

© Н. В. Артымук, Е. А. Шакирова

ГОУ ВПО «Кемеровская
государственная медицинская академия»
Минздравсоцразвития

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПРОСТОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ АГОНИСТАМИ ГОНАДОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ-ГОРМОНОВ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ОЖИРЕНИЕМ

УДК: 618.145-007.61-085

■ Проведено проспективное, рандомизированное, открытое, сравнительное исследование. В исследование включено 105 женщин репродуктивного возраста с ожирением и простой без атипичии гиперплазией эндометрия (ГЭ). 13 пациенток выбыло из исследования. 31 пациентка получала лечение агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) Бусерелин-депо, производства ЗАО «Фарм-Синтез», в дозе 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней; 33 женщины — норэтистерон в дозе 10 мг в сутки, 28 больных — комбинированные эстроген-гестагенные препараты (КОК, 30 мкг этинилэстрадиола+150 мкг дезогестрела). Все пациентки получали базовое лечение ожирения: рациональное питание и лечебную физкультуру. Лечение во всех группах проводилось в течение 6 месяцев. Результаты проведенного исследования показали, что у больных репродуктивного возраста с ожирением для терапии ГЭ наиболее эффективно и безопасно использование аГнРГ.

■ **Ключевые слова:** ожирение; гиперплазия эндометрия; агонисты гонадотропин-рилизинг гормона.

В течение многих лет патологические пролиферативные изменения эндометрия являются одной из наиболее актуальных проблем гинекологии, что обусловлено ростом заболеваемости гиперпластическими процессами эндометрия (ГПЭ), в том числе у женщин репродуктивного возраста [1, 3, 6, 8]. Несмотря на совершенствование методов лечения, наблюдается тенденция к рецидивирующему течению ГПЭ, заболевание часто прогрессирует с развитием предраковых форм [3, 8, 11]. Частота рецидивирующего течения гиперплазии эндометрия после гормональной терапии, по данным различных авторов, составляет от 2,5% до 39,2% — 64,7% [3, 14, 12, 10, 15]. Гиперпластические процессы эндометрия в сочетании с ожирением многие исследователи относят к предраковому процессу эндометрия [2, 4, 8, 11]. Сложность ведения женщин с ожирением и ГПЭ состоит в том, что назначаемая гормональная терапия в большинстве случаев усугубляет имеющиеся метаболические нарушения, проявления дислипидемии, нарушения углеводного обмена, приводит к прогрессирующей прибавке массы тела, что способствует рецидивирующему течению заболевания и неэффективности традиционной гормонотерапии [8, 11]. Клинический аспект проблемы состоит в реальной возможности профилактики гормонозависимых опухолей путем нормализации нарушенных функций в репродуктивной системе (восстановление овуляции, устранение гиперэстрогении) и компенсации метаболических нарушений (лечение ожирения, коррекция гиперлипидемии и гипергликемии) [2].

Для гормонального воздействия на гиперплазированный эндометрий в настоящее время применяют прогестагены, комбинированные эстроген-гестагенные препараты, антиэстрогены, антигонадотропины, агонисты гонадолиберина [5, 9, 7, 13, 16].

Целью настоящей работы была оценка эффективности и безопасности гормональной терапии ГПЭ у женщин с ожирением агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), прогестинами и комбинированными эстроген-гестагенными препаратами.

Материалы и методы

Дизайн исследования: проспективное, рандомизированное, открытое, сравнительное. В исследование включено 105 пациенток репродуктивного возраста с ожирением, страдающих ГПЭ. Критериями включения в исследование являлись репродуктивный возраст женщин, морфологически верифицированный диагноз ГПЭ (простая без атипичии гиперплазия эндометрия), наличие ожирения I–II степени, желание пациентки участвовать в исследовании и соблюдать протокол. Критерии исключения: возраст менее 18 и более 45 лет, атипичная гиперплазия и рак эндометрия, морбидное ожирение

(ИМТ 40 кг/м² и более), злокачественные новообразования другой локализации, алкогольная и наркотическая зависимость, гиперпролактинемия, беременность, лактация, тяжелая артериальная гипертензия, сахарный диабет, острый тромбоз венозной системы или тромбоэмболия, желтуха, острые заболевания печени, почечная недостаточность, предшествующая терапия гормональными препаратами в течение 6 месяцев до включения в настоящее исследование, участие в других клинических испытаниях.

Протокол исследования включал 6 визитов. Визит 0 включал: физикальное и антропометрическое обследование, определение гормонально-метаболического профиля, гистероскопию, выскабливание полости матки с гистологическим исследованием эндометрия; визит 1: оценка критериев включения и исключения, рандомизация, назначение лечения; визит 2 (через 3 месяца после начала лечения): клиническая оценка эффективности лечения и УЗИ (толщина эндометрия); визит 3 (через 6 месяцев после начала лечения): клиническая оценка эффективности лечения, УЗИ (толщина эндометрия), биопсия эндометрия; визит 4 (через 12 месяцев после начала лечения): клиническая оценка эффективности лечения и УЗИ (толщина эндометрия); визит 5 (через 24 месяца после начала лечения): клиническая оценка эффективности лечения и УЗИ (толщина эндометрия).

Пациентки были распределены по группам (рандомизация проводилась методом конвертов). I группе (35 пациенток) назначено лечение агНРГ Бусерелин-депо, производства ЗАО «Фарм-Синтез», в дозе 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней. II группа (35 женщин) получала гестагены (норэтистерон) в дозе 10 мг в сутки с 16-го по 25-й день цикла. III группу составили 28 человек, которым были назначены комбинированные эстроген-гестагенные препараты (комбинированные оральные контрацептивы (КОК), 30 мкг этинилэстрадиола в сочетании с 150 мкг дезогестрела) в циклическом режиме. Лечение во всех группах проводилось в течение 6 месяцев. Кроме того, всем пациенткам рекомендовано базовое лечение ожирения: рациональное питание и лечебная физкультура.

Обследование пациенток включало: тщательный сбор анамнеза, антропометрию, общее и специальное гинекологическое обследование, ультрасонографию органов малого таза аппаратом «Aloka SSD 3500» (Япония), гистероскопию (с помощью эндоскопической техники фирмы «Schöilly» (Германия) с использованием жесткого 5-мм гистероскопа) с отдельным лечебно-диагностическим выскабливанием полости матки

и последующим гистологическим исследованием полученного материала. Определение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеонизирующего гормона (ЛГ), тиреотропного гормона (ТТГ), пролактина (ПРЛ), эстрадиола (Е2), тестостерона (Т), кортизола (К), лептина, инсулина, полового стероид-связывающего глобулина (ПССГ), трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДЭА-С) у женщин с сохраненным менструальным циклом проводилось на 5–6-й день менструального цикла, уровня прогестерона — на 21–22-й день цикла иммуноферментным методом. При диагностике нарушений углеводного обмена руководствовались рекомендациями Экспертного комитета по диагностике и классификации сахарного диабета. Оральный глюкозотолерантный тест проводился с 75 г сухой глюкозы. Содержание холестерина (ХС) определяли по методике Иса; триглицериды (ТГ) — по методике Neri; холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) определялся в сыворотке, обработанной гепарином, в присутствии ионов магния; холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) — расчетным методом W. Friedwald.

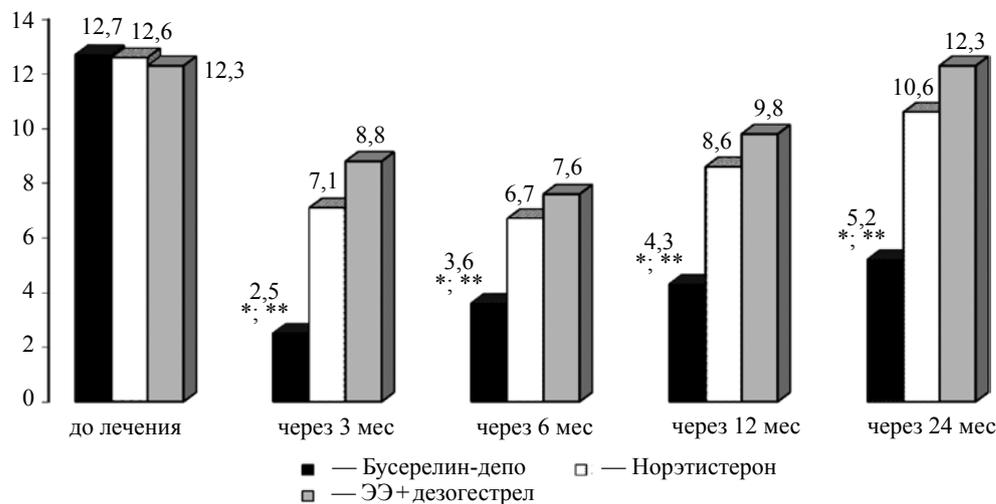
Верификация пролиферативной патологии эндометрия основывалась на морфологическом принципе согласно гистологической классификации гиперпластических процессов эндометрия ВОЗ (2003) [5, 7].

Оценивались первичные исходы: наличие гиперплазии эндометрия после окончания лечения через 6 месяцев и вторичные исходы: наличие рецидивов ГПЭ через 12 и 24 месяца после лечения.

Эффективность проводимой терапии оценивалась на основании клинической картины течения заболевания (через 3, 6, 12, 24 месяца от начала лечения), оценки изменчивости параметров срединной структуры матки при контрольном УЗИ органов малого таза (через 3, 6, 12, 24 месяца от начала лечения), а также на основании анализа морфологических изменений эндометрия при биопсии слизистой полости матки, проводимой через 6 месяцев после начала лечения.

Безопасность оценивалась в течение 6 месяцев лечения путем оценки появления нежелательных явлений, а также оценкой антропометрических показателей и гормонально-метаболического профиля до и после лечения (визит 0 и визит 3).

При сравнительном анализе возрастного распределения статистически значимого отличия показателей между группами не выявлено. Средний возраст пациенток I группы составил 35,4 ± 7,5 лет, II группы — 36,7 ± 6,6 лет, III группы — 33,6 ± 7,1 лет (p > 0,05).



* — $p < 0,001$ между пациентками, получавшими Бусерелин-депо и норэтистерон,
 ** — $p < 0,001$ между пациентками, получавшими Бусерелин-депо и КОК

Рис. 1. Динамические изменения толщины эндометрия на фоне проводимой гормонотерапии через 3 месяца, а также через 6, 12, 24 месяца после лечения

Индекс массы тела (ИМТ) у больных I группы составил $36,89 \pm 5,14$ кг/м², окружность талии (ОТ) — $110,0 \pm 12,3$ см, окружность бедер (ОБ) — $118,0 \pm 10,9$ см, соотношения окружности талии к окружности бедер ОТ/ОБ — $0,94 \pm 0,01$ ($p > 0,05$). Во II группе ИМТ составил $37,55 \pm 6,09$ кг/м², ОТ — $111,0 \pm 11,2$ см, ОБ — $119,0 \pm 9,53$ см, ОТ/ОБ — $0,95 \pm 0,06$. У пациенток III группы ИМТ $37,55 \pm 6,09$ кг/м², ОТ — $111,0 \pm 11,2$ см, ОБ — $119,0 \pm 9,53$ см, ОТ/ОБ — $0,95 \pm 0,06$ ($p > 0,05$). Все пациентки, включенные в исследование, имели клинические проявления ГПЭ (меноррагии, менометроррагии).

Результаты исследования и их обсуждение

Из исследования выбыло 13 пациенток: 4 из I группы, 2 — из II группы и 7 — из III группы. Причинами отказа от продолжения участия в исследовании были следующие: в I группе — смена места жительства (1) и материальные трудности (3), во II группе — значительная прибавка массы тела (2), в III группе — смена места жительства (1), несоблюдение протокола (1) и наличие побочных эффектов (5): прибавка веса (3), кровотечение (1), мастодиния (1).

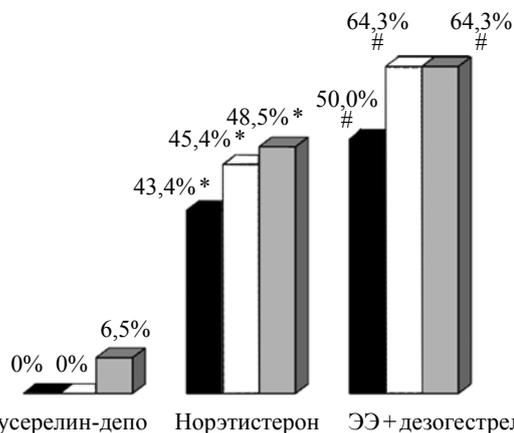
Таким образом, эффективность лечения и влияние терапии на метаболические процессы оценены у 92 женщин, из них в I группу вошла 31 пациентка, во II группу — 33, а в третью — 28.

Оценка первичных исходов терапии агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, прогестинами и эстроген-гестагенными препаратами показала, что клинический (отсутствие кровотечений) и морфологический (эффекты гормонотерапии при лечении ГПЭ у женщин с ожирением

отмечались у 31 (100%) больной, получавших а-ГнРГ Бусерелин, у 21 (63,6%) женщины, принимавшей норэтистерон, и у 14 (50,0%) пациенток, получавших КОК.

Показатели изменчивости УЗ-параметров срединной структуры матки на фоне проводимой гормонотерапии (через 3 месяца), а также через 6, 12, 24 месяца после лечения представлены на рисунке 1. Статистически значимо меньшие показатели толщины срединной структуры выявлены у пациенток, получавших Бусерелин-депо, относительно больных, получавших норэтистерон и КОК.

Эффективность лечения ГПЭ у больных репродуктивного возраста с ожирением представлена на рисунке 2.



* — $p < 0,001$ между пациентками, получавшими Бусерелин-депо и норэтистерон, # — $p < 0,001$ между пациентками, получавшими Бусерелин-депо и КОК

Рис. 2. Эффективность лечения ГПЭ у больных репродуктивного возраста с ожирением

Таблица 1

Динамические изменения антропометрических показателей на фоне гормонотерапии

Показатель	Бусерелин I группа (n=31)		P	Норэтистерон II группа (n=33)		P	ЭЭ+дезогестрел III группа (n=28)		P	P I; II	P I; III	P II; III
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения		до лечения	после лечения				
Масса тела, кг	102,41±16,16	91,82±14,59	0,04	103,0±19,1	109,46±15,0	0,131	98,64±18,47	103,17±16,81	0,341	<0,001	0,007	0,128
ИМТ, кг/м ²	36,61±5,22	33,12±3,19	0,002	37,55±6,09	39,73±4,39	0,1	35,94±5,56	37,42±4,91	0,296	<0,001	<0,001	0,057
ОТ, см	109,73±12,09	102,04±8,2	0,009	111,0±11,2	114,87±9,74	0,146	106,14±9,74	108,0±8,29	0,445	0,007	0,007	0,005
ОБ, см	118,73±10,69	113,17±8,65	0,09	119,0±9,53	119,67±12,7	0,809	117,29±10,84	118,3±10,8	0,728	0,021	0,048	0,655
ОТ/ОБ	0,94±0,05	0,89±0,06	0,001	0,95±0,07	0,97±0,06	0,217	0,91±0,06	0,92±0,05	0,501	0,039	0,043	<0,001
Изменение массы тела, кг	-7,31±5,91			+6,87±6,6			+5,13±3,24			<0,001	<0,001	0,209

Вторичные исходы — рецидивы ГПЭ — зарегистрированы с высокой частотой у женщин, получивших норэтистерон и КОК. Через 12 месяцев после терапии Бусерелином-депо рецидивы заболевания отсутствовали. У больных, которым назначали норэтистерон, частота рецидивов составила 45,4%, при лечении КОК — 64,3%. Рецидивирующее течение ГПЭ через 24 месяца наблюдения зарегистрировано у 2 (6,5%) пациенток после терапии Бусерелином-депо, у 16 (48,5%) больных, получавших норэтистерон и у 18 (64,3%) женщин, пролеченных КОК. Рецидив заболевания после курса лечения Бусерелином-депо наблюдался у пациенток, не выполнявших рекомендации по коррекции массы тела (диетотерапия, увеличение физической нагрузки). Оперативное лечение в связи с отсутствием эффекта от терапии, рецидивирующим течением ГПЭ в сочетании с аденомиозом и миомой матки проведено у 1 (3,4%) пациентки, получавшей а-ГнРГ и у 8 (24,2%) женщин, которым назначали норэтистерон.

Основные антропометрические показатели у женщин репродуктивного возраста с ожирением при лечении ГПЭ а-ГнРГ, норэтистероном и КОК представлены в таблице 1.

У пациенток I группы через 6 месяцев после лечения зарегистрировано статистически значимое снижение массы тела, в среднем на 7,31 ± 5,96 кг, достоверно меньшее значение ИМТ, ОТ, ОБ, соотношения ОТ/ОБ в сравнении с женщинами, получавшими норэтистерон и КОК. При применении норэтистерона у данной категории больных отмечалось увеличение массы тела на 6,87 ± 6,6 кг, у женщин, получавших КОК, — на 4,5 ± 7,14 кг. У пациенток, получавших норэтистерон, зарегистрированы статистически значимо большие показатели ОТ и ОТ/ОБ, чем у пациенток, принимавших КОК.

Основные показатели углеводного и липидного обмена на фоне гормонотерапии представлены в таблице 2.

При сравнении показателей углеводного и липидного обмена после лечения у пациенток, которым назначали Бусерелин-депо, выявлено статистически значимое снижение гликемии натощак и постпрандиальной гликемии, снижение содержания ХС, ТГ, ХС-ЛПНП, коэффициента атерогенности (КА), а также повышение ХС-ЛПВП. При использовании норэтистерона зарегистрировано достоверное повышение

Таблица 2

Основные показатели углеводного и липидного обмена на фоне гормонотерапии

Показатель	Бусерелин I группа (n=29)		P	Норэтистерон II группа (n=33)		P	ЭЭ+дезогестрел III группа (n=14)		P	P I; II	P I; III	P II; III
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения		до лечения	после лечения				
Гликемия натощак, ммоль/л	5,75±1,49	4,47±0,88	<0,001	5,91±0,98	6,49±0,82	0,011	5,54±0,98	5,73±0,97	0,469	<0,001	<0,001	0,002
Гликемия через 1 час, ммоль/л	8,46±2,03	7,04±1,79	0,005	8,95±2,10	9,8±1,78	0,081	8,27±1,77	8,64±1,72	0,431	<0,001	<0,001	0,013
Гликемия через 2 часа, ммоль/л	6,42±2,23	4,76±0,81	<0,001	6,58±2,29	8,74±1,07	<0,001	5,55±1,77	5,83±1,76	0,555	<0,001	0,003	<0,001
ХС, ммоль/л	5,57±1,14	4,59±0,68	<0,001	5,68±0,99	5,81±0,99	0,596	5,27±0,48	5,38±0,54	0,424	<0,001	<0,001	0,045
ТГ, ммоль/л	1,94±0,84	1,15±0,37	<0,001	1,81±0,55	2,16±0,27	<0,001	1,65±0,38	1,55±0,42	0,354	<0,001	<0,001	<0,001
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,10±0,21	1,36±0,37	0,001	1,05±0,22	0,87±0,09	<0,001	1,07±0,31	1,03±0,26	0,603	<0,001	<0,001	0,002
ХС-ЛПНП ммоль/л	3,39±0,88	2,63±0,58	<0,001	3,43±0,75	3,93±0,91	0,016	3,46±0,38	3,74±0,31	0,004	<0,001	<0,001	0,297
КА	4,16±1,23	2,47±1,03	<0,001	4,08±1,42	5,23±1,19	<0,001	4,16±1,12	4,62±1,09	0,125	<0,001	<0,001	0,043

Таблица 3

Содержание гормонов в сыворотке крови на фоне гормонотерапии

Показатель	Бусерелин I группа (n=31)		P	Норэтистерон II группа (n=33)		P	ЭЭ+дезогестрел III группа (n=28)		P	P I; II	P I; III	P II; III
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения		до лечения	после лечения				
ЛГ, МЕ/мл	5,82±3,58	3,41±2,54	0,003	5,67±3,85	6,05±3,73	0,685	6,48±4,02	5,02±2,84	0,128	0,002	0,105	0,237
ФСГ, МЕ/мл	6,69±2,98	6,03±2,5	0,349	5,48±3,66	5,64±3,85	0,863	7,39±3,48	6,02±1,97	0,075	0,635	0,863	0,639
ЛГ/ФСГ	0,91±0,53	0,61±0,41	0,012	0,94±0,57	0,98±0,57	0,777	0,87±0,31	0,84±0,32	0,719	0,003	0,147	0,253
E ₂ пг/мл	79,59±40,21	36,56±18,18	<0,001	75,6±35,4	50,5±27,7	0,002	77,15±20,7	55,67±15,83	<0,001	<0,001	<0,001	0,386
П, нмоль/л	7,28±8,07	17,7±8,21	<0,001	7,02±3,76	11,18±4,62	<0,001	7,39±4,87	12,54±6,01	<0,001	<0,001	0,008	0,612
T, нмоль/мл	2,94±1,1	2,38±1,02	0,042	3,03±0,92	2,82±1,04	0,388	2,59±1,11	2,66±1,09	0,812	0,093	0,312	0,56
ПРЛ, МЕ/л	459,75±158,14	284,54±86,11	<0,001	462,02±141,89	447,99±156,85	0,045	420,56±147,36	387,57±114,7	0,354	<0,001	<0,001	0,096
K, нмоль/л	480,21±129,23	294,42±130,71	<0,001	449,09±97,35	425,43±112,88	0,04	458,08±145,55	422,95±158,87	0,392	<0,001	<0,001	0,944
Лептин, нг/мл	1101,53±25,46	79,84±11,61	<0,001	92,97±29,01	94,46±32,05	0,844	91,56±16,31	93,4±20,14	0,393	0,011	0,002	0,88
Инсулин, МЕ/мл	32,33±24,52	17,61±8,1	0,002	31,49±19,7	37,77±26,65	0,28	32,09±16,12	36,21±27,31	0,496	<0,001	<0,001	0,821
ДГЭА-С, мг/мл	2,19±0,65	1,84±0,51	0,022	2,17±0,81	2,21±0,68	0,952	2,24±0,67	2,4±0,6	0,351	0,017	<0,001	0,256
ПССГ, нмоль/л	32,25±25,72	48,7±24,1	0,012	35,0±7,4	31,87±5,15	0,05	32,69±17,66	31,25±20,08	0,777	<0,001	0,004	0,865
ТТГ, мкМЕ/мл	2,27±1,05	1,41±0,46	<0,001	2,81±2,31	2,89±2,52	0,893	2,23±1,17	2,7±1,38	0,175	0,002	<0,001	0,723
T ₃ , нмоль/л	2,08±0,82	1,83±0,12	0,098	1,48±1,05	1,72±0,91	0,323	1,8±0,15	1,84±0,05	0,064	0,502	0,684	0,484
T ₄ , пкмоль/л	13,54±2,66	15,7±3,78	0,012	5,03±2,04	13,2±1,69	<0,001	12,17±1,38	11,43±0,19	0,007	0,001	<0,001	<0,001

уровня глюкозы натощак и через 2 часа после пищевой нагрузки, повышение ТГ, ХС-ЛПНП, КА, снижение ХС-ЛПВП. На фоне лечения наблюдалось значимое повышение уровня ХС-ЛПНП.

Состояние гормонального статуса на фоне лечения ГПЭ у пациенток репродуктивного возраста с ожирением агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, прогестинами и эстроген-гестагенными препаратами представлено в таблице 3.

У пациенток всех групп выявлено достоверное снижение уровня эстрадиола, более значительное при применении аГнРГ, и повышение уровня прогестерона. У пациенток, пролеченных Бусерелином-депо, наблюдалось статистически значимое снижение содержания инсулина, лептина, пролактина, кортизола, тестостерона, ЛГ, ТТГ и повышение уровня ПССГ.

У пациенток, получавших норэтистерон и КОК, зарегистрировано некоторое повышение уровня инсулина, лептина, снижение ПССГ, однако достоверных различий в уровне гормонов не выявлено. Выявлены статистически значимые различия в содержании гормонов между группами после лечения: более высокое содержание инсулина, лептина, кортизола, пролактина, эстрадиола, ДГЭА-С, ТТГ и низкое — ПССГ и прогестерона у женщин, пролеченных норэтистероном, по сравнению с пациентками, получавшими Бусерелин-депо. У женщин, которым назначали КОК, также зарегистрировано достоверно более высокое содержание инсулина, лептина, кортизола, пролактина, эстрадиола, ДГЭА-С, ТТГ в сравнении с пациентками, пролеченными а-ГнРГ.

Выявлено, что использование гестагенов для лечения ГПЭ у пациенток с ожирением в течение 6 месяцев, несмотря на проводимую «базисную» терапию, оказывает неблагоприятное влияние на метаболические процессы, способствует увеличению уровня инсулина, гликемии натощак и через 2 часа после нагрузки, усугублению атерогенных изменений в сыворотке крови, увеличению массы тела, а также снижению содержания ПССГ. При этом эффективность терапии составляет 63,6%, частота рецидивов в течение 12 месяцев 45,4%.

Применение комбинированных оральных контрацептивов в течение 6 месяцев приводит к увеличению массы тела и повышению уровня ХС-ЛПНП. Терапия с применением агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона не оказывает неблагоприятного воздействия на метаболические процессы у этой категории больных, на фоне «базисной» терапии приводит к улучшению показателей углеводного и липидного обменов, уменьшению ИМТ, снижению уровня эстрадиола, пролактина, тестостерона, кортизола, ДГЭА-С, лептина и инсулина. При этом эффективность является невысокой и составляет 50%, частота рецидивов достигает 64,3%.

При применении Бусерелина-депо отмечена хорошая переносимость препарата, отсутствие осложнений, что свидетельствует о безопасности его применения у данной категории больных. При этом эффективность составляет 100%, рецидивы через 12 месяцев после окончания лечения отсутствуют.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о более высокой эффективности и безопасности применения а-ГнРГ для лечения гипер-

пластических процессов эндометрия у женщин с ожирением в сравнении с гестагенами и комбинированными оральными контрацептивами.

Литература

1. *Асатурова А. В.* Современные подходы к диагностике гиперпластических процессов эндометрия на основе молекулярно-биологических исследований: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2011. — 25 с.
2. *Бараиш Ю. А.* Оценка различных вариантов неоадьювантной эндокринотерапии рака эндометрия: Автореф. дис... канд. мед. наук. — СПб., 2010. — 23 с.
3. *Власов Р. С.* Клиническое значение метилирования генов-супрессоров опухолевого роста при патологических процессах эндометрия у женщин репродуктивного возраста: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2011. — 20 с.
4. *Кириллова Е. Н.* Оптимизация диагностики и лечения патологии эндо- и миометрия у женщин с метаболическими нарушениями: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Минск, 2008. — 20 с.
5. *Кузнецова И. В.* Гиперпластические процессы эндометрия. — М., 2009. — 48 с.
6. *Медведева Ю. А.* Клинико-морфологическая характеристика рецидивирующей гиперплазии эндометрия на современном этапе: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Челябинск, 2010. — 21 с.
7. *Подзолкова Н. М., Кузнецова И. В., Глазкова О. Л.* Клиническая гинекология. — М.: МИА, 2009. — 616 с.
8. Проллиферативные заболевания эндометрия / Ред. Артымук Н. В., Гуляева Л. Ф., Магарилла Ю. А. — Кемерово, 2010. — 142 с.
9. Эффективность применения Бусерелина в лечении доброкачественных опухолевых и гиперпластических процессов женской репродуктивной системы / Пирогова В. И. [и др.] // Здоровье женщины. — 2006. — № 1. — С. 134–136.
10. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia/Lacey J. V. Jr. [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2010. — Vol. 28, N 5. — P. 788–792.
11. An analysis on the clinicopathological characteristics of 79 cases atypical endometrial hyperplasia/Wang Z. Q. [et al.] // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. — 2011. — Vol. 46, N 1. — P. 19–23.
12. Fertility sparing management of endometrial adenocarcinoma and atypical hyperplasia: a literature review/Koskas M. [et al.] // Bull. Cancer. — 2012. — Vol. 99, N 1. — P. 51–60.

13. Gonadotropin-releasing hormone and its receptor in normal and malignant cells/Harrison G. S. [et al.] // Endocr. Relat. Cancer. — 2004. — Vol. 11, N 4. — P. 725–748.
14. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review/Gunderson C. C. [et al.] // Gynecol. Oncol. — 2012. — Vol. 125, N 2. — P. 477–482.
15. Progestin therapy of complex endometrial hyperplasia with and without atypia/Reed S. D. [et al.] // Obstet. Gynecol. — 2009. — Vol. 113, N 3. — P. 655–662.
16. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated adenocarcinoma of the endometrium to preserve fertility/Koskas M. [et al.] // Anticancer Res. — 2012. — Vol. 32, N 3. — P. 1037–1043.

Статья представлена М. А. Тарасовой,
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

EFFICACY OF GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE AGONISTS TREATMENT OF THE SIMPLE ENDOMETRIAL HYPERPLASIA IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH OBESITY

Artymuk N. V., Shakirova Ye. A.

■ **Summary:** A prospective, randomized, open, comparative study. There were 105 women of reproductive age with obesity and simple endometrial hyperplasia without atypia (EH) included into the study. 13 patients had left the study. 31 patients took an agonist of gonadotropin-releasing hormone (aGnRH) Buserelin at the dose of 3.75 mg intramuscularly every 28 days. 33 patients took 10 mg of norethisteron per day. 28 patients took combined estrogen-gestagen drugs (30 mkg of ethinylestradiol + 150 mkg of desogestrel). The base therapy of obesity (a balanced diet and a physical activity) had been administered to all of the patients. Treatment in all groups lasted 6 months. The results of this study showed that usage of aGnRH in management of endometrial hyperplasia in patients of reproductive age with obesity is most effective and safe.

■ **Key words:** obesity; endometrial hyperplasia; gonadotropin-releasing hormone agonists.

■ Адреса авторов для переписки

Артымук Наталья Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2. Кемеровская гос. медицинская академия. 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22, кафедра акушерства и гинекологии № 2. **E-mail:** artymuk@gmail.com.
Шакирова Елена Александровна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 2. Кемеровская государственная медицинская академия. 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22, кафедра акушерства и гинекологии № 2. **E-mail:** artymuk@gmail.com.

Artymuk Natalya Vladimirovna — MD, PhD, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology N 2. Kemerovo State Medical Academy. 650029, Voroshilova St., 22, Kemerovo, Russia. **E-mail:** artymuk@gmail.com.
Shakirova Yelena Aleksandrovna — Postgraduate, Department of Obstetrics and Gynecology N 2. Kemerovo State Medical Academy. Voroshilova St., 22, Kemerovo, Russia, 650029. **E-mail:** artymuk@gmail.com.