

**ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ  
В ПЕРИМENOПАЗУ****Л. В. Ткаченко, Н. И. Свиридова, Л. В. Исаева***Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра акушерства и гинекологии*

В основу исследования положены результаты наблюдений 135 пациенток, находящихся в переходном периоде, с морфологически верифицированной рецидивирующей гиперплазией эндометрия. Нами разработан дифференцированный подход к выбору объема оперативного вмешательства данной когорты пациенток на основании оценки уровня овариального резерва. Полученные результаты свидетельствуют о достоверной эффективности предложенного метода ( $p < 0,05$ ): рецидив гиперпластического процесса в эндометрии диагностирован в 11,1 % случаев больных группы сравнения, в то время как в основной группе – лишь у одной пациентки (1,4 %).

*Ключевые слова:* перименопауза, гиперплазия эндометрия, метаболический синдром.

DOI 10.19163/1994-9480-2017-4(64)-25-28

**PREVENTION OF RECURRENCE OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA  
IN PERIMENOPAUSE****L. V. Tkachenko, N. I. Sviridova, L. V. Isaeva***The Volgograd State Medical University,  
Department of Obstetrics and Gynecology*

The study is based on the results of observations of 135 patients in the transition period, with morphologically verified recurrent endometrial hyperplasia. We have developed a differentiated approach to the choice of the volume of surgical intervention of this cohort of patients on the basis of an assessment of the level of the ovarian reserve. The results indicate a reliable effectiveness of the proposed method ( $p < 0,05$ ): relapse of the hyperplastic process in the endometrium was diagnosed in 11,1 % of patients in the comparison group, while in the main group – in only one patient.

*Key words:* perimenopause, endometrial hyperplasia, metabolic syndrom.

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) являются распространенной гинекологической патологией, частота которой существенно увеличивается к периоду возрастных гормональных перестроек в пременопаузе. Высокая частота рецидивов данного заболевания, отсутствие должной эффективности гормональной терапии, высокий риск малигнизации эндометриальной гиперплазии диктует необходимость совершенствования подхода к ее лечению [1, 3, 5].

На современном этапе предложены разнообразные методы лечения ГПЭ: гормональная терапия, гистерорезекция, абляция эндометрия, а также радикальное хирургическое лечение. Выбор лечебной тактики зависит от ряда факторов: морфологического варианта гиперплазии эндометрия, возраста пациентки, наличия сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии [2, 4].

Ведущим методом лечения ГПЭ остается гормональная терапия. Однако количество рецидивов заболевания значительно возрастает к периоду менопаузального перехода (ПМП) (STRAW+10, 2012). К этому времени у женщин накапливается значительный «багаж» сопутствующей экстрагенитальной патологии. Совокупность гормональных и метаболических нарушений, в основе которых лежат инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение и дислипидемия, приводят к развитию метаболического синдрома (МС). Ожирение андроида типа является одним из главных факто-

ров риска развития гиперплазии эндометрия. Под действием ароматазы жировой ткани происходит превращение андрогенов в эстрогены, главным образом, андростендиона в эстрон, который обладает самой высокой онкогенной активностью. Хроническая ановуляция в сочетании с гиперэстрогенией стимулируют пролиферативные процессы эндометрия. На фоне развернутой картины МС эффективность гормонального лечения ГЭ снижается, развиваются частые рецидивы заболевания, что приводит к необходимости проведения радикальной операции – гистерэктомии [2, 4, 6].

С развитием эндоскопической хирургии операцией выбора пациенток в ПМП стала гистерорезекция, абляция эндометрия. Однако этот метод лечения на фоне прогрессирования МС часто приводит к рецидивам гиперплазии эндометрия.

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Определение оптимального объема эндоскопической операции в лечении рецидивирующей гиперплазии эндометрия у женщин с метаболическим синдромом в перименопаузе на основе выявленных особенностей овариального резерва.

**МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ**

В основу исследования положены результаты ретроспективного и проспективного исследования

135 пациенток, находившихся на лечении с 2012 по 2015 гг. в гинекологическом отделении Клиники № 1 ВолгГМУ. Показанием для госпитализации женщин в стационар явились: наличие эхографических признаков патологии эндометрия или аномальные маточные кровотечения.

Всем пациенткам проведено клинико-лабораторное и эхографическое исследование. Выполнена гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием матки. Морфологическое исследование полученного материала диагностировало эндометриальную гиперплазию.

Критерии включения в исследование явились: возраст периода менопаузального перехода; наличие критериев метаболического синдрома; наличие рецидива простой или комплексной ГПЭ без атипии; информированное добровольное согласие пациенток на проведение лечебно-диагностических процедур.

Критериями исключения в исследование: морфологически верифицированная атипичная гиперплазия эндометрия; отсутствие критериев МС; впервые выявленная гиперплазия эндометрия; миома матки больших размеров и субмукозная локализация узлов; наличие тяжелой экстрагенитальной патологии.

В зависимости от тактики эндоскопического лечения пациентки распределены на 2 группы: основную группу ( $n = 72$ ) и группу сравнения ( $n = 63$ ). Средняя возрастная характеристика пациенток в группах не имела достоверных различий, ( $50,5 \pm 0,4$ ) и ( $49,8 \pm 0,4$ ) лет,  $p > 0,05$ , и соответствовала периоду менопаузального перехода. Возраст наблюдаемых варьировал от 45 до 55 лет.

При поступлении в стационар изучали анамnestические и объективные данные, особенности и характер менструальной и репродуктивной функций. Проводили анализ развития настоящего заболевания: время появления первых симптомов, длительность процесса, количество рецидивов, эффективность проведенного ранее лечения.

Полученный при гистероскопии материал соскоба из полости матки и цервикального канала подвергался гистологическому исследованию.

Количественный анализ содержания гонадотропных и половых гормонов проводился методом твердофазного иммуноферментного анализа. Для оценки функции яичников использованы характеристики овариального резерва: показатели гормонального профиля (ФСГ, АМГ, ингибина В), измерение объема яичников, подсчет количества фолликулов в нем.

Проведено проспективное сравнительное контролируемое исследование 72 пациенток основной группы и ретроспективное исследование 63 пациенток группы сравнения с рецидивирующей ГЭ на фоне МС в пременопаузе. Пациентам группы сравнения ( $n = 63$ ) использован традиционный метод лечения – гистерорезектоскопической абляции эндометрия без учета овариального резерва. Пациентки основной группы ( $n = 72$ ) в зависимости от уровня овариального резерва были

разделены на две подгруппы. В подгруппу А ( $n = 38$ ) вошли пациентки с низким овариальным резервом, им выполнена только абляция эндометрия. В подгруппу В ( $n = 34$ ) включены пациентки с высоким овариальным резервом, которым была произведена операция в объеме: абляция эндометрия в сочетании с двухсторонней аднексэктомией лапароскопическим доступом. Эффективность предложенного метода оценивалось через 6 и 12 месяцев по количеству рецидивов и степени выраженности гормональных и метаболических показателей.

Участники исследования консультированы терапевтом относительно диеты, физической активности и изменения образа жизни.

При анализе полученных данных по количественному признаку нами были использованы непараметрические (U-критерии Манна-Уитни (U-test M.-W.)). Для сравнения независимых групп по качественному признаку выбирали критерий  $\chi^2$  Пирсона (Pearson) или точный критерий Фишера (F). Частоту бинарного признака двух несвязанных групп вычисляли, применяя критерий «отношение шансов» (ОШ) с расчетом 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). На достоверность различий групп исследования указывало отсутствие числового показателя 1.0 в 95 % доверительном интервале. Полученные результаты клинического исследования обрабатывались с помощью специализированного пакета статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA). Различия между группами сравнения считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Группы исследования были сопоставимыми по возрасту, степени выраженности метаболического синдрома, числу рецидивов, эндометриальной гиперплазии.

У всех 135 пациенток двух групп выявлен основной критерий МС – абдоминальное ожирение. При антропометрии у пациенток двух групп в 100 % случаев выявлено абдоминальное ожирение I, II, III степени. В основной группе преобладали (63,8 %) пациентки со II степенью ожирения, а в группе сравнения (61,9 %) – женщины с I степенью ожирения. Наследственную предрасположенность к ожирению имели 47 % пациентов, к нарушениям углеводного обмена – 9 %. Нарушение толерантности к глюкозе обнаружено у половины (52,7 %) пациенток основной группы и у каждой третьей (36,5 %) пациентки группы сравнения. Сахарный диабет 1 и 2 типа выявлен у 12 (16,7 %) пациенток основной группы и у 14 (22,1 %) – группы сравнения. Артериальная гипертензия 1 и 2 степени отмечена у подавляющего большинства пациенток, как в основной (79,1 %) группе, так и в группе сравнения (80,9 %). В двух группах отмечены высокие уровни холестерина, ( $6,1 \pm 1,2$ ) ммоль/л в основной и ( $6,0 \pm 1,8$ ) ммоль/л в группе сравнения соответственно, ЛПНП, ( $3,7 \pm 0,03$ ) ммоль/л в двух группах, и триглицеридов, ( $3,1 \pm 0,03$ ) ммоль/л в основной и ( $2,9 \pm 0,04$ ) ммоль/л в группе сравнения.

Основными жалобами пациенток, вошедшими в исследование, стали обильные и длительные менструации, нерегулярный менструальный цикл, аномальные маточные кровотечения. Отмечен рецидивирующий характер течения заболевания (неоднократные диагностические выскабливания матки, попытки гормональной терапии) на фоне прогрессирующей прибавки массы тела и симптомов метаболического синдрома. Длительность заболевания в группах составила от 2 до 5 лет.

Все пациентки в анамнезе имели различные гинекологические заболевания. Наиболее часто отмечены хронические воспалительные процессы органов малого таза: хронический двухсторонний сальпингоофорит, хронический эндометрит и хронические цервициты. Подавляющее большинство (93,1 %) женщин реализовало генеративную функцию. Вторичное бесплодие наблюдалось чаще (6,7 %), чем первичное (3,7 %).

Характерными признаками в двух группах являлись вторичные нарушения менструального цикла после воздействия различных факторов (роды, самопроизвольные выкидыши, аборт, операции, травмы) на фоне прогрессирующей прибавки массы тела и прогрессирования симптомов МС. Нарушения менструального цикла начинались с увеличения длительности цикла, затем развивалась олигоменорея и хроническая ановуляция.

Пациенткам группы сравнения ( $n = 63$ ) выполнен традиционный метод лечения – гистерорезектоскопическая абляция эндометрия. В течение 6 месяцев у 5 больных и на протяжении 12 месяцев у 2 пациенток сохранялись различные виды аномальных маточных кровотечений. При проведении ультразвукового исследования органов малого таза обнаружены неоднородные структуры повышенной эхогенности в трубно-маточных углах, гипоехогенное содержимое в полости матки. Средние размеры яичников у пациенток с рецидивом ГЭ свидетельствовали о сохраненном овариальном резерве (объем яичника составил  $9,3 \pm 1,9$  см<sup>3</sup>, количество антральных фолликулов более  $5 \pm 1,2$  в каждом яичнике). Выполнена контрольная офисная гистероскопия, на которой в трубно-маточных углах визуализированы островки пролиферирующего эндометрия. При морфологическом исследовании материала обнаружена простая (4,8 %) и сложная (6,3 %) гиперплазия эндометрия без атипии. Учитывая возраст перименопаузы, длительность заболевания (5 лет), рецидивирующее течение (более 3 рецидивов), прогрессирование симптомов метаболического синдрома, пациенткам были выполнены расширенные хирургические операции, в том числе 5 надвлагалищных ампутиаций матки с придатками и 2 экстирпации матки с придатками. При морфологическом исследовании удаленных яичников обнаружен выраженный фолликулярный аппарат у всех 7 (100 %) пациенток.

Таким образом, в группе сравнения эффективной оказалась терапия в 88,9 % случаев, в то время как рецидив ГПЭ отмечен у 7 (11,1 %) исследуемых.

Пациенткам основной группы ( $n = 72$ ) выбран метод эндоскопического лечения с учетом особенностей овариального резерва. В подгруппе А ( $n = 38$ ) с низким овариальным резервом (объем яичника  $4,8 \pm 0,5$  см<sup>3</sup>, количество антральных фолликулов  $3,1 \pm 0,7$ ; ФСГ более 20 мМЕ/мл, АМГ  $0,5 \pm 0,12$  нг/мл) выполнена гистерорезекция, абляция эндометрия. Рецидив метроррагии отмечен через 12 месяцев только у 1 (2,6 %) пациентки. На контрольной гистероскопии обнаружен участок пролиферации эндометрия в дне матки. Морфологическое исследование материала показало наличие железисто-фиброзного полипа эндометрия.

В подгруппе В ( $n = 34$ ) с высоким овариальным резервом (объем яичника  $9,8 \pm 0,7$  см<sup>3</sup>, количество антральных фолликулов  $6,1 \pm 0,8$  в каждом яичнике; ФСГ менее 20 мМЕ/мл, АМГ  $1,2 \pm 0,7$  нг/мл) выполнена гистерорезектоскопическая абляция эндометрия в сочетании с лапароскопической двухсторонней аднексэктомией. Рецидивов заболевания через 6 и 12 месяцев в данной группе не выявлено. На УЗИ отмечено уменьшение размеров матки, М-эхо  $1,2 \pm 1,1$  мм. По данным пайпель-биопсии через 12 месяцев отмечен фиброз и атрофия стромы.

Таким образом, в основной группе эффективность лечения составила 98,6 %, а рецидив отмечен лишь у 1 (1,4 %) исследуемой.

Выбор оптимального объема лечения рецидивирующих ГЭ с учетом анамнеза, результатов гормонального исследования, наличия противопоказаний к гормонотерапии, а также органосохраняющие тенденции в современной медицине обуславливают необходимость разработки новых подходов к лечению ГЭ.

Таким образом, результаты проведенного исследования, позволили нам разработать разработанный алгоритм ведения пациенток с рецидивирующей гиперплазией эндометрия на фоне МС в перименопаузе: 1 этап – морфологическая верификация диагноза; 2 этап – определение и оценка овариального резерва; 3 этап – выбор эндоскопического метода лечения в зависимости от овариального резерва; 4 этап – комплексная терапия метаболического синдрома.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Исследование гормонального статуса и выявление яичниковых форм гиперэстрогений позволяют оптимизировать объем оперативного вмешательства при лечении рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия у женщин в перименопаузе.

2. Сочетание абляции эндометрия с лапароскопической двусторонней аднексэктомией при яичниковых формах гиперэстрогении является не только патогенетически обоснованным, но также высокоэффективным методом, что позволяет предупредить возникновение рецидивов, повысить эффективность проводимого лечения, избегая радикальной хирургической операции, улучшить качество жизни и здоровье женщины.

3. Коррекция метаболических нарушений должна обязательно входить в комплекс терапии больных с гиперпластическими процессами эндометрия и ожирением.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Фон Вульф М., Штуте П. Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина / Пер. с нем., под ред. Е.Н. Андреевой. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – С. 127–129; 378–380.
2. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – С. 748–757.
3. Леваков С.А. Лечение пациенток с эндометриальной гиперплазией / С.А. Леваков, Н.А. Шешукова, О.В. Большакова // Проблемы репродукции. – 2017. – № 2. – С. 33–36.
4. Чернуха Г.Е. Новые возможности лечения гиперплазии эндометрия / Г.Е. Чернуха, М.Р. Думановская, Е.А. Коган // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 10. – С. 51–585.
5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of Endometrial Hyperplasia / RCOG / BSGE Green-top Guidelaine. – 2016. – February, 67.
6. Simmons R.S. et al. The metabolic syndrome useful cocept or clinical tool Report of WHO Expert consultation // Diabetologia. – 2011. – № 1, Vol. 53. – P. 151–158.

## REFERENCES

1. Fon Vul'ff M., Shtute P. Ginekologicheskaja jendokrinologija i reproduktivnaja medicina [Gynecological endocrinology and reproductive medicine]. Moscow: MEDpress-inform Publ., 2017, pp. 127–129; 378–380.
2. Serov V.N., Suhih G.T. (ed.). Klinicheskie rekomendacii. Akusherstvo i ginekologija [Clinical recommendations. Obstetrics and gynecology]. Moscow: GJeOTAR-Media Publ., 2014, pp. 748–757.
3. Levakov S.A. Lechenie pacientok s jendometrial'noj giperplaziej [Treatment of patients with endometrial hyperplasia]. *Problemy reprodukcii* [Reproduction problems], 2017, no. 2, pp. 33–36. (In Russ., Abstr. in Engl.)
4. Chernuha G.E. Novye vozmozhnosti lechenija giperplazii jendometrija [New possibilities of treatment of endometrial hyperplasia]. *Akusherstvo i ginekologija* [Obstetrics and gynecology], 2013, no. 10, pp. 51–585. (In Russ., Abstr. in Engl.)
5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of Endometrial Hyperplasia. RCOG / BSGE Green-top Guidelaine., 2016, February, 67.
6. Simmons R.S. et al. The metabolic syndrome useful cocept or clinical tool Report of WHO Expert consultation. *Diabetologia*, 2011, no. 1, Vol. 53, pp. 151–158.

## Контактная информация

**Ткаченко Людмила Владимировна** – д. м. н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: tkachenko.fuv@mail.ru