

Комплексное лечение гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста с метаболическим синдромом

Н.А. Щербина, О.В. Ткачева, И.Н. Щербина, О.П. Липко, Н.В. Капустник
Харьковский национальный медицинский университет

Цель исследования: клиничко-лабораторная оценка эффективности комбинированного применения препаратов indole-3-carbinol и группы бигуанидов (метформин), а также оптимизация консервативной терапии у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия (ГПЭ) в репродуктивном возрасте ввиду частого рецидивирования и прогрессирования данной патологии.

Материалы и методы. Обследовано 34 женщины с ГПЭ и метаболическим синдромом в репродуктивном возрасте. Исходно и после окончания лечения были проведены следующие исследования: оценка антропометрических показателей (масса тела, ИМТ, кг/м²), липидный спектр крови, проведение глюкозотолерантного теста, определение уровня глюкозы в крови натощак и С-пептида, а также уровня гормонов и ультразвуковое сканирование органов малого таза. Всем пациенткам назначали комбинацию препаратов indole-3-carbinol (200 мг 2 раза в день) и метформин (500 мг 2 раза в день) в течение трех месяцев.

Результаты. Клиническая эффективность применения комбинации indole-3-carbinol и метформина составила 91,14%, не было отмечено осложнений и побочных эффектов. Наблюдалась коррекция метаболических расстройств, что проявлялось улучшением показателей липидного спектра крови, а также достоверным снижением показателя коэффициента атерогенности с 3,8±1,36 до 1,8±0,3 ($p < 0,05$), что привело к позитивным изменениям в гормональном профиле, нормализации уровня тестостерона и достоверному снижению эстрадиола.

Заключение. Комбинированное использование indole-3-carbinol и метформина является патогенетически обоснованным при ГПЭ у женщин с метаболическим синдромом и может быть альтернативой традиционного гормонального лечения.

Ключевые слова: метаболический синдром, гиперпластические процессы эндометрия, диагностика, лечение.

Проблема выбора рациональной лечебной тактики при гиперпластических процессах эндометрия (ГПЭ) продолжает оставаться одной из самых актуальных в современной гинекологии. Метаболический синдром, по мнению многих исследователей, является одним из ведущих факторов риска не только сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета, но и патологических состояний репродуктивной системы, в том числе гиперпластических процессов эндометрия [6].

В настоящее время составляющими компонентами метаболического синдрома являются абдоминально-висцеральное ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, микроальбиминурия, нарушение гемостаза, ранний атеросклероз [1].

Для лечения ГПЭ в основном используют либо гормо-

нальные способы лечения, либо хирургические, направленные на удаление эндометрия или матки в целом. Однако возможности применения гормональной терапии у женщин с метаболическими нарушениями ограничены, а также отмечается высокий риск рецидивирования и относительно низкая долгосрочная эффективность лечения ГПЭ прогестагенными препаратами [4]. Таким образом, основной принцип планирования лечебной тактики в репродуктивный период сводится к максимально возможной пролонгации консервативного ведения больных с целью сохранения потенциальной фертильности. Исследованиями последних лет доказана необходимость лечения эндокрино-обменных нарушений при развитии ГПЭ на фоне метаболического синдрома. Для этих целей наиболее часто используют препарат группы бигуанидов – метформин, который уменьшает содержание холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, на фоне его использования многие исследователи отмечают нормализацию показателей как углеводного обмена, так и гормонального профиля. Ранее предлагалась сочетанная терапия гормонами и метформином [5]. В настоящее время качественным образом меняется взгляд на патогенез гиперпластических процессов. Доминирование «дигормональной» теории уступает место пониманию того, что наряду с гиперэстрогенной важнейшую патогенетическую роль играют процессы гормоннезависимой клеточной пролиферации, апоптоза [3]. В последние годы большую роль отводят фитонутриентам (indole-3-carbinol) – веществам растительного происхождения, обладающим способностью блокировать пролиферативную активность на уровне мембран, цитоплазмы и ядра клеток-мишеней [2].

Цель исследования: клиничко-лабораторная оценка эффективности комбинированного применения препаратов indole-3-carbinol и группы бигуанидов (метформин), а также оптимизация консервативной терапии у женщин с ГПЭ в репродуктивном возрасте ввиду частого рецидивирования и прогрессирования данной патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 34 женщины с ГПЭ и метаболическим синдромом в репродуктивном возрасте. Средний возраст пациенток составил 38,7 ± 1,4 года. Критерием включения в исследование были: гистологически верифицированный диагноз простой гиперплазии эндометрия без атипии, отказ пациентки от гормональной терапии и отсутствие показаний для оперативного лечения. Метаболический синдром диагностирован по стандартам ВОЗ, таким, как абдоминальный тип ожирения, дислипидемия, нарушение углеводного обмена, артериальная гипертензия. Исходно и после окончания лечения были проведены следующие исследования: оценка антропометрических показателей (масса тела, ИМТ, кг/м², отношение окружность талии (ОТ) / ок-

Гормональные показатели до и после лечения

Показатель	До лечения	После лечения
Эстрадиол, пг/мл	260±23,2	136,8±16,4*
Пролактин, мМЕ/л	286,7±26,4	294±19,6
Прогестерон, нмоль/л	4,8±0,8	4,2±0,6
Тестостерон, нмоль/л	4,8±0,7	2,3±0,4
ЛГ, мМЕ/мл	7,4±1,2	6,8±0,6
ФСГ, мМЕ/мл	8,6±1,4	7,6±1,2
Кортизол, нг/мл	464,5±43,3	386,4±34,4
ДГЭА-сульфат, мкг/мл	2,4±0,04	2,6±0,06

Примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении с результатами до лечения.

ружность бедер (ОБ); липидный спектр крови: общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) с расчетом коэффициента атерогенности (КА); проведение глюкозотолерантного теста, определение уровня глюкозы натощак, С-пептида, а также уровня гормонов: лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона, дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-сульфат), эстрадиола, прогестерона, пролактина, кортизола методом ИФА. Трансвагинальное ультразвуковое сканирование органов малого таза проводили перед отдельным выскабливанием матки под контролем гистероскопии с последующим патоморфологическим исследованием полученного материала. Всем пациенткам назначали комбинацию препаратов indole-3-carbinol (200 мг 2 раза в день) и метформин (500 мг 2 раза в день) в течение трех месяцев. Клинико-лабораторную оценку эффективности лечения проводили через 3 мес от начала лечения и через 9 мес на основании клинико-anamnestических данных и результатов ультразвукового исследования. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью средств программы Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе жалоб установлено, что 91,14% женщин при госпитализации отмечали кровянистые выделения различной интенсивности и продолжительности. Только 3 (8,82%) женщины не имели клинических проявлений, и диагноз был установлен при проведении ультразвукового сканирования. Нарушения менструальной функции имели следующий характер: в 21 (61,74%) случае наблюдалась гиперполименорея, у 10 (29,4%) женщин – ациклические кровотечения. Анализ анамнестических данных выявил повышенный уровень соматической патологии у пациенток с гиперплазией эндометрия: артериальная гипертензия – в 27 (79,38%) случаях, хронические заболевания гепатобилиарной системы и пищеварительного тракта выявлены у 28 (82,32%) женщин, варикозная болезнь вен нижних конечностей – у 7 (20,58%), патология щитовидной железы – у 3 (8,82%) пациенток. Все обследуемые имели абдоминальный тип ожирения, отношение ОТ/ОБ в среднем составило $0,9 \pm 0,06$ см. Ожирение I степени было диагностировано у 28 (82,32%) пациенток, II степени – у 5 (14,7%) и III степени – у 1 (2,94%). Исходная средняя масса тела пациенток составила $88,2 \pm 0,1$ кг, среднее значение ИМТ – $32,43 \pm 3,84$ кг/м².

Как сочетанная патология у 16 (47,04%) больных диагностирован аденомиоз, у 7 (20,58%) – лейомиома матки, у 14 (41,16%) – фиброзно-кистозная мастопатия.

При ультразвуковом исследовании эндометрия пациенток, выполненном перед отдельным выскабливанием

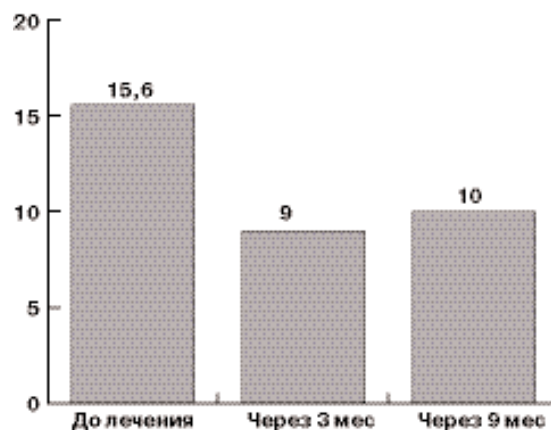


Рис. 1. Средние значения М-эхо у женщин с ГПЭ до и после лечения (* – $p < 0,05$ в сравнении с результатами до лечения)

стенки матки, средняя величина М-эхо составила $15,6 \pm 2,9$ мм (рис. 1). Эхоскопические признаки гиперпластического процесса слизистой оболочки матки (неоднородность структуры эндометрия, наличие эхопозитивных и эхонегативных включений) были выявлены у 28 (82,32%) женщин.

Тридцать одной (91,14%) пациентке с ГПЭ проводили гистероскопию с отдельным выскабливанием стенок матки, 3 (8,82%) пациенткам отдельное выскабливание стенок матки с или без гистероскопии было проведено по месту жительства. Во всех случаях гистологически была подтвержде-

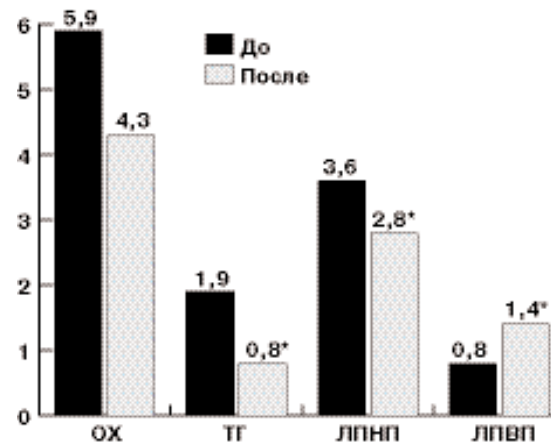


Рис. 2. Показатели липидного обмена до и после лечения (* – $p < 0,05$ в сравнении с результатами до лечения)

на простая гиперплазия эндометрия без атипии. У 3 (8,82%) пациенток ГПЭ имела рецидивирующий характер (в анамнезе – 1–2 отдельных выскабливания стенок матки), у остальных ГПЭ была выявлена впервые.

В результате исследования гормонального статуса отмечали незначительную гиперандрогению и гиперэстрогению, другие сывороточные гормоны соответствовали возрастной норме (таблица).

При оценке липидного статуса у всех пациенток выявлена дислипидемия за счет повышения уровня ТГ ($1,9 \pm 0,13$ ммоль/л), ОХ ($5,9 \pm 0,19$ ммоль/л), ЛПНП ($3,6 \pm 0,12$ ммоль/л), снижение уровня ЛПВП ($0,8 \pm 0,03$ ммоль/л) (рис. 2). При оценке углеводного обмена у 14 (41,16%) пациенток обнаружено: повышенный уровень глюкозы крови – $5,68 \pm 0,14$ ммоль/л натощак и $7,9 \pm 0,16$ ммоль/л через 2 ч после стандартной нагрузки (глюкозотолерантный тест); увеличение уровня С-пептида до $3,6 \pm 0,14$ нг/мл.

Оценка эффективности комбинированной негормональной терапии проводилась по клиническим симптомам, результатам ультразвукового сканирования и лабораторным данным. При клиническом обследовании больных через 3 мес от начала лечения меноррагия отмечалась у 4 (11,76%) женщин, метроррагия – у 1 (2,94%) пациентки. При динамическом ультразвуковом исследовании органов малого таза, выполненном во вторую фазу менструального цикла, средний размер М-эхо достоверно уменьшался и не превышал 10 мм ни в одном случае ($p < 0,05$) (см. рис. 1).

Средние уровни гормонов сыворотки крови повторно определяли через 3 мес от начала лечения (см. таблицу). На фоне комплексного лечения комбинацией indole-3-carbinol и метформина было отмечено снижение уровня тестостерона и эстрадиола ($p < 0,05$).

По результатам повторных анализов наблюдалась коррекция метаболических расстройств, что проявлялось улучшением показателей липидного спектра крови (рис. 2), а также достоверным снижением показателя коэффициента атерогенности с $3,8 \pm 1,36$ до $1,8 \pm 0,3$ ($p < 0,05$). После лечения уменьшилось количество пациенток до 3 (8,82%) с нарушением толерантности к глюкозе, до лечения его выявляли у 14 (41,16%) женщин, нормализовался уровень глюкозы крови до $4,8 \pm 0,13$, С-пептида – до $2,6 \pm 0,08$. Однако следует отметить отсутствие достоверных различий по сравнению с исходными данными таких показателей, как масса тела, ИМТ. Это указывает на то, что метформин не влияет на снижение массы тела.

После окончания терапии в течение 3 мес не было отмечено ни одного случая рецидива гиперплазии эндометрия по результатам клинико-лабораторных исследований (анализ жалоб, данные ультразвукового сканирования). Однако у 3 (8,82%) пациенток диагностировали рецидив ГПЭ через 9 мес от начала лечения. У всех этих женщин гиперплазию эндометрия выявляли в сочетании с гормонозависимыми заболеваниями половых органов (лейомиома матки или аденомиоз).

Таким образом, клиническая эффективность применения комбинаций indole-3-carbinol и метформина составила 91,14%, но ни в одном случае рецидива не наблюдалось прогрессирование процесса – патоморфологический диагноз соответствовал исходному при проведении контрольной гистероскопии с отдельным выскабливанием стенок матки.

ВЫВОДЫ

Известно, что патогенез ГПЭ характеризуется сложным взаимодействием общих системных процессов и локальных изменений в эндометрии. Следовательно, при лечении ГПЭ необходимо влиять одновременно на несколько звеньев патогенеза. Применение традиционных гормо-

нальных препаратов при лечении ГПЭ, несмотря на быстрый эффект, после отмены препаратов сменяется на столь же быстрое проявление рецидива заболевания, что требует от врача проводить длительные курсы терапии или прибегать к оперативному лечению, что нежелательно у женщин репродуктивного возраста. Нельзя не учитывать, что у женщин с метаболическим синдромом назначение гормонотерапии усугубляет исходно имеющиеся метаболические нарушения, что в свою очередь приводит к прогрессированию процесса («порочный круг») и даже возможной малигнизации. Кроме того, у женщин с метаболическими нарушениями особую роль в генезе гиперэстрогении отводят чрезмерной внегонадной продукции эстрогенов в жировой ткани. Все это диктует необходимость поиска новых подходов в выборе патогенетически обоснованной терапии ГПЭ у женщин в репродуктивном возрасте с метаболическим синдромом. Применение indole-3-carbinol и метформина с целью лечения ГПЭ патогенетически обоснованно и может являться альтернативой использования традиционного гормонального лечения ГПЭ у женщин репродуктивного возраста с метаболическим синдромом.

В данном исследовании клиническая эффективность применения комбинации indole-3-carbinol и метформина составила 91,14%, не было отмечено осложнений и побочных эффектов даже при рецидивировании ГПЭ, не отмечалось прогрессирования процесса. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости лечения эндокринно-обменных нарушений при развитии ГПЭ на фоне метаболического синдрома. Предлагается для оптимизации лечения этих больных назначать не только фитонутриенты (препараты, обладающие мультитаргетной антипролиферативной активностью), но и проводить медикаментозную терапию метаболического синдрома, при котором источником гиперэстрогении следует считать избыточную массу тела и обусловленную этим повышенную ароматизацию андрогенов в эстрогены.

Результаты, полученные в данном исследовании, свидетельствуют о том, что улучшение показателей липидного спектра крови (достоверное снижение показателя коэффициента атерогенности) и нормализация углеводного обмена (снижение уровня глюкозы натощак и через 2 ч после стандартной нагрузки, нормализация уровня С-пептида) привели к позитивным изменениям в гормональном профиле (нормализация уровня тестостерона и достоверное снижение – эстрадиола). В то же время, не выявлено достоверных улучшений антропометрических показателей (масса тела, ИМТ) при использовании метформина.

Следует отметить, что назначение комбинированной терапии (indole-3-carbinol + метформин), в отличие от монотерапии этими препаратами позволяет, уменьшить длительность курса лечения с 6 мес до 3 мес, снизить дозы метформина до 1 г в сутки, а также повысить эффективность лечения до 91,14%.

Таким образом, indole-3-carbinol и метформин можно применять с целью лечения ГПЭ у женщин репродуктивного возраста с метаболическим синдромом. В случае отсутствия положительной динамики клинической симптоматики или наличия эхоскопических признаков патологии эндометрия необходимо выполнить патоморфологическое исследование слизистой оболочки матки и в зависимости от полученного результата рассмотреть другие варианты лечения. Случаи рецидива ГПЭ в данном исследовании показали сочетание ГПЭ с другими пролиферативными заболеваниями матки (лейомиома, аденомиоз), что свидетельствует о взаимном потенцировании процесса и требует дополнительно исследования исходных данных у женщин с рецидивом гиперплазии эндометрия.

Комплексне лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку із метаболічним синдромом**М.О. Щербина, О.В. Ткачова, І.М. Щербина, О.П. Липко, Н.В. Капустник**

Мета дослідження: клініко-лабораторне оцінювання ефективності комбінованого застосування препаратів indole-3-carbinol і групи бігуанідів (метформін), а також оптимізація консервативної терапії у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія (ГПЕ) у репродуктивному віці через часте рецидивування і прогресування даної патології.

Матеріали та методи. Обстежено 34 жінки з ГПЕ і метаболічним синдромом у репродуктивному віці. На початку і після закінчення лікування були проведені наступні дослідження: оцінювання антропометричних показників (маса тіла, ІМТ, кг/м²), ліпідний спектр крові, проведення глюкозотолерантного тесту, визначення рівня глюкози натще, С-пептиду, а також рівня гормонів і ультразвукове сканування органів малого таза. Усім пацієнткам призначали комбінацію препаратів indole-3-carbinol (200 мг 2 рази на день) і метформін (500 мг 2 рази на день) протягом трьох місяців.

Результати дослідження. Клінічна ефективність застосування комбінації indole-3-carbinol і метформіну склала 91,14%, не було відзначено ускладнень і побічних ефектів. Спостерігалася корекція метаболічних розладів, що проявлялося поліпшенням показників ліпідного спектра крові, а також достовірним зниженням показника коефіцієнта атерогенності з $3,8 \pm 1,36$ до $1,8 \pm 0,3$ ($p < 0,05$). Це сприяло позитивним змінам у гормональному профілі, нормалізації рівня тестостерону і достовірному зниженню естрадіолу.

Заключення. Комбіноване використання indole-3-carbinol і метформіну є патогенетично обґрунтованим при ГПЕ у жінок з метаболічним синдромом і може бути альтернативою традиційному гормональному лікуванню.

Ключові слова: метаболічний синдром, гіперпластичні процеси ендометрія, діагностика, лікування.

Comprehensive treatment of endometrial hyperplasia for women of reproductive age with metabolic syndrome**M.O. Shcherbyna, O.V. Tkachova, I.M. Shcherbyna, O.P. Lypko, N.V. Kapustnyk.**

The objective: clinical and laboratory estimation of efficiency of combined use of drugs indole-3-carbinol and groups biguanide (metformin), as well as the optimization of medical therapy in women with endometrial hyperplastic processes of reproductive age because of the frequent recurrence and progression of this disease.

Patients and methods. The study involved 34 women with metabolic syndrome and HPE in the reproductive age. At baseline and after treatment the following studies were performed: assessment of anthropometric parameters (body weight, IMT, kg/m²), blood lipid profile, the definition of fasting glucose and glucose tolerance test, C-peptide, as well as hormone levels and an ultrasound scan of the pelvic organs. All patients were administered a combination of drugs indole-3-carbinol (200 mg, 2 times daily) and metformin (500 mg, 2 times a day) for three months.

Results. The clinical efficiency of drug combinations indole-3-carbinol and metformin was 91,14%, there were no complications or side effects. There was a correction of metabolic disorders, which exhibit improved lipid profile parameters, as well as a significant reduction in atherogenic index factor with $3,8 \pm 1,36$ to $1,8 \pm 0,3$ ($p < 0,05$). What has led to positive changes in the hormonal profile, testosterone normalization and a significant decrease in estradiol.

Conclusion. The combined use of indole 3 carbinole and metformin in the treatment of endometrial hyperplastic processes in women of reproductive age with metabolic syndrome is effective, pathogenetically justified and can act as an alternative to traditional hormone therapy, thereby can reduce the frequency of relapse and progression of this disease.

Key words: metabolic syndrome, endometrial hyperplastic processes, diagnostics, treatment.

Сведения об авторах

Щербина Николай Александрович – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Харьковского национального медицинского университета, 61022, г. Харьков, просп. Ленина, 4

Ткачева Ольга Владимировна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Харьковского национального медицинского университета, 61022, г. Харьков, просп. Ленина, 4; тел.: (097) 365-85-78. E-mail: hnm_u_akusherstvo1@ukr.net

Щербина Ирина Николаевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Харьковского национального медицинского университета, 61022, г. Харьков, просп. Ленина, 4

Липко Оксана Петровна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Харьковского национального медицинского университета, 61022, г. Харьков, просп. Ленина, 4

Капустник Наталья Владимировна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Харьковского национального медицинского университета, 61022, г. Харьков, просп. Ленина, 4

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дубоссарская З.М. Метаболический синдром и гинекологические заболевания // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. – 2 (29).
2. Задонская Ю.Н. Гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе: современные аспекты патогенеза и лечения: Автореф.

дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2009.

3. Кипич Н.В. Значимость молекулярно-генетических и иммунологических факторов в патогенезе и тактике ведения больных с гиперпластическими процессами эндометрия: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб, 2011.
4. Киселев В.И., Сидорова И.С. Ги-

перпластические процессы органов женской репродуктивной системы // Теория и практика. – М., 2010.

5. Скачков Н.Н. Лечение гиперпластических процессов эндометрия у больных с метаболическим синдромом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2010.
6. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А.,

Юнусова Н.В., Кондакова И.В., Буланова А.А., Шаншавили Е.В. Патогенетическое обоснование необходимости коррекции метаболического синдрома у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия // Российский биотерапевтический журнал. – 2013. – Т. 12, № 1.

Статья поступила в редакцию 21.04.2016