препаратов и по истечении 3-х месяцев лечения определялся липидный профиль крови (ХсЛПВП, ХсЛПНП, ОХ, ТГ, индекс атерогенности (ИА)). Эффективность лечения оценивали через 3 месяца на основании исчезновения ГЭ по данным гистероскопии и гистологического исследования слизистой матки, а также через 6, 9, 12 и 24 месяцев по данным УЗИ и наличию аменореи.

Содержание триглицеридов определяли биохимическим методом с помощью диагностического набора «Liquick Cor – TG 60», общего холестерина – «Liquick Cor – CHOL 60», фракций холестерина – «Cormay HDL». Статистическую обработку данных производили с помощью стандартного пакета программ «Statistica - 5» для персонального компьютера.

Результаты

Анализ данных гистероскопической картины и гистологического исследования слизистой матки показал, что исчезновение гиперплазии достигнуто у 4 (30,8%) больных I группы, принимавших норколут, у 1 (10,0%) при-

нимавших 17-ОПК и у 1 (11,1%) – Депо-Провера. У пациенток с нормальной массой тела (II группа) положительный результат достигнут у 10 (75,0%) после приёма норколута, у 7 (70,0%), принимавших 17-ОПК, и у 5 (50,0%) - Депо-Провера. Рецидив ГЭ выявлен через 9 и 12 месяцев у 6 (46,2%) пациенток I группы после приёма норколута, через 6 и 9 месяцев у 4 (40,0%) после лечения 17-ОПК и через 6 месяцев у 2 больных (22,2%), получавших Депо-Провера. После 3-х месяцев лечения менопауза наступила у 3 (18,7%) больных II группы после приёма норколута, у 2 (20,0%) этой же группы после приёма 17-ОПК и у 2 (20,0%) - Депо-Провера. Назначение норколута в контрацептивном режиме с 5-го по 25-й день менструального цикла явилось своеобразным «норколотовым тестом» готовности организма больной к наступлению физиологической менопаузы. Появление менструальноподобной реакции в 7-дневный промежуток указывало на высокую эстрогенную насыщенность организма и являлось противопоказанием к переводу больной на непрерывный режим гормонотерапии. Напротив, отсутствие менструальноподобной реакции в 7-дневный промежуток приёма норколута указывало на готовность организма к наступлению менопаузы и возможность назначения непрерывного режима гормонотерапии с целью успешного достижения менопаузы.

Менопауза не наступила ни у одной из пациенток I группы. У больных, получавших норколут или 17-ОПК, после отмены препарата имело место либо восстановление менструаций (при контрольной гистероскопии с биопсией эндометрия выявлен эндометрий в стадии секреции или пролиферации), либо нарушение менструальной функции в виде задержек менструаций или длительного кровомазания (при контрольной гистероскопии с биопсией эндометрия выявлен рецидив ГЭ). В последующем этим пациенткам произведена абляция эндометрия или радикальное оперативное лечение.

Пациентки I и II групп, получавшие Депо-Провера, наоборот, отмечали как на фоне приема, так и после отмены препарата в тече-

ние 6-9 месяцев периодические скудные или постоянные кровянистые выделения. Причем у 2 (22,2%) больных I группы и 1 (10,0%) II группы после отмены препарата через 6-9 месяцев при гистероскопии были выявлены железисто-кистозные полипы эндометрия на фоне развившегося эндометрита. Мы считаем, что длительные кровомазания, наблюдаемые у больных при лечении Депо-Провера, служат причиной для обострения хронического или развития острого эндометрита с проникновением микрофлоры из цервикального

канала, который и приводит к очаговой гиперплазии слизистой матки. Вероятно, свойство медроксипрогестерона ацетата (составляющее вещество Депо-Провера) связываться в организме с альбумином крови на 90% [4], снижать уровень гонадотропных гормонов, а в отдалённом периоде вызывать атрофию яичников приводит к неравномерному воздействию на гиперплазированный эндометрий с последующим снижением метаболических процессов в эндо- и миометрии и периодическим кровомазанием после отмены лечения.

Таблица 1

Липидный профиль больных перименопаузального периода с гиперплазией эндометрия при ожирении и при нормальной массе тела до и после 3 месяцев гормонотерапии прогестинами

Вид прогестина	Этап обследования	Холестерин липопротеинов низкой плотности (ммоль/л)			Холестерин липопротеинов высокой плотности (ммоль/л)			Общий холестерин (ммоль/л)			Триглицериды (ммоль/л)			Индекс атерогенности		
		I	II	K	I	II	K	I	II	K	I	II	K	I	II	K
Норколут для I n=13 для II n=16	до лечения	2,46 ± 0,12	2,19 ± 0,15	2,15 ± 0,13	0,74 ± 0,02 *	1,29 ± 0,14	1,39 ± 0,07	5,22 ± 0,13 *	4,39 ± 0,06	4,37 ± 0,09	1,64 ± 0,16 *	1,05 ± 0,05	1,06 ± 0,18	6,83 ± 1,18 *	2,71 ± 0,58	2,57 ± 0,16
	через 3 месяца лечения	3,01 ± 0,06	2,54 ± 0,03		0,56 ± 0,09 *	0,79 ± 0,02 **		6,75 ± 0,54 **	5,40 ± 0,39 **		2,29 ± 0,13 **	1,39 ± 0,27		16,2 ± 2,76 **	7,09 ± 1,27 **	
17-ОПК для I n=10 для II n=10	до лечения	2,39 ± 0,04	2,25 ± 0,19	2,15 ± 0,13	0,76 ± 0,12	1,27 ± 0,08	1,39 ± 0,07	5,11 ± 0,16 *	4,30 ± 0,08	4,37 ± 0,09	1,60 ± 0,16 *	1,08 ± 0,07	1,06 ± 0,18	6,35 ± 1,74 *	2,62 ± 0,80	2,57 ± 0,16
	через 3 месяца лечения	2,51 ± 0,12	2,32 ± 0,12		0,62 ± 0,05 *	1,21 ± 0,09		6,00 ± 0,09 **	4,62 ± 0,14		1,63 ± 0,09 *	1,22 ± 0,09		9,71 ± 2,39 *	3,49 ± 0,22 *	
Депо-Провера для I n=9 для II n=10	до лечения	2,43 ± 0,05	2,22 ± 0,09	2,15 ± 0,13	0,77 ± 0,11 *	1,15 ± 0,09	1,39 ± 0,07	5,21 ± 0,09 *	4,22 ± 0,11	4,37 ± 0,09	1,82 ± 0,13 *	1,24 ± 0,08	1,06 ± 0,18	6,79 ± 1,43 *	2,60 ± 0,93	2,57 ± 0,16
	через 3 месяца лечения	2,82 ± 0,13	2,33 ± 0,19		0,61 ± 0,02 *	0,76 ± 0,11 **		6,16 ± 0,19 **	4,64 ± 0,18		1,91 ± 0,15 *	1,21 ± 0,06		9,75 ± 2,67 *	3,93 ± 0,58 *	

Примечание: I – группа больных с гиперплазией эндометрия и ожирением, II – группа больных с гиперплазией эндометрия и нормальной массой тела, K – контрольная группа (n=10)

*P<0,05 в сравнении с показателем контрольной группы, **P<0,05 в сравнении с показателем этой же группы до лечения

В результате проведенного исследования увеличение ИМТ зафиксировано у 84,6% больных, принимавших гормонотерапию. Причём у пациенток I группы на фоне приёма норколута увеличение ИМТ отмечено в среднем на $2,3 \pm 0,9$ кг, на фоне 17-ОПК – на $0,2 \pm 0,09$, на фоне введения Депо-Провера на $1,2 \pm 0,5$ кг. У пациенток II группы увеличение ИМТ на фоне приема норколута – на $1,8 \pm 0,9$ кг, 17-ОПК – $1,0 \pm 0,2$ кг, Депо-Провера – $1,1 \pm 0,3$ кг.

Таким образом, наибольшее влияние на массу тела у больных как с ожирением, так и без такового оказывает норколут. В наименьшей степени ИМТ увеличивает 17-ОПК. Депо-Провера занимает промежуточное положение. У пациенток с ожирением предпочтение следует отдавать 17-ОПК. При назначении гормонотерапии необходимо рекомендовать пациентке редуциционную диету для поддержания нормальной массы тела, а при ожирении – диету, направленную на снижение массы тела, совместно с такими препаратами, как ксеникал, меридиа.

Как показали результаты исследований, негативное действие различных классов препаратов на липидный спектр крови проявлялось по-разному (табл. 1). Усугубление дислипидемии отмечено при лечении норколутотом. Так, по завершении трёхмесячного курса лечения у больных с ГЭ и ожирением (I группа) выявлено значительное снижение концентрации ХсЛПВП, сопровождающееся столь же значительным повышением содержания ХсЛПНП, ОХ и ТГ. В значительно меньшей степени, чем при приёме норколута, дислипидемия выявлена при лечении 17-ОПК и Депо-Провера. ИА липидов был повышен у всех больных с ожирением до лечения. После трёхмесячного курса гормонотерапии самым высоким ИА оказался у принимавших норколут, менее высоким ($p < 0,05$) у принимавших 17-ОПК и Депо-Провера.

У больных с нормальной массой тела (II группа) на фоне приёма норколута отмечено незначительное повышение ХсЛПНП, не выходящее за пределы нормы. ХсЛПВП были значительно снижены после лечения норколут-

том и Депо-Провера. На фоне лечения 17-ОПК ХсЛПВП снизились незначительно ($p > 0,05$). ОХ повысился на фоне приёма норколута и остался прежним на фоне введения 17-ОПК и Депо-Провера. Триглицериды незначительно повысились у всех больных данной группы, оставаясь при этом в пределах нормы.

Используемые в исследовании дозы прогестинов оказались более эффективными у больных с нормальной массой тела. Для достижения эффекта у больных с ожирением понадобились бы большие дозы препаратов, что, в свою очередь, привело бы к ещё более выраженному увеличению ИМТ и усугублению дислипидемии. Выбор дозы и вида гормонального препарата необходимо проводить с учётом возраста, выраженности нейрообменно-эндокринных расстройств, длительности существования гиперпластического процесса, наличия экстрагенитальной и генитальной патологии.

Таким образом, при выборе гормонотерапии у пациенток с ожирением важно выявить ту грань, начиная с которой имеющиеся у неё обменные нарушения делают медикаментозную терапию не только малоэффективной, но и опасной в плане возможных метаболических осложнений.

Выводы

1. Эффективность гормонотерапии синтетическими прогестинами выше у больных с ГЭ и нормальной массой тела и ниже с ГЭ и ожирением.

2. Наиболее атерогенным и увеличивающим массу тела при лечении больных с ГЭ является норколут, однако он же является самым эффективным по воздействию на гиперплазированный эндометрий. Наименьшим отрицательным воздействием на метаболический статус обладают 17-ОПК и Депо-Провера.

3. Отсутствие кровянистых выделений в 7-дневный перерыв на фоне циклического приёма норколута может служить тестом готовности организма к физиологической менопаузе и быть ориентиром в выборе вида лечения

(длительная гормонотерапия, хирургическое вмешательство).

4. У больных с ГЭ при наличии сопутствующих хронических воспалительных процессов гениталий необходимо ограничивать назначение Депо-Провера, отдавать предпочтение норколуту или 17-ОПК.

Литература

1. Бреусенко В.Г., Голова Ю.А., Каппушева Л.М., Шилина Е.А., Климова И.В. // Акуш. и гин. – 2003. – N2. – С. – 36-40.
2. Вихляева Е.М., Уварова Е.В., Ищенко И.Г. // Акуш. и гин. – 1995. – N1. – С.41-44.
3. Дивакова Т.С., Медведская С.Е., Дейкало Н.С., Тарасова Т.М., Новицкая И.А., Ивкова Н.С. // Диагностическая ценность гистероскопии при патологии эндо- и миометрия в различные возрастные периоды, Вестник ВГМУ, 2004. – N2. – С.69-72.
4. Зайдиева Я.З. // Заместительная гормонотерапия. Фармакология и клиническое применение. М., – 2001. – С.34-36.
5. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Напалков Д.А. // Кардиология. – 2002. – N12. – С.91-98.
6. Чиркин А.А., Доценко Э.А., Юпатов Г.И. // Липидный обмен: М., 2003. – С.16-24, 72-73, 109-116.
7. Despres J.P., Lamarche B., Mauriege P.N Engl J Med 1996; 334:952-7
8. Gambacciani M., Ciaponi M., Cappagli B et al. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82:414-417.

Поступила 21.03.2005 г.
Принята в печать 23.06.2005 г.

Издательство Витебского государственного медицинского университета

Радзюк В.В. **Тэставы кантроль па беларускай мове.** – Витебск: изд-во ВГМУ, 2005. – 136 с.

Фидельман Ф.И. **Организация фармацевтической службы.** – Витебск: изд-во ВГМУ, 2005. – 241 с.

Горбатов В.В. **Руководство к лабораторно-практическим занятиям по общей химии. Часть 2.** – Витебск: изд-во ВГМУ, 2005. – 195 с.

Кунцевич З.С., Тригорлова Л.Е. **Пособие по химии для абитуриентов.** – Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. – 178 с.