

О.В. Булавенко, д.м.н., профессор, завідувача кафедрою акушерства і гінекології № 2, Н.П. Дзись, д.м.н., профессор, О.В. Фурман, Вінницький національний медичний університет ім. Н.І. Пирогова

Лечение гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста с избыточной массой тела



О.В. Булавенко

Гормональная перестройка в позднем репродуктивном периоде становится причиной увеличения массы тела и общего количества жировой ткани у женщин. Избыточная масса тела считается независимым фактором риска возникновения гиперплазии эндометрия (ГЭ). В жировой ткани происходит ароматизация андростендиона в эстрон, который активно превращается в эстрадиол. В то же время при ожирении происходит снижение содержания в печени полового стероидсвязывающего глобулина, инсулиноподобного фактора роста, в результате чего повышается биодоступность эстрадиола и инсулиноподобного фактора роста I, что приводит к усилению пролиферативных процессов эндометрия. Факторами риска ГЭ считается возраст женщины >35 лет, менопауза, принадлежность к европеоидной расе, отсутствие беременностей, ранний возраст менархе, сахарный диабет, синдром поликистозных яичников, заболевания желчного пузыря, патология щитовидной железы, ожирение, курение.

Общеизвестным этиопатогенетическим фактором риска ГЭ является гормональный дисбаланс между уровнем эстрогенов и прогестерона, в результате чего возникает состояние относительной гиперэстрогении. Однако, несмотря на многочисленные исследования, четкого понимания патогенеза ГЭ нет. Как известно, эндометрий является органом-мишенью для стероидных гормонов, которые влияют на функцию этого органа через рецепторный аппарат. Чувствительность эндометрия к гормонам определяется его рецепторным фенотипом. В настоящее время выделяют эстрогеновые рецепторы (ER-α и ER-β) и прогестероновые (PR-α и PR-β), которые находятся в эпителиальных и стромальных клетках. В течение нормального менструального цикла (МЦ) в позднюю пролиферативную фазу количество эстрогеновых рецепторов увеличивается, достигая своего пика в середине МЦ, и медленно уменьшается в секреторной фазе. Прогестероновые рецепторы достигают максимального количества в раннюю секреторную фазу и сохраняются

в зависимости от варианта окончания МЦ (беременность или менструация). Нет единого мнения в отношении связи модели рецепторного аппарата с формой ГЭ. Считается, что вид экспрессии рецепторов половых гормонов в гиперплазированном эндометрии связан с разным ответом на терапию гестагенами, которые нейтрализуют действие эстрогенов путем воздействия на содержание ER и PR.

Стратегия терапии гиперплазии эндометрия заключается в восстановлении эстроген-гестагенного баланса за счет длительного приема гестагенных препаратов. У женщин с избыточной массой тела выбор препаратов для коррекции данного состояния ограничен. Большинство существующих препаратов не полностью отвечают критериям метаболической инертности и способствуют развитию метаболического синдрома во время и после лечения. В данном контексте актуальным является выбор наиболее эффективных медикаментозных препаратов прогестеронового ряда и оптимальных путей их введения с целью коррекции относительной гиперэстрогемии, адекватной секреторной трансформации эндометрия без предварительной патологической пролиферации и с минимальным влиянием на функцию печени.

Учитывая вышеперечисленные требования к препарату, которым следует проводить терапию ГЭ у женщин с избыточной массой тела, нами был выбран микронизированный прогестерон (Лютеина). Одним из важных его эффектов является торможение избыточной ГЭ, возникающей под влиянием эстрогенов. Около 96-99% препарата связываются с белками плазмы крови, 50-54% — с альбуминами и 43-48% — с транскортином. Прогестерон хорошо всасывается при сублингвальном применении, концентрация гормона в плазме крови быстро достигает максимального уровня, что сопоставимо с парентеральным введением препарата. Такой эффект возникает по причине отсутствия прохождения первичного печеночного метаболизма прогестерона, принятого сублингвально. После введения во влаглище прогестерон быстро всасывается слизистой оболочкой, максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 6-7 ч.

Целью нашего исследования, проведенного на базе МКПБ № 2 и № 3 г. Винницы и клиники репродуктивной медицины «РЕМЕДИ» (г. Винница), стала оценка эффективности применения и влияния на функцию печени сублингвальной и вагинальной форм микронизированного прогестерона (Лютеина) при лечении гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста с избыточной массой тела. В исследование включили 80 женщин

позднего репродуктивного возраста с ГЭ (диагноз верифицирован по данным ультразвукового и гистологического исследований) и избыточной массой тела. Пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от способа введения препарата прогестерона: в первую включили 40 женщин, которым микронизированный прогестерон (Лютеина) вводился интравагинально в дозе 100 мг 2 раза в сутки с 5-го по 25-й день цикла в течение 6 мес, во вторую — 40 женщин, получавших микронизированный прогестерон (Лютеина) сублингвально по 50 мг 4 раза в сутки с 5-го по 25-й день цикла в течение 6 мес. Средний возраст женщин, которые были включены в исследование, составил 38,9±2,3 года, а ИМТ — 25,16±4,66 кг/м². Общая длительность исследования составила 9 МЦ, из них 6 мес — терапия препаратом Лютеина в вышеуказанных дозах и 3 полноценные МЦ — контроль после отмены препарата. Оценку исследуемых показателей проводили через 6 мес (в последнем терапевтическом цикле) и через 3 мес после окончания терапии.

С целью мониторинга овариоменструального цикла в течение всего исследования проводилось измерение базальной температуры. Содержание стероидных гормонов определяли в зависимости от фазы МЦ, уровень эстрадиола — на 2-4-й день, прогестерона — в середине лютеиновой фазы с помощью метода иммуноферментного анализа. Для определения функции печени проводили биохимические исследования по оценке уровня в сыворотке крови аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего белка, альбумина, общего билирубина, гамма-глутаматтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ). С целью определения фазовых структурных изменений эндометрия проводили УЗИ в середине второй фазы МЦ. Морфологическое состояние эндометрия оценивали по гистологическим исследованиям биоптатов, полученных путем отдельного выскабливания, которое было выполнено за 7 дней до предполагаемой менструации (согласно протоколу МЗ Украины № 676).

По результатам фракционного выскабливания было установлено, что среди пациенток первой группы железисто-ГЭ имели 19 женщин, железисто-кистозную — 12, а у 9 наблюдался смешанный гиперпластический эндометрий. Во второй группе у 23 больных имела место железистая ГЭ, у 11 — железисто-кистозная и у 6 женщин — смешанный гиперпластический эндометрий.

Лютеина
Мікронізований прогестерон

СУЧАСНІ ФОРМИ МІКРОНІЗОВАНОГО НАТУРАЛЬНОГО ПРОГЕСТЕРОНУ

ШВИДКІСТЬ ТА СИЛА ЕФЕКТУ МАЄ ЗНАЧЕННЯ!

Початок дії Лютеїни вже через **30 хвилин!**

Швидка та максимальна біодоступність обумовлена унікальністю форми Лютеїни!

- ♥ Швидкість настання ефекту вже за 30 хвилин при сублінгвальному застосуванні!
- ♥ Відсутність первинного проходження через печінку – висока біодоступність!
- ♥ Сприяє овуляції та підтримці вагітності!

ТАБЛЕТКИ ВАГІНАЛЬНІ № 30. Склад: 1 таблетка містить прогестерону мікронізованого 50 мг. Показання: лікування порушень, пов'язаних з дефіцитом прогестерону, порушення менструального циклу, болісні менструації, ановуляційні цикли, передменструальний синдром, дисфункціональні маткові кровотечі, ендометріоз матки, безпліддя, звичні і загрозливі викидні, недостатність лютеїнової фази передменструального періоду, а також у гормональній заміській терапії та у програмах штучного запліднення. Побічні реакції: під час застосування Лютеїни, вагінальних таблеток, що містять прогестерон, ідентичний ендogenous гормону, побічні ефекти спостерігалися спорадично. В окремих випадках відзначалися сонливість, порушення концентрації і уваги, відчуття страху, депресивні стани, головний біль та запаморочення (дивіться повну інструкцію). Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, злоякісні пухлини молочних залоз. Реєстраційне посвідчення: UA/5244/01/01.

ТАБЛЕТКИ СУБЛІНГВАЛЬНІ № 30. Склад: 1 таблетка містить прогестерону мікронізованого 50 мг. Показання: лікування ендogenous дефіциту прогестерону у формі порушень менструального циклу, вторинної аменореї, ановуляторних циклів, передменструального синдрому, дисфункціональних маткових кровотеч, при штучному заплідненні, безплідді, пов'язаному з лютеїновою недостатністю, звичному невиношуванні та загрози мимовільного абортів при дефіциті прогестерону, недостатності жовтого тіла, вторинній аменореї, запобігання гіпертрофії ендометрія у жінок, які приймають естрогени (наприклад при гормональній заміській терапії). Побічні реакції: у подібних випадках відзначалися сонливість, порушення концентрації та інші (дивіться повну інструкцію). Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, період годування грудьми, підозрювана або підтверджена неоплазія грудей або статевих органів, невизначені кровотечі зі статевих шляхів. Реєстраційне посвідчення: UA/5244/02/01.

Виробник: ТОВ «АДАМЕД», Польща.
Публічний фармацевтичний завод.
Польфа А.Т., Польща. Зависник: ТОВ «АДАМЕД»,
Польща. Представництво в Україні:
01015, м. Київ, вул. Радички, 10
Тел/факс: (044) 280-57-16, 280-57-84

1. НВ, Хомик, В.І. Мамчур. Клініко-фармакологічне дослідження сучасних лікарських форм мікронізованого прогестерону, призначених до вживання у жінок // Здоров'я жінки. - 2014. - № 4(90).
2. Інструкція для медичного застосування препарату Лютеїна.
*Повна інформація міститься в інструкції для медичного використання препарату. Інформація призначена для професійної діяльності фахівців охорони здоров'я.

Таблиця 1. Уровень естрадіола до и после лечения

Показатель	Схема лечения	До лечения	Через 6 мес лечения	Через 3 мес после лечения	P ₁	P ₂	P ₃
Эстрадиол, пг/мл	Л1	105,25±12,41	21,14±11,14	45,21±12,34	<0,05	<0,05	<0,05
	Л2	114,75±13,10	23,51±10,73	38,67±18,78	<0,05	<0,05	<0,05
p		>0,05	>0,05	>0,05			

Примечание. Здесь и далее:

- 1) Л1 – разработанная схема лечения;
- 2) Л2 – стандартная схема лечения;
- 3) p – достоверность различий между соответствующими показателями разработанной и стандартной схемы лечения;
- 4) p₁ – достоверность различий между показателями до лечения и через 3 мес после лечения;
- 5) p₂ – достоверность различий между показателями до лечения и через 6 мес после лечения;
- 6) p₃ – достоверность различий между показателями через 3 мес после лечения и через 6 мес после лечения.

Таблиця 2. Показатели биохимического анализа крови (M±σ)

Показатель	Схема лечения	До лечения	Через 6 мес лечения	Через 3 мес после лечения	P ₁	P ₂	P ₃
АСТ, Ед/л	Л1	25,47±12,23	19,98±10,21	28,40±10,41	>0,05	>0,05	>0,05
	Л2	26,87±10,12	21,43±9,98	20,84±11,12	>0,05	>0,05	>0,05
p		>0,05	>0,05	>0,05			
АЛТ, Ед/л	Л1	22,47±8,54	20,98±7,28	19,14±8,91	>0,05	>0,05	>0,05
	Л2	29,77±8,25	20,41±9,86	20,24±8,14	>0,05	>0,05	
p		>0,05	>0,05	>0,05			
Альбумин, Ед/л	Л1	49±5,14	38,40±4,12	41,40±3,18	>0,05	>0,05	>0,05
	Л2	49,98±5,35	39,41±5,01	44,44±4,61	>0,05	>0,05	>0,05
p		>0,05	>0,05	>0,05			
ЩФ, Ед/л	Л1	92,30±8,14	81,14±9,02	84,52±7,32	>0,05	>0,05	>0,05
	Л2	95,24±8,05	90,11±7,92	87,87±7,61	>0,05	>0,05	>0,05
p		>0,05	>0,05	>0,05			
Общий белок, г/л	Л1	76,37±4,18	71,4±7,32	73,82±6,32	>0,05	>0,05	>0,05
	Л2	76,93±5,16	70,45±4,61	74,58±4,61	>0,05	>0,05	>0,05
p		>0,05	>0,05	>0,05			
Общий билирубин, мкмоль/л	Л1	17,56±3,84	17,24±3,82	16,40±3,31	>0,05	>0,05	>0,05
	Л2	18,66±4,21	17,58±3,82	18,45±4,61	>0,05	>0,05	>0,05
p		>0,05	>0,05	>0,05			
ГГТ, Ед/л	Л1	21,43±4,51	20,15±5,17	18,89±5,02	>0,05	>0,05	>0,05
	Л2	19,98±5,15	20,35±4,12	20,57±4,17	>0,05	>0,05	>0,05
p		>0,05	>0,05	>0,05			

При определении гормонального профиля женщин на момент включения в исследование в обеих группах отмечалось повышение уровня эстрогенов. При анализе уровня эстрадиола через 6 мес зарегистрировано значительное его снижение в обеих группах с нормализацией показателей через 3 мес после прекращения лечения препаратом Лютеина (табл. 1).

По данным УЗИ, М-эхо эндометрия у всех пациенток исследуемых групп соответствовало сонографическим признакам гиперплазии и составляло 19,8±8,7 мм у больных первой группы и 19,1±7,9 мм у пациенток второй группы (p>0,05), структурные изменения матки и яичников не выявлены. После окончания терапии в 6-м МЦ М-эхо эндометрия истончилось и составило в первой группе 4,2±2,1 мм, во второй группе – 4,8±1,93 мм, p>0,05. При осуществлении контроля состояния эндометрия через 3 мес после прекращения лечения М-эхо эндометрия составляло 10,4±3 мм у обследованных первой группы и 11,2±2,5 мм – у пациенток второй группы, без сонографических признаков гиперпластического процесса и структурных изменений со стороны матки и яичников.

Показатели биохимического анализа крови, свидетельствующие о функциональном состоянии печени (альбумин,

АСТ, АЛТ, ГГТ, ЩФ, общий билирубин и общий белок) достоверно не изменялись у женщин обеих групп в течение всего срока лечения и через 3 мес после его прекращения (табл. 2).

При проведении УЗИ и анализе биоптатов, взятых у пациенток обеих исследуемых групп через 6 мес после лечения, гиперпластических изменений эндометрия не выявлено.

Таким образом, микронизированный прогестерон (Лютеина) эффективен в лечении гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста с избыточной массой тела как в вагинальной, так и в сублингвальной форме. Применение сублингвальной формы микронизированного прогестерона (Лютеина) в течение 6 мес не вызывает нарушений со стороны функции печени, что позволяет рекомендовать его для широкого применения в акушерско-гинекологической практике для лечения женщин позднего репродуктивного возраста с избыточной массой тела и гиперпластическими процессами эндометрия.

Список литературы находится в редакции.



Дайджест

Хроническая ВГС-инфекция ассоциирована с повышенным риском преждевременных родов: данные метаанализа

На сегодняшний день имеется несколько эпидемиологических исследований, результаты которых свидетельствуют о том, что наличие у будущей матери хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС), связано с повышенным риском неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов. Однако в исследованиях, посвященных оценке взаимосвязи между ВГС-инфекцией и риском преждевременных родов (ПР), представлены весьма неубедительные результаты. Поэтому с целью изучения ассоциации между ВГС-инфекцией и ПР ученые из Канады и Китая выполнили метаанализ исследований, представленных в различных электронных базах данных. Было отобрано 9 релевантных исследований, в которых участвовало в общей сложности 4 186 698 пациенток; при этом у 5218 из них было зарегистрировано инфицирование ВГС. Наблюдалась достоверная ассоциация между ВГС-инфекцией и ПР (относительный риск (ОР) 1,62, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,48-1,76; p<0,001). При стратификации по таким факторам, как курение/злоупотребление алкоголем, наркотическая зависимость или коинфекция вирусом гепатита В (ВГВ) и/или вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), было продемонстрировано, что у женщин с ВГС-инфекцией все равно имелся высокий риск ПР. Как подчеркивают авторы метаанализа, его результаты свидетельствуют о значимой ассоциации между наличием у беременной ВГС-инфекции и повышенным риском ПР, поэтому в будущем необходимо провести патофизиологические исследования для установления причинно-следственной связи между данными патологиями и для изучения ее возможных биологических механизмов.

Huang Q.T. et al. J Viral Hepat. 2015 Jun 17.

Беременность двойней и риск кесарева сечения: данные когортного исследования

При беременности двойней часто развиваются осложнения, и многим таким беременным показана индукция родов. На практике используются различные методы стимулирования родовой деятельности, но данные о связанных с их использованием рисках у женщин, беременных двойней, весьма немногочисленны. Недавно шведские ученые завершили когортное исследование по оценке ассоциации между индукцией родов и выполнением кесарева сечения при беременности двойней, а также влияния используемого метода вызывания родов на частоту оперативного родоразрешения. В рамках этого исследования были проанализированы данные медицинских карт пациенток из двух шведских госпиталей, которые были беременны двойней и у которых планировались вагинальные роды на сроке беременности ≥34 недели. За анализируемый период (с 1994 по 2013 г.) в этих медицинских учреждениях было проведено родоразрешение у 1282 женщин, беременных двойней. Женщины, которым ранее уже выполнялось кесарево сечение, были исключены из исследования. Использовались такие методы индукции родов, как амниотомия, назначение окситоцина и стимулирование созревания шейки матки (с помощью интрацервикального катетера Фолея или применения простагландинов). Скорректированный относительный риск (ОР) с 95% ДИ для кесарева сечения рассчитывался по методу логистической регрессии с учетом количества родов в анамнезе, возраста матери, осложнений беременности, длины тела и массы плода при рождении, а также года рождения. Контрольную группу составили беременные со спонтанным началом родовой деятельности. Главным оценивавшимся исходом являлось кесарево сечение.

Согласно полученным результатам, из 462 беременных двойней у 220 (48%) пациенток была проведена индукция родов, а у 242 (52%) отмечалось самопроизвольное начало родовой деятельности. Амниотомия использовалась в 149 (68%) случаях, введение окситоцина – в 11 (5%) случаях, стимулирование созревания шейки матки – в 60 (27%) случаях. Частота выполнения кесарева сечения составила 21% при индукции родов и 12% в случаях спонтанного начала родовой деятельности (p=0,01). Абсолютный риск кесарева сечения после индукции родов составлял 15% при проведении амниотомии, 36% – при использовании окситоцина и 37% – при использовании катетера Фолея/простагландинов. Индукция родов увеличивала риск кесарева сечения на 90% по сравнению со спонтанным началом родовой деятельности (скорректированный ОР 1,9, 95% ДИ 1,1-3,5); при этом на фоне использования методов стимулирования созревания шейки матки риск повышался более чем в 2 раза (скорректированный ОР 2,5, 95% ДИ 1,2-5,3).

Таким образом, индукция родов при беременности двойней значимо повышает риск последующего выполнения кесарева сечения по сравнению со спонтанным началом родовой деятельности, в особенности при использовании катетера Фолея или простагландинов. Однако у 80% участниц данного исследования, которым проводилась индукция родовой деятельности, все же удалось завершить роды через естественные родовые пути.

Jonsson M. BMC Pregnancy Childbirth. 2015 Jun 16;15:136.

ВПЧ-инфекция резко снижает частоту наступления беременности у женщин, которым проводят внутриматочную инсеминацию

Как известно, инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), являются основной причиной бесплодия. В свою очередь, инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (ВПЧ), относится к числу наиболее распространенных вирусных инфекций половых путей у женщин. Однако влияние ВПЧ-инфекции на репродуктивную функцию изучалось в весьма ограниченном количестве исследований, и данные по этому вопросу остаются противоречивыми. В ходе недавно завершеного ретроспективного исследования с участием 590 женщин, которым было проведено в общей сложности 1529 циклов ВМИ в период с 2010 по 2014 гг., ученые из Бельгии изучили взаимосвязь между цервикальной ВПЧ-инфекцией и исходом беременности после внутриматочной инсеминации (ВМИ). Поскольку на исход беременности могли также повлиять и другие ИППП, авторы исследования также проанализировали воздействие на исходы беременности инфекций, вызванных *Trichomonas vaginalis* и *Chlamydia trachomatis*. Инфицирование 18 различными типами ВПЧ (6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68) и *Trichomonas vaginalis* оценивали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в мазках из шейки матки. Наличие инфекции, вызванной *Chlamydia trachomatis*, оценивали посредством определения антител IgA/IgG в сыворотке крови или методом ПЦР в цервикальных мазках.

Показатель распространенности ВПЧ-инфекции на один цикл ВМИ составлял 11%, а хламидийной инфекции – 6,9%; ни у одной из участниц исследования не было выявлено инфицирования *Trichomonas vaginalis*. Как показал анализ полученных данных, при положительном результате анализа на ВПЧ вероятность наступления беременности после ВМИ снижалась в 6 раз (1,87 в сравнении с 11,36%; p=0,0041). При этом не отмечалось значимого различия в частоте наступления беременности после проведения ВМИ у женщин с наличием в анамнезе хламидийной инфекции или без таковой (8,51 в сравнении с 11,1%; p>0,05). Таким образом, данное исследование убедительно продемонстрировало, что выявление ВПЧ-инфекции четко ассоциировано с отрицательным результатом ВМИ.

Deputyd CE et al., Gynecol Obstet Invest. 2015 Jul 9. [Epub ahead of print]

Подготовили Антон Вовчек и Елена Терещенко