

О здоровье женщины в разные возрастные периоды

Гармония гормонов – основа здоровья женщины

27-28 октября в Киеве состоялась очередная школа-семинар по эндокринной гинекологии «Гармония гормонов – основа здоровья женщины». В программу школы вошли вопросы, касающиеся гиперпластических процессов эндометрия, невынашивания беременности и преждевременных родов, гиперпролактинемии, гормонально-метаболического статуса при нарушениях менструальной функции, аномальных маточных кровотечений в пубертатном возрасте, и другие актуальные темы.

Одной из сложнейших тем в эндокринной гинекологии – гиперпролиферативным процессам эндометрия – посвятила доклад **член-корреспондент НАМН Украины, заместитель директора ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии», доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна Татарчук.**



– Гиперплазия эндометрия (ГЭ) – доброкачественная патология слизистой оболочки матки, которая характеризуется прогрессированием клинико-морфологических проявлений от простой и комплексной гиперплазии до атипичных предраковых состояний эндометрия и развивается на фоне абсолютной или относительной гиперэстрогении.

За последние 7 лет каких-либо пересмотров классификации ГЭ, а также существенных изменений в методах ее лечения не произошло: неатипичная гиперплазия (простая и сложная) подлечивается гормональному лечению, а атипичная гиперплазия (простая и сложная) корригируется хирургически либо медикаментозно. Для врача важно понимать, что ГЭ – это либо нарушение качества жизни пациентки в связи с маточными кровотечениями, либо угроза малигнизации.

Определяющим для диагностики и выбора тактики ведения пациенток является интерпретация результатов гистологических заключений. При интерпретации таких заключений чрезвычайно важным является применение унифицированных методов оценки эндометрия клиницистами и гистологами с использованием единой классификации его патологических состояний и оценки их функциональной категории, что будет возможным лишь при изменении системы подготовки врачей, позволяющей непосредственно исследовать и оценивать гистологические материалы акушерами-гинекологами. Понимая призрачность такой перспективы, в нашей ситуации остается лишь прилагать усилия, направленные на повышение качества интерпретации патогистологических заключений. Это возможно при достаточном понимании природы патологических изменений эндометрия, которые отражают функциональные, циркуляторные, метапластические изменения и ятрогенные влияния.

Функциональные изменения эндометрия, возникающие при ановуляции или эндометриозе, достаточно изучены и известны, тогда как гиперпролиферация эндометрия при циркуляторных расстройствах, метапластических процессах и ятрогенных воздействиях заслуживают более пристального внимания.

Циркуляторные нарушения проявляются патологическим отеком, лимфатическими кистами и апоплексией

эндометрия. К патологическому отеку приводят нарушения венозного и лимфатического оттока, гормональная дисфункция с эндогенной гиперэстрогенией, экзогенное введение гормонов, либо механическая компрессия лимфатических сосудов (неправильное положение матки, субмукозный фиброматозный узел, полип эндометрия). Лимфатические кисты эндометрия развиваются вследствие пересечения и лигирования кровеносных сосудов и лимфатических сосудов во время миомэктомии. Апоплексия эндометрия возникает при механической обструкции сосудов фибромиомой, нарушении кровообращения при сердечно-сосудистой недостаточности, послеоперационном кровотечении.

В затруднительное положение ставят клинициста патогистологические заключения, указывающие на метапластические изменения. Осмысление таких заключений и определение дальнейшей тактики ведения пациенток помогает в понимании причин, которые вызывают метапластические изменения. Муцинозные метаплазии (локализируются в эндоцервиксе) развиваются у постменопаузальных женщин, получавших заместительную гормональную терапию (ЗГТ), гестагены или антиэстрогены. Папиллярные (синцитиальные) метаплазии развиваются также у постменопаузальных женщин с кровотечениями или возникают вследствие механического раздражения. Метаплазии мерцательного эпителия развиваются у женщин с пролиферативным и/или гиперпластическим эндометрием во время эстрогенной стимуляции. Сквамозная метаплазия и ихтиоз являются причиной синильной атрофии.

К ятрогенным изменениям эндометрия приводят терапия комбинированными оральными контрацептивами (КОК) и ЗГТ длительностью более 6 месяцев вследствие превалирования эффекта гестагенов. Доминирование гестагенов является причиной развития неполноценной секреции, неравномерной атрофии, нерегулярной регенерации, очаговой стромальной гиперплазии, псевдомеланоза, очаговой аденоматозной гиперплазии. Из вышесказанного следует сделать вывод о том, что ни КОК, ни ЗГТ не являются методом лечения гиперплазии.

Длительная монотерапия гестагенами или тамоксифеном, индуцируя атрофию эндометрия, может стимулировать пролиферацию эндоцервикальных желез и клеток резерва, что приводит к развитию эндоцервикальных метаплазий на фоне покоящегося эндометрия или его атрофии.

В аспекте ятрогенного влияния на эндометрий отдельного внимания заслуживают препараты для индукции овуляции. Так, использование гонадотропинов приводит к аномальным секреторным изменениям, а применение кломифена – к неполноценной секреторной трансформации эндометриальных желез. Таким образом, применение данных препаратов является

рациональным на фоне достаточного эстрогенного обеспечения I фазы менструального цикла.

Резюмировать вышесказанное помогают опубликованные G. Dallnebach-Hellweg в 2010 г. данные, в которых сообщается о возможных типах эндометриальных карцином, возникших на фоне применения гормональных препаратов: прием эстрогенов может спровоцировать рак эндометрия со сквамозной дифференциацией, а прием гестагенов/тамоксифена – муцинозную, светлоклеточную и серозно-папиллярную метаплазию и соответствующие им формы рака: муцинозную аденокарциному, светлоклеточную аденокарциному и серозную карциному. Указанные данные обязывают врачей изменить свое привычное отношение к гестагенам как абсолютно безопасным препаратам, применяемым для коррекции различных патологических состояний в гинекологии, в том числе гиперплазий эндометрия. То же касается и модуляторов прогестероновых рецепторов. На фоне применения всех модуляторов прогестероновых рецепторов наблюдается асимметрия стромального и эпителиального компонентов с преобладанием последнего и выраженная кистозная дилатация желез с признаками одновременно эстрогенного (митотического) и прогестагенного (секреторного, апоптотического) влияния. Группа экспертов охарактеризовала данную картину как ассоциированные с модуляторами прогестероновых рецепторов изменения эндометрия. Данная информация, несмотря на отсутствие сообщений о малигнизации, не может оставаться вне внимания акушеров-гинекологов, так как на сегодня остаются неизвестными дальнейшие морфологические и функциональные возможности такого эндометрия. Насколько данный эндометрий будет способен обеспечить процесс имплантации оплодотворенной яйцеклетки и дальнейшее вынашивание беременности, а также каким образом он поведет себя в период менопаузы, остается неизвестным.

Таким образом, современная информация, касающаяся гиперпролиферативных процессов эндометрия, требует от врача не только понимания этиопатогенетических причин происхождения гиперпластических процессов, но и адекватного реагирования на метапластические изменения.

Переходя к вопросам верификации гиперпластических процессов эндометрия, ключевую роль которых определяет патогистологическое исследование, врач не должен забывать о значении клинических проявлений, таких как гиперполименорея, межменструальные мажущие кровянистые выделения, обильные серозные выделения. Дальнейшая этапность диагностики этих состояний выглядит следующим образом:

- УЗИ;
- гистероскопия;
- раздельное диагностическое выскабливание и гистологическое исследование соскоба.

Показаниями к УЗИ служат не только клиническая симптоматика, но и скрининговые профилактические обследования, которые проводятся в репродуктивном возрасте абсолютно здоровым женщинам 1 раз в 3 года, при приеме гормональных препаратов – 1 раз в год, в постменопаузе – 1 раз в год.

Ультразвуковая диагностика позволяет определить показания для проведения гистологического исследования, которыми являются: толщина эндометрия более 16 мм (ЭМК>0,33) в перименопаузе и репродуктивном периоде, толщина эндометрия более 5 мм (ЭМК>0,15) в постменопаузе. Однако нередко на фоне нормальной толщины внутренней оболочки матки возможно появление множественных сосудов в эндометрии на его стыке с миометрием, что должно заставить клинициста исключить малигнизацию процесса. Более точно оценить сосудистые изменения в матке позволяет ультразвуковое исследование с расчетом объема эндометрия трех доплерометрических индексов: индекса васкуляризации (отображает насыщенность ткани сосудами), индекса кровотока (отображает среднюю интенсивность кровотока), отношения васкуляризация/кровоток (характеризует и васкуляризацию, и кровоток).

Гистероскопия позволяет визуализировать патологические изменения в эндометрии и определять их особенности и локализацию. Использование данного метода также позволяет контролировать качество диагностического выскабливания с прицельным удалением возможных остатков гиперплазированного эндометрия или полипов при минимальном травматизме здоровой ткани.

Однако наиболее доступным продолжает оставаться метод раздельного диагностического выскабливания. При заборе материала для морфологического исследования предпочтение следует отдавать именно ему, так как предложенный в 1970 году метод вакуумной аспирации эндометрия с использованием канюли дает значительно высший процент неадекватных образцов. Тем не менее гистологический анализ препаратов после экстирпации матки показывает, что выбор даже самого оптимального способа забора материала не дает возможности избежать как гипер-, так и гиподиагностики. Согласно данным Winkler (1984) у 100 женщин, подвергшихся оперативному лечению по поводу атипичной гиперплазии, гипердиагностика имела место в 69 случаях, 17 из которых характеризовались нормальным циклическим эндометрием. В то же время Burgman и соавт. (2009) сообщают, что после анализа удаленных маток по той же причине недиагностированный рак отмечался в 30% случаев при раздельном диагностическом выскабливании и в 45% – при аспирационной биопсии. Примечательно, что в 18 и 25% случаев соответственно отмечена инвазия раковых клеток в миометрий.

Примечательным также является факт, что, несмотря на прошедшие два десятилетия, остаются актуальными факторы риска малигнизации, сформулированные Я.В. Бохманом (1992).

Продолжение на стр. 12.

О здоровье женщины в разные возрастные периоды

Гармония гормонов – основа здоровья женщины

Продолжение. Начало на стр. 11.

К ним относятся:

- ожирение;
- преимущественное распределение жира в верхней части туловища (без ожирения);
- гипертоническая болезнь;
- сахарный диабет 2 типа;
- хронические заболевания печени;
- рецидивирующие АМК;
- бесплодие;
- хроническая ановуляция;
- синдром поликистозных яичников;
- эстрогенпродуцирующие опухоли яичников;
- поздняя менопауза;
- длительное применение тамоксифена;
- семейный вариант неоплазии молочной железы, яичников, толстого кишечника.

Лечение гиперплазии эндометрия проводится в четыре этапа:

1. Удаление измененного эндометрия с последующим морфологическим исследованием.

2. Гормональная терапия, направленная на супрессию эндометрия (гестагены, агонисты ГнРГ). Ее длительность составляет 6 мес с повторным гистологическим исследованием каждые 3 мес (при простой гиперплазии через 6 мес). Отсутствие эффекта от лечения на протяжении трех месяцев является показанием к пересмотру применяемых препаратов, а при трансформации в атипичную гиперплазию необходима консультация онкогинеколога.

3. Оптимизация гормонального статуса в репродуктивном возрасте направлена на восстановление менструального цикла, а в климактерическом периоде на меностаз.

4. Диспансерное наблюдение проводится на протяжении 5 лет после эффективной гормональной терапии и 6 месяцев после оперативного лечения.

Проводя лечение гиперпролиферативных процессов эндометрия, очень важно придерживаться основных принципов гормональной терапии:

- целенаправленно воздействовать на гиперпролиферативные процессы в эндометрии;
- не нарушать фолликуло- и гаметогенез у женщин репродуктивного возраста;

– не оказывать влияние на другие гормонозависимые органы;

– гармонизировать состояния вегетативной и центральной нервной системы;

– не обострять хронические соматические заболевания.

В заключение данного сообщения позволю акцентировать внимание на применении гестагенных препаратов для лечения гиперплазий эндометрия. Несмотря на возможность развития на фоне приема гестагенов муцинозной, светлоклеточной и серозно-папиллярной метоплазий, способных малигнизироваться, все же гестагены остаются основными препаратами для лечения гиперпролиферативных процессов. Риск возможной раковой трансформации должен предупреждаться адекватным реагированием на результаты патогистологических заключений, проводимых в рамках диагностики и контроля результатов лечения.

Особенности медикаментозной коррекции климактерического синдрома были освещены в докладе **кандидата медицинских наук Ольги Алексеевны Ефименко (ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»).**



– Согласно прогнозам экспертов ВОЗ современная женщина от одной трети до половины своей жизни проживет в периодах пери- и постменопаузы. Иными словами, половину своей жизни ей

придется проводить в условиях дефицита женских половых гормонов, имеющих прямое или опосредованное влияние на нормальное функционирование всех органов и систем организма, а также на психоэмоциональную сферу. Драматизм ситуации состоит в том, что вторая половина жизни, являющаяся более осмысленной и сбалансированной и, таким образом, более благоприятной для реализации общественно-социальных или чаще всего личных жизненных планов, сопровождается процессом старения. Наиболее удачно по этому поводу высказалась французская писательница, философ, идеолог феминистического движения Симона де Бовуар: «Трудности, связанные с климаксом, иногда до самой смерти переживают женщины, которые не поддаются старению».

Что же такое старение у женщины? По мнению многих ученых, под этим

следует понимать истощение фолликулярного аппарата яичников, которое происходит на протяжении всей жизни женщины начиная с 20-й недели внутриутробного развития (более 1 млн фолликулов) до менопаузы (200-300 фолликулов). Истощение фолликулярного запаса является пусковым механизмом, приводящим к падению уровня эстрогенов в крови, на которое реагирует гипоталамо-гипофизарная система, определяющая появление симптомов менопаузы. Однако снижение концентрации эстрогенов не происходит резко и одновременно. Согласно мнению многих исследователей дефицит эстрогенов манифестирует в перименопаузальном периоде недостаточностью лютеиновой фазы цикла, поэтому некоторыми учеными гестагенная терапия в период ранней менопаузы рассматривается как элемент ЗГТ. Не останавливаясь на хорошо известных симптомах климактерического периода, хотелось бы больше внимания уделить вопросам их медикаментозной коррекции. Прежде всего, необходимо отметить, что терапия климактерия должна начинаться с понимания, когда именно, в каком объеме, в каком режиме и как длительно обеспечить медикаментозное сопровождение женщины для безболезненного прохождения этого периода.

По данным обновленных рекомендаций Международного общества менопаузы (2011), озвученных в Риме на XIII Международном конгрессе по менопаузе, медикаментозная коррекция симптомов климактерического периода должна назначаться как можно раньше (в период пременопаузы), открывая, таким образом, окно терапевтических возможностей. ЗГТ при этом остается основным методом в лечении климактерических нарушений. Показаниями к ЗГТ являются климактерический синдром средней и тяжелой степени, урогенитальная атрофия, профилактика и лечение постменопаузального остеопороза, преждевременная менопауза, овариэктомия в любом возрасте, сексуальная дисфункция.

Однако в Украине в силу ментально-психологических особенностей, определяющих отношение к гормональным препаратам в целом, ЗГТ больше рассматривается в аспекте перспективы. В связи с этим в нашей клинике широко используются препараты растительного происхождения: фитоэстрогены и фитогормоны. К последним относится цимицифуга, являющаяся главным компонентом растительного препарата Климадинон компании Бионорика. Цимицифуга оказывает влияние на гипоталамо-гипофизарную систему, подавляя пульсацию ГнРГ, приводит к снижению лютеинизирующего гормона, а также действует на:

- костную ткань (экспрессия эстрогенрегулируемых генов; положительное влияние на маркеры костного моделирования);
 - влагалищный эпителий (увеличивает число поверхностных клеток);
 - мочевого пузыря (повышает тонус).
- Цимицифуга не влияет на пролиферативные процессы в молочной железе и матке.

Кроме того, с целью профилактики нежелательной реакции со стороны молочных желез у женщин, применяющих ЗГТ, широко используется препарат прутняка обыкновенного Мастодинон, так как мастодиния является наиболее распространенным предусмотренным действием ЗГТ.

Такое утверждение основывается на результатах проведенных нами исследований при анализе среднего числа избранных дескрипторов согласно Мак-Гилловскому опроснику у женщин, принимавших только ЗГТ. По этим результатам отмечено увеличение данного показателя по сравнению с соответствующим до лечения ЗГТ, чего не наблюдалось при назначении ЗГТ совместно с Мастодиномом.

Таким образом, использование Мастодинона в комплексе с препаратами ЗГТ является эффективным методом профилактики мастодинии – предупреждает рост уровня пролактина в сыворотке крови и развитие болевого синдрома в молочной железе. Это дает основание рекомендовать препарат Мастодинон при назначении ЗГТ на протяжении двух-трех циклов с целью улучшения приемлемости и переносимости гормонального лечения климактерических осложнений. Препарат принимают по 30 капель или по 1 таблетке 2 раза в день (утром и вечером).

Актуальный доклад, основанный на результатах собственного исследования по изучению гормонально-метаболического статуса у девочек-подростков с нарушениями менструальной функции, был представлен **старшим научным сотрудником ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», доктором медицинских наук Софьей Александровной Левенек.**



– Известно, что все проблемы детородного возраста начинаются с детского и подросткового периода жизни женщины, а характер менструальной функции в любом возрасте зависит от гормонального фона.

На сегодня доказано, что в этих процессах не меньшее значение имеют особенности обменных процессов в организме и состоянии энергетических систем. Основными регуляторами этих систем и обменных процессов являются два гормона: инсулин и гормон белой жировой ткани лептин. Однако если роль инсулина в регуляции функции яичников и его влияние на гонадотропную функцию известны давно, то роль лептина в этих процессах установили совсем недавно. Так как лептин синтезируется адипоцитами, то и его влияние на эндокринные функции девочки-подростка будет зависеть от количества жировой ткани. До недавнего времени роль жировой ткани традиционно рассматривалась в аспекте критически необходимой для становления менструальной функции. Однако жировая ткань играет ключевую роль не только в процессе становления репродуктивной функции, но и в нарушении ее функционирования при ожирении и синдроме поликистозных яичников. Тем не менее в мировой медицинской литературе данных по этому вопросу явно недостаточно и они касаются исключительно женщин фертильного возраста. Что касается изучения этой проблематики у девочек, то такие

