<http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2019-4-1-48-53>

УДК 61.618.1

ФАКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВИРОВАНИЯ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

Пристоленко Ю.С., Воронцова А.В.

*ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»,
г. Екатеринбург, Российская Федерация*

Аннотация. Распространенность рецидивирующей гиперплазии эндометрия возрастает на 40% с наступлением менопаузального перехода. Гиперплазия эндометрия, и, особенно рецидивирующая, является фоновым процессом для развития рака эндометрия.

В этом же возрасте увеличивается встречаемость нарушений углеводного обмена. Существует общность патогенетических процессов: активация инсулиноподобных факторов роста, провоцирующих избыточную пролиферацию клеток эндометрия.

Своевременное выявление нарушений углеводного обмена позволит предотвратить развитие сахарного диабета с одной стороны, а с другой, возможно, и рецидивирование гиперплазии эндометрия.

Более того, выявляемость нарушений углеводного обмена при первичном обследовании очень низкая, что предопределяет необходимость активного выявления, особенно у женщин с гиперплазией эндометрия.

В приказе Минздрава России №572н от 17.11.2014 в перечень обследования женщин с гиперплазией эндометрия не включены мероприятия для выявления нарушений углеводного обмена.

Исходя из этого, необходимо пересмотреть и усовершенствовать методы обследования и лечения женщин с рецидивирующей гиперплазией эндометрия: мы уточнили необходимость диагностики нарушения толерантности к глюкозе путем проведения перорального глюкозотолерантного теста или с помощью индекса НОМА-IR, при подтверждении нарушений углеводного обмена по результатам исследования включение в перечень терапии препаратов метформина.

Ключевые слова: рецидивирующая гиперплазия эндометрия, инсулинорезистентность, нарушение углеводного обмена, метформин, индекс массы тела, абдоминальное ожирение.

Введение. С наступлением менопаузального периода распространенность гиперплазии эндометрия возрастает на 40% и более [1]. Известно, так же, что в той же возрастной группе встречаемость нарушений углеводного обмена, в том числе инсулинорезистентности увеличивается [2], эта проблема изучалась в 2017 году в Китае, было проведено исследование, в ходе которого исследовалась взаимосвязь указанных факторов [3]. В Великобритании ведется исследование влияния терапии метформином на лечение рецидивирующей гиперплазии [5].

Актуальность исследования обусловлена тем, что распространенность гиперплазии возрастает, что связывают с такими факторами как увеличение продолжительности и изменением образа жизни, применением искусственного прерывания беременности, соматической пораженностью [4].

Рецидивирующая гиперплазия эндометрия является фоновым процессом для возникновения рака эндометрия, частота выявления атипии у женщин с гиперплазией эндометрия составляет

25-40%, среди онкопораженности женщин перименопаузального периода рак эндометрия занимает 3 место, составляя 4,5% [2]. Выявление нарушений углеводного обмена остается на низком уровне, тогда как снижение чувствительности клеток к глюкозе приводит к повышению синтеза инсулиноподобных факторов роста, повышающих секрецию эстрадиола за счет увеличения активности ароматазы и пролиферацию эндометрия [4, 5].

Целью исследования является выяснение взаимосвязи между нарушением углеводного обмена и рецидивированием гиперплазии эндометрия, для оценки необходимости включения в перечень диагностических мероприятий пероральной пробы толерантности к глюкозе и потребности применения метформина при терапии рецидивирующей гиперплазии эндометрия.

Материалы и методы. Нами было проведено ретроспективное исследование на клинических базах МАУ ГКБ №40, городской эндокринологический центр и МАУ ЦГБ №2, женская консультация №2 г. Екатеринбурга за 2015-2018 гг. Мы обследовали 100 женщин возраста 40-55 лет, -1, -2, +1В стадии репродуктивного старения по STRAW, обратившихся как в связи с плановым гинекологическим обследованием, а также по поводу факта установленной гиперплазии эндометрия. Из них было сформировано две группы: 1 группа – 100 женщин с установленной рецидивирующей гиперплазией эндометрия (два и более эпизода в течение одного года); 2 группа – 100 женщин с впервые выявленной гиперплазией эндометрия. Всем женщинам была произведена антропометрия, рассчитан индекс массы тела, была исходно проведена оценка тощакового уровня глюкозы венозной крови. При отсутствии отклонений тощакового уровня глюкозы от нормальных значений (3,3 – 5,5 ммоль/л) проводился тест толерантности к глюкозе: натощак определялся уровень глюкозы крови, затем пациентка выпивала 75 г сухой глюкозы, растворенной в 300 мл воды в течение 5 минут; далее каждые 60 минут измерялся уровень гликемии. При повышенном значении исходного уровня глюкозы женщины направлялись к эндокринологу.

Оценка толщины эндометрия проводилась с помощью ультразвукового исследования трансагинальным датчиком с частотой 14 МГц на аппарате «Mindrey DC7». Обработка данных проводилась с помощью программы Excel, 2016. Распределение данных было нормальным. Среднее значение, стандартное отклонение, частота встречаемости признака рассчитаны с помощью программы Excel, 2016. Сила корреляционной связи оценивалась с помощью t критерия Стьюдента: 0,01-0,3 – очень слабая, 0,3-0,5 – слабая, 0,5-0,7 – средняя, 0,7-0,9 – высокая, 0,9-1 – очень высокая. Отрицательные коэффициент корреляции говорит об обратной связи, тогда как положительный – о прямой связи.

Результаты исследования и их обсуждение.

1. Частота обнаружения высокого уровня глюкозы в обследуемых группах.

В основной группе повышенный уровень гликемии в первой пробе крови наблюдался в 58% случаев, во второй пробе – в 72% и в третьей пробе - в 80% случаев, тогда как в группе контроля повышенный уровень гликемии в первой пробе определялся только в 18% случаев, во второй пробе – в 38% и в третьей пробе в 28% случаев (табл. 1). При первичном обследовании нарушение углеводного обмена диагностировалось в 58% случаев, а по результатов перорального теста толерантности к глюкозе – в 80% в основной группе, в тоже время в группе контроля исходно повышенный уровень гликемии диагностировался лишь в 18% случаев, а по результатам ПГТТ нарушение углеводного обмена обнаружено у 38% обследуемых. Средний уровень глюкозы в первой пробе крови составил в основной группе 5,8 ммоль/л и 8,6 ммоль/л – после проведения теста. У женщин, имеющих первичный эпизод гиперплазии уровень гликемии до проведения теста составил 5,4 ммоль/л и лишь 6,8 ммоль/л - в третьей пробе. Таким образом, выявляемость нарушений углеводного обмена с применением оценки только тощакового уровня глюкозы при

первичном обследовании, особенно в группе с рецидивирующей гиперплазией эндометрия, низкая, что требует активной диагностики и проведения хотя бы ПГТТ.

Таблица 1

Процентное соотношение нарушений углеводного обмена

Показатель	Основная группа	Группа контроля	Достоверность
Повышенный уровень глюкозы в плазме натощак	58%	18%	P=0,02
Повышенный уровень глюкозы в плазме через 60 минут	72%	38%	P=0,04
Повышенный уровень глюкозы в плазме через 120 минут	80%	28%	P=0,02

2. Взаимосвязь антропометрических данных и нарушений углеводного обмена.

В группе контроля женщины с окружностью талии более 80 см составили 40%, тогда, как в основной группе - 92%. Высокий индекс массы тела в основной группе составил 96%, при этом 50% женщин страдали избытком массы тела, 39% ожирением 1 степени, 11% ожирением 2 степени; в группе контроля ИМТ более 25 составил 62%, из них 44% - избыток массы тела, 16% - ожирение 1 степени, 2% - ожирение 2 степени. Лишь у 40% женщин контрольной группы присутствовали клинические признаки инсулинорезистентности (объем талии более 80 см, черный акантоз, дислипидемия), в то время как в основной группе - у 92% женщин (табл.2).

Таблица 2

Процентное соотношение антропометрических показателей в основной и контрольной группах

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	Достоверность
Окружность талии более 80 см	92%	40%	P=0,01
Индекс массы тела выше нормального	96%	62%	P=0,04
Избыток массы тела	50%	44%	P=0,07
Ожирение 1 степени	39%	16%	P=0,03
Ожирение 2 степени	11%	2%	P=0,02
Клинические признаки инсулинорезистентности	92%	40%	P=0,03

Корреляция между окружностью живота и уровнем тощаковой гликемии у женщин и основной группы, и группы контроля оказалась средняя. Однако, обнаружена сильная корреляция между окружностью живота и уровнем гликемии в плазме через 120 минут у женщин контрольной группы, а в основной группе корреляция между данными показателями была средняя. Индекс массы тела пациенток основной группы средне коррелирует с уровнем гликемии и в первой, и во второй, и в третьей пробе крови. Индекс массы тела в группе контроля имел среднюю корреляцию только с уровнем глюкозы в плазме натощак и через 60 минут (табл.3).

Таблица 3

Взаимосвязь антропометрических данных и нарушений углеводного обмена

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Окружность живота и уровень гликемии в первой пробе крови	0,6	0,4
Окружности живота и уровень гликемии в плазме через 120 минут	0,7	0,4
ИМТ и уровень гликемии в первой пробе крови	0,4	0,3
ИМТ и уровень гликемии во второй пробе крови	0,5	0,5
ИМТ и уровень гликемии в третьей пробе крови	0,5	0,2

3. Взаимосвязь толщины эндометрия и нарушений углеводного обмена.

Уровень гликемии в плазме натощак и уровень гликемии в плазме через 60 минут имеют среднюю корреляцию с толщиной эндометрия в обеих группах. Но показатель гликемии через 120 минут не коррелирует с толщиной эндометрия в группе контроля, в то время как в основной группе корреляция средняя (табл.4).

Таблица 4

Взаимосвязь нарушений углеводного обмена и толщины эндометрия

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Гликемия в первой пробе крови и толщина эндометрия	0,4	0,3
Гликемия во второй пробе крови и толщина эндометрия	0,4	0,5
Гликемия в третьей пробе крови и толщина эндометрия	0,6	0,08

4. Взаимосвязь толщины эндометрия и антропометрических данных.

Окружность живота коррелирует с толщиной эндометрия в обеих группах. Показатель индекса массы тела имеет среднюю корреляцию с наличием гиперплазии эндометрия в основной группе и слабую – в группе контроля (табл.4).

5. Взаимосвязь клинических проявлений инсулинорезистентности и гиперплазии эндометрия.

Выявлена сильная корреляция в основной группе между наличием гиперплазии эндометрия и клиническими признаками инсулинорезистентности, а в группе контроля корреляция между этими признаками слабая (табл.5).

Таблица 5

Корреляция между параметрами в основной и контрольной группах

Параметр	Основная группа	Группа контроля
Окружность живота и толщина эндометрия	0,7	0,6
ИМТ и толщина эндометрия	0,5	0,2
Гиперплазия эндометрия и клинические признаки инсулинорезистентности	0,7	0,04

Выводы:

1. Проведение перорального теста толерантности к глюкозе необходимо у женщин, обратившихся по поводу гиперплазии эндометрия, так как это позволяет своевременно выявить нарушение углеводного обмена и профилактировать не только развитие сахарного диабета 2 типа, но и развитие рецидивирующей гиперплазии эндометрия.
2. У женщин с андронидным ожирением вероятность нарушений углеводного обмена выше, чем у женщин с равномерным распределением подкожно-жировой клетчатки.
3. Женщины, имеющие рецидивирующую гиперплазию эндометрия, имеют риск наличия нарушений углеводного обмена.
4. У женщины с абдоминальным ожирением вероятность рецидива гиперплазии эндометрия выше, чем у женщин с гиноидным ожирением.
5. Женщины, обратившиеся по поводу рецидивирующей гиперплазии эндометрия, имеют клинические признаки инсулинорезистентности чаще, чем женщины с единственным эпизодом гиперплазии эндометрия.
6. Женщины, обратившиеся по поводу гиперплазии эндометрия должны проходить обследование на наличие нарушений углеводного обмена, и при их выявлении в перечень терапии должны быть включены препараты снижающие инсулинорезистентность.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Клинические рекомендации «Гиперпластические процессы эндометрия» / Под редакцией Г.И. Савельевой, В.Н. Серова, Г.Т. Сухих // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015
2. Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина / Михель фон Вольф, Петра Штуте // М.: Медпресс-информ, 2017
3. TET1-GPER-PI3K/AKT pathway is involved in insulin-driven endometrial cancer cell proliferation // Xie B.Y., Lv Q.Y., Ning C.C., Yang B.Y., Shan W.W., Cheng Y.L., Gu C., Luo X.Z., Zhang Z.B., Chen X.J., Xi X.W., Feng Y.J. // China, 2017.
4. Руководство по репродуктивной медицине / Под редакцией Б. Кэпп, Р. Блекуэлл, Р. Азиз // McGraw-Hill, 2015
5. Metformin for endometrial hyperplasia / Clement N.S., Oliver T.R., Shiwani H., Sanner J.R., Mulvaney C.A., Atiomo W. // UK, 2017

RISK FACTORS FOR RECURRENCE OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA IN WOMAN IN PERIMENOPAUSE

Pristolenko Yu.S., Vorontsova A.V.

Ural state medical university, Yekaterinburg, Russian Federation

Annotation. The prevalence of recurrent endometrial hyperplasia increases by 40% with the onset of the menopausal transition. Endometrial hyperplasia, and especially recurrent, is a background process for the development of endometrial cancer. At the same age, the occurrence of carbohydrate metabolism disorders increases. There is a common pathogenetic process: activation of insulin-like growth factors that provoke excessive proliferation of endometrial cells. The timely detection of disorders of carbohydrate metabolism will prevent the development of diabetes mellitus on the one hand, and on the other hand, perhaps, recurrence of endometrial hyperplasia. Moreover, the detectability of carbohydrate metabolism disorders during the initial examination is very low, which predetermines the need for active detection, especially in women with endometrial hyperplasia. Based on this, it is necessary to revise and improve the methods of examination and treatment of women with recurrent endometrial hyperplasia: we clarified the need to diagnose impaired glucose tolerance by performing an oral glucose tolerance test or using the HOMA-IR index, while confirming violations of carbohydrate metabolism according to the study's inclusion therapy of metformin drugs.

Key words: recurrent endometrial hyperplasia, insulin resistance, metformin, body mass index, abdominal obesity.

REFERENCES

1. Klyncheskiye rekomendatsii «Giperplasticheskiye processy endometriya» / Pod redaktsiei G.I. Savelevoi, V.N. Serova, G.T. Suhii // M.: GEOTAR-Media, 2015
2. Gynecological endocrinology and reproductive medicine / Michael von Wolf, Petra Stute // Germany, 2017
3. TET1-GPER-PI3K/AKT pathway is involved in insulin-driven endometrial cancer cell proliferation // Xie B.Y., Lv Q.Y., Ning C.C., Yang B.Y., Shan W.W., Cheng Y.L., Gu C., Luo X.Z., Zhang Z.B., Chen X.J., Xi X.W., Feng Y.J. // China, 2017.
4. Essential reproductive medicine / Bruce R. Carr, Richard E. Blackwell, Ricardo Azziz // McGraw-Hill, 2015
5. Metformin for endometrial hyperplasia / Clement N.S., Oliver T.R., Shiwani H., Sanner J.R., Mulvaney C.A., Atiomo W. // UK, 2017