

УДК: 616.14–006.6–008.9–036.838

## **КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ОПЕРАТИВНОЙ И ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПОЛИПОВ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ**

Рымашевский А.Н., Воробьев С.В., Андрющенко Ю.А.

*ГОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет Росздрава, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: [julya.andryushenko@yandex.ru](mailto:julya.andryushenko@yandex.ru)*

---

**Проведен анализ клинической эффективности лечения полипов эндометрия у 127 женщин в постменопаузе с ожирением, с использованием гистерорезектоскопической техники, а также с назначением гормональной и метаболической терапии в послеоперационный период. Доказано, что коррекция инсулинорезистентности метформином и назначение агониста гонадотропных гормонов повышает эффективность оперативной тактики лечения полипов эндометрия у женщин с ожирением в постменопаузе.**

---

Ключевые слова: полип эндометрия, ожирение, постменопауза, лечение.

## **CLINICAL EFFICACY OF COMBINATION OF OPERATIONAL AND HORMONALLY-METABOLIC THERAPY OF ENDOMETRIAL POLYPS IN WOMEN WITH OBESITY IN BLIND PERIOD**

**A.N.RYMASHEVSKY, S.V. VOROBIEV, Y.A. ANDRJUSHCHENKO**

*The Rostov state medical university, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: [julya.andryushenko@yandex.ru](mailto:julya.andryushenko@yandex.ru)*

**Analysis of the clinical effectiveness of treatment of endometrial polyps in 127 postmenopausal women with obesity using hysteroscopic technology, as well as the appointment of hormonal and metabolic therapy in the postoperative period. It is proved that the correction of insulin resistncemetforminom and the appointment of agonist gonadotropin hormones increases the efficiency of operational treatment of endometrial polyps in women with obesity in postmenopausal period.**

Keywords: endometrial polyp, obesity, postmenopausal period, treatment.

В последние годы отмечается подъем научного интереса к проблеме постменопаузального периода в связи с увеличением продолжительности жизни женщин. Анализ структуры внутриматочной патологии в клинических исследованиях, объединяющих большое количество пациенток в постменопаузе, показал, что большинство составляют пациентки с полипами эндометрия – 55,1 % [4]. Оценка современных клинических и экспериментальных данных показывает, что патогенез развития полипов эндометрия у женщин в постменопаузе не может ограничиться только традиционной концепцией “гиперэстрогении” [2,3]. Патологическая трансформация слизистой оболочки тела матки представляет собой сложный биологический процесс, затрагивающий все звенья нейрогуморальной регуляции организма женщины [1]. В связи с этим, актуальным является исследование широкого круга факторов риска возникновения полипов эндометрия у женщин в постменопаузе с сочетанной эндокринной патологией с целью возможной их модификации и принятия правильной тактики лечения.

В связи с вышеизложенным, целью работы явилось повысить эффективность лечения полипов эндометрия у женщин с ожирением в постменопаузе путем оптимизации органосохраняющего оперативного лечения назначением гормонотерапии и метаболических препаратов.

Нами были обследованы 95 пациенток периода постменопаузы с ожирением, у которых были диагностированы полипы эндометрия. Для диагностики полипов эндометрия у женщин в постменопаузе следовали «золотому диагностическому стандарту», используя ультразвуковое исследование органов малого таза, цитологическое исследование аспирата из полости матки, гистероскопию и гистологическое исследование соскоба эндометрия. Эхографическое исследование органов малого таза и доплеровское исследование проводилось с использованием ультразвукового прибора AcusonXP 128/10 трансабдоминальным (3,5 МГц) и трансвагинальным (7 МГц) датчиками. Эндоскопическое исследование осуществляли с использованием аппаратуры «KARL STORZ» (Германия). Иммуногистохимическое исследование эндометрия проводили с оценкой экспрессии маркера пролиферации Ki-67. При этом использовали моноклональные антитела к Ki-67 (клон MIB-1, "ДАКО", Дания). Определение индекса инсулинорезистентности у больных проводили по методу НОМА (homeostasis model assessment), предложенному Matthews D.R. с соавт. (1985). При этом учитывали содержание глюкозы крови натощак и уровень иммунореактивного инсулина в сыворотке крови больных. Содержание инсулина в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного метода с использованием тест-систем производства фирмы «DRG-Diagnostics» (Германия) (прибор ИФА – ридер Anthos 2020, фирмы Labtec instruments). Определение концентрации гормонов лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола (Е2), 17 $\alpha$ -оксипрогестерона (17 $\alpha$ -ОПГ) проводили при заборе крови из локтевой вены утром натощак до и после лечения на 3 – 5 день после диагностического выскабливания. Концентрацию гормонов крови в сыворотке крови определяли иммунофлюоресцентным методом с использованием иммуноферментных тест-систем Delfia (Wallac Oy, Turku, Finland).

Возраст обследованных колебался от 48 до 72 лет, в среднем составив  $60,5 \pm 1,1$  лет. Длительность постменопаузы варьировала от 1 года до 24 лет. У всех больных была выявлена инсулинорезистентность периферических тканей, поскольку индекс резистентности НОМА-IR превышал 2,77. В зависимости от организации лечения пациентки были разделены на три группы: 1-я группа (n=31) – полипы эндометрия удаляли путем гистерорезектоскопии. 2-я группа (n=32) – полипы эндометрия удаляли путем гистерорезектоскопии, а в послеоперационный период в течение 6 месяцев назначали метформин для коррекции инсулинорезистентности (суточная доза 1500 мг). 3-я группа (n=32) – больные, которым

проводили гистерорезектоскопию с назначением агониста гонадотропных релизинг-гормонов бусерелина. Использовалась депо-форма бусерелина («ФармСинтез», Россия): 3,75 мг однократно внутримышечно каждые 4 недели в течение 6 мес.

У больных клинической группы толщина М-эха составила  $6,4 \pm 0,2$  мм. При этом, минимальный размер полипа был 4 мм, а максимальный – 25 мм. В среднем размеры полипов были  $7,7 \pm 0,5$  мм. Значения экспрессии Ki-67 и диапазон колебания приходились на средний уровень пролиферативной активности метки в железистой ткани как самого полипа ( $10,5 \pm 0,3$ ), так и окружающего эндометрия ( $6,1 \pm 0,5$ ). Чаще всего выявлялись железисто-фиброзные полипы (69,4 %), железистые полипы встречались в 22 %, железисто-кистозные – в 5,5 % и фиброзные – в 3,1 %. Фокусы атипии эндометрия в полипах отсутствовали. Полипы эндометрия чаще локализовались в трубных углах матки (40,1 %), области дна (19,7 %) и боковой стенки (22 %) матки.

При гистероскопической резекции полипов использовали следующую тактику. В 25,8 % использовали кюретаж, гистероскопические микроинструменты – ножницы и щипцы. Железистые полипы удаляли при кюретаже. Мелкий полип, имеющий фиброзный и/или мышечный компонент, особенно в трубном углу, удаляли гистероскопическими инструментами. Средний полип в трубном углу, на дне матки или ее стенке на тонкой или умеренно выраженной ножке удаляли при кюретаже с последующей резекцией ножки с помощью эндохирургических инструментов. Крупный полип на ножке захватывали щипцами, откручивали, а затем проводили гистерорезекцию его ножки. Электрохирургическое иссечение полипов проводили при их больших размерах, плотной волокнистой структуре, локализации в трудных для полипэктомии местах (трубные углы), наличии у фиброзных, фиброзно-железистых полипов широкой ножки, в условиях пристеночных полипов на широком основании. Полипэктомия с электрокоагуляцией его места прикрепления была осуществлена в 74,2 %. Абляцию эндометрия электрохирургическим методом осуществляли для удаления оставшихся частей полипов и их ножек с глубиной деструкции 4 – 5 мм. При больших размерах полипов (около 2 см и более) в 22,1 % использовали петлевой электрод при осторожных «бритвенных» движениях, в остальных случаях (71,6 %) – шариковый электрод. При широком основании полипа место его прикрепления в 3,1 % обрабатывали методом вапоризации. Таким образом, тактика проведения самой полипэктомии определялась величиной полипа, локализацией и толщиной его основания, а также морфологической структурой (фиброзирование ножки).

Интраоперационные осложнения встречались у 2 больных. У 1 (3,2 %) пациентки 2-й группы наблюдалась гипергидратация и гипонатриемия в результате избыточной интравазации. Больной назначили диуретики внутривенно и солевой раствор. У 1 (3,1 %)

больной из 1-й группы наблюдалось кровотечение при глубокой резекции, которое было купировано путем электрокоагуляции сосуда шаровым электродом.

После операции мажущие кровяные выделения из половых путей наблюдались от 3 до 8 дней и заканчивались самостоятельно. В первую неделю после операции в 69,5 % (n=66) наблюдений у пациенток были тянущие боли внизу живота.

В послеоперационный период у 5 (5,3 %) больных наблюдалась гематометра: в 1-й группе – у 2 (6,5 %), во 2-й – у 1 (3,2 %) и в 3-й группе – у 2 (6,3 %) пациенток. Осложнение в виде гематометры было определено после ультразвукового исследования органов малого таза. У 2 (2,1 %) больных (1 пациента из 1-й и 1 пациентка из 3-й группы) наблюдался системный воспалительный ответ с повышением температуры, выраженными воспалительными изменениями крови. Назначения антибиотиков и препаратов, регулирующих свертываемость крови и фибринолиз, позволили купировать геморрагические и воспалительные последствия оперативного вмешательства.

Таким образом, у больных с полипами эндометрия в постменопаузе проведение гистероскопии позволило верифицировать диагноз со 100 %-й точностью, дифференцировать полип по типу, количеству, размерам, вторичным изменениям, оценить состояние окружающего эндометрия и выработать тактику лечения – кюретаж, полипэктомия микроинструментами, раздельное диагностическое выскабливание, локальная абляция с использованием электрокоагуляции либо резекция эндометрия полностью. Контрольный осмотр полости матки с оценкой качества полипэктомии, последующее гистологическое исследование биоматериала служили для профилактики рецидива. Редкие интраоперационные (2,1 %) и ранние (7,4 %) послеоперационные осложнения свидетельствовали о безопасности и эффективности гистерорезектоскопии у женщин с полипами эндометрия в постменопаузе.

Через 6 месяцев от начала лечения рецидив полипов по данным трехмерного эхографического исследования наблюдался у одного больного (3,2 %) из 1-й группы. При этом, во 2-й и 3-й группах рецидивов не наблюдалось. Рецидив образовался в трубном углу, где были использованы только механические микроинструменты, а коагуляцию не проводили ввиду плохого доступа. Через 12 месяцев по данным УЗИ частота рецидивов возросла и составила 6,3 % по всей клинической группе. Проведение гистероскопии и гистологического исследования соскобов эндометрия позволило верифицировать диагноз рецидивов в большем проценте случаев – в 8,4 %. Распределение числа рецидивов по группам было следующим. Чаще всего рецидивы встречались в 1-й группе – в 16,1 % (n=5). Применение метформина во 2-й группе и бусерелина в 3-й группе после полипэктомии привело к урежению рецидивов до единичных случаев (6,3 % (n=2) и 3,1 % (n=1),

соответственно). В 1-й группе в четырех случаях из пяти (80 %) рецидивы полипов имели отличную от первичного процесса локализацию. Во 2-й группе причиной рецидива у двух пациенток была широкая ножка основания. При этом для электрокоагуляции использовался шариковый и петлевой электрод, а вапоризацию не проводили. У одной больной рецидив обнаруживали после удаления одиночного полипа. Однако после гистологического исследования эндометриального материала полипы эндометрия оказались множественными, но мелкими (около 3-4 мм).

Синтетические аналоги гонадотропинрилизинг гормонов тормозят секрецию ЛГ и ФСГ клетками передней доли гипофиза, в результате чего у больных снижался стероидогенез в яичниках. Так, у больных 3-й группы через 1 год наблюдения ЛГ снизился на 18 % ( $p < 0,05$ ), ФСГ – на 28,9% ( $p < 0,05$ ), а эстрадиол – на 33,7% ( $p < 0,05$ ). Снижение тропных и половых гормонов сказалось на снижении экспрессии маркера пролиферации Ki-67 на 52,9 % ( $p < 0,05$ ). Использование аналогов гонадотропинрилизинг гормонов не привело к изменению инсулинорезистентности и сдвигам параметров углеводного обмена, что можно считать проявлением метаболической безопасности в отношении углеводного обмена.

У больных 2-й группы назначение метформина после полипэктомии через 1 год наблюдения привело только к снижению эстрадиола на 21,2 % ( $p < 0,05$ ), содержание тропных гормонов и прогестерона не изменялось. Изменение эстрадиола в крови могло быть связано с ограничением гиперэстрогении за счет снижения объема секреции эстрогенов неяичникового происхождения (жировая ткань), так как у больных снижался индекс массы тела на 10,8 % ( $p < 0,05$ ) и окружность талии на 6 % ( $p < 0,05$ ). Использование метформина привело к снижению уровня тощакowej глюкозы, гликозилированного гемоглобина и иммунореактивного инсулина ( $p < 0,05$ ), что сопровождалось снижением инсулинорезистентности. Изменение инсулинорезистентности периферических тканей со снижением эстрогена крови привело к снижению пролиферативной активности эндометрия на 40 % ( $p < 0,05$ ) и как следствие – к единичному рецидивированию патологического процесса.

Таким образом, наиболее эффективным лечение полипов эндометрия было при сочетании гистерорезекции и гормональной терапии и при сочетании гистерорезекции и назначении метформина, снижающего инсулинорезистентность. Возобновление патологического процесса чаще всего происходило при оперативной тактике лечения больных без последующего воздействия на интенсивность пролиферации эндометрия.

### **Вывод**

Наиболее выраженная клиническая эффективность лечения полипов эндометрия у женщин в постменопаузе с ожирением по ограничению пролиферативной активности эндометрия и рецидивирования патологического процесса наблюдается при комбинации

гистерорезекции полипа с агонистом гонадотропинов, а также сочетании гистерорезекции полипа с метформином в послеоперационный период.

### Литература

1. Бочкарева Н.В., Коломиец Л.А., Чернышова А.Л. Нужна ли метаболическая реабилитация больным с гиперпластическими процессами и раком эндометрия на фоне метаболического синдрома? // Сибирский онкологический журнал. –2010. – Т.41. – №5. – С.71-77.
2. Капшусева Л.М., Комарова С.В., Ибрагимова З.А., Коган О.М. Выбор метода терапии гиперплазии эндометрия в перименопаузе // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 6. – С. 37-42.
3. Кузнецова И.В. Гиперпластические процессы эндометрия. – М., 2009.– 48 с.
4. Хитрых О.В. Современные аспекты проблемы полипов эндометрия в постменопаузе // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – №6. – С.54-58.

### Рецензенты:

Терентьев В.П., д.м.н., профессор, проектор по лечебной работе ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Росздрава», г. Ростов-на-Дону.

Афонин А.А., д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе «Ростовского научно-исследовательского института акушерства и педиатрии», г. Ростов-на-Дону.

**Работа получена 15.08.2011.**