

Современный взгляд на тактику ведения пациенток с патологическими процессами эндометрия в пери- и постменопаузе

Т.Ю. Пестрикова[✉], Е.А. Юрасова, Т.Д. Ковалева, И.В. Юрасов, Т.П. Князева, Е.С. Адамян, Х.М. Маштагова
ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия
[✉]typ50@rambler.ru

Аннотация

Цель. Оценить эффективность комбинированной терапии у женщин с патологическими доброкачественными процессами эндометрия в пери- и постменопаузе. **Материалы и методы.** Под наблюдением находились 34 пациентки с диагнозом: гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе и в постменопаузе. Для верификации диагноза помимо результатов клинического обследования (общего и гинекологического) пациенткам выполняли лабораторные (микроскопическое и молекулярно-биологическое исследование аспиратов из полости матки методом полимеразной цепной реакции в реальном времени), диагностические (ультразвуковое исследование, гистероскопия) и морфологические методы обследования.

Результаты. Проведение комбинированной антимикробной и противовирусной терапии у пациенток с наличием гиперпластических процессов эндометрия, полипа эндометрия в сочетании с хроническим эндометритом позволило нам элиминировать микробных агентов из эндометрия перед началом проведения гормональной терапии. Положительный результат комбинированного лечения показал отсутствие рецидивов гиперпластических процессов эндометрия в течение 2 лет у 91,2% пациенток группы обследования.

Заключение. В своем исследовании мы оценили эффективность комбинированного лечения гиперпластических процессов эндометрия у пациенток в пери- и постменопаузе, на фоне хронического эндометрита, с использованием системной терапии антибиотиками и противовирусными препаратами, с последующим назначением гормональной терапии. Проведенное клиническое исследование позволяет нам сформулировать рекомендации по тактике ведения пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в пери- и постменопаузе.

Ключевые слова: гиперпластические процессы эндометрия, полип эндометрия, перименопаузальный период, менопауза, микробиота полости матки, антимикробная, противовирусная терапия.

Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Ковалева Т.Д. и др. Современный взгляд на тактику ведения пациенток с патологическими процессами эндометрия в пери- и постменопаузе. Гинекология. 2020; 22 (4): 49–54. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200211

Original Article

Modern view on management tactics of patients with endometrial pathologic processes in the perimenopausal period and postmenopause

Tatyana Yu. Pestrikova[✉], Elena A. Yurasova, Tamara D. Kovaleva, Igor V. Yurasov, Tatyana P. Knyazeva, Evgeniya S. Adamyan, Khava M. Mashtagova
The Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia
[✉]typ50@rambler.ru

Abstract

Aim. To evaluate the effectiveness of combination therapy of pathological endometrial processes (benign forms) based on the determination of one of the variants of etiopathogenesis in patients of perimenopausal age and in postmenopause.

Materials and methods. The examination included 34 patients with a diagnosis of endometrial hyperplastic processes in the perimenopausal period and in postmenopause. To verify the diagnosis, in addition to the results of a clinical examination (general and gynecological), the patients underwent laboratory (microscopic and molecular biological studies using real-time polymerase chain reaction method of aspirates from the uterine cavity), diagnostic (ultrasound, hysteroscopy) and morphological examination methods.

Results. Conducting combined antimicrobial and antiviral therapy in patients with endometrial hyperplastic processes, endometrial polyp in combination with chronic endometritis, allowed us to eliminate microbial agents from the endometrium before starting hormonal therapy. A positive result of the combined approach showed the absence of recurrence of endometrial hyperplastic processes within 2 years in 91.17% of patients of the examination group.

Conclusion. In our study, we evaluated the effectiveness of the combined treatment of endometrial hyperplastic processes in patients in the perimenopausal period and in postmenopause, against a background of chronic endometritis, using systemic therapy with antibiotics and antiviral drugs, followed by hormonal therapy. A clinical study allows us to formulate recommendations on the management of patients with endometrial hyperplastic processes, endometrial polyps in the perimenopausal period and in postmenopause.

Key words: endometrial hyperplastic processes, endometrial polyp, perimenopausal period, postmenopause, uterine cavity microbiota, antimicrobial, antiviral therapy.

For citation: Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Kovaleva T.D. et al. Modern view on management tactics of patients with endometrial pathologic processes in the perimenopausal period and postmenopause. Gynecology. 2020; 22 (4): 49–54. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200211

Патология эндометрия представлена широким спектром нозологических форм, к которым относятся в том числе гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ), полипы эндометрия (ПЭ). ГПЭ остаются одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии в связи с неуклонным ростом заболеваемости раком эндометрия [1–4], который, по данным официальной статистики в России, занимает 2-е место среди злокачественных заболеваний органов репродуктивной системы [5]. Известно, что фоном для развития рака эндометрия в периоде пери- и постменопаузы могут стать существующие в течение длительного времени и часто рецидивирующие ГПЭ. Несмотря на беспрецедентные темпы увеличения распространенно-

сти ожирения и неуклонную тенденцию к «омоложению» заболевания, максимальная частота встречаемости ГПЭ, по данным ряда авторов, наблюдается у пациенток в периоде пери- и постменопаузы и составляет 60–76%. Пик частоты простой и комплексной гиперплазии эндометрия приходится на возраст 50–54 года [1, 2, 6]. К сожалению, по мнению ряда исследователей, истинную частоту ГПЭ оценить трудно [1, 6]. ПЭ протекают асимптомно в 12–15% случаев, злокачественные случаи встречаются в 1–2% [7, 8].

Цель исследования – оценить эффективность комбинированной терапии у женщин с патологическими доброкачественными процессами эндометрия в пери- и постменопаузе.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 34 пациентки с диагнозом: гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе и в постменопаузе. Группа наблюдения сформирована на основании выявления у пациенток клинических и лабораторных данных, свидетельствующих о наличии у них патологии эндометрия.

Критериями включения были: верифицированный диагноз ППЭ, ПЭ; возраст от 45 лет; нерегулярные менструации; обильные маточные кровотечения (ОМК); информированное согласие на участие в исследовании после полного разъяснения протокола, включая половой покой на период лечения; согласие на соблюдение указаний и рекомендаций врача, наличие обратной связи с пациенткой в течение 12 мес с начала исследования.

К критериям исключения относились: наличие у пациенток психического заболевания, не позволяющего проводить оценку эффективности терапии; алкоголизм и наркотическая зависимость в настоящее время либо в анамнезе; наличие онкологической патологии, включая органы репродуктивной системы; отказ от участия в исследовании, несоблюдение указаний и рекомендаций врача либо утрата обратной связи с пациенткой.

В зависимости от характера менструальной функции пациентки были распределены нами на 2 подгруппы. В подгруппу 1 были включены 18 (52,94±8,56%) пациенток перименопаузального периода. В подгруппу 2 вошли 16 (47,06±8,56%) пациенток в постменопаузе.

Для верификации диагноза помимо результатов клинического обследования (общего и гинекологического) пациенткам производили: определение гематологических и феррокинетиических параметров крови; исследование системы гемостаза, определение биохимического профиля крови, определение толерантности к глюкозе, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза с помощью трансвагинального датчика (Voluson E8), доплерометрию, Пайпель-биопсию эндометрия, жидкостную гистероскопию (жесткий гистероскоп Karl Storz), биопсию эндометрия с последующим морфологическим исследованием эндометрия, бактериологическое исследование аспириатов из полости матки, микроскопию влагалищных мазков, микроскопическое и молекулярно-биологическое исследование аспириатов из полости матки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (in real time), отделение цервикального канала и влагалища с оценкой состояния биоценоза и выявления патогенной микрофлоры (Фемофлор-16, Фемофлор Скрин ООО «ДНК-технология», Россия).

Полученные данные вносили в индивидуальные регистрационные анкеты, содержание которых впоследствии вводили в компьютерную базу данных.

Наблюдение за пациентками включало несколько визитов, целью которых стали верификация диагноза и назначение адекватной терапии с последующим проведением контрольного обследования.

При 1-м визите (этап обследования выполнялся в течение 7 дней) изучались жалобы пациенток, гинекологический анамнез, оценивался гинекологический статус. Выполнялось УЗИ органов малого таза. Проводился забор материала для микроскопии мазков, ПЦР-диагностики, бактериологического исследования из цервикального канала и влагалища. Назначались общий анализ крови, биохимические анализы крови.

На 2-м визите (через 7 дней) пациенткам проводилась Пайпель-биопсия эндометрия с последующим бактериологическим и ПЦР-диагностическим исследованием биоптата. Всем пациенткам 1 и 2-й подгруппы выполнена гистероскопия (в условиях стационара) с дальнейшим морфологическим исследованием биопсии эндометрия. При выявлении у пациенток железодефицитной анемии им назначена терапия с использованием препаратов железа.

На 3-м визите по результатам бактериологического и ПЦР-диагностического исследования биоптата эндомет-

рия назначена системная антимикробная терапия. При выявлении у пациенток в биоптате из полости матки *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* (в титре более 10^4) и *M. genitalium* им назначен Джозамицин (по 500 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней). При наличии у пациенток в исследуемом материале представителей условно-патогенной флоры (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus aureus*) в титре, превышающем референсные значения, применялся амоксициллина клавуланат (по 1000 мг 2 раза в сутки 10 дней). При выявлении возбудителей вирусной этиологии пациенткам назначен инозин пранобекс по следующей схеме: 1000 мг 3 раза в день в течение 10 дней. Лечение включало 3 курса с интервалом 10 дней. При наличии представителей рода *Candida albicans* пациенткам назначены антимикотики (локально).

Четвертый визит осуществлен через 4 нед после окончания антимикробной терапии: проводилось клиническое исследование и забор материала для микробиологического обследования с целью контроля за эффективностью антимикробной терапии с последующим назначением гормональной терапии. Для проведения гормональной терапии использованы прогестагены: микронизированный прогестерон по 200–400 мг/сут вагинально в течение 6 мес. При сочетании ПЭ с миомой матки, диффузной дисплазией молочных желез (ДДМЖ) пациенткам назначены агонисты гонадолиберина (3,75 мг бусерелина в течение 6 мес).

Пятый визит (через 3 мес на фоне приема прогестагенов) включал проведение УЗИ органов малого таза, доплерометрии.

Шестой визит (через 6 мес, в течение которых пациентки получали гормональную терапию) являлся заключительным. Проводилась итоговая оценка результатов лечения по данным клинического обследования и результатам УЗИ.

Эффективность лечебных мероприятий оценивалась по субъективным и объективным критериям. Субъективные критерии включали: жалобы пациентки (нерегулярные кровянистые выделения из половых путей, слабость, недомогание). К объективным критериям относились:

- наличие железодефицитной анемии по результатам общего анализа крови, уровню ферритина;
- результаты УЗИ органов малого таза;
- результаты доплерометрии.

Результаты проведенных исследований подвергнуты методикам статистической обработки информации с вычислением средней арифметической величины M (P – для показателей, рассчитанных в процентах), средней арифметической ошибки (m) и статистически достоверного различия между показателями (p) с учетом достоверной вероятности по критерию Стьюдента.

Результаты обследования

Под нашим наблюдением находились 34 пациентки в возрасте старше 45 лет: 45–49 лет – 20 (58,82±8,44%); 50–55 лет – 5 (14,71±6,07%); 56–60 лет – 9 (26,47±7,57%). Исследования проводились в течение 2016–2019 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии КГБУЗ «Роддом №1», Женской консультации №1, КГБУЗ «Городская клиническая больница №10».

На 1-м визите проанализированы анамнестические данные и характер жалоб пациенток.

Обратились в женскую консультацию с жалобами на кровянистые выделения на протяжении 6 мес 18 (52,94±8,56%) пациенток (1-я подгруппа). У них выявлены нерегулярные (от самого короткого до самого длинного больше 10 дней), обильные продолжительностью более 8 дней менструации.

В женскую консультацию обратились в связи с появлением кровянистых выделений в менопаузе 16 (47,06±8,56%) пациенток (2-я подгруппа). Менструации отсутствовали в течение 1 года у 2 (5,89±4,03%) пациенток; свыше 1 года до 5 лет – у 5 (14,71±6,07%); от 5 до 10 лет – у 5 (14,71±6,07%); свыше 10 лет – у 4 (11,76±5,52%).

Наличие гинекологической патологии в анамнезе зафиксировано у всех 34 (100,0–10,53%) пациенток группы обследования. Воспалительные заболевания органов малого

Таблица 1. Клинические симптомы и лабораторные параметры крови у пациенток группы обследования (n=34) в процессе наблюдения Table 1. Clinical symptoms and laboratory blood parameters in the study group patients (n=34) during the follow up period				
Параметры	1-я подгруппа		2-я подгруппа	
	Клинические проявления (P±m%)			
	1-й визит	6-й визит	1-й визит	6-й визит
Кровянистые выделения, включая ОМК	18 (52,94±8,56)	0 (0+10,53)***	16 (47,06±8,56)	0 (0+10,53)***
Тахикардия	10 (29,41±7,81)	0 (0+10,53)***	14 (41,18±8,44)	0 (0+10,53)***
Раздражительность	8 (23,52±7,27)	0 (0+10,53)**	9 (26,47±7,57)	0 (0+10,53)**
Головокружение	11 (32,35±8,02)	0 (0+10,53)***	8 (23,52±7,27)	0 (0+10,53)**
Слабость	11 (32,35±8,02)	0 (0+10,53)***	12 (35,29±8,19)	0 (0+10,53)***
Одышка при физической нагрузке	12 (35,29±8,19)	0 (0+10,53)***	14 (41,18±8,44)	0 (0+10,53)***
Легкое недомогание	12 (35,29±8,19)	0 (0+10,53)***	11 (32,35±8,02)	0 (0+10,53)***
Гематологические и феррокинетикические параметры крови (M±m%)				
Гемоглобин, г/л	106,00±2,50	125,00±3,50***	101,00±4,70	121,00±3,90***
Цветной показатель	0,80±0,05	0,91±0,09	0,82±0,03	0,95±0,02
Сывороточное железо, мкмоль/л	11,00±1,20	12,6±0,90	10,50±0,80	12,00±1,50
Ферритин, мкг/л	10,89±0,98	12,9±1,00	10,09±0,50	12,00±1,30
Общая железосвязывающая способность сыворотки крови, мкмоль/л	75,00±2,00	72,09±2,90	77,00±1,90	73,00±2,70

Примечание: p-уровень статистической значимости различий – **p<0,01; ***p<0,001.

Таблица 2. Результаты УЗИ, доплерометрии матки у пациенток группы обследования (n=34) в процессе наблюдения Table 2. Data of ultrasound, dopplerometry of the uterus in the study group patients (n=34) during the follow up period				
Параметры	1-я подгруппа (P±m%)		2-я подгруппа (P±m%)	
	М-эхо эндометрия			
	1-й визит	6-й визит	1-й визит	6-й визит
≤4 мм	0 (0+10,53)	18 (52,94±8,56)***	0 (0+10,53)	16 (47,06±8,56)***
≥5 мм	0 (0+10,53)	0 (0+10,53)	8 (23,52±7,27)	0 (0+10,53)**
6–10 мм	11 (32,35±8,02)	0 (0+10,53)***	4 (11,76±5,52)	0 (0+10,53)
11–15 мм	4 (11,76±5,52)	0 (0+10,53)	4 (11,76±5,52)	0 (0+10,53)
≤15 мм	3 (8,82±4,87)	0 (0+10,53)	0 (0+10,53)	0 (0+10,53)
Характеристика эхоструктуры эндометрия				
Гиперэхогенный эндометрий	11 (32,35±8,02)	0 (0+10,53)	0 (0+10,53)	0 (0+10,53)
Гетерогенная структура (ан- и гипозоногенные включения)	3 (8,82±4,87)	0 (0+10,53)	6 (17,64±6,53)	0 (0+10,53)
Участки повышенной эхогенности	4 (11,76±5,52)	0 (0+10,53)	10 (29,41±7,81)	0 (0+10,53)
Эндометрий гипозоногенный	0 (0+10,53)	18 (52,94±8,56)***	0 (0+10,53)	16 (47,06±8,56)***
Линия смыкания листков эндометрия линейная	0 (0+10,53)	18 (52,94±8,56)***	0 (0+10,53)	16 (47,06±8,56)***
Линия смыкания листков эндометрия «нелинейная»	18 (52,94±8,56)***	0 (0+10,53)	16 (47,06±8,56)***	0 (0+10,53)
Результаты цветового доплерокартирования. Тип васкуляризации				
Единичный сосуд без разветвления	8 (23,52±7,27)	0 (0+10,53)	0 (0+10,53)	0 (0+10,53)
Единичный сосуд с разветвлением	10 (29,41±7,81)	0 (0+10,53)	16 (47,06±8,56)	0 (0+10,53)
Сосуды располагаются в периферических отделах эндометрия	18 (52,94±8,56)	0 (0+10,53)	16 (47,06±8,56)***	0 (0+10,53)
Отсутствие потока цветовых сигналов в эндометрии	0 (0+10,53)	18 (52,94±8,56)	0 (0+10,53)	16 (47,06±8,56)***

Примечание. Отличие показателей 1 и 6-го визитов статистически значимы: p<0,001.

таза (ВЗОМТ), к которым относятся хронический эндометрит (ХЭ) и сальпингоофорит, были у 24 (70,59±7,81%) пациенток. Опухоли и опухолевые образования яичников отмечены у 17 (50,00±8,57%) женщин; миома матки – у 5 (14,71±6,07%); рецидивы ГПЭ – у 11 (32,35±8,02%); эндометриоз/аденомиоз – у 4 (11,76±5,52%); синдром поликистозных яичников – у 3 (8,82±4,87%); ДДМЖ – у 9 (26,47±7,57%). Внутриматочные манипуляции (гистероскопия, с последующим гистологическим исследованием биоптатов эндометрия), выполненные ранее, 1–2 раза зафиксированы у 14 (41,18±8,44%) пациенток. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациенток группы обследования ВЗОМТ (p<0,001), а также опухоли и опухолевые образования яичников (p<0,001) встречались статисти-

чески достоверно значимо по сравнению с другой гинекологической патологией.

Роды были у всех 34 (100,0–10,53%) пациенток, аборт – у 24 (70,59±7,81%), более 3 абортов – у 8 (23,52±7,27%).

Экстрагенитальная патология верифицирована у всех 34 (100,0–10,53%) пациенток: гипертоническая болезнь – у 8 (23,52±7,27%), сахарный диабет 2-го типа – у 4 (11,76±5,52%), избыточная масса тела/ожирение – у 12 (35,29±8,19%), патология щитовидной железы – у 6 (17,64±6,53%), ДДМЖ – у 18 (52,94±8,56%).

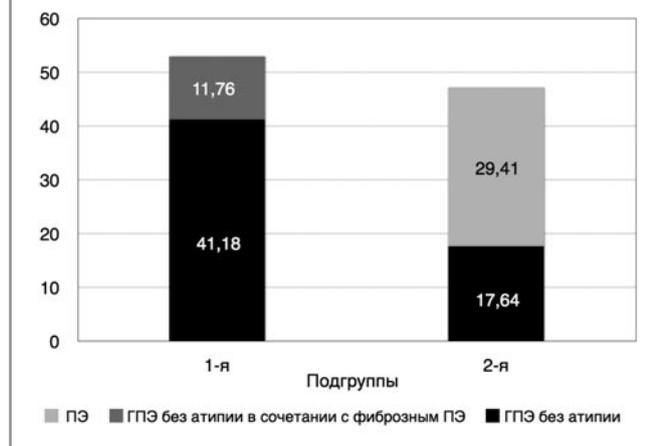
Железодефицитная анемия как основное осложнение ГПЭ зафиксирована у 24 (70,59±7,81%) женщин, что свидетельствует о статистически значимом ее преобладании среди других экстрагенитальных заболеваний (p<0,001).

Таблица 3. Характеристика микробного спектра эндометрия у пациенток группы обследования до и после курса комбинированной терапии (n=34)				
Table 3. Characteristics of the endometrial microbial spectrum in the study group patients before and after a course of combination therapy (n=34)				
Микроорганизмы	1-я подгруппа (Р±т%)		2-я подгруппа (Р±т%)	
	2-й визит	4-й визит	2-й визит	4-й визит
<i>Грамположительные кокки</i>				
<i>Streptococcus</i> spp. >10 ⁴⁻⁵ КОЕ/мл	12 (35,29±8,19)	0 (0+10,53)***	8 (23,52±7,27)	0 (0+10,53)**
<i>Staphylococcus aureus</i> >10 ⁴ КОЕ/мл	6 (17,64±6,53)	0 (0+10,53)	2 (5,89±4,03)	0 (0+10,53)
<i>Грамотрицательные бактерии</i>				
<i>Escherichia coli</i> >10 ⁴ КОЕ/мл	8 (23,52±7,27)	0 (0+10,53)**	7 (20,59±6,93)	0 (0+10,53)*
<i>Факультативные анаэробы</i>				
<i>Gardnerella vaginalis</i> spp. >10 ⁶ КОЕ/мл	11 (32,35±8,02)	0 (0+10,53)***	7 (20,59±6,93)	0 (0+10,53)*
<i>Анаэробные грамположительные неспорообразующие бактерии</i>				
<i>Peptostreptococcus</i> spp. >10 ⁴ КОЕ/мл	7 (20,59±6,93)	0 (0+10,53)*	5 (14,71±6,07)	0 (0+10,53)
<i>Класс Mollicutes</i>				
<i>M. hominis</i> >10 ⁴ КОЕ/мл	12 (35,29±8,19)	0 (0+10,53)***	7 (20,59±6,93)	0 (0+10,53)*
<i>Ureaplasma</i> spp. >10 ⁴ КОЕ/мл	14 (41,18±8,44)	0 (0+10,53)***	5 (14,71±6,07)	0 (0+10,53)
<i>Вирусы</i>				
Вирус простого герпеса I, II	8 (23,52±7,27)	1 (2,94±2,89)***	6 (17,64±6,53)	1 (2,94±2,89)***
Цитомегаловирусная инфекция	12 (35,29±8,19)	4 (11,76±5,52)***	9 (26,47±7,57)	4 (11,76±5,52)***
ВПЧ 16,18-го типов	9 (26,47±7,57)	5 (14,71±6,07)***	6 (17,64±6,53)	2 (5,89±4,03)***
<i>Грибы</i>				
<i>Candida albicans</i> >10 ⁴ КОЕ/мл	6 (17,64±6,53)	0 (0+10,53)	4 (11,76±5,52)	0 (0+10,53)

Примечание. Отличия от показателей 2 и 4-го визитов статистически значимы: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

Рис. 1. Результаты морфологического исследования биопсии эндометрия у пациенток 1 и 2-й подгруппы (%).

Fig. 1. Data of a morphological examination of endometrial biopsy in patients of the 1st and 2nd subgroups (%).



Верификация диагноза железодефицитной анемии базируется на основании жалоб пациенток (слабость, легкое недомогание, головокружение и т.д.), данных гематологических и феррокинетических параметров: гемоглобина, ферритина, сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сыворотки крови и т.д. (табл. 1).

По результатам УЗИ и доплерометрии матки (табл. 2) у пациенток группы обследования верифицировано наличие ГПЭ (I этап обследования).

Забор биоптатов эндометрия с помощью Пайпель-биопсии (2-й визит) с последующим бактериологическим и ПЦР-диагностическим исследованием биоптата показало (табл. 3), что у всех пациенток группы обследования в эндометрии выявлен микробный фактор, в связи с чем им всем назначена антимикробная терапия, включая назначение противовирусных препаратов (3-й визит).

По результатам морфологического исследования биопсий эндометрия у всех 34 пациенток морфологическая

картина биопсий эндометрия свидетельствовала о наличии у них ХЭ (100,0 – 10,53%). На фоне ХЭ у пациенток 1-й подгруппы выявлено: у 14 (41,18±8,44%) человек – ГПЭ без атипии; у 4 (11,76±5,52%) – ГПЭ без атипии в сочетании с фиброзным ПЭ. У пациенток 2-й подгруппы морфологическая картина биопсий эндометрия (на фоне ХЭ) следующая: у 6 (17,64±6,53%) – ГПЭ без атипии; у 10 (29,41±7,81%) – ПЭ (рис. 1).

В соответствии с планом обследования оценка эффективности курса антимикробной терапии у пациенток группы обследования проводилась по результатам микробиологического исследования аспиратов из полости матки (4-й визит). Полученные результаты представлены в табл. 3.

Как следует из данных табл. 3, получены статистически значимые результаты, свидетельствующие об элиминации микробных возбудителей из эндометрия после проведения курса комбинированной антимикробной и противовирусной терапии.

Далее пациенткам группы обследования с учетом результатов морфологического исследования биопсии эндометрия назначена гормональная терапия (4-й визит). Так, 5 (14,71±6,07%) пациенткам 1-й подгруппы, имевшим сочетание ГПЭ с миомой матки и ДДМЖ, назначены агонисты гонадолиберина, они также назначены 4 (11,76±5,52%) женщинам, у которых было сочетание ГПЭ, ПЭ и аденомиоза (наличие аденомиоза подтверждено данными УЗИ: диффузное увеличение матки, асимметрия толщины стенок матки, деформация полости матки, изменение экоструктуры миометрия) и ДДМЖ. Остальным 9 (26,47±7,57%) пациенткам 1-й подгруппы назначен микронизированный прогестерон.

На 4-м визите 6 (17,64±6,53%) пациенткам 2-й подгруппы, у которых морфологически выявлена ГПЭ без атипии, назначена терапия с использованием агонистов гонадолиберина. Гормональная терапия не проводилась 10 (29,41±7,81%) пациенткам 2-й подгруппы, у которых морфологически выявлен фиброзный ПЭ.

На 5-м визите (через 3 мес) на фоне проведения гормональной терапии проводилась оценка результатов УЗИ и доплерометрии. Выявлено отсутствие рецидива ГПЭ и ПЭ в эндометрии.

На заключительном 6-м визите (через 6 мес) проводилась итоговая оценка результатов лечения по данным кли-

нического обследования, показателям гематологических и феррокинетиических параметров крови (см. табл. 1) и результатам УЗИ (см. табл. 2).

Как следует из данных табл. 1, на 6-м визите получены статистически значимые показатели, свидетельствующие об улучшении самочувствия пациенток и гематологических параметров крови, тогда как феррокинетиические параметры крови хотя и имели определенную тенденцию к улучшению, но статистически значимых различий не получено.

Результаты УЗИ, доплерометрии матки у пациенток группы обследования через 6 мес, в течение которых женщины получали гормональную терапию (см. табл. 2), показали, что с высокой степенью статистической значимости достигнута стабилизация изменения структурных процессов в эндометрии, свидетельствующая об отсутствии рецидивов ГПЭ. Дальнейшее наблюдение за пациентками в течение 2 лет показало отсутствие рецидивов заболевания в 91,17±4,86% случаев.

Обсуждение

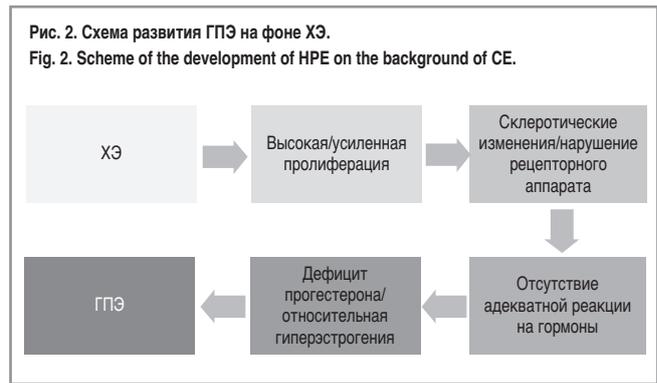
При выполнении исследования мы использовали известные методы диагностики ГПЭ и ПЭ у женщин в перименопаузе и в постменопаузе, которые представлены в ряде научных публикаций [1, 2, 9, 10]. Полученные нами результаты еще раз показали, что объем обследования для верификации диагноза является обширным, включает клинические, лабораторные, диагностические (неинвазивные, инвазивные) методы. В целом диагностика и процесс лечения ГПЭ длительные и составляют в среднем 9–10 мес, поэтому мы представили данный процесс 6 визитами с четким выполнением алгоритма на каждом из них. Соблюдение подобного алгоритма, по нашему мнению, позволяет определить основной этиопатогенетический фактор, приводящий к развитию ГПЭ/ПЭ, а также исключить возникновение рецидивов и осложнений данной патологии, включая железодефицитную анемию, влияющую на качество жизни пациенток, и, конечно, рак эндометрия. Схема развития ГПЭ на фоне ХЭ, предложенная нами ранее [11, 12], представлена на рис. 2.

В своем исследовании (по данным анамнеза) мы получили результаты, свидетельствующие о том, что у пациенток группы обследования ВЗОМТ ($p < 0,001$), а также опухоли и опухолевые образования яичников ($p < 0,001$) встречались достоверно чаще, чем другая гинекологическая патология. Кроме этого, в исследовании биоптатов эндометрия на наличие в нем микробных агентов нами получен широкий спектр, включающий грамположительные кокки, грамотрицательные бактерии, факультативные анаэробы, анаэробные грамположительные неспорообразующие бактерии, представителей класса *Mollicutes*, вирусы, грибы.

Полученные нами данные подтверждают результаты исследований ряда авторов, свидетельствующих о том, что в развитии ГПЭ/ПЭ участвуют инфекционные агенты, включая бактерии, абсолютные патогены, аэробные и анаэробные представители микроорганизмов, а также вирусы и грибы [2, 9, 12, 13].

Ранее Ю.Ю. Табакман и И.А. Васильев (1987 г.) обосновали гипотезу о механизме развития ГПЭ в постменопаузе, основанном на снижении биологических факторов защиты, препятствующих проникновению инфекционных агентов в полость матки. В результате вполне возможным является развитие ХЭ, особенно у женщин, страдающих длительными или хроническими формами ВЗОМТ [14]. Аналогичного мнения придерживаются другие исследователи, считающие, что ВЗОМТ ингибируют апоптоз и ускоряют трансформацию повреждения клеток в эндометрии [15]. Кроме этого, наши данные, указывающие на наличие предыдущих внутриматочных манипуляций у 41,18% пациенток, согласуются с мнением Ю.Э. Доброхотовой, Л.В. Сапрыкиной, которые также подчеркивают негативное влияние диагностических выскабливаний матки как одного из факторов риска развития ХЭ [2].

В этой связи крайне важным при ведении пациенток с ГПЭ/ПЭ является установление этиопатогенетического



фактора. В нашем исследовании такими факторами были ХЭ и наличие микробных агентов в биоптатах эндометрия. Проведение комбинированной антимикробной и противирусной терапии позволило нам элиминировать микробные агенты из эндометрия перед началом проведения гормональной терапии ($p < 0,001$). Положительный результат комбинированного подхода позволяет существенно снизить не только частоту рецидивов ГПЭ/ПЭ, но и улучшить качество жизни пациенток за счет снижения частоты железодефицитной анемии, обусловленной ОМК. Восстановление феррокинетиических параметров крови является более длительным процессом, контролировать который у пациенток необходимо, даже несмотря на улучшение их самочувствия (отсутствие жалоб) на фоне приема железосодержащих препаратов.

Частота рецидивов ГПЭ в течение 2 лет после отмены 6-месячного курса гормонотерапии составляет примерно 40%. В связи с этим у женщин с реализованной репродуктивной функцией необходимо проведение длительной терапии в течение 2 лет и более [1].

Проводимые нами ранее исследования свидетельствуют о том, что отсутствие рецидивов ГПЭ только при использовании гормональной терапии, без предварительного проведения антимикробной терапии, достигает 66,67% [11, 12].

Эффективность использования комбинированного лечения (антимикробная терапия с последующим назначением гормональной терапии) еще раз доказана данными проведенного нами настоящего исследования. Положительный эффект достигнут в 91,17±4,86% случаев, т.е. частота рецидивов ГПЭ на протяжении 2 лет у пациенток группы обследования составила 8,82±4,86%. Рецидивы выявлены только у женщин 1-й подгруппы, получавших микроинтермиттирующий прогестерон.

Снижение частоты рецидивов ГПЭ у пациенток в перименопаузе и в постменопаузе является архиважным фактором, поскольку именно в данный период повышается заболеваемость раком эндометрия [1, 16–19].

Своевременная диагностика патологии эндометрия, адекватно проведенная терапия являются профилактикой ее рецидивов, а также рака эндометрия [1, 20, 21].

Заключение

В своем исследовании мы показали клиническую эффективность комбинированного лечения, включающего использование антимикробной терапии, с последующим применением гормональных препаратов, ГПЭ на фоне хронического эндометрита у пациенток в перименопаузе и в постменопаузе. Частота рецидивов на протяжении 2 лет у пациенток группы обследования составила 8,82±4,86% (3 чел.).

Обоснованием для проведения комбинированного лечения было выявление у пациенток, по данным морфологического исследования, ГПЭ/ПЭ на фоне ХЭ, а также выявление в биоптатах эндометрия микробных агентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н. и др. Гинекология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. [Savelyeva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N. et al. Gynecology: national leadership. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian).]
2. Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В. Гиперплазия эндометрия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. [Dobrokhotova Yu.E., Saprykina L.V. Endometrial hyperplasia. Moscow: GEOTAR-Media; 2018 (in Russian).]
3. Management of Endometrial Hyperplasia. RCOG/BSGE Joint Guideline. February 2016. Green-top Guideline. No. 67.
4. ACOG Committee Opinion No. 631. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 1272–8.
5. Основные показатели акушерско-гинекологической службы в Российской Федерации в 2018 году. М., 2019. [The main indicators of the obstetric and gynecological service in the Russian Federation in 2018. Moscow, 2019 (in Russian).]
6. Каркусова А.В., Гудиева И.Р. Гиперплазия эндометрия – проблема XXI века. *Молодой ученый*. 2019; 5: 57–61. [Karkusova A.V., Gudiev I.R. Endometrial hyperplasia – a problem of the XXI century. *Young scientist*. 2019; 5: 57–61 (in Russian).]
7. Lieng M, Istre O, Sandvik L, Qvigstad E. Prevalence, 1-year regression rate, and clinical significance of asymptomatic endometrial polyps: cross-sectional study. *J Minim Invasive Gynecol* 2009; 16 (4): 465–71.
8. Anastasiadis PG, Koutlaki NG, Skaphida PG et al. Endometrial polyps: prevalence, detection, and malignant potential in women with abnormal uterine bleeding. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000; 21 (2): 180–3.
9. Dallenbach-Hellweg G, Schmidt D, Dallenbach F. *Atlas of Endometrial Histopathology*. 2009.
10. Kommission Uterus der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. V. Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms. Aktualisierte Empfehlungen der Kommission Uterus auf Grundlage der S2k Leitlinie (Version 1.0, 01.06.2008) ohne Angabe der Evidenzlevel und Empfehlungsgrade. http://www.agoonline.de/fileadmin/downloads/leitlinien/uterus/empfehlungen_diagnostik_therapie_EC.pdf
11. Пестрикова Т.Ю., Безрукова Н.И., Иващков Е.А., Муранова В.Н. Роль инфекций, передающихся половым путем, в развитии гиперпластических процессов эндометрия. *Дальневосточный мед. журн.* 2001; 2: 50–3. [Pestrikova T.Yu., Bezrukova N.I., Ivashkov E.A., Muranova V.N. The role of sexually transmitted infections in the development of endometrial hyperplastic processes. *Far Eastern Medical Journal*. 2001; 2: 50–3 (in Russian).]
12. Пестрикова Т.Ю., Безрукова Н.И., Беликов В.А. Ранняя диагностика и патогенетическое обоснование терапии при гиперпластических процессах эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 2003; 3: 36–40. [Pestrikova T.Yu., Bezrukova N.I., Belikov V.A. Early diagnosis and pathogenetic substantiation of therapy for endometrial hyperplastic processes. *Obstetrics and gynecology*. 2003; 3: 36–40 (in Russian).]
13. Сапрыкина Л.В. Хроническая инфекция в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия. *Вестн. РГМУ (Спецвып.)*. 2013; 1: 24–5. [Saprykina L.V. Chronic infection in the pathogenesis of endometrial hyperplastic processes. *Russian State Medical University (Special edition)*. 2013; 1: 24–5 (in Russian).]
14. Табакман Ю.Ю., Васильев И.А. О патогенезе гиперпластических процессов эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 1987; 9: 55–6. [Tabakman Yu.Yu., Vasiliev I.A. On the pathogenesis of endometrial hyperplastic processes. *Obstetrics and Gynecology*. 1987; 9: 55–6 (in Russian).]
15. Хаятова З.Б., Пекарев О.Г., Боброва С.В. Интегральный подход к лечению анемии у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия и воспалительными заболеваниями внутренних половых органов. *Акушерство и гинекология*. 2007; 2: 63–5. [Hayatova Z.B., Pekarev O.G., Bobrov S.V. Integrated approach to the treatment of anemia in women with endometrial hyperplasia and inflammatory diseases of internal genital organs. *Obstetrics and Gynecology*. 2007; 2: 63–5 (in Russian).]
16. Orbo A, Arnes M, Verride AB, Straume B. Replace risk of hyperplasia after treatment with the levonorgestrel – impregnated system or oral progestogens. *BJOG* 2016; 123 (9): 1512–9.
17. Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, Bozkurt U et al. Comparison of the efficacy of three progestins in the treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia. *Gynecol Obstet Invest* 2011; 72 (1): 10–4.
18. Stephan JM, Hansen J, Samuelson M et al. Intra-operative frozen section results reliably predict final pathology in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014; 133: 499–505.
19. Trimble CL, Method M, Leitao M et al. Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 1160–75.
20. Адамян Л.В. и др. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки. *Клинические рекомендации по ведению больных*. М., 2015. [Adamyan L.V. et al. Combined benign tumors and hyperplastic processes of the uterus. *Clinical recommendations for managing patients*. Moscow, 2015 (in Russian).]
21. Андреева Ю.Ю., Франк Г.А. Опухоли тела и шейки матки. *Морфологическая диагностика и генетика*. М.: Практическая медицина, 2015. [Andreeva Yu.Yu., Frank G.A. Tumors of the body and cervix. *Morphological diagnostics and genetics*. Moscow: Practical medicine, 2015 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Пестрикова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: typ50@rambler.ru

Юрасова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: urasovaea@yandex.ru

Ковалева Тамара Даниловна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: kov-express@mail.ru

Юрасов Игорь Владимирович – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: ivaiva@yandex.ru

Князева Татьяна Петровна – канд. мед. наук, доц., ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: k_t_2002@mail.ru

Адамян Евгения Самвеловна – ординатор каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. Email: yanny_adam@mail.ru

Маштагова Хава Муратовна – ординатор каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: khavam@list.ru

Tatyana Yu. Pestrikova – D. Sci. (Med.), Prof., The Far Eastern State Medical University. E-mail: typ50@rambler.ru

Elena A. Yurasova – D. Sci. (Med.), Prof., The Far Eastern State Medical University. E-mail: urasovaea@yandex.ru

Tamara D. Kovaleva – Cand. Sci. (Med.), The Far Eastern State Medical University. E-mail: kov-express@mail.ru

Igor V. Yurasov – D. Sci. (Med.), Prof., The Far Eastern State Medical University. E-mail: ivaiva@yandex.ru

Tatyana P. Knyazeva – Cand. Sci. (Med.), The Far Eastern State Medical University. E-mail: k_t_2002@mail.ru

Evgeniya S. Adamyan – Resident, The Far Eastern State Medical University. Email: yanny_adam@mail.ru

Khava M. Mashtagova – Resident, The Far Eastern State Medical University. E-mail: khavam@list.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.08.2020