

Коваль Марина Владимировна

**ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА
ПОЛОВЫХ СТЕРОИДОВ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ У ЖЕНЩИН
С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Челябинск - 2019

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент
Обоскалова Татьяна Анатольевна

Официальные оппоненты:

Зайдиева Янсият Зайдилаевна, доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», руководитель отделения гинекологической эндокринологии

Ярмолинская Мария Игоревна, доктор медицинских наук, профессор РАН, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», г. Санкт-Петербург, отдел эндокринологии репродукции, руководитель

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2019 г. в _____ часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.047.04 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте <http://www.chelsma.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2019 г.

Ученый секретарь
объединенного диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Казачкова Элла Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Постменопауза — естественный период в жизни женщины, однако высокая частота и тяжесть симптомов дефицита половых гормонов значительно снижают качество жизни и превращают этот период в своеобразную болезнь (Ковалева Л.А. *Дополнительные возможности терапии климактерического синдрома. Медицинский алфавит. 2017. №23. С. 42-47*). Общая стратегия поддержания здоровья женщин в пери- и постменопаузе, наряду с обязательным соблюдением здорового образа жизни, включает менопаузальную гормональную терапию (МГТ) (Федеральные клинические рекомендации (протокол лечения). *Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. М: 2015. 54 с.*). Назначаемая в климактерии МГТ для устранения менопаузальных расстройств, профилактики остеопороза и снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний должна быть не только эффективной, но и безопасной (Updated IMS recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric 2016. P.43*). Универсальная рекомендация о необходимости использования самой низкой клинически значимой дозы отражена во всех последних документах ведущих обществ по менопаузе, посвященных МГТ (Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric 2016. P. 4*).

Значительная часть пациенток входит в указанный период жизни, имея доброкачественную опухоль матки – лейомиому (D 25 по МКБ 10). Современная клиническая медицина рассматривает миому матки как доброкачественную, моноклональный пролиферат, исходящую из гладкомышечных клеток тела или шейки матки (Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация : Федеральные клинические рекомендации (протокол лечения). М: 2015. Медиа-сфера. 48 с.) . По данным зарубежных ученых, около 70% женщин в возрасте старше 50 лет имеют различные варианты миомы матки (Sogc clinical practice guideline. *The Management of Uterine Leiomyomas. J Obstet Gynaecol. 2015. Vol. 37, № 2. P.157–178.*).

В научной литературе на сегодняшний день недостаточно сведений о влиянии МГТ на лейомиому матки. В исследовании Douchi T. (Douchi T. Relationship of ultrasonographic endometrial thickness and uterine size to bone mineral density in postmenopausal women. *Maturitas. 2004. Vol. 48, №3. P. 219-223*), назначение женщинам с лейомиомой матки небольших размеров МГТ через 6 месяцев привело к увеличению размеров узлов на 8,9%. Спустя год размеры узлов не отличались от первоначальных, что позволило предположить возможность продолжения лечения без риска дальнейшего прогрессирования роста узлов. В рамках современного, когортного исследования 2013 года, (Chang I., Hong G., Oh Y. Effects of Menopausal Hormone Therapy on Uterine Myoma in Menopausal Women. *Journal of Menopausal*

Medicine. 2013. Vol.19, №3. P. 123-129) проведенного в течение двенадцати месяцев, ученые не зафиксировали увеличения размеров матки, по усредненным значениям. В ряде зарубежных и отечественных исследований изучали влияние различных доз прогестагена, а также различных путей введения (трансдермального и перорального) эстрогенного компонента. (Kuhl H. Pharmacology of estrogen and progestins: influence of different routes of administration. Climacteric. 2005. № 8 P. 43-50; Polatty F. Uterine myoma in postmenopause: a comparison between two therapeutic schedules of HRT. Maturitas. 2000 Vol. 37. P. 27-32; Зайдиева Я.З. Миома матки у женщин в постменопаузе: влияние гормонотерапии. Проблемы репродукции. 2015. №3.С.114-119). После одного года МГТ с использованием 0,625 мг конъюгированных эстрогенов в сочетании с 2,5 мг медроксипрогестерона ацетата достоверных изменений диаметра миоматозных узлов не наблюдалось. Однако размеры узлов увеличились, когда доза гестагена была удвоена. По данным этих авторов, очевидно, что рост миомы в постменопаузе происходит более активно в гормональной среде, характеризующейся высоким уровнем прогестерона, чем в присутствии высокой концентрации эстрогенов. Лейомиома достоверно увеличилась в размерах у женщин, получавших трансдермальную терапию, тогда как в группе с оральным введением эстрогенного компонента размеры лейомиомы сохранялись неизменными. В связи с этим авторы высказали предположение о том, что различные пути введения эстрогенного компонента, также как и дозы прогестагена могли бы повлиять на результаты исследования [7].

Современный этап развития практической гинекологии характеризуется активной разработкой и внедрением инновационных диагностических и лечебных технологий. Возможность выбора низко- и ультранизкодозированных препаратов МГТ дает врачам-гинекологам реальный терапевтический инструмент для формирования персонифицированного подхода к ведению пациенток с различной степенью и длительностью дефицита половых стероидов. К сожалению, все указанные достижения не дают пока возможности для создания четких алгоритмов индивидуализированного выбора сроков начала, схем терапии МГТ при наличии лейомиомы матки и также критериев отмены препаратов при появлении осложнений. Данная проблема продолжает оставаться одним из актуальных направлений гинекологической науки и практики.

Цель исследования

Совершенствование коррекции дефицита эстрадиола и прогестерона у пациенток постменопаузального периода с лейомиомой матки.

Задачи исследования

1. Определить клинико–лабораторные проявления дефицита эстрадиола и прогестерона у женщин в постменопаузе с лейомиомой матки.
2. Выявить изменения размеров и гемодинамики узлов лейомиомы матки при назначении препаратов 17 β эстрадиол/дроспиренон с различными дозировками.
3. Изучить динамику клинико–лабораторных проявлений дефицита эстрадиола и прогестерона у пациенток в постменопаузе с лейомиомой матки при применении препаратов 17 β эстрадиол/дроспиренон с различными дозировками.
4. Разработать алгоритм дифференцированного применения системной менопаузальной гормональной терапии в постменопаузе у женщин с лейомиомой матки.

Методология и методы исследования

В работе использована общенаучная методология, основанная на системном подходе с применением общенаучных и специфических методов. Для проведения настоящего исследования использовался комплексный подход, включающий клинические, инструментальные, лабораторные, статистические методы.

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора

Исследование проводилось в соответствии с принципами доказательной медицины. Достоверность результатов работы, обоснованность выводов и рекомендаций базируется на достаточном числе наблюдений с использованием рекомендуемых статистических методик и прикладных статистических пакетов «SPSS Statistics 20.0 for Windows».

Основные положения диссертации доложены и обсуждены: на Втором Евразийском конгрессе «Медицина, фармация и общественное здоровье» с международным участием (Екатеринбург, октябрь 2015); Всероссийском научно-практическом форуме «Материнство и детство» (Екатеринбург, май 2016); IV Уральском медицинском форуме «Здоровая семья - здоровая Россия» (Екатеринбург, ноябрь 2016); V Региональной научно-практической конференции преподавателей, аспирантов и соискателей УГМУ «Философия медицины - самосознание терапии» (Екатеринбург, апрель 2016); Региональной научно-практической конференции «Новые стратегии МГТ» (Екатеринбург, май 2017); V конгрессе акушеров - гинекологов УФО Научно-практической конференции «Перинатальная медицина – от истоков к современности» (Екатеринбург, октябрь 2017); Евразийском конгрессе: «Инновации в медицине: образование, наука, практика» (Екатеринбург, ноябрь 2017).

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Цель и задачи научного исследования сформулированы совместно с научным руководителем. Дизайн исследования разработан совместно с научным руководителем. Автором лично проведено изучение актуальной современной (отечественной и зарубежной) литературы по теме исследования. Диссертант лично набирал весь необходимый фактический и теоретический материал и представил результаты всех методов диагностики в едином целом. Интерпретация клинико-anamnestических данных, их анализ проведен совместно с научным руководителем. Статистическая обработка первичных данных, интерпретация и анализ полученных результатов, написание и оформление рукописи диссертации осуществлялось лично автором. Основные положения диссертации представлены в виде научных публикаций и докладов на научно-практических мероприятиях соискателем как лично, так и в соавторстве.

Положения, выносимые на защиту

1. Системная менопаузальная гормональная терапия (17 β эстрадиол/дроспиренон) не влияет на размеры узлов лейомиомы 2-6 типов (по FIGO) и показатели доплерометрии в маточной артерии у женщин в постменопаузе. В то же время имеет место усиление интенсивности васкуляризации и снижение периферического сосудистого сопротивления в интранодулярных сосудах при использовании препарата с низкими дозами 17 β эстрадиол/дроспиренон, в отличие от ультранизкодозированного аналога, что может стать причиной роста лейомиомы в будущем.

2. При использовании системной менопаузальной гормональной терапии (17 β эстрадиол/дроспиренон), независимо от дозы эстрогена и гестагена, эффективно купируются вазомоторные и психоэмоциональные проявления климактерического синдрома у пациенток с лейомиомой матки.

3. Системная менопаузальная гормональная терапия (17 β эстрадиол/дроспиренон) наряду с купированием вазомоторных и психоэмоциональных симптомов климактерического синдрома уменьшает генитоуринарные проявления у пациенток в постменопаузе с лейомиомой матки.

4. Целесообразен персонифицированный подход к применению менопаузальной гормональной терапии в постменопаузе при наличии лейомиомы матки с использованием ультразвуковой доплерографии, который основывается на выборе дозировки препарата с учетом характера кровотока, вида, размеров узла лейомиомы и выраженности проявлений климактерического синдрома.

Научная новизна

Получены новые данные о динамике изменений лейомиомы матки на фоне низко- и ультраниzkodозированной системной менопаузальной гормональной терапии (СМГТ). Доказано, что СМГТ препаратами 17 β эстрадиол/дроспиренон с различными дозировками эстрогена и гестагена не приводит к увеличению размеров узлов лейомиомы и не влияет на показатели гемодинамики в маточных артериях. Однако при оценке интранодулярного кровотока выявлено усиление васкуляризации и снижение индекса резистентности в артериях узла лейомиомы при использовании 17 β эстрадиол/дроспиренон с низкой дозой, в отличие от ультраниzkodозированного аналога, что требует пересмотра тактики лечения климактерического синдрома у пациенток с лейомиомой матки.

Изучено влияние низко- и ультраниzkodозированной СМГТ препаратами 17 β эстрадиол/дроспиренон на состояние слизистой оболочки урогенитального тракта и вагинальный биоценоз у женщин в постменопаузе. СМГТ у подавляющего большинства пациенток купирует проявления генитоуринарного синдрома и оптимизирует влагалищный биотоп. Установлено, что на фоне низких доз 17 β эстрадиол/дроспиренон эффект наступает быстрее. Такое влияние может ограничить дополнительное применение локальной вагинальной терапии у пациенток с климактерическим синдромом.

Разработан алгоритм персонифицированного подхода к системной менопаузальной гормональной терапии в постменопаузе при наличии лейомиомы матки.

Теоретическая и практическая значимость работы

Расширены представления о течении климактерического синдрома у женщин в постменопаузе с лейомиомой матки при использовании СМГТ препаратами 17 β эстрадиол/дроспиренон с различными дозами.

Разработан и научно обоснован комплексный подход к применению СМГТ у женщин с лейомиомой матки в постменопаузе, который включает оценку интранодулярного кровотока в узле лейомиомы матки, тяжесть проявлений климактерического синдрома и дифференцированное применение препаратов 17 β эстрадиол/дроспиренон с различной дозой. Доказана эффективность использования данного подхода в клинической практике.

Практическая значимость полученных результатов исследования заключается в том, что предложенный комплекс диагностических мероприятий с использованием УЗДГ позволяет своевременно проводить коррекцию дозировки

препарата МГТ с целью предотвращения пролиферации миометрия и уменьшения нежелательных эффектов гормонотерапии.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику ООО Медико-фармацевтический центр «Рубин» г. Каменск-Уральский; используются в педагогическом процессе на кафедре акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ общим объемом 1,46 печатных листа, в том числе 5 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных результатов научных исследований. Соискателем опубликовано 4 работы в материалах конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и литературы. Работа иллюстрирована 33 таблицами и 18 рисунками. Библиографический список включает 177 источник литературы, из них - 95 отечественных и 82 - иностранных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в период с 2015 по 2018 годы на кафедре акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России), набор клинического материала проведен на базе медико-фармацевтического центра «Рубин» в городе Каменск –Уральский (главный врач Давыдкин Павел Николаевич).

Все исследования выполняли в соответствии с рядом документов: Хельсинская декларация Всемирной Медицинской Ассоциации (пересмотр 59-й Генеральной ассамблеи WMA, Сеул, Южная Корея, 2008 г.); основы

законодательства Российской Федерации «Об охране здоровья граждан»; «Международные этические рекомендации по проведению биомедицинских исследований с участием людей» (International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects). План исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

Все пациентки были ознакомлены с целью и дизайном работы, дали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию его результатов в открытой печати.

Для изучения проблемы коррекции климактерического синдрома у женщин с лейомиомой матки проанализировано 325 амбулаторных карт пациенток (форма № 025у), обратившихся с жалобами на приливы жара, гипергидроз, нарушения сна и ухудшение самочувствия в постменопаузальном периоде. В исследование включено 180 пациенток, удовлетворяющих приведенным ниже критериям включения и невключения.

Критерии включения:

- 1) Ранняя постменопауза (+1b, +1c по STRAW+10)
- 2) Наличие вазомоторных проявлений климактерического синдрома
- 3) Диагноз - лейомиома матки небольших размеров (до 3см в диаметре и не более 3 штук). Узлы 2-6 типа по классификации FIGO
- 4) Подписанная форма информированного согласия на участие в исследовании (включая отказ от применения вагинальных смазок, интимных гелей, терапии фитоэстрогенами, а также системными и локальными формами противомикробных препаратов на период обследования)
- 5) Отсутствие гормональной терапии и контрацепции в течение предыдущего года.

Критерии невключения:

- 1) Отсутствие диагноза интрамуральная лейомиома матки небольших размеров
- 2) Гистер-овариэктомия в анамнезе
- 3) Гормональная контрацепция или терапия половыми гормонами в период менопаузального перехода
- 4) Наличие противопоказаний для МГТ
- 5) Клинические признаки вагинита, выраженная лейкоцитарная реакция в вагинальном отделяемом
- 6) Отказ пациентки от участия в исследовании на любом этапе

Все включенные в исследование женщины случайным образом (методом конвертов) были разделены на три группы. Пациенткам I группы (n=60) был назначен низкодозированный таблетированный, системный комбинированный препарат МГТ (эстрадиол 1 мг, дроспиренон 2 мг) ежедневно 1 раз в сутки. Пациенткам II группы (n=60) назначен аналогичный препарат в ультранизкодозированной форме (эстрадиол 0,5 мг, дроспиренон 0,25 мг) ежедневно 1 раз в сутки. Пациентки III

группы (группа сравнения, n=60) отказались от приема МГТ. Дизайн проспективного, когортного исследования представлен на рисунке 1.

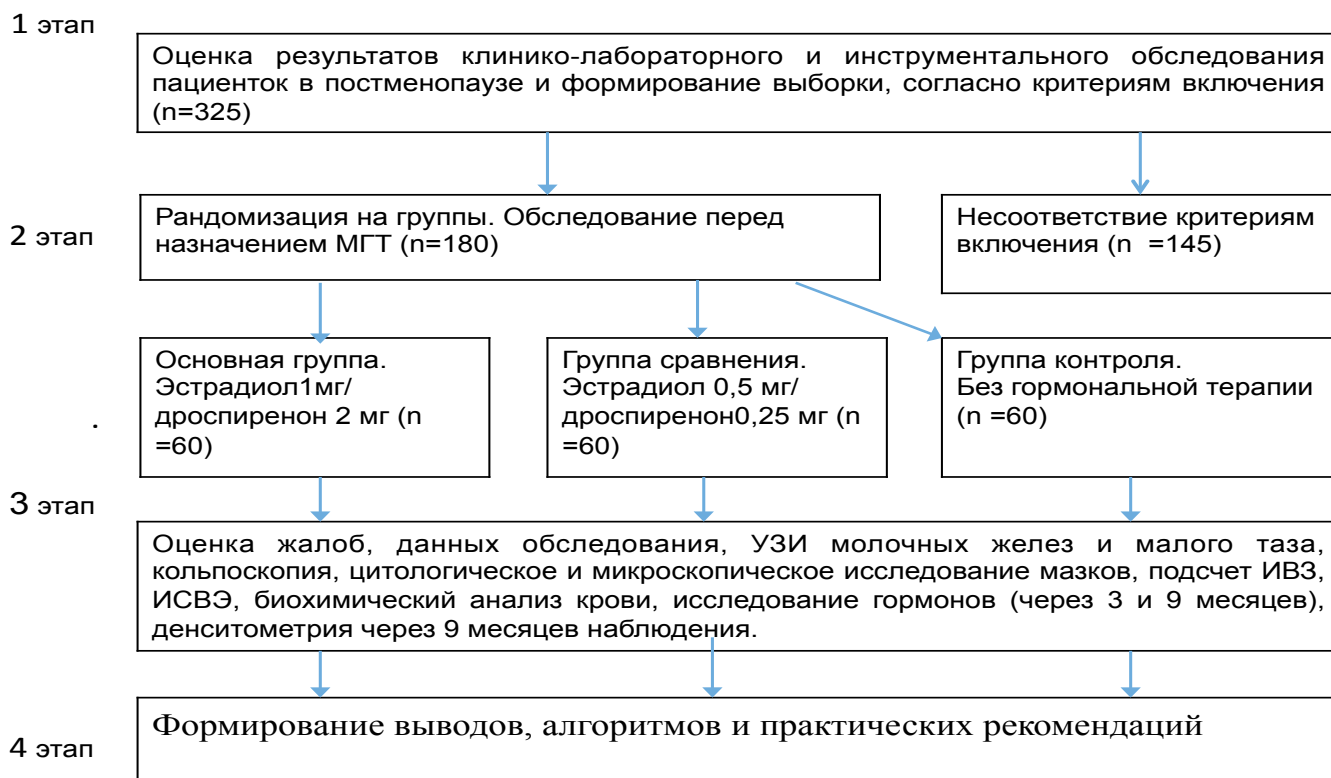


Рисунок 1-Дизайн исследования

При обследовании женщин использовали общепринятые методы: опрос анамнеза и жалоб, осмотр, общеклиническое и гинекологическое обследование, инструментальные и клинико-лабораторные исследования.

Для оценки клинических проявлений климактерического синдрома использовали шкалу Грина. Диагностику причин недержания мочи осуществляли с помощью «Дрип-теста», пролапс матки в соответствии с классификацией ВОЗ.

Ультразвуковое исследование органов малого таза с цветовым доплеровским картированием и доплерометрией сосудов матки и внутриопухолевых сосудов проводили на аппаратах (GE Voluson E6, Vivid E9, Logiq e), с трансвагинальным датчиком с частотой 3,5 – 9 МГц. с функцией цветового доплеровского картирования и импульсно-волновой доплерометрии. Особое внимание уделяли диагностике миоматозных узлов: их линейным размерам, объёму, расположению, количеству и структуре. Для изучения состояния гемодинамики матки измеряли показатели (V_{max} см/с и IR) в правой и левой маточных артериях, а также в артериях, кровоснабжающих миоматозный узел (или наибольший из миоматозных узлов при множественной миоме матки).

Уровни показателей гормонов крови (ФСГ, ЛГ, пролактин, эстрадиол, ТТГ, тестостерон, прогестерон, ГСПС) определяли иммуноферментным методом (ИФА) с применением автоматического анализатора Roche Hitachi, модель cobas 6000.

Определение основных биохимических параметров крови (АСТ, АЛТ, глюкозы, общего холестерина и его фракций производилось на аппарате – Roche Hitachi, модель cobas 6000 с применением специальных, стандартных методик и компьютерной обработки.

Определение pH вагинального содержимого – проводили с помощью индикаторных полосок «Кольпо-тест pH».

Степень вагинальной атрофии оценивали по индексу вагинального здоровья (ИВЗ). ИВЗ рассчитали как среднее арифметическое суммы баллов значений.

Для оценки степени атрофии проводили цитологическое исследование с подсчетом индекса созревания влагалищного эпителия (ИСВЭ) - процентное соотношение поверхностных, промежуточных и базальных (или парабазальных) клеток в мазке, взятом шпателем с переднебоковой стенки влагалища.

Бактериоскопическое исследование выполняли путем взятия отделяемого уретры, цервикального канала и заднего свода влагалища. Материал окрашивали по Граму с последующей иммерсионной микроскопией. Классификацию биоценоза влагалища по результатам микроскопического исследования проводили в соответствии с рекомендациями Кира Е.Ф. (1995 г.)

Результаты цитологического исследования мазков с экто- и эндоцервикса описывали согласно терминологической системе Бетесда.

Исследование сыворотки крови, а также цитологическое и микроскопическое исследование мазков производились на базе лабораторной службы Хеликс г. Екатеринбург (генеральный директор Макаров В.В.) Простую и расширенную видеокольпоскопию проводилась на аппарате Sensitec slc 2000, интерпретировали по международной классификации кольпоскопических терминов (Рио-де-Жанейро 2011г.)

Рентгеномаммографическое исследование проводилось пациенткам в двух проекциях до начала назначения системной менопаузальной гормональной терапии. Данные маммографии свидетельствовали об отсутствии противопоказаний для назначения МГТ. В дальнейшем, для контроля за состоянием молочных желез проводили ультразвуковое исследование, как наиболее безопасный и доступный метод динамического наблюдения. Использовали линейный датчик с частотой 6-12 МГц. на аппаратах (GE Voluson E6, Vivid E9, Logiq e).

Для определения минеральной плотности костной ткани использовали двуэнергетическую рентгеновскую денситометрию на аппарате Stratos (France) при включении в исследование и через 9 месяцев наблюдения за пациентками. Оценивали МПКТ позвонков поясничного отдела по результатам заключения остеоденситометрии.

Статистическую обработку результатов исследований выполняли с использованием рекомендуемых статистических методик и прикладных статистических пакетов «SPSS Statistics 20.0 for Windows». Качественные признаки описаны как абсолютная и относительная частота встречаемости. Для качественных

признаков доверительный интервал рассчитывался для доли. Качественные признаки сравнивались между собой с помощью критерия «Хи-квадрат» с поправкой Йетса и точного критерия Фишера. Количественные данные показаны в виде медианы (Me) и границ межквартильного интервала (границы межквартильного интервала 25 и 75 квартиль). Для сравнительного анализа количественных независимых признаков использовали критерий Манна-Уитни. Для анализа связанных признаков использовали тест Вилкоксона. При дихотомическом распределении критерий Мак Немора. За уровень статистической значимой разницы было принято значение $p < 0,05$ (вероятность случайной ошибки менее 5%). Для оценки влияния различных доз МГТ на изменение изучаемых параметров рассчитывали показатель относительного риска (ОР).

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст пациенток достоверно не отличался, составляя 53,0 (50,5÷55,0); 53,0 (52,2 ÷ 54,0); 53,0 (51,0÷ 55,0) года, соответственно группам. Медиана возраста наступления менопаузы 50,5 (49,0÷ 52,6); 50,0 (48,0 ÷ 52,0); 50,0 (49,7÷ 51,8) лет, соответственно группам. Продолжительность постменопаузального периода 2,8 (2,0÷ 3,0); 2,7 (1,5 ÷ 3,0); 3 (1,5÷ 4,0) года, соответственно группам. В группах также не выявлено статистически значимых различий в возрасте менархе и коитархе, показателях, характеризующих менструальную функцию, количестве беременностей и их исходах.

Пациентки, принимающие СМГТ, статистически достоверно отличались от пациенток 3 группы по уровню образования и занятости на рабочем месте [3]. В 1 и 2 группе работающие пациентки составили 68% (n= 41) и 77% (n= 46), по сравнению с 60% (n= 36) пациенток 3 группы ($p < 0,05$). Высшее образование отметили 50% (n= 30) пациенток в 1 группе и 52% (n= 31) во второй, по сравнению с 40% (n= 24) пациенток 3 группы. При анализе перенесенной гинекологической патологии во всех группах обследованных женщин наблюдалась высокая частота нарушений менструального цикла - 77% (n=46), 70% (n=43) и 65% (n=39) соответственно группам. Преобладающий тип нарушений – обильные и частые менструации при регулярном цикле (N92.0 по МКБ 10). Наиболее распространенной экстрагенитальной патологией во всех клинических группах явились заболевания ЖКТ, которые встречались у 63% (n=38), 65%(n=39) и 57% (n=34) пациенток соответственно. На втором месте в структуре соматической патологии – заболевания сердечно-сосудистой системы у 40% (n=24), 30% (n=18) и 28% (n=17) пациенток соответственно группам. Детальное изучение показателей САД и ДАД у обследуемых пациенток показало, что через три месяца гормональной терапии в 1 группе зарегистрировано снижение САД на 10 мм. рт. ст., а ДАД на 2,5 мм. рт. ст. Во 2 группе САД снизилось на 2 мм. рт. ст., а ДАД на 5 мм. рт. ст. В течение

последующих 6 месяцев гормональной терапии существенной динамики в изменении уровня АД не наблюдалось. В 3 группе обследуемых женщин значимых изменений АД на протяжении 3 и 9 месяцев не выявлено. Достоверных различий между группами с различными дозировками МГТ мы не обнаружили.

Пациентки обследуемых групп имели средний рост – медиана роста 161 (158 ÷ 170) см. На фоне приема СМГТ отметили снижение массы тела. Динамика антропометрических показателей у женщин в постменопаузе с лейомиомой матки на фоне различных дозировок СМГТ представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Динамика антропометрических показателей у женщин постменопаузе на фоне различных доз системной менопаузальной гормональной терапии

Показатели	Исходно	Через 3 месяцев	Через 9 месяцев	P (тест Вилкоксона)
1 группа				
Масса тела, кг	74(66,2÷83)	74(66÷81)	73,5(66÷80)	p>0,05
ИМТ, кг/м ²	28,2(24÷32)	28(24÷30)	27,8(23÷29)	p>0,05
ОТ, см	83,5(78÷91,5)	82,5(76÷90)	81,5(76÷90)	p>0,05
ОБ, см	104,5(98÷112)	101,5(98÷110)	101,5(98÷109)	p>0,05
2 группа				
Масса тела, кг	76(67,5÷80)	75(67÷80)	75(67÷80)	p>0,05
ИМТ, кг/м ²	29,2(25÷33)	28,8(24÷32)	28,8(24÷32)	p>0,05
ОТ, см	88(80÷91,5)	85,5(78÷90)	85(78÷90)	p>0,05
ОБ, см	100(98÷110)	100(98÷110)	100(98÷109)	p>0,05
3 группа				
Масса тела, кг	74(61,2÷83)	74,5(62÷83)	75(62,2÷82)	p>0,05
ИМТ, кг/м ²	27,9(24÷30)	28,1(25÷31)	28,1(25÷31)	p>0,05
ОТ, см	82,5(78÷93,5)	83(76÷91,5)	83(76÷92)	p>0,05
ОБ, см	100(97÷110)	100(97÷110)	100(97÷109)	p>0,05

При использовании СМГТ через 3 месяца, зарегистрировано достоверное снижение медианы уровня глюкозы крови натощак у пациенток 1 группы с 4,8 (4,4 ÷ 5,0), до 4,5 (4,0 ÷ 5,0); общего холестерина с 5,6 (5,0 ÷ 6,4), до 4,9 (4,4 ÷ 5,7) и ЛПНП с 2,7 (1,8 ÷ 3,7), до 2,4 (1,7 ÷ 3,0), повышение ЛПВП с 1,1 (1,0 ÷ 1,3), до 1,5 (1,2 ÷ 1,5). В дальнейшем в течение 9 месяцев наблюдения эти параметры не менялись. Достоверные положительные сдвиги липидограммы через 3 месяца также наблюдались у пациенток 2 группы: увеличение ЛПВП группы с 1,1 (1,0 ÷ 1,4), до 1,2 (1,0 ÷ 1,5) и снижение ЛПНП группы с 2,8 (2,0 ÷ 3,7), до 2,4 (2,0 ÷ 3,4). В третьей группе изменений биохимических параметров на протяжении 9 месяцев не наблюдали. Изменения показателей укладывались в рамки нормативных значений. Достоверных различий между 1 и 2 группой выявлено не было [2].

При обследовании гормонального фона исходно уровни ФСГ, ЛГ были значительно повышены, а уровни эстрадиола и прогестерона существенно снижены

у всех пациенток с лейомиомой матки, что соответствовало уровням показателей этих гормонов у женщин в постменопаузе с климактерическим синдромом. При применении 17 β эстрадиол/дрозпиренон в течение 9 месяцев, независимо от дозы компонентов уровни фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов снизились в сыворотке крови в 1,5 раза, уровни эстрадиола и прогестерона увеличились в 2,5 раза при использовании 17 β эстрадиол/дрозпиренон в низкой дозе и 1,5 раза при использовании в ультранизкодозированной форме. Изменения концентрации гормонов в сыворотке крови у женщин в постменопаузе с лейомиомой матки при применении препаратов МГТ не выходило за рамки референсных значений для женщин постменопаузального периода. И, несмотря на различные темпы увеличения прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови, клинические проявления – купирование вазомоторных, психоэмоциональных и генитоуринарных проявлений, достоверно не отличались в группах с различной дозой эстрогена и гестагена в препарате МГТ.

Динамика среднего итогового балла по климактерической шкале Грина (КШГ) у женщин с лейомиомой матки в постменопаузе представлена на рисунке 2.

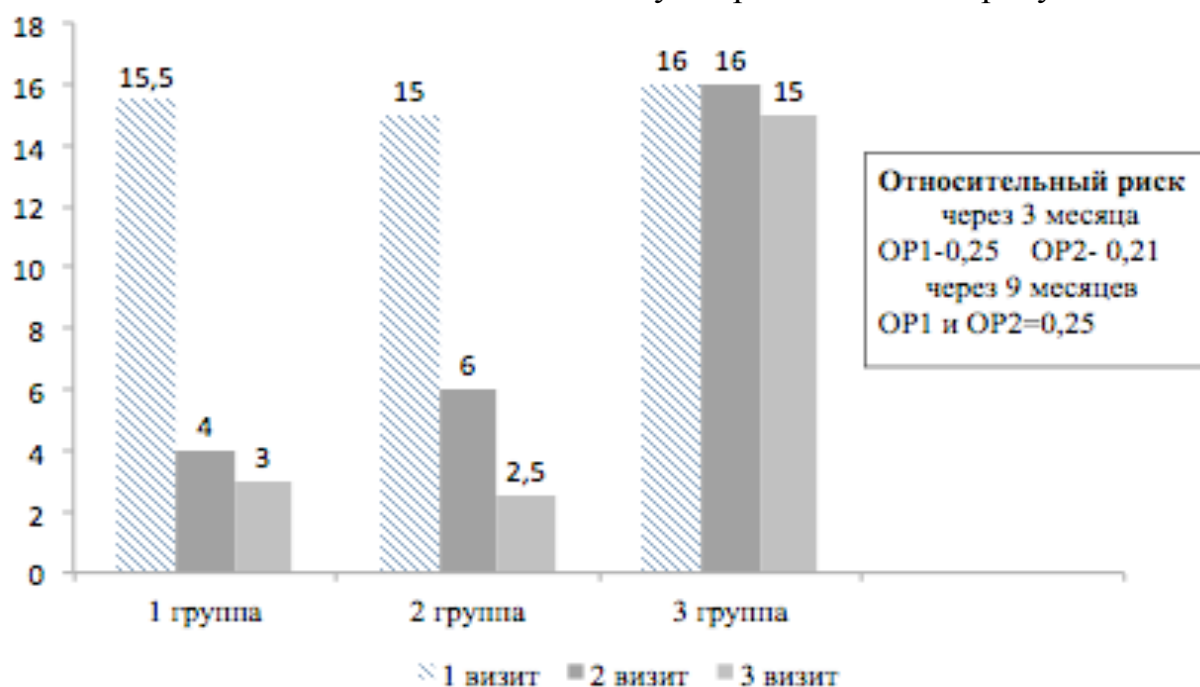


Рисунок 2 - Динамика показателей среднего итогового балла по климактерической шкале Грина на фоне различных дозировок СМГТ (1-11 баллов – слабая, 12-19 –средняя, >20 тяжелая)

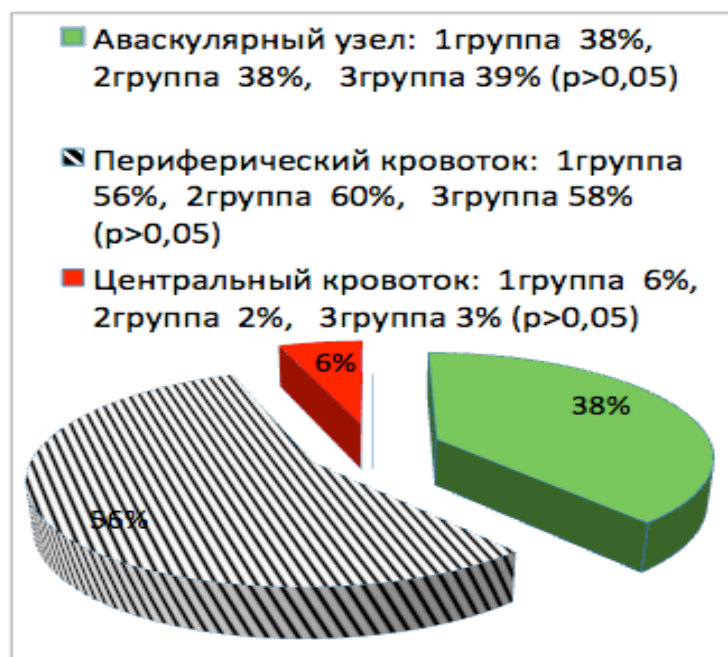
Показатели среднего итогового балла по КШГ у женщин с лейомиомой матки в постменопаузе соответствовали проявлениям климактерического синдрома средней степени тяжести. При применении СМГТ 17 β эстрадиол/дрозпиренон в течение 3 месяцев средний итоговый балл достоверно уменьшился до 4 баллов в первой группе и 6 баллов во второй. Через 9 месяцев наблюдения средний итоговый

балл составил 3 в первой группе и 2,5 во второй. В третьей группе существенной динамики среднего итогового балла по КШГ не было [2, 4, 9].

При изучении узлов лейомиомы матки у женщин в постменопаузе, в нашей работе обнаружены узлы 2-6 типов по классификации FIGO, до 3 см в диаметре. Преимущественно одиночные узлы, у 55%, 66%, 60% женщин, соответственно группам. Объем лейомиомы матки исходно в группах не имел статистических различий и составлял 4,5 (2÷6,9), 4,5(2÷8), 3,8 (1,5÷6,5) см³, соответственно группам. Также не было различий объема лейомиомы матки между исходными данными и через 3 месяца наблюдения, и с 3-9 месяцев, а также между исходными данными и через 9 месяцев гормонотерапии. Кроме того, не было значимых изменений объема лейомиомы между группами пациенток, принимавшими 17β эстрадиол/дроспиренон с разной дозой и отказавшимися от приема МГТ.

Полученные значения максимальной скорости кровотока в маточных артериях у женщин в постменопаузе с лейомиомой матки исходно не имели статистических различий, характеризовались как среднескоростная потоковая скорость и составили 25 (21÷27), 26 (21÷32), 27(20÷32) см/с, соответственно группам. Исходные данные индекса резистентности в маточной артерии у женщин в постменопаузе с лейомиомой матки оценивался средним и составил 0,77 (0,72÷0,79), 0,77 (0,76 ÷ 0,8), 0,79 (0,69 ÷ 0,76) соответственно группам. Через 3 месяца наблюдения не выявили статистически значимых различий показателей кровотока в маточных артериях по сравнению с исходными данными и между группами сравнения. Также не было различий показателей доплерометрии в маточных артериях с 3-9 месяцев, между исходными данными и через 9 месяцев гормонотерапии у женщин в постменопаузе с лейомиомой матки [4, 6].

Среди всех обследованных женщин в 40% (n=24), 38% (n=23) и 39% (n=23) случаев, соответственно группам выявлены аваскулярные узлы лейомиомы. У остальных пациенток регистрировался единичный внутриопухолевый периферический кровоток. Значения максимальной скорости кровотока в интранодулярных сосудах характеризовались низкими и существенно не изменились в течение 9 месяцев наблюдения. Индекс резистентности интранодулярных, периферических сосудов исходно составил 0,65 (0,72÷0,79), 0,59 (0,72÷0,79), 0,6 (0,72÷0,79) соответственно группам, обследуемых пациенток. Через 9 месяцев наблюдения в 1 группе зарегистрировано достоверное снижение (p=0,02) индекса резистентности в периферических сосудах лейомиомы матки до 0,5 (0,69÷0,76), что характерно для пролиферирующей лейомиомы матки. У 6% пациенток в 1 группе отмечено появление центрального внутриопухолевого кровотока в узле лейомиомы. Во 2 и 3 группе динамических изменений не произошло (рисунок 3).



$OP1=1,4 (1,0 - 1,6) 0,003$
 $OP2=0,96 (0,92 - 1,2) 1,0$

Рисунок 3 – Кровоток в миоматозном узле (ЦДК) через 9 месяцев гормонотерапии у пациенток 1 группы

Жалобы на сухость и дискомфорт во влагалище указывали 45% ($n=27$) пациенток 1 группы, 47% ($n=28$) пациенток во 2 и 3 группе соответственно. Через 3 месяца гормональной терапии эти жалобы предъявляли 15% ($n=9$) и 25% ($n=15$) женщин 1 и 2 групп и 52% ($n=31$) пациенток 3 группы, различия между группами были достоверными. Очевидно, что купирование жалоб более выражено у 1 группы пациенток, которые принимали препарат 17 β эстрадиол/дроспиренон в низкой дозе. Через 9 месяцев жалобы на сухость во влагалище на фоне гормональной терапии, независимо от дозы МГТ, клинически и статистически достоверно регрессировали и беспокоили лишь 20% ($n=12$) и 23% ($n=14$) пациенток в 1 и 2 группах. В 3 группе частота жалоб на сухость и дискомфорт во влагалище через 9 месяцев наблюдения возросла с 53% ($n=31$) до 60% ($n=36$) и была достоверно чаще, чем в 1 и 2 группах [1, 5, 9].

Индекс созревания вагинального эпителия (ИСВЭ) исходно во всех группах соответствовал умеренной атрофии. Клетки поверхностного слоя отсутствовали, преобладали клетки парабазального слоя. Через 3 месяца в 1 и 2 группах произошел сдвиг клеточного состава: появились поверхностные клетки, возросла доля промежуточных и уменьшилась доля парабазальных клеток (рисунок 4) [8].

При оценке исходных показателей инконтиненции у обследуемых женщин - стрессовая форма выявлена у 28% ($n=17$), 25% ($n=15$) и 30% ($n=17$) пациенток соответственно группам, ургентная форма у 8%, смешанная у 6% в структуре недержания мочи. Через 3 месяца в 1 и 2 группе отмечена достоверная регрессия симптомов стрессового недержания до 18% ($n=11$) в первой и 20% ($n=12$) во второй группе.

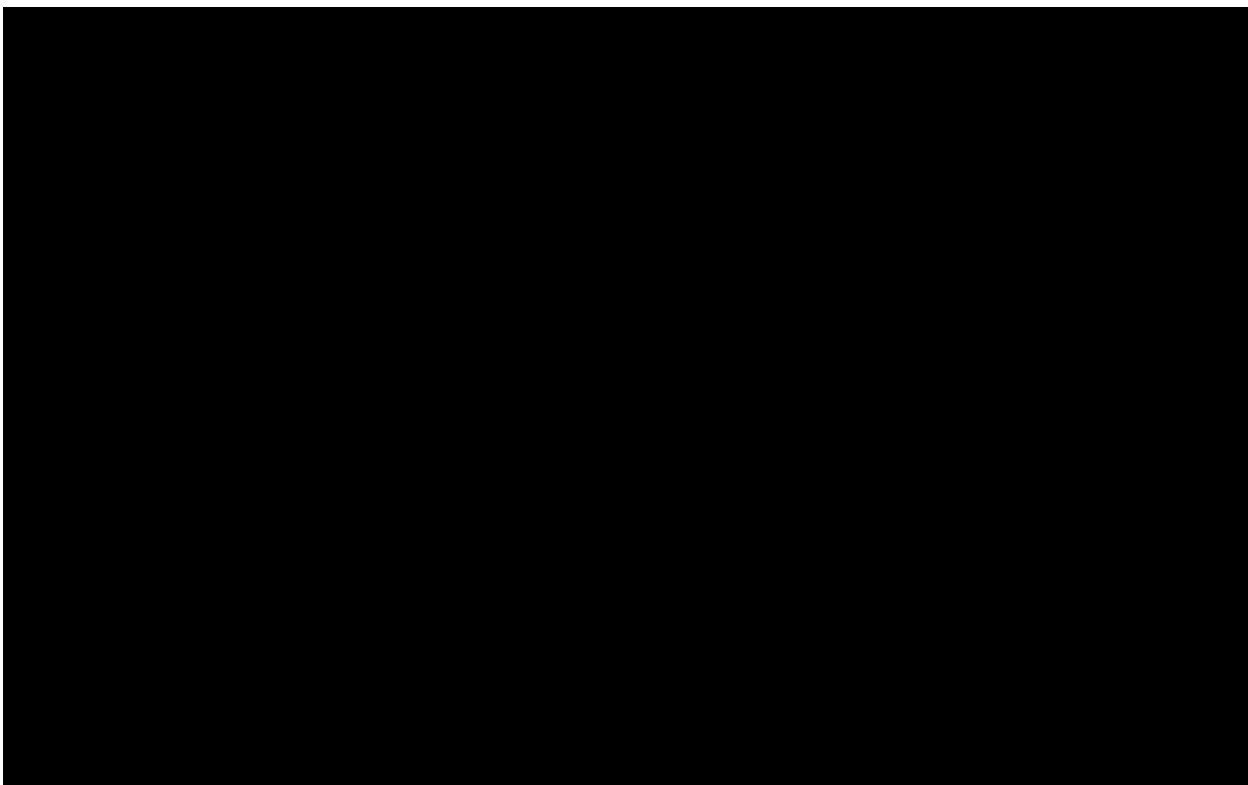


Рисунок 4 – Динамика индекса созревания вагинального эпителия у женщин в постменопаузе с лейомиомой матки на фоне различных дозировок СМГТ. (<15-выраженная атрофия, 15-25 –умеренная,25-35 незначительная)

В течение дальнейших 6 месяцев наблюдения, данный показатель остается стабильным. Другие формы инконтиненции достоверно не изменились. В третьей группе достоверно и прогрессивно вырос процент женщин с недержанием мочи, за счет стрессового компонента и составил 40% (n=24) через 3 месяца и 47% (n=28) через 9 месяцев наблюдения [2].

При анализе микроскопии вагинального мазка, у подавляющего большинства женщин в ранней постменопаузе с лейомиомой матки выявили дисбиоз влагалища, выражающийся в незначительном количестве или полном отсутствии лактобактерий, обильной полиморфной грамотрицательной и грамположительной палочковой и кокковой микрофлорой, наличием «ключевых клеток». Через 3 месяца наблюдения картина микробиоценоза кардинально изменилась на фоне СМГТ. В 1 и 2 группе дисбиоз отметили только у 20% пациенток. Увеличилась доля нормоценоза с 20% до 40% в первой группе и с 20% до 30% во второй и промежуточного типа биоценоза с 37% до 40% в первой группе, с 30% до 50% во второй группе пациенток. Данный вариант микробиоценоза влагалища сохраняется на протяжении 9 месяцев наблюдения в 1 и 2 группе. В 3 группе достоверных динамических различий в микробиоценозе влагалища на протяжении 9 месяцев не регистрировали. Но отметили тенденцию к снижению доли нормоценоза и увеличению вагинита у женщин в постменопаузе с лейомиомой матки [5, 9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Климактерический синдром является распространенным патологическим состоянием в постменопаузальный период. «Золотым стандартом» в коррекции дефицита половых стероидов является менопаузальная гормональная терапия. СМГТ купирует симптомы климактерического синдрома, предотвращает разрушение костной ткани, снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и уменьшает общую смертность женщин в постменопаузе.

Применение препарата 17 β эстрадиол/дроспиренон независимо от дозы компонентов одинаково эффективно купирует вазомоторные и психоэмоциональные проявления климактерического синдрома у пациенток в постменопаузе с лейомиомой матки.

Применение препарата 17 β эстрадиол/дроспиренон у подавляющего большинства пациенток купирует проявления генитоуринарного синдрома и оптимизирует влагалищный биотоп. Установлено, что на фоне низких доз 17 β эстрадиол/дроспиренон, эффект наступает быстрее.

Использование СМГТ препаратами с различными дозировками компонентов не приводит к увеличению размеров узлов лейомиомы и не влияет на показатели гемодинамики в маточных артериях. Однако при оценке интранодулярного кровотока выявлено усиление васкуляризации и снижение индекса резистентности в артериях узла лейомиомы при применении СМГТ с низкой дозой эстрогена и гестагена, в отличие от ультранизкодозированного препарата, что требует пересмотра тактики лечения климактерического синдрома у пациенток с лейомиомой матки.

У пациенток с лейомиомой матки важен персонифицированный подход, который основывается на выборе дозировки с учетом характера кровотока, вида и размера узла лейомиомы матки, степени тяжести климактерического и генитоуринарного синдрома. Алгоритм применения СМГТ у женщин в постменопаузе с лейомиомой матки представлен на рисунке 5.

Дальнейшие перспективы разработки темы связаны с целесообразностью продолжения изучения патогенетических механизмов роста лейомиомы тела матки в постменопаузе, долгосрочное наблюдение за эффективностью и безопасностью применения ультранизкодозированных препаратов МГТ, исследование негормональных методов лечения климактерического синдрома у пациенток с лейомиомой матки.

ВЫВОДЫ

1. Вазомоторные, психоэмоциональные и урогенитальные проявления климактерического синдрома у женщин в постменопаузе с лейомиомой матки соответствуют средней степени тяжести. Эндокринный статус характеризуется выраженным снижением уровня эстрадиола и прогестерона, значительным повышением фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов в сыворотке крови.

2. Размеры узлов лейомиомы матки 2-6 типов (по FIGO) и показатели доплерометрии в маточной артерии у женщин в постменопаузе не изменились на протяжении 9 месяцев применения 17β эстрадиол/дроспиренон. Однако в низкой дозе эстрогена и гестагена у 6% пациенток усилилась интенсивность васкуляризации ($OP=1,4$) и снизилось периферическое сосудистое сопротивление в интранодулярных сосудах лейомиомы матки.

3. Вазомоторные и психоэмоциональные проявления климактерического синдрома у пациенток в постменопаузе с лейомиомой матки эффективно купировались препаратом (17β эстрадиол/дроспиренон) в течение 3-х месяцев использования, независимо от дозы компонентов ($OP=0,25$). Уровни фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов снизились в сыворотке крови в 1,5 раза. Уровни эстрадиола и прогестерона увеличились в 2,5 раза при использовании низкодозированного препарата и в 1,5 раза при применении ультранизких доз. Менопаузальная гормональная терапия препаратом (17β эстрадиол/дроспиренон) положительно влияет на состояние слизистой оболочки урогенитального тракта. В течение 3 месяцев применения снизились частота жалоб на сухость во влагалище и дискомфорт при половом акте ($OP=0,42$), повысился индекс созревания вагинального эпителия ($OP=0,45$). Уменьшилась стрессовая инконтиненция ($OP=0,3$). Возросла доля нормоценоза по результатам вагинальной микроскопии ($OP=0,26$). При использовании препарата (17β эстрадиол/дроспиренон) в ультранизкой дозе компонентов эффект наступает на 6 месяцев позже.

4. Персонализированный подход к применению системной менопаузальной гормональной терапии (17β эстрадиол/дроспиренон) в постменопаузе у женщин с лейомиомой матки основывается на выборе дозировки препарата с учетом вида, размера и характера кровотока в узле лейомиомы матки и выраженности проявлений климактерического синдрома.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для коррекции климактерического синдрома у пациенток в постменопаузе с лейомиомой матки предпочтительнее использовать персонафицированный алгоритм диагностических мероприятий к применению системной менопаузальной гормональной терапии, позволяющий предотвратить рост узлов лейомиомы матки.



Рисунок 5 – Алгоритм применения системной менопаузальной гормональной терапии у женщин в постменопаузе с лейомиомой матки

СПИСОК ТРУДОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Коваль, М.В. Эффективность применения МГТ у женщин с естественной менопаузой. Фокус на генитоуринарный синдром / М. В. Коваль, Т.А. Обоскалова // Уральский медицинский журнал. -2016.- №05 (138).- С.71-75.
2. Коваль, М.В. Эффективность МГТ у женщин с естественной менопаузой / М.В. Коваль // Материалы III международной научно-практической конференции. «Научное и образовательное пространство: перспективы развития» Том 1. Интерактив плюс.– Чебоксары, 2016. - С.30-34.
3. Коваль, М. В. Роль женщины – зеркало социального и нравственного состояния современного Российского общества / М.В. Коваль // Материалы региональной научно-практической конференции «Философия медицины – самосознание терапии. Методологические проблемы теории и клинической практики медицины».- Екатеринбург, 2016. - С.107-115.
4. Коваль, М.В. Персонализированный подход к коррекции дефицита половых стероидов в ранней постменопаузе у женщин с миомой матки (тезисы) / М.В. Коваль // Материалы VIII конференции с международным участием «Перинатальная медицина: новые технологии и междисциплинарные подходы» - Екатеринбург, 2016.- С. 24-26.
5. Коваль, М.В. Состояние вагинального и цервикального эпителия на фоне использования различных доз системной менопаузальной гормонотерапии у женщин с естественной менопаузой (тезисы) / М.В. Коваль, Т.А. Обоскалова // Материалы X Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» - Сочи, 2017. - С.-51-52.
6. Коваль, М.В. Влияние менопаузальной гормональной терапии на миому матки у женщин в постменопаузе / М.В. Коваль, Т.А. Обоскалова // Уральский медицинский журнал. -2017.- №06 (150).- С.5-9.
7. Коваль, М.В. Влияние менопаузальной гормональной терапии в постменопаузе на миому матки / М.В. Коваль, Т.А. Обоскалова // Таврический медико-биологический вестник. -2018. – Том 21, № 2. – С. 165-174.
8. Обоскалова, Т.А. Вагинальные и цервикальные изменения в постменопаузе на фоне использования различных доз системной менопаузальной гормональной терапии / Т.А. Обоскалова, М.В. Коваль // Вестник уральской медицинской академической науки. - 2018. Том-15 (4). - С. 530-539.
9. Обоскалова, Т.А. Вагинальный биоценоз у женщин в постменопаузе на фоне использования различных доз системной менопаузальной гормональной терапии / Т.А. Обоскалова, М.В. Коваль // Вестник СурГУ. Медицина -2018. - №3 (37). -С. 21-27.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГСПС – глобулин, связывающий половые стероиды
ГУС – генитоуринарный синдром
ДАД – диастолическое артериальное давление
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИВЗ - индекс вагинального здоровья
ИМТ – индекс массы тела
ИСВЭ – индекс созревания влагалищного эпителия
КШГ – климактерическая шкала Грина
ЛГ – лютеинизирующий гормон
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
МГТ – менопаузальная гормональная терапия
МКБ -10 – Международная классификация болезней 10 пересмотра
МПКТ – минеральная плотность костной ткани
М-эхо – удвоенная толщина эндометрия
МФЦ – медико-фармацевтический центр
ОБ – окружность бедер
ОР – относительный риск
ОТ – окружность талии
САД – систолическое артериальное давление
СМГТ – системная менопаузальная гормональная терапия
ТТГ – тиреотропный гормон
УЗИ – ультразвуковое исследование
УЗДГ – ультразвуковая доплерография
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ЦДК – цветное доплеровское картирование
FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics) - международная федерация акушеров и гинекологов
IR – индекс резистентности
STRAW +10 (Stages of Reproductive Aging Workshop) – стадии репродуктивного старения, пересмотренная в 2011 году
V max см/с – максимальная (пиковая) скорость кровотока
WMA (World Medical Association) – Всемирная медицинская ассоциация

Коваль Марина Владимировна

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА
ПОЛОВЫХ СТЕРОИДОВ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ У ЖЕНЩИН
С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

