

Комплексный подход к ведению пациенток с гиперплазией эндометрия и метаболическим синдромом

И.А. Лапина[✉], Ю.Э. Доброхотова, Л.А. Озолина, Т.Г. Чирвон, В.В. Таранов
 ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
 Минздрава России, Москва, Россия
[✉]doclapina@mail.ru

Аннотация

Несмотря на достигнутые успехи в лечении гиперпластических процессов эндометрия, некоторые вопросы, касающиеся терапии этих заболеваний, не решены окончательно, особенно при наличии метаболического синдрома (МС). Ожирение оказывает значительное влияние на фармакокинетику многих лекарственных препаратов, способствуя уменьшению эффективности гормональной терапии за счет нарушения связывания, абсорбции и метаболизма. Актуальной проблемой является совершенствование этиопатогенетических подходов к терапии гиперплазии эндометрия (ГЭ).

Цель. Оптимизация тактики ведения пациенток с ГЭ и МС.

Материалы и методы. В исследование включены 50 женщин с верифицированным диагнозом «рецидивирующая ГЭ» (РГЭ). В качестве контрольного значения взят индекс массы тела, равный 25,0 кг/м², и выделены две подгруппы – с нормальной массой тела и с избыточной массой тела и ожирением 1-й степени. Лечение с помощью агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) осуществлялось в следующем режиме: внутримышечное введение препарата в дозе 3,75 мг 1 раз в 4 нед с оценкой результатов через 3 и 6 мес. В ходе исследования нами оценены метаболические показатели, параметры системы гемостаза и фибринолиза до начала и во время терапии. Исходные исследуемые показатели сравнивались с показателями контрольной группы здоровых женщин без гиперпластических процессов эндометрия и избыточной массы тела (n=24), а также пациенток контрольной группы с МС (n=24). Также проанализировано действие глюкуроно-2-амино-2-дезоксиглюкоглюкан сульфата на параметры системы гемостаза, фибринолиза и другие показатели пациенток с МС.

Результаты. Гормональное лечение РГЭ без атипии с помощью аГнРГ благоприятно влияет на динамику клинических проявлений, что подтверждается данными ультразвукового и гистологического исследований, и не вызывает резкого прокоагулянтного сдвига, вне зависимости от массы тела пациенток.

Заключение. Полученные нами результаты позволяют аГнРГ быть препаратами выбора при лечении РГЭ у пациенток с избыточной массой тела, так как обладают достаточно безопасным и эффективным воздействием. Необходимо помнить о комплексном подходе к ведению пациенток данной группы и осуществлять профилактику эндотелиальной дисфункции ввиду высокого риска осложнений для потенцирования благоприятного воздействия на гемостазиологические и метаболические параметры, что заслуживает более углубленного изучения данной проблемы.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, лечение, профилактика, ожирение, метаболический синдром, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона

Для цитирования: Лапина И.А., Доброхотова Ю.Э., Озолина Л.А. и др. Комплексный подход к ведению пациенток с гиперплазией эндометрия и метаболическим синдромом. Гинекология. 2021; 23 (1): 55–61. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200642

Original Article

An integrated approach to the management of patients with endometrial hyperplasia and metabolic syndrome

Irina A. Lapina[✉], Yulia E. Dobrokhotova, Lyudmila A. Ozoliny, Tatiana G. Chirvon, Vladislav V. Taranov
 Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
[✉]doclapina@mail.ru

Abstract

Despite the achieved success in the treatment of endometrial hyperplasia processes, some issues related to the treatment of these diseases have not been completely resolved, especially in the presence of metabolic syndrome.

Aim. To optimize the management of patients with endometrial hyperplasia and metabolic syndrome.

Materials and methods. The study included 50 women with a verified diagnosis of recurrent endometrial hyperplasia. As a control value, a BMI of 25.0 kg/m² was taken, two subgroups were identified – with normal body weight and with overweight and obesity of the 1st degree. Treatment with GnRH was carried out in the following regimen: intramuscular injection of the drug at a dose of 3.75 mg once every 4 weeks with an assessment of the results after 3 and 6 months. In the course of the study, we assessed metabolic parameters, parameters of the hemostasis and fibrinolysis system before and during therapy. The baseline studied parameters were compared with the control group of healthy women without endometrial hyperplastic processes and overweight as well as patients of the control group with metabolic syndrome.

Results. Hormonal treatment of recurrent endometrial hyperplasia without atypia using GnRH a positive effect on the dynamics of clinical manifestations, which is confirmed by the data of ultrasound and histological research methods and does not cause a sharp procoagulant shift, regardless of the patient's body weight.

Conclusion. Our results allow GnRH to be the drugs of choice in the treatment of endometrial hyperplasia in overweight patients, since they have a fairly safe and effective effect. It is necessary to remember about an integrated approach to patient management and to carry out the prevention of endothelial dysfunction in this group of patients due to the high risk of complications to potentiate a beneficial effect on hemostasiological and metabolic parameters.

Key words: endometrial hyperplasia, treatment, prevention, obesity, metabolic syndrome, gonadotropin-releasing hormone

For citation: Lapina I.A., Dobrokhotova Yu.E., Ozoliny L.A., et al. An integrated approach to the management of patients with endometrial hyperplasia and metabolic syndrome. Gynecology. 2021; 23 (1): 55–61. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200642

Введение

Метаболический синдром (МС) является важным компонентом в инициации и прогрессировании гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) [1]. Доминирующая роль в развитии гиперэстрогении и, как следствие, гиперплазии эндометрия (ГЭ) принадлежит нарушениям жирового обмена. В жировой ткани происходит внегонадный синтез эстрогена

путем ароматизации андростендиона, а накопление эстрогенов в жировой ткани приводит к увеличению «эстрогенного пула» в организме, что может нарушать регуляцию роста, трансформации и стимулировать развитие ГПЭ [2].

Накопление висцерального жира является маркером инсулинорезистентности и предрасполагает к развитию нарушений, связанных с хронической гиперинсулинемией [3].

Таблица 1. Сочетание гиперпластических процессов в матке в основной группе
Table 1. Combination of hyperplastic processes in the uterus in the main group

| Процесс | ИМТ<25,0 (n=25) | | ИМТ>25,0 (n=25) | |
|--|-----------------|----|-----------------|----|
| | абс. | % | абс. | % |
| РГЭ без атипии | 15 | 60 | 14 | 56 |
| РГЭ без атипии и аденомиоз | 4 | 16 | 6 | 24 |
| РГЭ без атипии и миома матки малых размеров | 4 | 16 | 4 | 16 |
| РГЭ без атипии, аденомиоз и миома матки малых размеров | 2 | 8 | 1 | 4 |

Инсулин является одним из факторов, опосредующих влияние изменений массы тела на продукцию и метаболизм эстрогенов. При гиперинсулинемии отмечается подавление синтеза в печени глобулинов, связывающих половые гормоны, и, как следствие, отмечается повышение содержания в крови свободного эстрадиола [4].

Кроме того, вследствие инсулинорезистентности и ожирения повышается риск развития эндотелиальной дисфункции, потери эластичности стенок артерий, атеросклероза и кальциноза коронарных сосудов [5].

Ряд проведенных нами исследований показывает, что наличие избыточной массы провоцирует напряженную прокоагулянтную активность, повышая риски тромботических осложнений, что также необходимо учитывать при определении тактики ведения этих пациенток. Значение эндотелиальной дисфункции в прогрессировании осложнений МС неоспоримо. Есть данные об увеличении содержания маркеров эндотелиальной дисфункции (сосудистого эндотелиального фактора роста, матриксных металлопротеиназ), а также изменении гемостазиологических показателей по сравнению с контрольными группами [6]. Помимо этих изменений ГЭ сама по себе ассоциирована с повышением коагуляционного потенциала, вероятно, в ответ на аномальное маточное кровотечение.

Эндотелиальная дисфункция требует проведения лечебно-профилактических мероприятий, направленных на коррекцию нарушений и профилактику возможных осложнений. Известно, что гликопротеины и гликозаминогликаны, определяющие структуру гликокаликса, играют основную роль в поддержании целостности эндотелия.

Несмотря на довольно медленное прогрессирование и низкую частоту малигнизации ГЭ без атипии, риск рака эндометрия значительно возрастает при наличии избыточной массы тела и ожирения, что является дополнительным фактором риска у данной группы женщин и требует лечения.

Согласно ряду исследований коррекция метаболических нарушений, в том числе эндотелиальной дисфункции, у больных с ГЭ в сочетании с МС способствует снижению риска развития рака эндометрия [4], что также диктует необходимость комплексного подхода.

МС неблагоприятно воздействует на реализацию терапевтической эффективности гормонального лечения, что требует тщательного анализа корреляционной взаимосвязи между метаболическими и гемостатическими нарушениями с целью грамотного ведения пациенток с ГЭ.

По мнению ряда авторов, ожирение оказывает значительное влияние на фармакокинетику многих лекарственных препаратов, способствуя уменьшению эффективности терапии за счет нарушения связывания, абсорбции и метаболизма [6–10].

К числу ведущих групп гормональных препаратов системного действия для лечения ГЭ относятся прогестагены, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов (аГнРГ), ингибиторы гонадолиберина, комбинированные эстроген-гестагенные препараты, а в ряде случаев и антиэстрогены [11–15].

Таким образом, несмотря на достигнутые успехи в лечении ГЭ, вопросы, касающиеся этиопатогенетической терапии этих заболеваний, не решены.

Цель исследования – оптимизировать тактику ведения пациенток с ГЭ и МС.

Материалы и методы

В исследование включены 50 женщин с верифицированным диагнозом «рецидивирующая ГЭ» (РГЭ). Предварительный анализ индекса массы тела (ИМТ) среди пациенток с ГЭ показал высокий уровень варьирования этого показателя от 17,8 до 34 кг/м². В качестве контрольного значения взят ИМТ, равный 25,0, и в зависимости от него выделены две подгруппы – с нормальной массой тела (ИМТ менее 25,0 кг/м²) и с избыточной массой тела (ИМТ более 25,0 и менее 34,0 кг/м²). Изначально исследуемые показатели сравнивались с показателями контрольной группы здоровых женщин без ГЭ (n=24) и без ГЭ и избыточной массы тела (n=24).

Критерии включения в исследование: возраст 36–55 лет, верифицированный диагноз «ГЭ без атипии» по результатам гистологического исследования, отсутствие сахарного диабета, патологии надпочечников.

Для оценки состояния системы гемостаза, липидного профиля, глюкометрии в плазме крови всем пациенткам забор венозной крови из локтевой вены осуществлялся натощак, после 12-часового голодания. После центрифугирования в сыворотке крови на автоматизированном биохимическом анализаторе ферментативным методом определяли общий холестерин, триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности, липопротеиды очень низкой плотности, уровень глюкозы и гомоцистеина, методом коагулометрии – уровень фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), уровень протромбина, методом иммунотурбидиметрии – уровень протеина С, протеина S, колориметрическим методом – уровень антитромбина III (АТ III).

Диагноз МС подтверждался на основании наличия хотя бы 3 из 5 критериев IDF, 2009 г.:

- 1) окружность талии более 80 см;
- 2) ТГ ≥ 1,7 ммоль/л (≥ 150 мг/дл) или прием гиполипидемических препаратов;
- 3) ЛПВП < 1,3 ммоль/л (< 50 мг/дл);
- 4) артериальное давление (АД): систолическое АД ≥ 130 мм рт. ст., или диастолическое АД ≥ 85 мм рт. ст., или лечение ранее диагностированной артериальной гипертензии;
- 5) глюкоза плазмы натощак ≥ 5,6 ммоль/л (≥ 100 мг/дл).

Средний возраст пациенток 1-й группы составил 48,4 года, 2-й – 49,1 года.

Основными жалобами и клиническими проявлениями ГЭ явились наличие ациклических маточных кровотечений и обильных менструальных кровотечений, что и послужило основной причиной обращения пациенток. При проведении трансвагинального ультразвукового исследования (УЗИ) на 5–7-й день менструального цикла мы предположили наличие гиперплазии при толщине эндометрия более 15 мм у пациенток позднего репродуктивного возраста, что подтверждалось результатами гистологического исследования.

Всем пациенткам основной группы установлен диагноз РГЭ. В анамнезе у исследуемых уже была ГЭ без атипии (согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, 2014) [16]. Ряду пациенток ранее гормональное лечение проводилось гестагенными препаратами, однако после отмены в течение 2–3 лет возник рецидив гиперпластического процесса.

Таблица 2. Состояние системы гемостаза у пациенток с ГЭ до лечения аГнРГ в зависимости от массы тела
Table 2. State of the hemostasis system in patients with HE before treatment with a a-GnRH, depending on body weight

| Показатели | Здоровые женщины | | Пациентки с ГЭ | |
|---|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | ИМТ<25,0 (n=24) | ИМТ>25,0 (n=24) | ИМТ>25,0 (n=24) | ИМТ<25,0 (n=25) |
| ИМТ | 22,8±0,18 | 29,4±0,23 | 22,6±0,14 | 29,4±0,19 |
| Тромбоциты, тыс. Ед./мкл | 256±9,25 | 316±8,27 | 265±15,5 | 258±14,1* |
| Фибриноген, г/л | 3,33±0,08 | 4,33±0,22 | 3,65±0,16 | 3,31±0,29* |
| Тромбиновое время, с | 14,8±0,23 | 10,9±0,34 | 15,3±0,50 | 15,9±0,41* |
| Фибринолитическая активность плазмы (Хагеман-зависимый фибринолиз), мин | 9,92±0,27 | 11,8±0,60 | 11,6±0,29* | 10,1±0,48 |
| АЧТВ, с | 31,6±0,41 | 28,2±0,95 | 29,2±0,95 | 28,1±1,15 |
| АТ III, % | 99,6±1,22 | 93,3±2,06 | 101,8±1,14 | 98,2±1,09* |
| Протеин С, % | 99,5±1,04 | 96,1±1,54 | 104,4±1,41* | 108,9±1,90* |
| Протеин S, % | 90,5±1,03 | 92,4±1,66 | 88,1±1,69 | 84,0±1,53* |
| Протромбин, % | 89,3±1,01 | 112±1,40 | 101,4±1,72* | 98,3±1,60* |
| Гомоцистеин, мкмоль/л | 9,07±0,41 | 9,14±0,38 | 10,8±0,58* | 9,01±0,44 |

*Здесь и далее в табл. 3, 4: достоверность различия по сравнению с исходным уровнем до лечения.

Таблица 3. Динамика системы гемостаза у пациенток с ГЭ и нормальной массой тела на фоне лечения аГнРГ
Table 3. Dynamics of the hemostasis system in patients with HE and normal body weight during treatment with aGnRH

| Показатели | До лечения | Через 3 мес на фоне лечения | Через 6 мес на фоне лечения |
|---|------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Тромбоциты, тыс. Ед./мкл | 265±15,5 | 269±10,1 | 260±11,4 |
| Фибриноген, г/л | 3,65±0,16 | 4,11±0,24 | 4,13±0,25 |
| Тромбиновое время, с | 15,3±0,50 | 15,5±0,51 | 16,2±0,53 |
| Фибринолитическая активность плазмы (Хагеман-зависимый фибринолиз), мин | 11,6±0,29 | 12,8±0,63 | 14,5±0,80** |
| АЧТВ, с | 29,2±0,95 | 29,8±1,02 | 27,9±0,89 |
| АТ III, % | 101,8±1,14 | 100,2±1,32 | 97,12±1,17** |
| Протеин С, % | 104,4±1,41 | 100,6±2,98 | 101,1±2,66 |
| Протеин S, % | 88,1±1,69 | 87,7±2,66 | 89,7±2,37 |
| Протромбин, % | 101,4±1,72 | 96,4±2,64* | 92,8±2,11** |
| Гомоцистеин, мкмоль/л | 10,8±0,58 | 11,5±0,67 | 12,1±0,70* |

**Здесь и далее в табл. 4: по сравнению с результатами через 3 мес на фоне лечения.

В ряде случаев выявлено сочетание пролиферативных процессов (миомы матки, аденомиоза, ГЭ без атипии); табл. 1.

Лечение с помощью аГнРГ осуществлялось в следующем режиме: внутримышечное введение препарата в дозе 3,75 мг 1 раз в 4 нед с оценкой результатов через 3 и 6 мес в процессе лечения. Стоит отметить, что в результате подавления овариальной функции некоторые пациентки отмечали появление жалоб, обусловленных вазомоторной симптоматикой: приливы, эмоциональная лабильность, сухость слизистых оболочек. Однако данные клинические проявления у большинства больных были незначительны и обнаруживались на 5–6-м месяце проводимого лечения, что не требовало отмены аГнРГ. С целью купирования данной симптоматики пациенткам проводилась терапия фитоэстрогенами и седативными препаратами.

В ходе исследования нами оценены метаболические, гемостазиологические параметры до начала и во время терапии.

В процессе лечения всем пациенткам (n=50) проводилось УЗИ органов малого таза. Также с целью определения степени реализации терапевтической эффективности назначаемого лечения всем пациенткам проводилась диагностическая гистероскопия с выскабливанием стенок полости матки и направлением гистологического материала на морфологическое исследование через 6 мес проводимой терапии.

Материалы исследования подвергнуты статистическому обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 13.3 (разработчик – StatSoft.Inc). Если распределение подчинялось закону о нормальном распределении, применялся t-критерий Стьюдента, если нет – t-критерий Уилкоксона.

| Показатели | До лечения | Через 3 мес на фоне лечения | Через 6 мес на фоне лечения |
|---|------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Тромбоциты, тыс. Ед/мкл | 258±14,1 | 246±9,68 | 240±15,36 |
| Фибриноген, г/л | 3,31±0,29 | 3,38±0,32 | 3,81±0,30 |
| Тромбиновое время, с | 15,9±0,41 | 16,4±0,56 | 17,1±0,53 |
| Фибринолитическая активность плазмы (Хагеман-зависимый фибринолиз), мин | 10,1±0,48 | 10,5±0,52 | 11,3±0,66 |
| АЧТВ, с | 28,1±1,15 | 29,0±0,95 | 30,1±0,92 |
| АТ III, % | 98,2±1,09 | 100,2±1,78 | 98,21±2,04 |
| Протеин С, % | 108,9±1,90 | 104,8±1,82* | 102,0±1,25* |
| Протеин S, % | 84,0±1,53 | 86,6±1,64 | 91,4±1,79** |
| Протромбин, % | 98,3±1,60 | 96,1±1,47 | 93,8±1,19* |
| Гомоцистеин, мкмоль/л | 9,01±0,44 | 11,0±0,53* | 11,6±0,69* |

| Показатель | Динамика показателя, % | | Терапевтически оправданная динамика |
|---|------------------------|--|-------------------------------------|
| | нормальная масса тела | избыточная масса тела или ожирение 1-й степени | |
| Тромбоциты | -0,22±0,29 | -4,10±0,57* | Снижение |
| Фибриноген | +13,0±1,84 | +8,63±1,73* | Снижение |
| Тромбиновое время | +3,43±0,47 | +5,35±0,62 | Повышение |
| Фибринолитическая активность плазмы (Хагеман-зависимый фибринолиз), мин | +17,3±2,48* | +8,10±0,95 | Повышение |
| АЧТВ | -1,44±0,37 | +3,98±0,72 | Повышение |
| АТ III | -3,64±0,49 | +1,05±0,11* | Повышение |
| Протеин С | -3,10±0,44 | -5,12±0,69 | Повышение |
| Протеин S | +0,67±0,35 | +5,15±0,92* | Повышение |
| Протромбин | -6,61±0,92* | -3,43±0,51 | Снижение |
| Гомоцистеин | +8,25±1,02 | +25,3±4,33* | Снижение |

*Достоверное различие между динамикой показателя на фоне лечения у женщин с ГЭ и различной массой тела.

Критерием статистической значимости был уровень $p < 0,05$.

Результаты

До начала лечения нами оценены гемостазиологические показатели и установлено, что МС оказывает определенное влияние на различные параметры системы гемостаза у пациенток с ГЭ (табл. 2).

Параметры системы гемостаза и фибринолиза, достоверно отличающиеся от контрольных значений, у женщин с ГЭ с различной массой тела принципиально различны. Так, если при нормальной массе тела у пациенток с ГЭ отмечалось удлинение фибринолитической активности на 16,9%, повышение уровня протромбина на 12,1% и гомоцистеина на 19,1%, то при наличии избыточной массы тела и ожирении 1-й степени наблюдались снижение количества тромбоцитов на 18,4%, снижение концентрации фибриногена на 9,3%, укорочение длительности фибринолитической активности – почти на 2 мин, более высокие значения АТ III – на 3,6% при более низких концентрациях протеина S – на 8,4% и протромбина – на 13,7%. И только по уровню протеина С выявлен некоторый параллелизм: при нормальной и избыточной массе тела он превышал контрольные значения на 4,9 и 12,8%.

При отсутствии ожирения или избыточной массы тела ГЭ ассоциировались с патологическими изменениями в системе гемостаза, а активность прокоагулянтов была высокой. В то же время наличие избыточной массы тела или ожирения 1-й степени сопровождалось повышенной активностью некоторых антикоагулянтных факторов (уменьшение концентрации фибриногена, увеличение скорости фибринолиза, более высокий прирост протеина С, повышение уровня АТ III, отсутствие изменений в концентрации гомоцистеина). Следует отметить, что и у пациенток с ожирением отмечались четкие патологические реакции в гемостазе: в частности, падение концентрации протеина S.

Анализ клинической симптоматики показал, что выбранный вариант лечения ГЭ с помощью аГнРГ способствует снижению интенсивности и купированию жалоб на обильные менструальные кровотечения и ациклические маточные кровотечения, что, несомненно, улучшает качество жизни пациенток.

Через 3 мес наблюдалась положительная динамика снижения толщины эндометрия, что подтверждалось уменьшением величины М-эхо до 5–7 мм. К 6-му месяцу проводимого лечения величина срединного М-эхо составляла менее 3–4 мм, что свидетельствует о выраженном клиниче-

Таблица 6. Динамика метаболических показателей у пациенток с ГЭ через 3 мес на фоне применения аГнРГ
Table 6. Dynamics of metabolic parameters in patients with EH after 3 months on the background of aGnRH

| Показатели | ИМТ<25,0 (n=25) | | ИМТ>25,0 (n=25) | |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | до лечения | на фоне лечения | до лечения | на фоне лечения |
| ИМТ | 22,4±0,13 | 23,0±0,19 | 29,5±0,19 | 28,6±0,18* |
| АД систолическое, мм рт. ст. | 127±1,87 | 125±1,84 | 128±1,92 | 127±1,98 |
| АД диастолическое, мм рт. ст. | 86±1,26 | 85±1,27 | 87±1,28 | 84±1,20 |
| ТГ, ммоль/л | 2,20±0,12 | 2,24±0,13 | 2,29±0,14 | 2,20±0,12 |
| Общий холестерин, ммоль/л | 4,41±0,22 | 4,52±0,23 | 4,59±0,28 | 4,32±0,25 |
| ЛПВП, ммоль/л | 1,07±0,03 | 1,10±0,03 | 1,08±0,03 | 1,12±0,05 |
| Коэффициент атерогенности | 3,12±0,13 | 3,11±0,12 | 3,25±0,15 | 2,86±0,09* |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,01±0,20 | 4,94±0,19 | 5,09±0,22 | 4,71±0,20 |
| Инсулин, мкЕ/мл | 13,3±0,31 | 14,3±0,37 | 14,3±0,42 | 13,1±0,36 |
| Индекс инсулинорезистентности | 2,96±0,12 | 2,71±0,14 | 3,23±0,16 | 3,12±0,13 |

*Здесь и далее в табл. 7: достоверное различие между динамикой показателя на фоне лечения.

Таблица 7. Параметры гемостаза пациенток с МС после включения в схему терапии препарата глюкоуроно-2-амино-2-дезоксиглюкоглюкан сульфата в течение 3 мес в дозе 500 ЛЕ/сут
Table 7. Parameters of hemostasis in patients with MS after inclusion of glucurono-2-amino-2-deoxyglucoglucon sulfate in the treatment regimen for 3 months at a dose of 500 LU/day

| Показатель | Нормальная масса тела | Ожирение | Терапевтически оправданная динамика |
|---|-----------------------|-------------|-------------------------------------|
| Тромбоциты | -0,11±0,05 | -15,1±0,72* | Снижение |
| Фибриноген | -13,2±1,22 | -19,0±2,31* | Снижение |
| Тромбиновое время | +6,7±0,56 | +14,1±0,61* | Повышение |
| Фибринолитическая активность плазмы (Хагеман-зависимый фибринолиз), мин | +2,2±0,17 | +6,4±0,51* | Повышение |
| АЧТВ | +15,4±1,27 | +13,5±1,13 | Повышение |
| АТ III | -1,7±0,08 | +4,4±0,21* | Повышение |
| Протеин С | +5,2±0,34 | +6,1±0,33 | Повышение |
| Протеин S | +11,2±1,02 | +8,4±0,67* | Повышение |
| Протромбин | -7,6±0,34 | -5,3±0,45 | Снижение |
| Гомоцистеин | +4,3±0,51 | -7,4±1,11* | Снижение |

ском эффекте гормонального лечения с помощью аГнРГ.

Нами установлено, что у 48 (96%) пациенток отсутствовали гистологические признаки гиперплазированного эндометрия и лишь у 2 (4%) пациенток сохранялись очаги пролиферативного эндометрия.

Нами проанализировано влияние аГнРГ на параметры системы гемостаза и фибринолиза у пациенток с ГЭ с различной массой тела. Сначала анализировались динамические изменения системы гемостаза на фоне применения аГнРГ у 25 пациенток с нормальной массой тела (табл. 3). Установлено, что через 3 мес достоверно изменился только один показатель – на 5,0% уменьшился уровень протромбина, что свидетельствует о минимальном эффекте.

Однако через 6 мес наблюдения влияние применения аГнРГ проявилось в большей степени: достоверно уменьшилась концентрация протромбина на 7,6%. Однако одновременно с этими положительными реакциями отмечались и негативные: достоверно снизились показатели фибринолитической активности плазмы (на 25,3%), уменьшилась концентрация АТ III на 4,7% и увеличился уровень гомоцистеина на 11,2%.

Таким образом, вопрос о воздействии аГнРГ на систему гемостаза в комплексной терапии пациенток с ГЭ, у которых ИМТ находится в пределах нормальных значений, остается открытым. Тем не менее определенный терапевтический потенциал в отношении параметров гемостаза при применении аГнРГ реализуется, и его надо рассматривать в комплексе с другими изменениями, включая клиническую картину заболевания, динамика которой, безусловно, носит положительный характер, подтверждая значительное влияние на устранение пролиферативных процессов в эндометрии.

Применение той же терапевтической схемы у пациенток с избыточной массой тела позволило получить несколько иные результаты. Во-первых, уже через 3 мес отмечалось достоверное снижение уровня протеина С на 3,5% и повышение концентрации гомоцистеина на 22,1% (табл. 4).

Через 6 мес наблюдения достоверно снизился уровень протеина С и концентрация гомоцистеина, однако в то же время вырос уровень протеина S на 8,8% на фоне снижения концентрации протромбина на 4,5%, что можно отнести к благоприятным изменениям в системе гемостаза. Дополни-

тельные данные об эффективности применения аГНРГ у данной категории пациенток с различной массой тела получены при сравнении динамики изменения параметров гемостаза (табл. 5).

Представленные данные свидетельствуют о том, что в большинстве случаев динамика параметров системы гемостаза или фибринолиза была более благоприятна при применении аГНРГ у пациенток с ГЭ, которые имели избыточную массу тела.

Также у пациенток с избыточной массой тела имело место достоверное уменьшение коэффициента атерогенности (на 12,1%) и ИМТ (на 3,1%), что не отмечалось у пациенток с нормальным ИМТ (табл. 6).

Таким образом, следует отметить, что применение аГНРГ в нашем исследовании не оказывало существенного влияния на динамику компонентов МС у пациенток с ГЭ и наличием избыточной массы тела, и, как следствие, аГНРГ может быть препаратом выбора для лечения данной категории пациенток.

Однако разработка комплексного подхода подразумевает анализ воздействия на функцию органа-мишени метаболических нарушений – эндотелия. Одним из препаратов, обладающих высокой тропностью к эндотелию, тем самым обеспечивая полноценный вазопротективный эффект, является глюкоуроно-2-амино-2-дезоксиглюкоглюкан сульфата (сулодексид); табл. 7.

Механизм действия глюкоуроно-2-амино-2-дезоксиглюкоглюкан сульфата (сулодексида) обусловлен двумя основными свойствами: быстродействующая гепариноподобная фракция обладает сродством к АТ III, а дерматановая – к фактору II гепарина.

Обладает ангиопротекторным, профибринолитическим, антикоагулянтным, антитромботическим действием.

Анализируя данные исследования, мы видим улучшение общего гемостазиологического фона, что является особенно важным у пациенток, имеющих такие факторы риска, как ожирение и гормональное лечение.

Полученные результаты исследования подтверждают, что ГЭ является мультифакториальным патологическим процессом, имеющим различные патогенетические основы, а наличие МС обуславливает еще большую напряженность прокоагулянтной активности системы гемостаза и показателей липидного и углеводного обмена. Необходимость коррекции эндотелиальной дисфункции и метаболических нарушений у пациенток с ГЭ неоспорима и требует проведения соответствующего лечения.

Заключение

Гормональное лечение ГЭ без атипичии при помощи аГНРГ благоприятно влияет на динамику клинических проявлений, что подтверждается данными УЗИ, гистероскопического и гистологического исследований.

Полученные нами результаты позволяют считать аГНРГ препаратами выбора при лечении ГПЭ у пациенток с избыточной массой тела, так как они обладают достаточно безопасным и эффективным воздействием, позволяя избежать рецидива гиперплазии.

В результате данного метода лечения не отмечалось выраженного влияния как на метаболические показатели, так и на показатели систем гемостаза и фибринолиза, что свидетельствует об отсутствии влияния гормонального лечения аГНРГ ГЭ на риск венозных тромбоэмболических осложнений и баланс в системе углеводного, липидного обмена. Учитывая тесную корреляционную связь между изменениями показателей системы гемостаза и наличием метаболических нарушений, следует предположить, что именно эта взаимосвязь является ключевой мишенью для снижения риска резкой прокоагулянтной активности у данной категории пациенток.

Таким образом, комплексный подход, включающий гормональную терапию, коррекцию метаболических нарушений, а также воздействие на дисфункцию эндотелия, можно считать патогенетически оправданной схемой лечения данной сложной категории пациенток.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Financial disclosure: no author has a financial interest of any material or method mentioned.

Литература/References

1. Ozkan NT, Tokmak A, Guzel AI, Ozkan S. The association between endometrial polyps and metabolic syndrome: a case-control study. *ANZ-JOG* 2015; 55: 274–8.
2. Шешукова Н.А. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение. *Акушерство и гинекология*. 2011; 4: 16–21 [Sheshukova N.A. Giperplasticheskie protsessy endometrii: etiopatogenez, klinika, diagnostika, lechenie. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011; 4: 16–21 (in Russian)].
3. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Саприна Т.В. и др. Современные методы коррекции метаболического синдрома у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия. *Сибирский онкологический журнал*. 2016; 15 (5): 73–81 [Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Saprina T.V., et al. *Sovremennyye metody korrektsii metabolicheskogo sindroma u bol'nykh s giperplasticheskimi protsessami i rakom endometrii*. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*. 2016; 15 (5): 73–81 (in Russian)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-5-73-81
4. 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; 5: 71–7 [Bochkareva N.V., Kolomiets L.A., Chernyshova A.L. *Nuzhna li metabolicheskaya reabilitatsiya bol'nym s giperplasticheskimi protsessami i rakom endometrii na fone metabolicheskogo sindroma?* *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*. 2010; 5: 71–7 (in Russian)].
5. Rasool SUA, Ashraf S, Nabi M, et al. Elevated fasting insulin is associated with cardiovascular and metabolic risk in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Metab Syndr* 2019; 13 (3): 2098–105. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.05.003
6. Лапина И.А., Озолина Л.А., Доброхотова Ю.Э. и др. Комплексная оценка влияния гликозаминогликанов на систему гемостаза у пациенток с синдромом поликистозных яичников. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019; 5: 35–41 [Lapina I.A., Ozolina L.A., Dobrokhotova Yu.E., et al. *Kompleksnaya otsenka vlianiia glikozaminoglikanov na sistemu gemostaza u patsientok s sindromom polikistoznykh iaichnikov*. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2019; 5: 35–41 (in Russian)].
7. Westhof CL, Torgal AH, Mayeda ER, et al. Pharmacokinetics of a combined oral contraceptive in obese and normal-weight women. *Contraception* 2010; 81: 474–80.
8. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinetics* 2012; 39: 215–31.
9. Ciccone MA, Whitman SA, Conturie CL. Effectiveness of progestin based therapy for morbidly obese women with complex atypical hyperplasia. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 299 (3): 801–8. DOI: 10.1007/s00404-019-05059-2
10. Rahimy MH, Cromie MA, Hopkins NK, Tong DM. Lunelle (TM) monthly contraceptive injection (medroxyprogesterone acetate and estradiol cypionate injectable suspension): effects of body weight and injection sites on pharmacokinetics. *Contraception* 1999; 60: 201–8.
11. Gallos ID, Ganesan R, Gupta JK. Prediction of regression and relapse of endometrial hyperplasia with conservative therapy. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 1165–71.
12. Behnamfar F, Ghahiri A, Tavakoli M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) in compare to medroxyprogesterone acetate as a therapy for endometrial hyperplasia. *J Res Med Sci* 2014; 19: 686–90.
13. Ismail MT, Fahmy DM, Elshmaa NS. Efficacy of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus oral progestins in treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia. *Reprod Sci* 2013; 20: 45–50.

14. Pabinger I, Ay C, Dunkler D, et al. Factor V Leiden mutation increases the risk for venous thromboembolism in cancer patients – results from the Vienna Cancer And Thrombosis Study (CATS). *J Thromb Haemost* 2015; 13:17–22.
15. Лапина И.А., Доброхотова Ю.Э., Кольтинова Т.Г., Таранов В.В. Современный подход к скринингу тромбофилических состояний и профилактике венозных тромбозмобических осложнений во время беременности. *Проблемы репродукции*. 2020; 26 (4): 110–5

- [Lapina I.A., Dobrokhotova Yu.E., Kol'tinova T.G., Taranov V.V. Sovremennyy podkhod k skriningu trombofilicheskikh sostoianii i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhnenii vo vremia beremennosti. *Problemy reproduksii*. 2020; 26 (4): 110–5 (in Russian)].
16. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, et al. New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015; 75 (2): 135–6.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Лапина Ирина Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: doclapina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2875-6307

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290

Озолина Людмила Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: ozolina@yandex.ru

Чирвон Татьяна Геннадьевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: tkoltinova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8302-7510

Таранов Владислав Витальевич – аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: vlastaranov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2338-2884

Irina A. Lapina – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: doclapina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2875-6307

Yulia E. Dobrokhotova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290

Lyudmila A. Ozolina – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ozolina@yandex.ru

Tatiana G. Chirvon – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: tkoltinova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8302-7510

Vladislav V. Taranov – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: vlastaranov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2338-2884

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.01.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2021