

УДК: 618.173:616-007.61:616.43

ОБОСНОВАНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ ЭНДОМЕТРИЯ В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

Л. В. Ткаченко, Н. И. Свиридова, Л. В. Исаева

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей*

Проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 140 пациенток в возрасте от 45 до 55 лет с рецидивирующей гиперплазией эндометрия. Исследование гормонального статуса дает возможность выявить яичниковые формы гиперэстрогений и определить оптимальный объем оперативного вмешательства при лечении рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия у женщин в перименопаузе.

Ключевые слова: перименопауза, гиперпластические процессы эндометрия, абляция эндометрия, лапароскопическая двухсторонняя аднексэктомия.

THE RATIONALE FOR A DIFFERENTIATED APPROACH TO THE TREATMENT OF RECURRENT ENDOMETRIAL HYPERPLASIA IN PERIMENOPAUSAL WOMEN

L. V. Tkachenko, N. I. Sviridova, L. V. Yesaeva

*Volgograd State Medical University,
Department of Obstetrics and Gynecology of Faculty of Advanced Medical*

We performed a comprehensive clinical and laboratory study of 140 patients aged 45-55 with recurrent endometrial hyperplasia. The study of the hormonal status of women revealed ovarian hyperestrogeny, thus enabling the surgeon to select the appropriate treatment for endometrial hyperplasia in perimenopausal women.

Key words: perimenopause, endometrial hyperplasia, ablation, laparoscopic bilateral adnexectomy.

Одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии является проблема гиперпластических процессов эндометрия [1, 2, 5, 6, 8, 9, 10].

Гиперпластические процессы в эндометрии представляют собой большую группу гистологических изменений желез и стромы эндометрия, являющиеся основой формирования неопластических процессов в матке [2, 8]. Принято считать, что частота данной патологии существенно увеличивается к периоду возрастных гормональных перестроек в перименопаузальном периоде. Имея неодинаковую степень развития, гиперпластические процессы нередко становятся благоприятным фоном для возникновения предрака, а затем и рака эндометрия [2].

С современных позиций гиперплазия эндометрия рассматривается как полиэтиологический патологический процесс, развитию и прогрессированию которого могут способствовать множество разнообразных причин.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что одним из необходимых условий развития гиперпластических процессов эндометрия является абсолютная или относительная гиперэстрогения [3, 8].

Принято считать, что формирование ГПЭ в переходном возрасте происходит в условиях длительной эстрогенной стимуляции эндометрия при отсутствии антипролиферативного действия прогестерона [3, 8, 9]. Известным является тот факт, что на фоне возрастного ановуляторного угасания функции яичников возникают нейроэндокринные и обменные нарушения [3, 8].

Установлено, что абсолютная или относительная гиперэстрогения возникает в результате ановуляторных циклов при персистенции или длительной атрезии фолликулов в нециклическом режиме при увеличении клеток, синтезирующих эстрогены в яичниках; нарушений регуляции секреции эстрогенов и их метаболизма, повышенной чувствительности рецепторов эндометрия при нормальной или пониженной секреции эстрогенов; а также в результате длительного лечения большими дозами эстрогенов [3, 4, 6, 7, 8, 9].

В работах отечественных и зарубежных авторов убедительно доказано, что в развитии гиперпластических процессов эндометрия и рака эндометрия в большей степени играет роль не абсолютная, а относительная гиперэстрогения, проявляющаяся длительным воздействием эстрогенов на фоне дефицита прогестерона [3, 7, 8, 9, 10]. В связи с этим нарушения функции яичников, сопровождающиеся хронической ановуляцией в позднем репродуктивном и перименопаузальном периодах, следует рассматривать как фактор риска развития ГПЭ и РЭ.

Особая роль в генезе гиперэстрогении отводится чрезмерной внегонадной продукции эстрогенов. Подобное состояние наблюдается в перименопаузе у женщин с метаболическим синдромом. Кроме того установлено, что с возрастом в жировой ткани у женщин в 2—4 раза повышается образование эстрогенов за счет увеличения уровня и активности фермента ароматазы. Продолжительное воздействие гонадного и внегонадного стероидогенеза эстрогенов приводит к выраженной

пролиферации эндометрия, которая в отсутствие уравновешивающего действия прогестерона прогрессирует до состояния гиперплазии.

Оценивая значение гиперэстрогении в развитии гиперпластических процессов эндометрия, следует учитывать тот факт, что, согласно современным представлениям, биологическую активность проявляют свободные эстрогены, а в норме до 95—97 % половых стероидов находится в связанном состоянии, образуя комплексы с половым стероидсвязывающим глобулином (ПССГ) [3, 8]. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что при некоторых видах ановуляции и ассоциированных с ней гормональных и метаболических нарушениях концентрация в крови ППСГ может снижаться, соответственно содержание в крови биологически активных эстрогенов и андрогенов увеличивается.

Таким образом, исходя из вышеизложенного, в перименопаузальном периоде гиперпластические процессы эндометрия являются следствием суммарного «накопления» эстрогенных влияний, то есть важна длительность гормонального дисбаланса, а не секундные повышения концентрации эстрадиола, что еще раз подтверждает значение длительности «неприкрытых» эстрогенных воздействий в формировании патологии эндометрия.

Сложность этиопатогенеза гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузе создает значительные трудности в выборе методов лечения. Этим можно объяснить отсутствие единых рекомендаций по выбору лекарственного средства, дозе и оптимальной длительности его применения, которая часто является неадекватной, в связи с чем приходится сталкиваться с рецидивами ГЭ.

Высокая распространенность и рецидивирующее течение гиперплазии эндометрия, а также сопряженность с маточными кровотечениями и риском развития рака эндометрия диктует необходимость совершенствования тактики ведения больных и оптимизации принципов лечения.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Обоснование дифференцированного подхода к определению оптимального объема оперативного вмешательства у пациенток с рецидивирующими гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузе.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на базе гинекологического отделения Клиники № 1 Волгоградского государственного медицинского университета и гинекологического отделения Волгоградского областного перинатального центра № 2, являющихся базами кафедры акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей Волгоградского государственного медицинского университета.

Нами проведено клиничко-лабораторное обследование 140 пациенток в возрасте от 45 до 55 лет с реци-

дивирующей гиперплазией эндометрия. Средний возраст обследуемых составил $(49,06 \pm 2,14)$ лет.

Критериями включения в исследование явились: 1) возраст перименопаузы; 2) рецидивирующая гиперплазия эндометрия 2) наличие морфологически подтвержденной неатипической (простой или сложной) ГПЭ 3) безэффективность гормональной терапии или наличие противопоказаний к ней; 4) информированное добровольное согласие пациенток на проведение необходимых лечебно-диагностических мероприятий.

Критериями исключения стали: 1) возраст пациенток менее 45 лет и старше 55 лет; 2) наличие полипов эндометрия; 3) наличие атипической гиперплазии и рака эндометрия; 4) миома матки больших размеров; субмукозная локализация миоматозных узлов; 5) наружный генитальный и экстрагенитальный эндометриоз, аденомиоз II—III степени; 6) опухоли яичников 7) тяжелые формы экстрагенитальной патологии (декомпенсированные сердечно-сосудистые заболевания, тяжелые формы сахарного диабета, гипо- и гипертиреоза, почечной и печеночной недостаточности, острого тромбофлебита).

Обследование выполнялось согласно единому протоколу и включало в себя: общий и гинекологический анамнез, изучение антропометрических данных, клинико-лабораторное обследование, ультразвуковое исследование органов малого таза, гистероскопию с раздельным диагностическим выскабливанием стенок полости матки и цервикального канала с последующим морфологическим и иммуногистохимическим исследованием эндометрия.

Оценка ИМТ и соотношения ОТ/ОБ занимает особое место в обследовании пациенток с ГПЭ в перименопаузальном периоде для диагностики метаболического синдрома, который является одним из факторов риска развития ГЭ. Согласно программе Adult Treatment Panel III, к критериям метаболического синдрома относятся: ИМТ более 30 и /или ОТ/ОБ более 0,88 для женщин.

Степень ожирения определяли по ИМТ Брея-Кетле. Индекс массы тела — наиболее интегративный показатель, позволяющий судить о состоянии метаболических процессов в организме, определить тип телосложения, наличие и степень ожирения. При ИМТ 25,0—29,9 кг/м² диагностировали избыточную массу тела, при ИМТ 0—34,9 кг/м² — I степень ожирения, при ИМТ 35,0—39,9 кг/м² — II степень, при ИМТ ≥ 40 кг/м² — III степень ожирения.

Характер ожирения определяли по соотношению окружности талии и окружности бедер (ОТ/ОБ). Измерение антропометрических параметров окружности талии и окружности бедер проводили по методике Stern J. S. (1995). Рассчитывая соотношение окружности талии и окружности бедер судили о висцерально-андроидном (ОТ/ОБ более 0,85) или о гиноидном (ОТ/ОБ менее 0,85) типе распределения жира.

Проводился комплекс лабораторных методов исследования, включающих общий анализ крови, исследование системы гемостаза, биохимические исследования крови. Измерение данных показателей проводилось

на биохимическом анализаторе ФП-901 (производство Финляндия) с использованием стандартных программ. Оценка показателей углеводного и жирового включала в себя определение глюкозы в венозной и капиллярной крови и липидного спектра крови. Отклонение данных показателей от нормальных значений расценивали как одно из проявлений метаболического синдрома (МС), характеризующегося наличием инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, нарушения толерантности к глюкозе, первичной артериальной гипертензии, дислипидемией, а также абдоминальным ожирением и гиперурикемией.

Известно, что пусковым моментом развития метаболического синдрома (МС) является первичная инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ). В связи с чем для определения состояния углеводного обмена и оценке степени выраженности ИР, всем пациенткам исследовался уровень гликированного гемоглобина, выполнялся пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ с 75 г сухой глюкозы) с определением уровней глюкозы и иммунореактивного инсулина (ИРИ) в сыворотке крови натощак, в дальнейшем — с интервалами 1 и 2 часа. Важно отметить, что ПГТТ позволяет определить не резистентность тканей к инсулину, а наличие и выраженность ГИ. При этом компенсаторная ГИ является следствием инсулинорезистентности и связующим звеном в патогенезе развития клинических проявлений МС. Таким образом, выявление ГИ является не менее важным, чем ИР.

Согласно данным Американской ассоциации диабета [4], углеводный обмен считается нормальным при концентрации глюкозы в плазме венозной крови натощак $<6,7$ ммоль/л, а через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы — $<7,8$ ммоль/л. При содержании глюкозы натощак $>6,7$ ммоль/л, и $>7,8$ ммоль/л через 2 часа после нагрузки диагностируют нарушение толерантности к глюкозе. Повышение уровня глюкозы плазмы крови $>6,7$ ммоль/л натощак и/или $>11,1$ ммоль/л через 2 часа свидетельствует о наличии сахарного диабета.

Исследование липидного спектра крови включало: уровень ТГ (триглицеридов), содержание общего холестерина, его атерогенных (холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП)) и антиатерогенных (холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП)) фракций. Кровь для исследования забирала из локтевой вены натощак спустя 12—14 часов после приема пищи. Сыворотку крови отделяли путем центрифугирования не позднее 2 часов после взятия крови. Полученные в ходе исследования результаты сравнивали с нормативными значениями биохимических показателей.

Определение уровня ЛГ, ФСГ, прогестерона и эстрадиола в плазме крови проводилось унифицированным иммуноферментным методом на аппарате Beckman Coulter (США). Чувствительность метода составляет 0,2 МЕ/мл для ФСГ и ЛГ, 20 пг/мл — для эстрадиола и прогестерона. Доверительный интервал для всех исследований составил 95 %, коэффициент вариации <10 % для гонадотропинов, и <20 % для половых стероидов.

Забор крови производился из локтевой вены в объеме 2—5 мл натощак на 5—7-й и 21-й день цикла при сохраненном менструальном ритме. При нарушенном менструальном цикле — однократно. Результаты исследования сравнивали с уровнем ЛГ, ФСГ, прогестерона и эстрадиола здоровых женщин перименопаузального возраста, обратившихся для подбора контрацепции.

Инструментальные методы исследования включали в себя: УЗИ органов малого таза, гистероскопию с отдельным диагностическим выскабливанием стенок полости матки и цервикального канала. Трансвагинальное ультразвуковое сканирование проводили с помощью цифровой диагностической системы ультразвукового сканирования Voluson E8 с набором трансабдоминальных и трансвагинальных датчиков. Оценивали размеры и состояние матки и яичников, а также толщину и структуру М-эха.

Всем пациенткам была выполнена гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием и последующим гистологическим исследованием соскобов эндометрия и цервикального канала. Показаниями к проведению внутриматочных вмешательств являлись маточные кровотечения различного характера, а также подозрение на патологию эндометрия по данным ультразвукового сканирования.

Наряду с традиционными методами исследования нами проведено иммуногистохимическое исследование экспрессии рецепторов (ER- β , PR) к половым стероидным гормонам. Иммуногистохимическому исследованию были подвержены 74 образца ткани эндометрия, полученные от 64 больных с ПГЭ и СГЭ и 10 здоровых женщин, обратившихся для подбора контрацепции, которым в среднюю фазу пролиферации была выполнена биопсия эндометрия. Перед проведением иммуногистохимического исследования материал фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина в течение 24 часов и заливали в парафин. Депарафинированные срезы ткани эндометрия помещали на высокоадгезивные предметные стекла, использовали моноклональные антитела (Daco Cytomation, Дания) к рецепторам эстрогенов (ER- β) (1:35) и прогестерона (PR) (1:50). Для восстановления антигенной активности срезы подвергали обработке 0,01 М-цитратным буфером с pH 6,0 в течение 15 минут в мини-автоклаве «2001 Retriever» (Pick Cell). Затем срезы инкубировали с 0,3%-м пероксидом водорода для блокирования эндогенной активности пероксидазы, обрабатывали нормальной козьей сывороткой для снижения неспецифического связывания и инкубировали со специфическими первичными антителами при 40% в течение 12 часов. Для инкубации использовали иммуноштейнер «Envision +» (DakoCytomation, Дания). После проведения иммуногистохимической реакции срезы окрашивали гематоксилином и заключали в синтетическую среду «Shandonmount TM» (США).

Результаты специфического иммуногистохимического исследования идентифицировали с помощью окрашивания ядер или цитоплазмы клеток и плазматиче-

ческой мембраны. Во всех случаях для исключения неспецифического окрашивания использовали «негативный контроль» (мышинный и кроличий) фирмы (DakoCytomation, Дания) в условиях, аналогичных проведению реакции с антителами (ER-б, PR). Результаты реакции с антигенами ER-б, PR, имеющими ядерную локализацию, оценивали с помощью автоматизированного количественного анализа измерения площади, занятой положительно окрашенными ядрами.

Количественный анализ результатов иммуногистохимических реакций проводили под увеличением объектива $\times 400$, в участках соскобов и биоптатов с преобладающими диагностическими проявлениями. Интенсивность ИГХ реакции к ER-б и PR в ядрах клеток эпителия желез и стромы оценивали по методу гистологического счета H-score по формуле — $S = 1a + 2b + 3c$, где a — % слабо окрашенных ядер клеток, b — % умеренно окрашенных ядер клеток, c — % сильно окрашенных ядер клеток (McClelland R. A., et al., 1991). При этом интенсивность окраски (количество окрашенных ядер или цитоплазмы на 100 клеток) оценивалась в баллах (1 балл — слабая, 2 балла — умеренная, 3 балла — высокая). Таким образом, степень выраженности экспрессии ER-б и PR оценивали по балльной шкале: 0—10 баллов — отсутствие экспрессии, 11—100 — слабая экспрессия, 101—200 — умеренная экспрессия, 201—300 — выраженная экспрессия.

Для углубленного изучения полученных цифровых результатов применялись методы вариационной статистики в модификации алгоритмов пакета прикладных программ «Statistica 6,0». Статистическую значимость различий сопоставляемых средних величин определяли по параметрическому критерию Стьюдента (t). Для несвязанных совокупностей использовали непараметрический критерий Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе настоящего исследования установлено, что у всех обследованных пациенток в анамнезе имелись повторные диагностические выскабливания стенок полости матки по поводу различных нарушений менструального цикла, при этом у 91,4 % больных они были выполнены под контролем гистероскопии. Обращает на себя внимание тот факт, что у 87 (62,1 %) обследуемых процедура была выполнена дважды, при этом, более двух раз — у 53 (37,9 %) пациенток. Результаты предыдущих гистологических исследований соскобов стенок полости матки и цервикального канала свидетельствовали о наличии гиперпластического процесса в эндометрии (простая или сложная гиперплазия эндометрия без атипии) у всех обследованных пациенток.

В анамнезе, среди обследованных женщин — 96 (68,6 %) обследуемых получали гормональную терапию (гестагены, КОК, агонисты ГнРГ) в течение 6 месяцев в стандартных дозах. Впоследствии у 38 (27,1 %) пациенток гормонотерапия была отменена через 2—3 месяца

в связи с развитием осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы; 26 (18,6 %) женщин прекратили прием гормональных препаратов самостоятельно в ближайшие три месяца, без объяснения причины. У 32 (22,9 %) пациенток на фоне приема гестагенов наступил рецидив гиперплазии эндометрия.

Из 140 обследуемых — 44 (31,4 %) женщины ранее не получали гормональной терапии в виду наличия противопоказаний к ней (сопутствующая экстрагенитальная патология).

Все пациентки предъявляли жалобы на различные нарушения менструальной функции. Установлено, что в структуре нарушений менструального цикла обследуемых больных доминировала олигоменорея, чередующаяся с менометроррагиями (64,3 %), у 39 (27,8 %) пациенток отмечались меноррагии, а у 4,3 % — олигоменорея, в то время как у 3,6 % женщин клинических проявлений гиперплазии эндометрия не наблюдалось.

Выявлено, что у всех обследованных женщин имеет место сопутствующая экстрагенитальная патология. Обращает на себя внимание тот факт, что лидирующее положение занимала сердечно-сосудистая патология, которая, в основном, была представлена артериальной гипертензией, проявляющейся как в форме гипертонической болезни (31,4 %), так и в форме НЦД по гипертоническому типу, которая была выявлена у 20 (14,3 %) женщин; варикозная болезнь нижних конечностей диагностирована у 17 (12,1 %) больных. Заболевания органов желудочно-кишечного тракта (в том числе патология печени) встречались практически у каждой второй пациентки (45,7 %) с гиперплазией эндометрия. Из перенесенных заболеваний органов дыхательной системы, кроме частых острых респираторных заболеваний, тонзиллитов и фарингитов, у 29 (20,7 %) женщин выявлены хронические бронхиты. Особое место в структуре экстрагенитальной заболеваемости пациенток с гиперпластическими процессами в эндометрии занимает патология эндокринной системы, которая была выявлена у 87 (62,1 %) женщин. Сахарный диабет II типа встречался у 9,3 % пациенток.

При объективном исследовании нами оценивалась степень избыточной массы тела у пациенток с ПГЭ. Отношение ОТ/ОБ более 0,88 выявлено у 92 (65,7 %) больных. В ходе исследования нормальная масса тела выявлена лишь у 31 (22,1 %) женщин, в то время как у большинства пациенток (77,9 %) ИМТ превышал 25 кг/м^2 . Установлено, что у 17 (12,2 %) обследуемых наблюдалась избыточная масса тела, у 63 (45,0 %) — ожирение I степени, у 23 (16,4 %) пациенток диагностировано ожирение II степени, а у 6 (4,3 %) — III степени. Следует отметить, что ожирение встречалось в 1,5 раза чаще у пациенток с ПГЭ и СГЭ без атипии в сравнении с больными, имеющими сочетание гиперпластического процесса с хроническими воспалительными изменениями в эндометрии.

В результате биохимического исследования крови выявлено повышение уровня общего холестерина ($6,05 \pm 0,08$) ммоль/л у пациенток с гиперплазией эндо-

метрия, снижение уровня холестерина ЛПВП ($1,32 \pm 0,06$) ммоль/л и более высокий уровень холестерина ЛПНП ($3,88 \pm 0,07$) ммоль/л в сравнении с нормативными показателями, а также достоверно значимое повышение уровня триглицеридов ($1,98 \pm 0,14$) ммоль/л, что свидетельствует о дислипидемии, являющейся важным фактором, ускоряющим развитие атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, и, как следствие, одним из критериев метаболического синдрома.

При оценке состояния углеводного обмена и степени выраженности ИР у пациенток с ГПЭ определяли уровень гликированного гемоглобина, который составил в среднем ($6,5 \pm 0,41$) %. В ходе исследования выявлена положительная корреляция между исходными уровнями глюкозы крови и ИМТ у пациенток с гиперплазией эндометрия (табл. 1). Кроме того, у больных с ожирением диагностировано двукратное увеличение содержания уровня ИРИ в сыворотке крови по сравнению с пациентками, имеющими нормальную массу тела (табл. 1). Увеличение уровня ИРИ крови при росте ИМТ свидетельствует о нарастании ИР и развитии выраженных нарушений углеводного обмена у пациенток с ГПЭ, что подтверждает роль метаболических нарушений в развитии пролиферативных изменений в эндометрии.

Анализ данных, полученных в ходе нагрузочного теста с 75 г глюкозы, свидетельствует о наличии положительной корреляционной связи как между уровнем гликемии с ИМТ через 2 часа у пациенток с ГПЭ, так и уровнем гиперинсулинемии через 2 часа после нагрузки с ИМТ (табл. 1). Полученные данные свидетельствуют о том, что величина гликемического ответа и уро-

вень стимулированного инсулина являются важными информативными показателями для выявления имеющихся метаболических нарушений у больных с гиперплазией эндометрия.

Таким образом, комплекс метаболических нарушений, выявленный у пациенток с ГПЭ на фоне избыточной массы тела или ожирения, создает условия для развития патологических пролиферативных изменений в эндометрии.

Результаты проведенного исследования, представленного в табл. 2, свидетельствуют о том, что средний уровень гонадотропных гормонов сыворотки крови у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия превышал нормативные значения и был достоверно выше по сравнению с пациентками группы контроля.

При изучении концентрации яичниковых гормонов было выявлено, что средний уровень эстрадиола у пациенток с гиперпластическими процессами был достоверно ниже, чем у женщин группы контроля ($p < 0,05$). При этом, у больных со СГЭ без атипии его концентрация ($48,12 \pm 7,20$) достоверно отличалась от соответствующего показателя у пациенток остальных подгрупп ($p < 0,05$) (табл. 2). Это свидетельствует о возможности развития ГПЭ при абсолютно низких уровнях эстрадиола вследствие «накопления» эстрогенных влияний.

При изучении концентрации прогестерона было установлено, что средний уровень этого гормона у пациенток контрольной группы достоверно превышал аналогичные показатели у пациенток всех подгрупп с гиперплазией эндометрия ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 1

Показатели исходных и стимулированных уровней гликемии и инсулина на глюкозную нагрузку в ходе ПГГТ у обследованных пациенток

Пациентки с ГПЭ ($n = 140$)	Уровень глюкозы крови, моль/л		Уровень ИРИ, мкЕД/мл	
	натощак	через 2 часа в ходе ПГГТ	натощак	через 2 часа в ходе ПГГТ
Пациентки с нормальной массой тела ($n = 31$)	$4,58 \pm 0,12$	$6,51 \pm 0,11$	$11,4 \pm 1,86$	$27,28 \pm 1,68^{**}$
Пациентки с избыточной массой тела ($n = 17$)	$6,04 \pm 0,72$	$7,82 \pm 0,43$	$15,8 \pm 2,31$	$48,24 \pm 2,46^{* **}$
Пациентки с ожирением ($n = 92$)	$6,68 \pm 0,85^*$	$10,24 \pm 0,88^{* **}$	$22,60 \pm 1,45^*$	$69,01 \pm 1,74^{* **}$

*Достоверные различия по отношению к пациенткам с нормальной массой тела ($p < 0,05$);

**достоверные различия по отношению к уровню данного показателя натощак у пациенток соответствующей подгруппы ($p < 0,05$).

Таблица 2

Содержание гонадотропных и яичниковых гормонов в сыворотке крови у обследованных пациенток

Параметры	Контрольная группа ($n = 10$)	Пациентки с ГПЭ ($n = 140$)			
		пациентки с ПГЭ без атипии	пациентки со СГЭ без атипии	пациентки с ПГЭ без атипии + Э	пациентки со СГЭ без атипии + ХЭ
ЛГ, мМЕ/мл	$10,26 \pm 0,84$	$18,36 \pm 1,25^*$	$22,71 \pm 1,22^*$	$18,85 \pm 1,74^*$	$20,06 \pm 1,18^*$
ФСГ, мМЕ/мл	$11,05 \pm 1,14$	$26,14 \pm 5,35^*$	$31,08 \pm 6,07^*$	$28,02 \pm 5,05^*$	$30,11 \pm 4,14^*$
Эстрадиол, пг/мл	$135,23 \pm 10,04$	$70,65 \pm 8,16^*$	$48,12 \pm 7,20^*$	$71,03 \pm 9,31^*$	$68,49 \pm 8,25^*$
Прогестерон, нмоль/л	$8,06 \pm 0,24$	$2,86 \pm 0,20^*$	$2,39 \pm 0,22 \pm$	$3,27 \pm 0,18^*$	$3,05 \pm 0,21^*$

*Достоверные различия по сравнению с пациентками группы высокого риска ($p < 0,05$).

Обращает на себя внимание тот факт, что у подавляющего большинства пациенток с ГПЭ (65,7 %) средний уровень эстрадиола составил ($130,61 \pm 8,40$) пг/мл; уровни ФСГ и ЛГ не отличались от нормативных значений ($p > 0,05$), характерных для первой фазы менструального цикла, и составили ($6,34 \pm 4,21$) мМЕ/мл для ФСГ и ($9,16 \pm 0,42$) мМЕ/мл для ЛГ ($p > 0,05$). При этом у 48 (34,3 %) выявлено монотонное снижение уровня эстрадиола ($30,06 \pm 6,84$) пг/мл на фоне повышенного уровня ФСГ ($51,04 \pm 8,22$) мМЕ/мл и ЛГ ($34,28 \pm 1,75$) мМЕ/мл ($p < 0,05$), отражающего снижение эстрогенпродуцирующей функции яичников на фоне истощения фолликулярного аппарата.

При выполнении эхографии, у 73 (52,1 %) больных, ультразвуковое исследование которых было выполнено на фоне кровотечения длительностью от 8 до 40 дней, М-эхо варьировало от 10 мм до 20 мм, ($15,4 \pm 3,3$) мм, что свидетельствовало о наличии гиперплазированной эндометрия. В 27,1 % случаев, при трансвагинальной эхографии, выполненной в первую фазу менструального цикла (5—7 дней), М-эхо варьировало от 10 мм до 15 мм, ($12,8 \pm 2,2$) мм. У 29 (20,8 %) пациенток ультразвуковое исследование выполнено на фоне задержки менструации от 10 до 60 дней, при этом толщина М-эха была от 16 мм до 20 мм, ($18,6 \pm 2,1$) мм. Таким образом, независимо от продолжительности кровотечения и дня менструального цикла, УЗИ подтверждало ГПЭ у всех пациенток. У всех пациенток, по данным эхографии, выявлено увеличение размеров матки и утолщение ее стенок. Неравномерная эхогенность миометрия установлена более чем у половины обследованных (55,7 %). В 40,7 % случаев ультразвуковые критерии ГЭ сочетались с признаками миомы матки (выявлены субсерозные и интерстициальные миоматозные узлы, размерами от 5 мм до 30 мм). В ходе эхографического исследования у 86 (61,4 %) пациенток с ГПЭ выявлены функциональные образования, верифицированные как фолликулярные кисты яичников, диаметром от 3 см до 5 см, что подтверждало состояние относительной гиперэстрогении яичникового генеза.

При гистероскопии у обследуемых пациенток длина полости матки по зонду варьировала от 8 мм до 12 мм. При визуальном осмотре у 105 (75 %) больных выявлены

утолщенные пласты эндометрия бледно-розового цвета (гиперплазия эндометрия), располагающиеся по всей внутренней поверхности матки, в то время как у 35 (25 %) обследованных они располагались локально, преимущественно в дне матки в области трубно-маточных углов.

После осмотра полости матки всем больным выполнено раздельное диагностическое выскабливание стенок полости матки и цервикального канала под контролем гистероскопии. При гистологическом исследовании соскобов эндометрия, ГПЭ без атипии выявлена у 68 (48,6 %) пациенток, СГЭ без атипии диагностирована у 32 (22,8 %) женщин, ГПЭ без атипии в сочетании с признаками хронического эндометрита — у 34 (24,3 %) обследованных, СГЭ без атипии в сочетании с признаками хронического эндометрита — в 4,3 % случаев.

Результаты иммуногистохимического исследования эндометрия у пациенток с неатипическими формами гиперплазии эндометрия в перименопаузе свидетельствуют о наличии дисбаланса стероидных рецепторов в железах и строме эндометрия по сравнению с нормальным эндометрием фазы пролиферации. Диагностировано снижение экспрессии ER- β при различных формах гиперплазии эндометрия, как в эпителии желез, так и в строме эндометрия. Независимо от формы ГПЭ, более низкая экспрессия ER- β выявлена в стромальных клетках эндометрия, по сравнению с железистыми (табл. 3).

Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении экспрессии рецепторов PR (табл. 3). Наиболее высокий уровень экспрессии PR выявлен в неизменном эндометрии в фазу пролиферации, как в эпителии желез, так и в строме. Обращает на себя внимание снижение экспрессии PR при всех формах гиперплазии эндометрия в сравнении с неизменным эндометрием, более выраженное в строме.

При оценке равномерности распределения рецепторов в эпителии желез эндометрия выявлено, что у 94,1 % пациенток с ГПЭ в сочетании с хроническим эндометритом и у всех больных со СГЭ на фоне хронического эндометрита имело место нерегулярное распределение ER- β и/или PR, вплоть до их полного исчезновения.

Таблица 3

Экспрессия рецепторов к половым стероидным гормонам у обследуемых пациенток

Показатели	ER- α			PR		
	эпителий желез эндометрия	строма эндометрия	ER- α / PR	эпителий желез эндометрия	строма эндометрия	ER- α / PR
Эндометрий фазы пролиферации	$226,4 \pm 18,5$	$174,2 \pm 14,2$	0,96	$235,1 \pm 19,2$	$198,3 \pm 18,2$	0,88
ГПЭ без атипии	$141,5 \pm 16,3^*$	$117,8 \pm 18,4^*$	0,67	$212,2 \pm 15,1$	$182,6 \pm 16,4$	0,65
СГЭ без атипии	$123,04 \pm 15,10^*$	$85,4 \pm 7,2^*$	0,71	$172,3 \pm 17,3$	$136,7 \pm 14,1^*$	0,62
ГПЭ без атипии, ХЭ	$111,8 \pm 13,6^*$	$56,9 \pm 4,8^*, **$	0,66	$170,4 \pm 14,6$	$134,5 \pm 15,4^*$	0,42
СГЭ без атипии, ХЭ	$102,5 \pm 14,2^*$	$42,7 \pm 6,1^*, **$	0,63	$162,1 \pm 15,2^*$	$125,8 \pm 18,3^*, **$	0,34

*Достоверные различия по сравнению с пациентками контрольной группы (эндометрий фазы пролиферации) ($p < 0,05$);

**достоверные различия по сравнению с пациентками с ГПЭ без атипии ($p < 0,05$).

При этом наибольшее число «рецептор-негативных» зон приходилось на ER-б как при ПГЭ, так и при СГЭ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При рецидивирующей гиперплазии эндометрия в перименопаузальном периоде наличие слабой или умеренной экспрессии PR на фоне неоднородного распределения рецепторов, а также наличия «рецептор-негативных» зон в эндометрии является показанием к абляции эндометрия или гистерэктомии.

2. Результаты функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы у обследованных пациенток позволили обосновать дифференцированный подход к выбору объема оперативного вмешательства. При выявлении монотонного снижения уровня эстрадиола, отражающего снижение эстрогенпродуцирующей функции яичников в виду истощения фолликулярного аппарата, на фоне повышенного или нормального уровня ФСГ, обосновано проведение абляции эндометрия. В случае обнаружения повышенной концентрации эстрадиола на фоне сниженного или нормального уровня ФСГ для устранения патологического стимула, способствующего рецидивированию заболевания, патогенетически обосновано выполнение абляции эндометрия с двусторонней аднексэктомией лапароскопическим доступом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Думановская М. Р., Чернуха Г. Е., Асатурова А. В., Коган Е. А. Частота выявления и структура гиперплазии эндометрия в различные возрастные периоды // Акушерство и гинекология. — 2015. — № 3. — С. 40—44.
2. Киселев В. И., Сидорова И. С., Унанян А. П., Муйжнек Е. Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. — М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2011. — 468 с.
3. Манухин И. Б. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции: руководство для врачей. —

3-е изд., перераб. [Текст] / И. Б. Манухин, Л. Г. Тумилович, М. А. Геворкян. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 272 с.

4. Овсяникова Т. В., Боровкова Е. И., Шешукова Н. А., Куликов И. А. Современный взгляд на проблему избыточной массы тела и ожирения // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2010. — № 2 (10). — С. 72—76.

5. Ткаченко Л. В., Свиридова Н. И., Вдовин С. В., Сперанский Д. Л. Гиперпластические процессы эндометрия: анализ структуры и распространенности у женщин перименопаузального возраста // Вестник Волгоградского медицинского университета. — 2012. — № 2 (42). — С. 95—98.

6. Ткаченко Л. В., Свиридова Н. И. Гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе: современный взгляд на проблему // Вестник Волгоградского медицинского университета — 2013. — № 3 (47). — С. 9—15.

7. Ткаченко Л. В., Свиридова Н. И. Отдаленные результаты лечения рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия у женщин с метаболическим синдромом в перименопаузе // Лечение и профилактика. — 2013. — № 2 (6). — С. 47—53.

8. Шешукова Н. А., Макаров И. О., Фомина М. Н. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение // Акушерство и гинекология. — 2011. — №4. — С. 16—21.

9. Armstrong A. J., Hurd W. W., Elguero S., Barker N. M., Zanotti K. M. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia // J. Minim. Invasive Gynecol. — 2012. — Vol. 19 (5). — P. 562—571.

10. Mills A. M., Longacre T. A. Endometrial hyperplasia // Semin. Diagn. Pathol. — 2010. — Vol. 27 (4). — P. 199—214.

Контактная информация

Ткаченко Людмила Владимировна — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФУВ, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: ObGyn07@yandex.ru