

**Исаева Лариса Владимировна**

**ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ  
ПАТОЛОГИИ ЭНДОМЕТРИЯ  
У ПАЦИЕНТОК С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Волгоград 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой акушерства и гинекологии  
факультета усовершенствования врачей

**Ткаченко  
Людмила Владимировна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства,  
гинекологии и репродуктивной медицины  
ФПК МР МИ РУДН

**Овсянникова  
Тамара Викторовна**

доктор медицинских наук, профессор  
кафедры акушерства и гинекологии № 1  
лечебного факультета  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
Минздрава России

**Кузнецова  
Ирина Всеволодовна**

**Ведущая организация:**

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » 2018 года в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д **208.008.10** при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ по адресу 400131, г. Волгоград, площадь павших Борцов,1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ по адресу 400131, г. Волгоград, площадь павших Борцов,1 и на сайте [www.volgmed.ru](http://www.volgmed.ru), а с авторефератом на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: [www.vak.ed.gov.ru](http://www.vak.ed.gov.ru)

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2018 года

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**Селихова Марина Сергеевна**

## **Общая характеристика работы**

### **Актуальность темы исследования.**

Гиперпластические процессы в эндометрии являются одной из актуальных проблем современной гинекологии в связи с высокой распространенностью, длительным рецидивирующим течением и сложностью выбора методов лечения [Савельева Г.М., 2014; Радзинский В.Е., 2015; Сметник В.П., Овсянникова Т.В., 2012; Кузнецова И.В., 2016; Андреева Е.Н., 2017].

Частота данной патологии составляет от 10 до 17 % в структуре гинекологических заболеваний и возрастает до 30 % к периоду менопаузального перехода [Подзолкова Н.М., 2014; Чернуха Г.Е., 2015]. Актуальность проблемы гиперпластических процессов эндометрия определяется не только высокой распространенностью, но и другими обстоятельствами.

Во-первых, гиперплазия эндометрия (ГЭ) относится к числу пролиферативных процессов, которые при длительном течении без лечения могут служить фоном для развития злокачественных поражений слизистой оболочки матки. Во всем мире ГЭ рассматривается как основа для формирования рака эндометрия, который в последнее десятилетие занимает второе место в структуре онкологической заболеваемости у женщин после рака молочных желез [Серов В.Н., 2014; Манухин И.Б., 2017; Леваков С.А., 2017].

Во-вторых, связь факторов риска ГЭ с метаболическим синдромом (МС) позволяет предположить общие пути патогенеза заболеваний, в основе которых лежат инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение и дислипидемия [Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В., 2012; Радзинский В.Е., 2015; Давыдов А.И., 2015; Андреева Е.Н., 2017]. С возрастом в жировой ткани у женщин в 2-4 раза повышается образование эстрогенов за счет увеличения уровня и активности фермента ароматазы. Продолжительное воздействие гонадального и внегонадального стероидогенеза эстрогенов приводит к выраженной пролиферации эндометрия и состоянию гиперэстрогении. Гормонозависимый вариант рака эндометрия встречается в 60-70 % случаев на фоне гиперэстрогении с нарушением жирового и углеводного обмена [Бохман Я.В., 1989].

В-третьих, актуальность проблемы определяет отсутствие единого мнения о методах лечения ГЭ и их эффективности. Лечебные методы или излишне радикальны, или, наоборот, необоснованно консервативны. При неэффективности гормональной терапии методом выбора считалась радикальная гистерэктомия. Внедрение в клиническую практику

гистерорезектоскопии позволило внести существенные коррективы в тактику лечения больных [Савельева Г.М., 2014; Бреусенко В.Г., 2014]. Однако, несмотря на эффективность данного эндоскопического метода лечения, процент рецидивов ГЭ остается достаточно высоким (от 10 до 20%) [Манухин И.Б., 2015; Чернуха Г.Е., 2014; Прилепская В.Н., 2012; Шешукова Н.А., 2012; Тумилович Л.Г., Геворкян М.А., 2015].

Исходя из вышеизложенного, в современных условиях высокая распространенность и рецидивирующее течение ГЭ, особенно на фоне МС в период менопаузального перехода (ПМП), диктует необходимость совершенствования тактики ведения больных и оптимизации принципов лечения.

**Цель исследования:** улучшение результатов лечения и профилактика рецидивов гиперплазии эндометрия (ГЭ) у пациенток с метаболическим синдромом (МС) в период менопаузального перехода (ПМП) на основе дифференцированного подхода.

**Задачи исследования:**

1. Провести анализ частоты рецидивов гиперплазии эндометрия у пациенток в периоде менопаузального перехода.
2. Изучить факторы риска рецидивирующей гиперплазии эндометрия у пациенток в период менопаузального перехода на фоне метаболического синдрома.
3. Изучить особенности течения метаболического синдрома у женщин с рецидивирующей гиперплазией эндометрия в периоде менопаузального перехода.
4. Изучить особенности овариального резерва женщин с рецидивирующей гиперплазией эндометрия на фоне метаболического синдрома в периоде менопаузального перехода.
5. Обосновать дифференцированный подход к выбору метода эндоскопического лечения у пациенток с рецидивирующей гиперплазией эндометрия на фоне метаболического синдрома в период менопаузального перехода.
6. Оценить эффективность предлагаемого метода профилактики рецидивов гиперплазии эндометрия на фоне метаболического синдрома в период менопаузального перехода.
7. Разработать алгоритм обследования и лечения пациенток с рецидивирующей гиперплазией эндометрия на фоне метаболического синдрома в период менопаузального перехода.
8. Разработать и внедрить в практику здравоохранения практические рекомендации по дифференцированному подходу к выбору метода лечения

рецидивирующей гиперплазии эндометрия у пациенток с метаболическим синдромом в период менопаузального перехода.

### **Научная новизна работы**

Впервые обосновано и доказано значение овариального резерва (ОР) в выборе хирургического объема операции у пациенток с рецидивом ГЭ на фоне МС в период менопаузального перехода (ПМП).

Разработан алгоритм дифференцированного подхода к лечению рецидивирующей ГЭ в зависимости от уровня овариального резерва у женщин с МС в период менопаузального перехода.

Впервые с целью профилактики рецидивов заболевания у пациенток с ГЭ на фоне МС с сохраненным овариальным резервом в период менопаузального перехода применено сочетание эндоскопических методов лечения – абляции эндометрия с лапароскопической аднексэтомией.

### **Практическая значимость работы**

1. Обосновано и доказано включение определения овариального резерва в комплекс предоперационной диагностики у пациенток с рецидивирующей ГЭ на фоне МС в период менопаузального перехода.
2. Предложен новый способ профилактики рецидивов ГЭ у пациенток с МС с использованием эндоскопических методов лечения.
3. Доказано, что дифференцированный подход к выбору метода эндоскопического лечения позволил снизить частоту рецидивов ГЭ у пациенток с МС в ПМП в 6.8 раза.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Лечебная тактика при гиперпластических процессах эндометрия в период менопаузального перехода зависит от формы гиперплазии эндометрия, уровня гонадотропных и половых гормонов, состояния овариального резерва и выраженности метаболического синдрома.
2. Изолированная абляция эндометрия у пациенток с сохраненным овариальным резервом на фоне метаболического синдрома является недостаточным объемом хирургического вмешательства, так как влечет за собой высокий риск рецидива ГЭ, поэтому целесообразно проведение абляции эндометрия в сочетании с лапароскопической аднексэтомией.
3. Дифференцированный подход к лечению рецидивирующей гиперплазии эндометрия у женщин с метаболическим синдромом на основании овариального резерва способствует оптимизации лечебной тактики, профилактике рецидивов гиперплазии эндометрия.

## **Внедрение в практику**

Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей ВолгГМУ и внедрены в практическую работу гинекологических отделений Клиники №1 ВолгГМУ, ГБУЗ ВОКПЦ № 2 и ГУЗ КБСМП № 7 г. Волгограда.

## **Апробация работы**

Результаты исследований и основные положения диссертации доложены на 68-й Открытой научно-практической конференции, посвященной 75-летию ВолгГМУ (2010), VI Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России» (Сочи, 2013), Поволжской научно-практической конференции врачей акушеров–гинекологов (Волгоград, 2010, 2012, 2015, 2016), Региональной научно-практической конференции "Традиции и инновации в сохранении здоровья женщин" (Волгоград, 2017).

## **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 4 работы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, полученных результатов собственного исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, иллюстрирована 2 рисунками, 2 диаграммами, 40 таблицами. Библиографический указатель содержит 163 источников: 135 - отечественных и 28 - иностранных авторов.

## **Содержание работы**

**Материалы исследования.** Клиническое исследование выполнено на базе кафедры акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей Волгоградского государственного медицинского университета в гинекологическом отделении Клиники № 1 с 2009 по 2016 г.г.

Клиническим материалом для проведения исследования стали результаты лечения 135 пациенток с рецидивирующей гиперплазией эндометрия (ГЭ) в период менопаузального перехода (ПМП) на фоне метаболического синдрома (МС).

В основную проспективную группу включены пациентки (n=72), которым проведено комплексное лечение ГЭ с учётом уровня овариального резерва и степени выраженности метаболических расстройств. В

зависимости от уровня овариального резерва (ОР) пациентки основной группы разделены на две подгруппы: подгруппу А (n=38) - с истощенным овариальным резервом, которым выполнена изолированная абляция эндометрия с лечением МС, и подгруппу В (n=34) - с неистощенным овариальным резервом, которым проведен комбинированный метод лечения - абляция эндометрия в сочетании двусторонней лапароскопической аднексэктомией с лечением МС.

В ретроспективную группу сравнения (n=63) вошли пациентки, которым проведена традиционная изолированная абляция эндометрия без учета уровня овариального резерва и степени выраженности метаболических расстройств.

Все пациентки дали информированное согласие на участие в данном исследовании.

**Критерии включения:** женщины 45-55 лет в периоде менопаузального перехода (ПМП) (STRAW+10, 2011); наличие ГЭ без атипии; рецидивирующая ГЭ без атипии; наличие у пациенток критериев МС; неэффективность или противопоказания к гормонотерапии.

**Критерии исключения:** пациентки, не соответствующие возрасту 45-55 лет; ГЭ с признаками атипии; впервые выявленная ГЭ; отсутствие у пациенток критериев МС; аномалии развития половых органов; миома матки более 5 недель и субмукозная локализация узлов; аденомиоз матки.

Работа проведена в рамках когортного контролируемого исследования в период с мая 2009 по декабрь 2016 г.г. Протокол исследования рассмотрен и одобрен Региональным Этическим Комитетом.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

### **Методы исследования**

**1. Клинические методы:** сбор анамнеза, антропометрия, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), ОТ/ОБ, осмотр терапевта, эндокринолога, анестезиолога, гинеколога.

**2. Лабораторные методы:** исследование крови на ВИЧ, гепатиты, сифилис, общего анализа крови, мочи, коагулограммы, биохимического профиля, гормонального профиля (ФСГ, ЛГ, эстрадиол АМГ, ингибин В), оценка углеводного (глюкозы крови, ИРИ, нагрузочных проб) и жирового обмена (ОХ, ТГ, ЛПНП, ЛПВП).

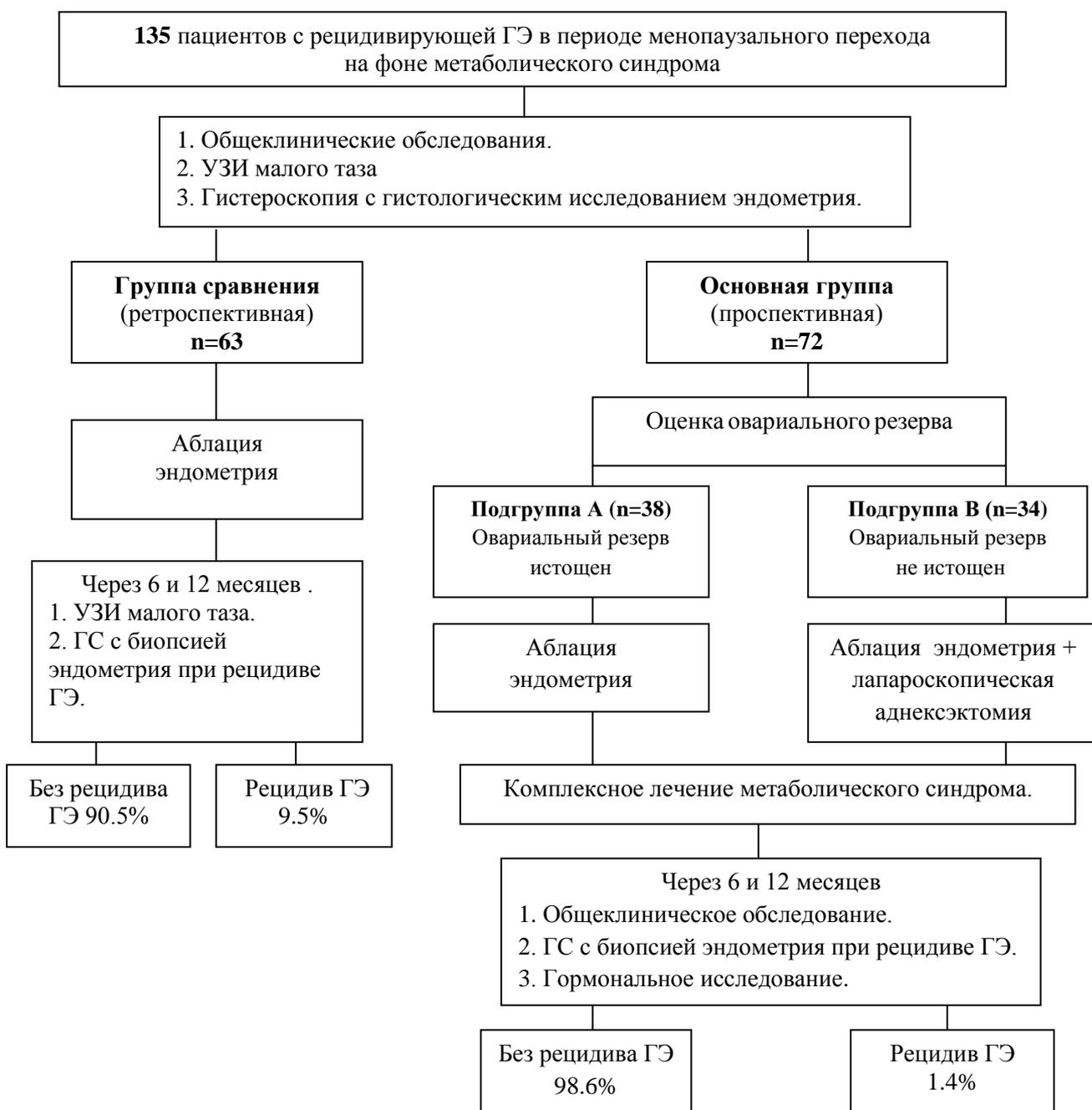
**3. Инструментальные методы:** ЭКГ, флюорография, УЗИ органов малого таза, брюшной полости, гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием эндометрия и цервикального канала, гистерорезектоскопия и лапароскопия.

**4. Морфологические методы:** гистологическое исследование полученных препаратов.

Проведена статистическая обработка полученных данных с использованием непараметрических критериев для несвязанных и связанных групп (критерий  $\chi^2$  Пирсона, U-критерий Манна-Уитни, Фишера) с применением пакета статистических программ Statistica 6.0 (StatSoftInc., USA). Статистически значимым различием групп исследования считали при уровне  $p < 0.05$ .

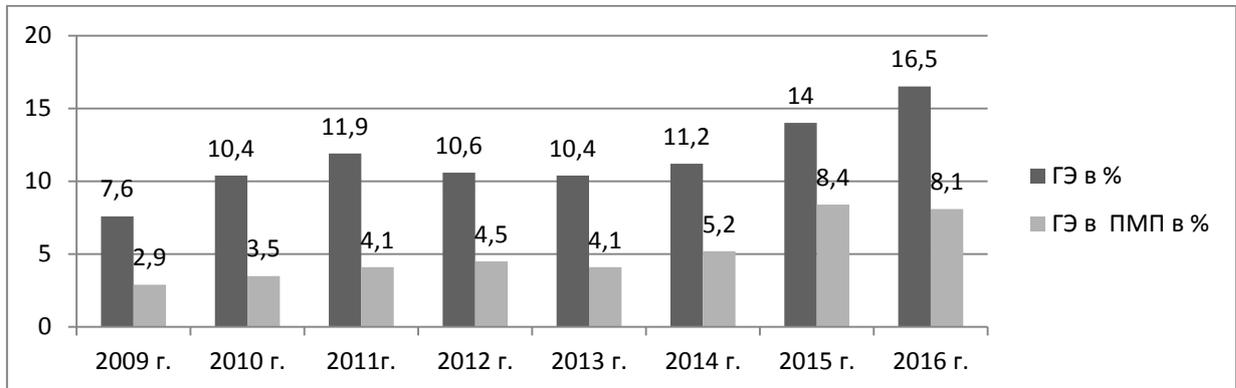
Рисунок 1.

**Дизайн исследования.**



## Результаты исследования

Проведен анализ частоты гиперплазии эндометрия (ГЭ) в структуре гинекологических заболеваний в стационарах г. Волгограда за 2009-2016 г.г. (рис. 2).



**Рисунок 2.** Динамика ГЭ в структуре гинекологических заболеваний за 2009-2016 г.г.

ГЭ – гиперплазия эндометрия в структуре гинекологических заболеваний (%)

ГЭ в ПМП - гиперплазия эндометрия в период менопаузального перехода (%)

За последние годы отмечен рост числа больных с ГЭ в 2,2 раза. Средняя частота ГЭ в структуре гинекологических заболеваний составила 11,6%. При этом, более половины больных с ГЭ находились в периоде менопаузального перехода (ПМП). При анализе соматического здоровья у каждой третьей больной диагностирован МС с абдоминальной формой ожирения. Каждая вторая пациентка к периоду менопаузального перехода уже имела по 2-3 случая рецидива ГЭ. По характеру морфологической структуры 2/3 больных имели простую форму ГЭ, 1/3 сложную форму ГЭ. Атипические формы ГЭ выявлены 2,6 % больных. В результате более половины из них (52,2%) подверглись радикальному хирургическому вмешательству с потерей органа.

Результаты проведенного анализа подтвердили высокую частоту ГЭ в структуре гинекологических заболеваний особенно у пациенток в ПМП на фоне МС и диктовали необходимость разработки новых методов лечения и профилактики рецидивов ГЭ.

Для решения данной проблемы проведено исследование 135 пациенток с рецидивирующей ГЭ на фоне МС в периоде менопаузального перехода (ПМП) (Stages of Reproductive Aging Workshop – STRAW+10, 2012).

В исследование включены женщины в возрасте от 45 до 55 лет. Средний возраст пациенток основной подгруппы составил  $50,5 \pm 0,4$  года, в группе сравнения  $49,8 \pm 0,4$  лет. Статистически значимых различий в группах по возрасту не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Антропометрические показатели пациенток характеризовали исходную однородность групп ( $p>0.05$ ) (табл. 1).

Таблица 1.

**Антропометрические показатели пациенток в группах исследования.**

Показатель	Основная группа n =72(%)	Группа сравнения n =63 (%)	p (U – M.-W.)
Рост (см)	163±4.11	162±0.35	0.3562
Масса тела (кг)	88,7±1.12	89.3± 0.65	0.8914
Индекс массы тела (ИМТ)	34.9±0.31	34.1±0.25	0.6232

p (U – M.W.) – коэффициент статистически значимых различий (U-критерий Манна-Уитни).

Для выявления факторов риска рецидивирующей ГЭ проведен анализ соматического здоровья пациенток. Экстрагенитальная патология выявлена у всех исследуемых обеих групп. На первый план выступили заболевания сердечно-сосудистой (80.1%), пищеварительной (23.6%), эндокринной систем (10.3%), варикозное расширение вен (15.7%). Причем, сочетание данных заболеваний наблюдалось у 34 % женщин. Уровень соматического здоровья пациенток двух групп не имел достоверной разницы ( $p>0.05$ ).

Таблица 2.

**Основные критерии МС у пациенток в группах исследования.**

Основные критерии метаболического синдрома (IDF, 2005)	Основная группа n=72 (%)	Группа сравнения n=63 (%)	p, ( $\chi^2$ , Pearson)
Абдоминальное ожирение I-III степени	72(100%)	61 (96.8%)	0.9871
Избыточный вес по абдоминальному типу	0	2 (3.2%)	0.1277
Артериальная гипертензия 1,2 ст.	57(79.2%)	51 (80.9%)	0.8512
Повышенный уровень триглицеридов (более 1.7 ммоль/л)	38(52.7%)	31(49.2%)	0.2917
Повышенный уровень ЛПНП (более 3.5 ммоль/л)	37(71.2%)	41(65.1%)	0.4351
Низкий уровень ЛПВП (менее 1.2 ммоль/л)	32(61.5%)	38(60.3%)	0.7832
Сахарный диабет 2 типа	5(6.9%)	6(9.5%)	0.6211
Нарушение толерантности к глюкозе	38(52.7%)	23 (36.5%)	0.7792

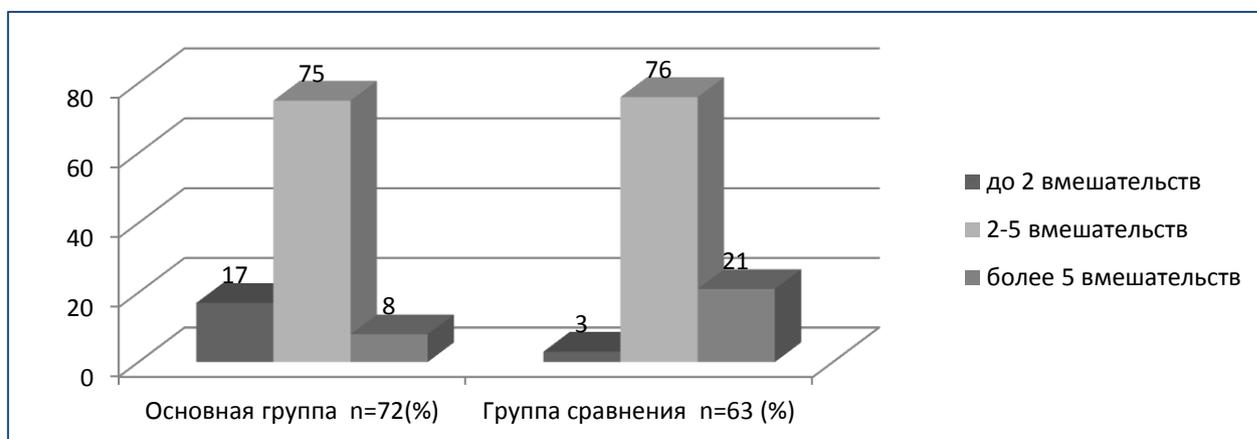
статистически достоверное различие ( $p<0.05$ );  $\chi^2$ , Pearson –критерий  $\chi^2$  Пирсона

К возрасту менопаузального перехода у всех исследуемых пациенток сформировались основные и дополнительные критерии метаболического синдрома (IDF, 2005) (табл. 2).

Выявлено, что развитию рецидивирующей ГЭ предшествовали различные нарушения менструальной и генеративной функций пациенток. Отличительным признаком стали вторичные нарушения менструального цикла после воздействия различных факторов (роды, самопроизвольные выкидыши, аборты, операции, травмы) на фоне прогрессирующей прибавки массы тела и развития послеродового нейро-эндокринного синдрома.

Подавляющее большинство женщин основной группы (93.1%) и группы сравнения (93.7%) имели в анамнезе роды. Вторичное бесплодие в группах наблюдалось в два раза чаще (8.1%), чем первичное (3.0%). В анамнезе у каждой десятой пациентки наблюдались самопроизвольные выкидыши и неразвивающиеся беременности. Каждая пятая пациентка заканчивала беременность медицинским абортом.

Наиболее частой причиной обращений к гинекологу стали аномальные маточные кровотечения (АМК), которые приводили к неоднократным выскабливаниям полости матки (рис. 2).



**Рисунок 2.** Число внутриматочных вмешательств у исследуемых.

Высокая частота травматических внутриматочных вмешательств у исследуемых привела к развитию хронического эндометрита и сальпингоофорита у каждой второй пациентки.

Таким образом, к периоду менопаузального перехода у исследуемых пациенток сформировались как экстрагенитальные, так и акушерско-гинекологические факторы риска рецидивирующей ГЭ на фоне МС.

У подавляющего большинства (72%) больных ГЭ была впервые выявлена после 40 лет. К началу ПМП каждая третья (28,4%) женщина уже имели 1 случай ГЭ. Средняя длительность заболевания составила в основной группе  $2.8 \pm 0.7$  лет и в группе сравнения  $3.2 \pm 0.6$  года. По 2 рецидива ГЭ имели подавляющее число пациенток (65.3% в основной и 62.0% в группе сравнения), а 3 рецидива ГЭ отмечены у каждой третьей больной в основной (30.5%) и каждой пятой в группе сравнения (19.0 %).

Из анамнеза заболевания выяснено, что ранее гормональную терапию ГЭ не получали 37.5% больных основной группы и 41.3% - группы сравнения, так как имели противопоказания к её назначению в связи с сопутствующей патологией или самостоятельно отказались от её применения по субъективным причинам. А у пациенток, которые получали ранее гормонотерапию (от 3 до 9 месяцев), лечение было малоэффективно и приводило к рецидиву ГЭ. (табл. 3).

Таблица 3.

**Варианты гормональной терапии у пациенток с рецидивом ГЭ до начала исследования.**

Показатель	Основная группа n=72(%)	Группа сравнения n=63(%)	p, ( $\chi^2$ , Pearson)
Без гормональной терапии	27(37.5%)	26(41.3%)	0.1321
С гормональной терапией	45(62.5%)	37(58.7%)	0.1454
КОК	13(18.1%)	18(29.1%)	0.6412
Прогестины	24(33.3%)	19(30.6%)	0.3891
Агонисты гонадотропинов	8(11.1%)	9(14.5%)	0.8734

p, ( $\chi^2$ , Pearson) – коэффициент статистически значимых различий, рассчитанный с применением критерия  $\chi^2$  Пирсона.

Всем пациенткам с рецидивирующей ГЭ для исключения атипической формы ГЭ выполнена диагностическая гистероскопия с гистологическим исследованием соскоба, который подтвердил наличие простой и сложной ГЭ без атипии в обеих группах, часто (до 30%) в сочетании с полипами эндометрия (табл. 4).

Таблица 4.

**Исходные данные морфологического исследования эндометрия**

Морфологические формы ГЭ	Количество больных, n (%)		p, ( $\chi^2$ , Pearson)
	Основная группа (n=72)	Группа сравнения (n=63)	
Простая ГЭ	34 (47.2%)	33 (52.4%)	0.5781
Простая ГЭ и полип	21 (29.2%)	18 (28.6%)	0.7329
Сложная ГЭ	15 (20.8%)	10 (15.9%)	0.3923
Сложная ГЭ и полип	2 (2.8%)	2 (3.2%)	0.8758
Всего	72 (100%)	63 (100%)	-

$\chi^2$ , Pearson – критерий  $\chi^2$  Пирсона.

Таким образом, учитывая рецидивирующий характер ГЭ в ПМП, неэффективность или противопоказания к гормональному лечению, наличие сопутствующей патологии, абдоминальное ожирение I-II-III степени, дислипидемию, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 1 или 2 типа у обследованных больных сформировался комплекс показаний для хирургического лечения ГЭ.

**Клинические результаты лечение пациенток группы сравнения**

В группе сравнения 63 пациенткам выполнена традиционная изолированная электрохирургическая аблация эндометрия под внутривенным обезболиванием. Эффективность метода оценивалась через 6 и 12 месяцев после операции.

У 57 (90.5%) больных рецидивов ГЭ не наблюдалось.

В течение 12 месяцев рецидив ГЭ наступил у 6 (9.5 %) больных. У данных пациенток сохранялась бессистемная метроррагия, на УЗИ обнаружены признаки очаговой ГЭ в трубно-маточных углах, высокий фолликулярный резерв (более 5-7 фолликулов), объем яичников более 9 мм<sup>3</sup>, а у 1 пациентки сформировалась фолликулярная киста яичника (42 мм).

При контрольной гистероскопии в трубно-маточных углах и по боковым стенкам полости матки обнаружены очаги регенерирующего эндометрия и склеротические изменения в виде синехий. Результаты морфологического исследования эндометрия показали у 3 пациенток сложную ГЭ без атипии, у 2 - простую ГЭ без атипии, а у 1 – сложную ГЭ с атипией 1 степени.

При исследовании овариального резерва пациенток группы сравнения обнаружено, что у 90.5% больных без рецидива ГЭ овариальный резерв был истощен. А у 9.5% пациенток с рецидивом ГЭ, наоборот, овариальный резерв сохранялся (ФСГ  $15.02 \pm 0.15$  МЕ/мл, АМГ  $1.1 \pm 0.12$  нг/мл, эстрадиол  $112.29 \pm 3.02$  пг/мл, ингибин В  $5.01 \pm 0.15$  пг/мл). В течение года у больных отмечен рост показателей МС: ИМТ увеличился на +1.2 %, ОТ/ОБ на +1.9 %, ТГ на +1.9%, ЛПНП на +2.6%, уменьшились ЛПВП на -9.7%, у всех пациенток была нарушена толерантность к глюкозе, у одной диагностирован сахарный диабет 2 типа.

Учитывая возраст ПМП, рецидивирующую ГЭ, длительность заболевания более 3.5 лет, наличие симптомов МС, противопоказания к гормонотерапии и высокий онкологический риск, пациенткам выполнена гистерэктомия с придатками. Морфологические исследования препаратов подтвердили наличие рецидива простой и сложной ГЭ без атипии у 5 пациенток, у 1 больной подтверждена сложная ГЭ с атипией 1 степени. У всех 6 пациенток обнаружены кистозные изменения в удаленных яичниках (поликистозная трансформация яичников у 4, цистаденома у 1 и текома у 1 больной).

Таким образом, через 12 месяцев в группе сравнения рецидив ГЭ отмечен у 6 больных (9.5 %). Причиной рецидивов ГЭ стала длительная хроническая относительная гиперэстрогения яичникового и внегонадального происхождения на фоне МС. Данные результаты исследования позволили предположить, что пациентки с сохраненным овариальным резервом в ПМП на фоне МС имеют высокий риск рецидива гиперплазии эндометрия.

### **Обоснование дифференцированного подхода к лечению рецидивирующей ГЭ на фоне МС в ПМП**

Эндометрий, являясь «тканью-мишенью» для половых гормонов, чрезвычайно чувствителен к действию эстрогенов. Последние, вызывая пролиферативные изменения в эндометрии, при отсутствии достаточного влияния прогестерона приводят к развитию гиперплазии. Исходя из данного положения, лечение и профилактика рецидивов ГЭ должно быть направлены на подавление эстрогенпродуцирующей функции яичников [Кузнецова В.И., 2011; Чернуха Г.Е., 2010].

В группе сравнения сохраняющаяся гиперэстрогения яичникового происхождения и внегонадальная гиперэстрогения на фоне МС стали причинами рецидива. Полученные результаты доказывают, что пациентки с длительно продолжающейся гиперэстрогенией на фоне МС в период менопаузального перехода имели высокий риск рецидива ГЭ.

В связи с этим для оптимизации лечения и профилактики рецидивов ГЭ пациентам с МС в ПМП необходим дифференцированный подход, который будет зависеть от формы гиперплазии эндометрия, уровня овариального резерва и выраженности МС.

Следовательно, при рецидивирующей ГЭ на фоне МС в период менопаузального перехода необходима терапия, направленная на основные составляющие патологического процесса, а именно: с одной стороны, на выключение яичниковой гиперэстрогении, с другой стороны, на лечение внегонадальной гиперэстрогении на фоне МС.

В период менопаузального перехода у здоровых женщин гонадотропная функция яичников постепенно угасает. Но у части пациенток с МС в ПМП овариальный резерв яичников сохраняется продолжительное время, что создаёт источник абсолютной и относительной гиперэстрогении. В условиях длительной хронической ановуляции формируются предпосылки для ГЭ и склонности к её рецидивированию.

Пациентки с неистощенным овариальным резервом на фоне МС имели высокий риск рецидива ГЭ, что и выявлено в группе сравнения у 9.5% исследуемых, не смотря на гистерорезектоскопию. Пациентки с истощенным овариальным резервом в группе сравнения не имели рецидива ГЭ (90.5%).

Учитывая выше изложенное, нами разработан метод лечения и профилактики рецидивов ГЭ на фоне МС у пациенток в период менопаузального перехода, который заключается в том, что пациенткам истощенным овариальным резервом в ПМП достаточно выполнение изолированной абляции эндометрия на фоне комплексного лечения МС.

С целью профилактики рецидива ГЭ пациенткам с неистощенным овариальным резервом на фоне МС в ПМП выполнение изолированной абляции эндометрия недостаточно, им необходима дополнительная овариоэктомия, которая может быть выполнена лапароскопическим доступом в виде аднексэктомии.

Для уменьшения влияния внегонадальной эстрогении показана длительная комплексная терапия МС препаратами с метаболической направленностью, согласованная с курирующими эндокринологами и терапевтами на основании стандартов лечения МС (гипокалорийная диета, оптимизация физической нагрузки и медикаментозное лечение (метформин 1000 мг после ужина в течение 6 месяцев).

### **Клинические результаты лечение пациенток основной группы**

В основной группе (n=72) с целью профилактики рецидива ГЭ оптимизирован подход к выбору метода эндоскопического лечения в

зависимости от уровня овариального резерва. Обнаружены достоверные различия в подгруппах А и В по показателям гормонального профиля и ультразвуковых характеристик яичников (табл. 5).

Таблица 5.

**Исходные показатели овариального резерва  
у пациенток подгрупп А и В основной группы**

<b>Показатель</b>	<b>Референсные значения</b>	<b>Подгруппа А n=38 M ± m</b>	<b>Подгруппа В n=34 M ± m</b>	<b>p, (U – M.- W.)</b>
ФСГ, МЕ/мл	менопауза более 25.8	23.61±0.38	14.62±0.25*	0.0187*
ЛГ, МЕ/мл	менопауза более 59.0	28.30±1.32	18.15±0.32*	0.0237*
Эстрадиол, пг/мл	менопауза менее 54.7	71.25±7.91	92.29±3.02	0.0674
Антимюллеров гормон, нг/мл	менопауза менее 1.0	0.53±0.91	1.14±0.12*	0.0032*
Ингибин В, пг/мл	менопауза менее 4.0	3.91±2.35	4.92±2.32*	0.04312*
М-эхо, мм	9-12	12.9±0,3	13.1±0.2	0.5945
Средний объем яичника, см <sup>3</sup>	менее 9	7.3±1.1	12.4±0.8	0.0291*
ФР истощен	менее 5 фолликулов	38(100%)	0(0%)	0.0000*
ФР не истощен	5-7 фолликулов	0	34(100%)	0.0000*
Киста яичника	0	0	3(8.8%)	0.2547*

\* - статистически достоверное различие (p < 0.05)

p (U – M.W.) – коэффициент (U-критерий Манна-Уитни).

ФР – фолликулярный резерв

Таким образом, исходные ультразвуковые и гормональные показатели пациенток основной группы позволили разделить её на две подгруппы: подгруппу А (n=38) с истощенным овариальным резервом (ФСГ>20 МЕ/мл, АМГ<1.0 нг/мл, фолликулярный резерв менее 5 фолликулов) и подгруппу В (n=34) с неисощенным овариальным резервом (ФСГ<15 МЕ/мл, АМГ>1.0 нг/мл, фолликулярный резерв 5-7 фолликулов).

Следует отметить, что в анамнезе у пациенток подгрупп А и В обнаружено достоверное различие в хирургических вмешательствах на

придатках матки ( $p < 0.05$ ). В подгруппе А 10.5% пациенток перенесли операции на придатках матки, которые могли способствовать истощению фолликулярного резерва яичников. Пациентки подгруппы В операций на придатках не имели, что свидетельствует о более сохранной гормональной функции яичников.

У пациенток в подгруппах А и В обнаружены системные изменения, присущие МС (табл. 6).

Таблица 6.

**Основные критерии МС у пациенток в подгруппах А и В до операции**

<b>Основные критерии метаболического синдрома (IDF, 2005)</b>	<b>Подгруппа А n=38 (%)</b>	<b>Подгруппа В n=34 (%)</b>	<b>P, (U – M.-W.) (<math>\chi^2</math> Pearson)</b>
Средний ИМТ кг/м <sup>2</sup>	34.4±0.4	35.32±0.28	0.4391
I степень ОЖ(30.0-34.9 кг/м <sup>2</sup> )	26(68.4%)	9(26.5%)	0.0316*
II степень ОЖ(35.0-39.9 кг/м <sup>2</sup> )	10(26.3%)	23(67.6%)	0.0381*
III степень ОЖ(более 40кг/м <sup>2</sup> )	2(5.3%)	2(5.9%)	0.5271
Индекс ОТ/ОБ (более 0.8)	1.08±0.01	1.15±0.01	0.4318
Повышенный уровень ТГ (более 1.7 ммоль/л)	2.07±0.03	1.94±0.07	0.5634
Высокий уровень ЛПНП (более 3.0 ммоль/л)	3.67±0.02	3.41±0.03	0.0494*
Низкий уровень ЛПВП (менее 1.2 ммоль/л)	0.99±0.01	0.98±0.03	0.8211
Общий холестерин (ОХ) (более 5.7 ммоль/л)	6.08±0.02	6.05±0.03	0.7956
Глюкоза плазмы крови натощак (более 5.7 ммоль/л)	5.77±0,13	6.04±0.27	0.0451*
Нарушение толерантности к глюкозе плазмы крови	17(44.7%)	21(61.8%)	0.0329*
Сахарный диабет 2 типа	2 (5.3%)	3 (8.8%)	0.0329*
Артериальная гипертензия >140/90 мм рт. ст.	31(81.6%)	26(76.5%)	0.2953

\*, - статистически достоверное различие ( $p < 0.05$ );  $\chi^2$ , Pearson –критерий  $\chi^2$  Пирсона

Следует отметить, что в подгруппе А с истощенным овариальным резервом преобладали пациентки с I степенью ожирения (68.4%) и чаще отмечена дислипидемия по уровню ОХ, ТГ, ЛПНП (57.9%), а в подгруппе В с сохраненным овариальным резервом было больше пациенток со II степенью ожирения (67.6%) и нарушением углеводного обмена (61.8%).

Гормональную терапию рецидивирующей ГЭ получали более 12 месяцев назад 71.1% пациенток подгруппы А и 52.9 % пациенток подгруппы

В. Не получали гормонотерапию ГЭ 28.9% больных в подгруппе А и 47.1 % - в подгруппе В, так как имели противопоказания к её назначению в связи с сопутствующей патологией или самостоятельно отказались от её применения.

При гистологическом исследовании подтверждена простая ГЭ без атипии (76.3% в подгруппе А и 67.7 % в подгруппе В) и сложная ГЭ без атипии (23.7 % и 32.3%).

Таким образом, высокая частота хронических соматических заболеваний, наличие критериев МС, нарушение нейроэндокринной регуляции менструального цикла у пациенток основной группы привели к стойкой ановуляции и развитию хронической относительной яичниковой и внегонадальной гиперэстрогении. Перечисленные факторы стали причинами рецидивов ГЭ: в подгруппе А отмечено  $2,3 \pm 0.01$  и в подгруппе В  $2,2 \pm 0.01$  рецидива. Пациенткам было показано хирургическое лечение рецидивирующей ГЭ на фоне МС в ПМП.

Пациенткам подгруппы А (n=38) с рецидивирующей ГЭ в ПМП на фоне МС с истощенным овариальным резервом проведена изолированная абляция эндометрия под внутривенной анестезией. Средняя длительность операции составила  $23.0 \pm 5.0$  минут.

Пациенткам подгруппы В (n=34) с рецидивирующей ГЭ в ПМП на фоне МС с неистощенным овариальным резервом проведена абляция эндометрия в сочетании с лапароскопической аднексэктомией под эндотрахеальным наркозом. Средняя длительность двух операций составила  $45.0 \pm 5.5$  минут.

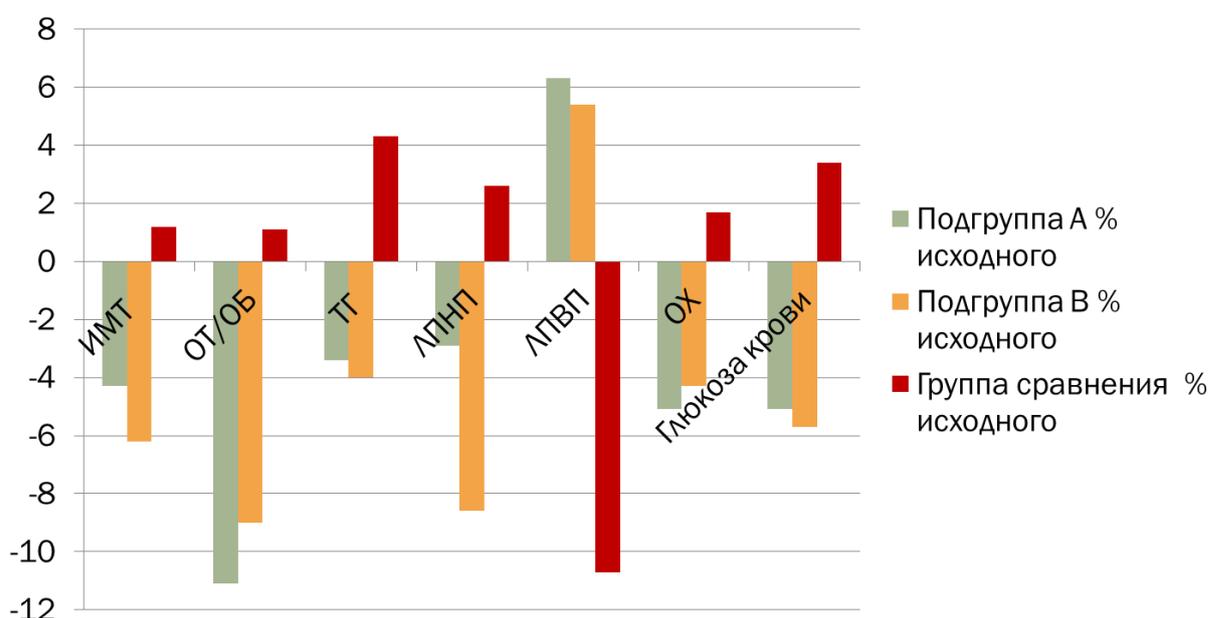
У больных двух подгрупп по ходу операции и в послеоперационном периоде осложнений не наблюдалось. Все пациентки выписаны из стационара на 4-5 сутки.

Результаты морфологического исследования операционных препаратов подтвердили наличие простой ГЭ без атипии (у 86.8% в подгруппе А и 82.4% больных в группе В) и сложной ГЭ без атипии (13.2% и 17.6% соответственно). Причем, у всех пациенток подгруппы В с сохраненным овариальным резервом обнаружены кистозные изменения яичников (64.7%) и фолликулярных кисты (23.5%).

При выписке из стационара пациентки получили рекомендации по лечению МС, согласованные с курирующими эндокринологами и терапевтами, в соответствии с Клиническими рекомендациями по лечению МС (2014). Рекомендованы мероприятия, направленные на снижение массы тела (на 5-10 %) и создания энергетического дефицита с преобладанием

расхода энергии над её поступлением, а именно: изменения стереотипов питания, гипокалорийная диета с расчетом суточной калорийности (1400-1800 ккал/сутки), отказ от вредных привычек (курения, алкоголь), повышение физической активности (ходьба, плавание, бег, танцы, фитнес). Учитывая высокий процент нарушения толерантности к глюкозе (44.7% в подгруппе А и 61.8% в подгруппе В), пациенткам основной группы назначен препарат из группы бигуанидов - метформин по 1000 мг 1 раз в день вечером после ужина в течение 6 месяцев.

В течение 12 месяцев в основной группе отмечена положительная динамика показателей МС, тогда как в группе сравнения метаболические показатели продолжили прогрессивно нарастать (рис. 3).



**Рисунок 3.** Динамика показателей МС у пациенток в подгруппах А и В основной группы и группы сравнения через 12 месяцев после операции.

Через 12 месяцев в подгруппе А основной группы отмечен только 1 (1.4%) рецидив ГЭ. По данным УЗИ у данной пациентки обнаружена очаговая гиперплазия в трубно-маточном углу и неоднородность эндометрия (М-эхо 8.1 мм). Гормональные показатели свидетельствовали об истощении овариального резерва (ФСГ 21.2 МЕ/мл, ЛГ - 25.7 МЕ/мл, АМГ 0.7 нг/мл, ингибин В - 46.3 пг/мл), но уровень эстрадиола остался достаточно высоким – 79.7 пг/мл. Данная пациентка имела абдоминальное ожирение II степени (ИМТ 36.1 кг/м<sup>2</sup>, ОТ/ОБ 1.3), сахарный диабет 2 типа, артериальную гипертензию 1 степени и дислипидемию (ТГ 2.2 ммоль/л, ЛПНП 3.7 ммоль/л, ЛПВП 0.62 ммоль/л), что могло явиться причиной неэффективности изолированной аблации эндометрия у данной пациентки.

В подгруппе В основной группы рецидивов ГЭ не наблюдалось. Ультразвуковые характеристики подтвердили наличие атрофии эндометрия у всех пациенток, уменьшение размеров матки относительно первоначальных, низкие показатели М-эхо ( $1.3 \pm 1,2$  мм), наличие внутриматочных синехий. На фоне лечения метформином улучшились показатели МС (снижился ИМТ, ОТ, индекс ОТ/ОБ, ТГ, ОХ, ЛПНП).

Таким образом, в основной группе рецидив ГЭ наблюдался только у 1 (1.4%) из 72 пациенток и был обусловлен относительной гиперэстрогенией внегонадального генеза на фоне МС.

Эффективность дифференцированного подхода к выбору метода эндоскопического лечения в основной группе составила 98.6%, а в группе сравнения 90.5%. В группе сравнения рецидивы ГЭ наблюдались достоверно чаще в 9,5% случаев, против 1.4% основной группы (табл. 7).

Таблица 7.

#### Эффективность предлагаемого метода лечения

Группы исследования	Число больных (%)		p, ( $\chi^2$ Pearson)
	без рецидива	рецидив	
Основная группа (n=72):	71(98.6%)	1(1.4%)	0.0335*
подгруппа А (n=38)	37	1	0.1864
подгруппа В (n=34)	34	0	0.0632
Группа сравнения (n=63)	57(90.5%)	6(9.5%)	-

\*, - коэффициент статистической значимости различий с группой сравнения

Таким образом, предлагаемый комплексный метод дифференцированного лечения и профилактики рецидивирующей ГЭ у пациенток в ПМП на фоне МС в зависимости от уровня овариального резерва позволил снизить число рецидивов ГЭ в основной группе в 6.8 раза.

## ВЫВОДЫ

1. Выявлено, что в последнее десятилетие отмечается значительный рост гиперпластических процессов в эндометрии у женщин в период менопаузального перехода. Так по данным гинекологических стационаров г. Волгограда с 2009 по 2016 г.г. число больных с ГЭ увеличилось в 2.2 раза. Более 50 % из них были женщины в периоде менопаузального перехода, у каждой второй отмечено более двух рецидивов ГЭ, у каждой третьей пациентки диагностирован МС.
2. Выявлено, что все обследованные пациентки с рецидивирующей гиперплазией эндометрия на фоне МС имели экстрагенитальную патологию: артериальную гипертензию 80.1% больных, заболевания ЖКТ 23.6%, сахарный диабет I и II типа каждая десятая пациентка (10.3%), причем сочетание данных заболеваний наблюдалось у 34 % женщин, что явилось экстрагенитальными факторами риска рецидивов ГЭ.
3. Акушерско-гинекологическими факторами риска рецидивов ГЭ стали агрессивные воздействия на эндометрий: медицинские аборты (15.3%), самопроизвольные прерывания беременности (19.3%), неоднократные диагностические выскабливания слизистой полости матки по поводу АМК, что проявилось хроническим эндометритом у каждой второй пациентки и у 41.0% хроническим сальпингоофоритом.
4. Метаболические нарушения у всех пациенток с рецидивирующей ГЭ в период менопаузального перехода проявились абдоминальным ожирением преимущественно II степени (49.6%), высоким индексом ОТ/ОБ (1.05), гиперхолестеринемией (60.1%), триглицеридемией (50.1 %), выраженной дислипидемией (61.1 %) и нарушенной толерантностью к глюкозе (44.6%).
5. При исследовании пациенток с рецидивирующей ГЭ в ПМП на фоне МС обнаружено, что 70 % из них имеют истощенный овариальный резерв (ФСГ более 20 МЕ/мл, АМГ менее 1.0 нг/мл, количество антральных фолликулов в яичниках менее 5), в то время как у 30% больных овариальный резерв был сохранен (ФСГ менее 15 МЕ/мл, АМГ более 1.0 нг/мл, количество антральных фолликулов в яичниках 5-7), что и послужило причиной рецидивов.
6. Выявлено, что традиционная изолированная абляция эндометрия без учета овариального резерва и без лечения МС в группе сравнения привела к рецидиву ГЭ у каждой десятой пациентки (9.5%), при этом у одной из них выявлена сложная гиперплазия эндометрия с атипией, что потребовало радикального оперативного лечения.

7. Разработанный дифференцированный подход к лечению рецидивирующей ГЭ в зависимости от овариального резерва у женщин с МС в период менопаузального перехода обеспечивает эффективность лечения в 98.6%, снижение рецидивирования процесса в 6.8 раза (1.4%) по сравнению с ранее проводимым традиционным методом в группе сравнения (9.5%).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Рекомендовать акушерам-гинекологам при неэффективности лечения рецидивирующей гиперплазией эндометрия (ГЭ) в период менопаузального перехода (ПМП) на фоне метаболического синдрома (МС) гормональными препаратами или при наличии противопоказаний к гормонотерапии шире использовать малотравматичные эндоскопические методы лечения с учетом овариального резерва.
2. Пациентки с МС составляют группу высокого риска по рецидиву ГЭ. При обследовании больных использовать критерии МС, принятые Международной диабетической Ассоциацией в 2005 году (IDF, 2005), которые внесены как основа и в национальные клинические рекомендации по метаболическому синдрому (2014).

### **Критерии диагноза метаболического синдрома**

Фактор риска	Определяющий уровень
Ожирение (ИМТ более 29,9 кг/м <sup>2</sup> )	Ожирение (ИМТ 29,9 кг/м <sup>2</sup> )
Окружность талии (женщины)	Более 80 см
Триглицериды	Более 1.69 ммоль/л
ХС ЛВП	Менее 1,29 ммоль/л
Артериальная гипертензия	140/90 мм рт. ст. и более
Глюкоза натощак (вена)	Более 5,6 ммоль/л
Сахарный диабет 2 типа	

3. Рекомендовать акушерам-гинекологам у пациенток с рецидивирующей ГЭ в ПМП на фоне МС дополнительное исследование - оценку уровня овариального резерва: определение ФСГ, АМГ, УЗИ (объем яичников, подсчет количества антральных фолликулов в них).
4. Рекомендовать акушерам-гинекологам использовать разработанный дифференцированный метод лечения и профилактики рецидивов ГЭ в ПМП на фоне МС.

Пациенткам с истощенным овариальным резервом (ФСГ > 20 МЕ/мл, АМГ < 1.0 нг/мл, на УЗИ менее 5 фолликулов в яичниках и нет кистозных образований в них) показано проведение изолированной абляции эндометрия и комплексное лечение МС.

Пациенткам с сохраненным овариальным резервом (ФСГ < 15 МЕд/мл, АМГ > 1.0 нг/мл, на УЗИ 5-7 фолликулов в яичниках или кистозные образования в них) показано выполнение сочетанной операции абляции эндометрия с лапароскопической аднексэктомии и лечение МС.

5. Рекомендовать акушерам гинекологам ведение и лечение пациенток с МС совместно с эндокринологами и терапевтами, с целью назначения долгосрочной программы лечения метаболического синдрома.



## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

- 1. Исаева Л.В. Значение гормонального статуса в оптимизации лечения рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузе/ Ткаченко Л.В., Гущина М.Ю.//Сибирский медицинский журнал. – 2011.- 3(26).- С.69-74.**
- 2. Исаева Л.В. Комбинированный метод лечения рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия у женщин с метаболическим синдромом/Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И., Богатырева Л.Н.// Уральский медицинский журнал.-2011.-4(85).- С.72-75.**
- 3. Исаева Л.В. Обоснование дифференцированного подхода к лечению больных с рецидивирующими гиперпластическими процессами эндометрия в пременопаузе/Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И. //Вестник ВолгГМУ.- 2016.- 4(60).- С.103-109.**
- 4. Исаева Л.В. Профилактика рецидивов гиперплазии эндометрия в пременопаузе/ Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И. //ВолгГМУ.- 2017.- 4(64).- С. 25-28.**
- 5. Исаева Л.В. Отдаленные результаты лечения рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия у пациенток с метаболическим синдромом//Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя».- 2009.-С. 315.**
- 6. Исаева Л.В. Эхография в комплексной диагностике гиперпластических процессов эндометрия//Юбилейный сборник научных работ, посвященный 75-летию Волгоградского государственного медицинского университета.- 2010.- С. 87-90.**
- 7. Исаева Л.В. Эффективность эндоскопических методов лечения гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузе// Материалы 57-й региональной научно-практической конференции «Инновационные достижения фундаментальных и прикладных медицинских исследований в развитии здравоохранения Волгоградской области».- 2010.- С.11-14.**
- 8. Исаева Л.В. Оптимизация методов лечения гиперпластических процессов эндометрия у женщин с метаболическим синдромом в перименопаузе/ Ткаченко Л.В. //Материалы XIV Всероссийского научного форума «Мать и Дитя».- 2013.- С. 402-403.**
- 9. Исаева Л.В. Прогнозирование и профилактика рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия у женщин с метаболическим синдромом в перименопаузе/ Ткаченко Л.В. //Материалы XXVIII**

конгресса «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний».- 2015.- С.135-136.

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГ – артериальная гипертензия

АМГ – антимюллеров гормон

АМК – аномальные маточные кровотечения

ГЭ – гиперплазия эндометрия

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИМТ – индекс массы тела

ИРИ – иммунореактивный инсулин

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

ЛГ – лютеинизирующий гормон

МС – метаболический синдром

ПМП – период менопаузального перехода

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

**Исаева Лариса Владимировна**

**ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ  
ПАТОЛОГИИ ЭНДОМЕТРИЯ  
У ПАЦИЕНТОК С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Подписано в печать **28.05. 2018 г.**

Формат 60x84/16. Печать офсетная Усл-печ. л. 1.0.

Тираж 100 экз. Заказ **938**

Отпечатано в типографии ИУНЛ ВолгГТУ  
400005, г. Волгоград, просп. им. В.И. Ленина, 28, корп. №7