

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/м<sup>2</sup> диагностировали избыточную массу тела, при ИМТ 0—34,9 кг/м<sup>2</sup> — I степень ожирения, при ИМТ 35,0—39,9 кг/м<sup>2</sup> — II степень, при ИМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup> — 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- $\beta$ , 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- $\beta$ ) (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  $25 \text{ кг/м}^2$ . 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- $\beta$  при различных формах гиперплазии эндометрия, как в эпителии желез, так и в строме эндометрия. Независимо от формы ГПЭ, более низкая экспрессия ER- $\beta$  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- $\beta$  и/или PR, вплоть до их полного исчезновения.

Таблица 3

### Экспрессия рецепторов к половым стероидным гормонам у обследуемых пациенток

Показатели	ER- $\alpha$			PR		
	эпителий желез эндометрия	строма эндометрия	ER- $\alpha$ / PR	эпителий желез эндометрия	строма эндометрия	ER- $\alpha$ / 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