

КЛИНИКО-ГОРМОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ТЕРАПИЯ ДЕВУШЕК С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ НА ФОНЕ АНЕМИИ

Проф. И. А. ТУЧКИНА, Ж. О. ГИЛЕНКО,
канд. мед. наук Н. В. КАЛАШНИК, канд. мед. наук Л. А. ВЫГОВСКАЯ

Харьковский национальный медицинский университет

Обследовано 128 пациенток 11–18 лет с маточными кровотечениями пубертатного периода. Проведенный комплекс включал клиническое, гинекологическое обследование, эхоsonoграфию, анализ патоморфологической картины соскоба эндометрия, гормональное исследование. Консервативная терапия маточных кровотечений пубертатного периода включала применение комплексной диетической добавки индол-Ф®, что показало ее высокую эффективность.

Ключевые слова: девушки-подростки, маточные кровотечения пубертатного периода, гиперплазия эндометрия, индол-Ф®.

В современном мире уровень развития государства оценивается с учетом показателей материнской и детской смертности. Сохранение здоровья матерей и детей — самый серьезный и перспективный вклад в репродуктивный и даже экономический резерв общества. Особенно важен репродуктивный потенциал девочек — будущих матерей, которые являются резервом воспроизводства населения страны в будущем [1, 2].

Реализация репродуктивного потенциала современных девушек зависит от множества экзогенных и эндогенных факторов. В период полового созревания активно развивается нейрогуморальная регуляция репродуктивной системы, формирующая состояние гинекологического здоровья будущего женского населения. Между тем в современных условиях наблюдается тенденция к нарушению темпов физического и полового развития девочек, значительному увеличению доли экстрагенитальной патологии (ЭП) с хроническим рецидивирующим течением. При этом у 50–75% подростков отмечаются расстройства здоровья, способные оказать отрицательное влияние на будущее материнство [3, 4].

В структуре заболеваний, наиболее часто встречающихся и тяжело протекающих в гинекологической практике детского и подросткового возраста, особое место занимают пациентки, у которых клиническая симптоматика патологии гениталий проявляется геморрагическим синдромом. Это больные с аномальными маточными кровотечениями пубертатного периода (МКПП), которые часто приводят к возникновению вторичной постгеморрагической анемии, что значительно снижает качество их жизни и требует своевременной адекватной терапии [1, 3, 5–7]. Частота МКПП в структуре гинекологических заболеваний детского и юношеского возраста варьирует от 2,5 до 38,2% [1, 2, 5]. По обращаемости девочек-подростков к гинекологу данная патология составляет 25–30% [1–3, 8, 9].

В основе МКПП лежат серьезные нарушения взаимодействия нейро-гуморальных звеньев гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, которые можно диагностировать с помощью определенных признаков, выделенных в процессе дифференциальной диагностики, для определения типа МКПП (гипо-, нормо- или гиперэстрогенный) более чем у половины подростков. Клиническая картина МКПП может характеризоваться наличием атрезии и персистенции фолликулов, когда менструальноподобные или более обильные, чем менструации, кровянистые выделения возникают после задержки очередной менструации на 1–3 нед, а также если задержка составляет от 2 до 6 мес и проявляется скудными и продолжительными кровотечениями [1, 5, 7]. Большое значение для диагностики данной патологии имеют ультразвуковые методы исследования (УЗИ), а также гистологические исследования структуры эндометрия, которые не только позволяют исключить онкологический процесс, но и помогают выбрать рациональную тактику лечения [3, 4, 8, 9].

Весьма часто при МКПП диагностируется гиперплазия эндометрия (ГЭ) [1, 3–5, 8, 9]. При этом выявляются тяжелые и крайне тяжелые формы заболевания, как правило сопровождающиеся возникновением вторичной постгеморрагической анемии. Однако у подростков с МКПП выскабливание полости матки чаще всего проводится по жизненным показаниям. Изучение особенностей клинического течения МКПП с учетом эхографических данных, визуально отражающих структурное состояние яичников на фоне ретенционных образований, сонографической и доплерометрической оценки эндометрия, степени анемизации пациенток при сопоставлении их с патоморфологическими данными является важным для выбора и назначения адекватной терапии, этапности диспансерного наблюдения, проведения лечебно-профилактических мероприятий.

Выбор метода терапии МКПП зависит от клинических проявлений, тяжести состояния, степени анемизации и **гормонального фона больной**. Необходимо также учитывать наличие ГЭ, что зачастую является диагностическим маркером для выбора направления лечебного воздействия. При этом необходимо принимать во внимание возраст пациенток и характер периода пубертатогенеза. Известно, что лечение МКПП может проводиться консервативно и **оперативно**. **Консервативная терапия** включает назначение как симптоматических (негормональных), так и гормональных средств, которые применяются по строгим показаниям в юном возрасте и **прием которых нередко сопровождается** побочными реакциями и осложнениями. Расширение арсенала эффективных методов негормональной терапии, особенно с использованием препаратов растительного происхождения, весьма перспективно для использования в практической гинекологии детского и подросткового возраста. Известно, что **в последние годы появились средства** растительного происхождения, оказывающие лечебное воздействие при наличии гиперпластических процессов, в частности ГЭ. К ним можно отнести группу парафармацевтиков, содержащих растительный компонент индол-3-карбинол (IЗС), которые рекомендуются зарубежными и **отечественными специалистами в качестве диетических добавок к** рациону питания. Они влияют на состояние гормонального фона, способствуют нормализации и **поддержанию уровня соотношений** метаболитов эстрогенов, что влияет на пролиферативные процессы в эндометрии, эпителии, миометрии, строме [10, 11]. Есть сообщения о том, что IЗС вызывает апоптоз опухолевых клеток [12, 13]. Наиболее доступным для пациенток из таких фитосредств является индол-Ф®[®], производимый украинской компанией ООО ПТФ «Фармаком» (Харьков).

Индол-Ф®[®] представляет собой комбинированную диетическую добавку, в состав которой входят: индол-3-карбинол (IЗС) — 90 мг, смесь овощей семейства крестоцветных — 238 мг, экстракт брокколи — 10 мг и витамин С — 50 мг. IЗС нормализует метаболизм эстрогенов, препятствует образованию 16 α -гидроксиэстрона, повышает концентрацию которого является диагностическим критерием риска развития эстрогензависимых опухолей. Основное действующее вещество препарата — IЗС активирует определенную изоформу P-450 (CYP1A1), отвечающую за образование 2-гидроксипроизводных эстрадиола, и **таким образом восстанавливает** нормальный баланс гидроксипроизводных эстрогенов: слабого эстрогенового агониста 2-гидроксиэстрона (2ОН-Е1) и патологического метаболита 16 α -гидроксиэстрона (16 α -ОН-Е1), стимулирующего клеточную пролиферацию. Механизмы антипролиферативного действия IЗС реализуются посредством IЗС-зависимого ингибирования фосфорилирования тирозиновых остатков цитоплазматических протеинкиназ, передающих

сигнал с поверхности к ядру клетки (факторы роста EGF и IGF, ядерный фактор транскрипции NF-kF) и ингибирования им активности циклооксигеназы-2 (COX-2), активирующейся в ответ на действие провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и его «партнера» — интерлейкина-1 (IL-1) [15].

Универсальность противоопухолевого действия IЗС обусловлена способностью данного соединения блокировать все основные пути трансдукции внутриклеточных сигналов, стимулирующих клеточный рост, а также индуцировать избирательный апоптоз опухолевых клеток. IЗС нормализует метаболизм эстрогенов, смещая баланс соотношения их метаболитов **в сторону снижения** уровня 16 α -гидроксиэстрона (16 α -ОНЕ1) — «агрессивного» метаболита [10].

Цель исследования — совершенствование диагностики МКПП на фоне анемии у **девочек-подростков** для дальнейшего выбора и применения комплексной консервативной терапии.

Исследование проводилось на кафедре акушерства, гинекологии и детской гинекологии Харьковского национального медицинского университета и на базе гинекологического отделения Областного клинического перинатального центра г. Сумы, где выделены детские койки. Под наблюдением находились 128 девочек-подростков в **возрасте 11–18 лет с диагнозом МКПП**. Комплексное обследование было этапным и **соответствовало** разработанному нами алгоритму [14], оно включало клиничко-лабораторные, биохимические, гормональные методы. Проводился анализ жалоб и клинического течения болезни с учетом рецидивирования процесса, течения беременности и **родов у матери, оценивались степень физического** и полового развития пациенток, характер менструальной функции, инфекционный индекс, гинекологический статус, функциональное состояние яичников. Выполнялось УЗИ малого таза, щитовидной и **молочных желез, органов брюшной** полости по общепринятым методикам. Прицельно изучалась эхографическая картина эндометрия с применением цветного доплеровского картирования. Патоморфологическое исследование соскоба эндометрия проводилось у тяжелых больных по строгим показаниям по стандартным методикам после получения результатов лечебно-диагностического выскабливания полости матки. При изучении гормонального профиля организма пациенток устанавливались уровни гонадотропных и стероидных гормонов. Определялись состояние **белкового и липидного обмена, показатели гемоглобина, эритроцитов, сывороточного железа (СЖ) и ферритина (Ф)**. В динамике **обследования и** лечения больные консультировались смежными специалистами (педиатром, кардиологом, хирургом, нефрологом, эндокринологом). Во всех случаях были исключены беременность, травмы, пороки развития, заболевания кроветворной системы, онкологические процессы, воспаление гениталий

как возможные причины кровотечений из половых путей.

Лечение больных с МКПП проводилось **оперативным и консервативным методами**. Консервативное лечение включало использование симптоматической, гормональной и фитотерапии, а также диетической добавки индол-Ф® — капсулы 400 мг для негормональной терапии ГЭ.

Детальное изучение анамнеза показало, что у большинства (76,5%) обследованных кровотечение возникло впервые, 23,5% девочек поступили в гинекологическое отделение повторно. У 56,0% пациенток длительность МКПП составила 20–30 дн, у 30,0% — в пределах 10–12 дн, у 14,0% — более 30 дн. У 96 (75,0%) обследованных с МКПП диагностирована ЭП, у 45,0% из них — сочетание двух и более патологических состояний. Выявлено, что МКПП приобретали хроническое течение и **осложнялись наступлением рецидивов достоверно чаще у пациенток с ЭП и часто болеющих острыми респираторными вирусными инфекциями**, у большинства их матерей отмечались осложнения беременности и родов. Основной жалобой при поступлении в стационар у больных было **кровотечение из половых путей разной интенсивности и длительности**, отмечались также боли внизу живота, общая слабость, головокружение, шум в ушах, нередко обморочное состояние, головная боль, повышенная раздражительность. Для 70,3% пациенток были характерны умеренные кровянистые выделения из половых путей, для 15,6% — обильные, для 14,1% — длительные мажущие.

При объективном обследовании выявлены нарушения физического (в 43,0% случаев — дефицит и превышение массы тела) и полового развития (в 37,3% наблюдений — опережение темпов).

При динамическом эхографическом обследовании у 62,3% пациенток с МКПП на фоне нарушений гормонального статуса (при гиперэстрогении) выявлялись патологические изменения в эндометрии, характеризующиеся его гиперплазией. У таких больных размеры внутреннего маточного эха (М-эхо) находились в пределах 14–36 мм. Отмечались доплерографические изменения: нарушение скорости кровотока в маточных артериях, характеризующиеся снижением систоло-диастолического соотношения, изменениями индекса резистентности и пульсационного индекса по сравнению с **нормативными показателями**. Нередко МКПП сопровождалась увеличением ячников с наличием в них **ретенционных кист**, подтвержденных эхосонографически (у 29,7% девочек). У 47,7% пациенток при УЗИ визуализировались множественные атретические фолликулы. Размеры кист находились в пределах 34–56 мм в диаметре, чаще визуализировались справа. У этих больных, как правило, были отмечены высокие уровни пролактина, у половины из них — повышение уровня эстрадиола (E_2), у 25,0% пациенток — уровня тестостерона (Т), индекса E_2/T при

снижении уровня прогестерона у подавляющего большинства обследованных.

Индивидуальный анализ гонадотропной функции гипофиза у больных с МКПП позволил установить ее выраженные изменения: у 79,7% пациенток наблюдались нарушения продукции гонадотропинов.

Динамическое кольпоцитологическое обследование вместе с **оценкой базальной температуры** у большинства девочек-подростков с МКПП подтвердило ановуляторный характер кровотечений. Учитывая результаты клинического течения МКПП, данные кольпоцитологической картины, гормональную насыщенность организма больных, были выделены клинические формы заболевания: гипоэстрогенная, нормоэстрогенная, гиперэстрогенная.

У 98 (76,5%) девочек — подростков МКПП сопровождалась развитием железодефицитной анемии (ЖДА). Уровень гемоглобина крови варьировал от 56 до 110 г/л. У 53 (54,1%) обследованных отмечалась ЖДА I степени, у 27 (27,6%) — II степени, у 18 (18,3%) — III степени. Выявлено также достоверное снижение показателей СЖ и Ф (8,4–13,1 мкмоль/л и $17,8 \pm 2,8$ мкг/л соответственно). Между показателями Ф и СЖ установлена прямая положительная корреляционная зависимость ($r = 0,56$; $p < 0,05$).

В ходе исследования установлены клинко-парадоклинические параллели: между характером клинической формы МКПП, степенью анемизации, ультразвуковыми и гистологическими характеристиками обследованных больных. В 12 наиболее тяжелых клинических случаях наблюдались гиперэстрогенная форма кровотечения, анемия II — III степени. Этим больным по жизненным показаниям было проведено выскабливание полости матки с гистологическим исследованием соскоба эндометрия. Умеренно выраженная картина ГЭ отмечена у 10 больных, железисто-кистозная ГЭ — у двух. При сравнении результатов УЗИ с полученными морфологическими данными выявлено, что у больных с **железисто-кистозной ГЭ эхографическая картина** характеризовалась наличием в полости матки множественных эхонегативных мелких включений, что подтверждает полученные ранее данные других исследователей о **возможности использования эхографических характеристик** в качестве маркеров изменений эндометрия при МКПП [1, 9]. С учетом этого установлено, что чаще всего ГЭ выявлялась при гиперэстрогенной форме МКПП.

При лечении большинства подростков (116) мы применяли консервативную терапию. Традиционное симптоматическое лечение включало сокращающие матку, антианемические, общеукрепляющие средства, препараты, нормализующие состояние свертывающей и противосвертывающей систем крови, витамины, физиотерапию ($n = 58$). Гормональное лечение проводилось монофазными комбинированными эстроген-гестагенными

оральными контрацептивами, содержащими не менее 30 мкг эстрогенного компонента в одной таблетке ($n = 30$).

Терапию с включением препарата индол-Ф® получили 28 девушек 13–17 лет с диагностированной ГЭ, подтвержденной при УЗИ (при визуализации М-эхо более 10 мм, в среднем — $17,4 \pm 3,1$ мм). Индол-Ф® назначался по 1 капсуле 2 раза в день 2–3 мес.

Критериями эффективности терапии были: отсутствие ГЭ и рецидива МКПП. Переносимость препарата оценивалась согласно данным клинико-лабораторных исследований, субъективным ощущениям пациентки, которые были получены вследствие проведенной терапии.

При негормональной терапии с включением индол-Ф® отмечалось не только достижение гемостаза, но и **отсутствие рецидива МКПП на протяжении 3 мес.** При комплексном консервативном лечении с использованием комбинированных оральных контрацептивов и препарата индол-Ф® удалось избежать длительной гормональной терапии **в связи с клинической эффективностью и объективными данными УЗИ, свидетельствовавшими о достоверном уменьшении толщины эндометрия до физиологических параметров ($17,4 \pm 3,1$ мм до лечения и $8,1 \pm 2,1$ мм после).** Лечение не сопровождалось побочными реакциями и осложнениями.

Проведенные исследования позволяют сделать следующие выводы.

МКПП часто возникают у девочек-подростков с **отягощенной наследственностью по патологии репродуктивной системы, на неблагоприятном преморбидном и психоэмоциональном фоне, при наличии ЭП у 75,0% больных.** Они сопровождаются выраженным дисбалансом

в гипоталамо-гипофизарно-гонадных взаимоотношениях, который отражается на структурных изменениях в матке и яичниках, что в значительной степени определяет клиническую картину заболевания.

У больных подросткового возраста МКПП в 76,5% случаев осложняются вторичной постгеморрагической железодефицитной анемией, при этом происходят ранние латентные изменения в органах-депо железа, опережающие изменения уровня гемоглобина.

Анализ патоморфологических и клинико-эхографических параллелей в течении МКПП у подростков на фоне железодефицитной анемии способствует ранней рациональной диагностике и адекватной оценке тяжести состояния больных, что обеспечивает правильную тактику лечения, особенно при urgentных ситуациях.

Включение в комплексную консервативную терапию МКПП диетической добавки к рациону питания индол-Ф® способствует ускорению достижения гемостаза, высокой эффективности лечения ГЭ, снижает показатель рецидивирования МКПП у пациенток подросткового возраста, уменьшает количество койко-дней пребывания больных в стационаре, **не сопровождается побочными реакциями и осложнениями.**

Доказано, что гинекологические нарушения в периоде полового созревания оказывают негативное влияние на репродуктивную систему на протяжении всей жизни женщины. Перспективной с этих позиций является дальнейшая разработка клинико-диагностических комплексов с использованием современных методов исследования для коррекции патологических состояний в подростковом возрасте.

Список литературы

1. Кузнецова М. Н. Патология репродуктивной системы в период ее становления / М. Н. Кузнецова // Руководство по эндокринной гинекологии; под ред. Е. М. Вихляевой.— М., 2006.— С. 229–366.
2. Гуркин Ю. А. Гинекология подростков: руководство для врачей / Ю. А. Гуркин.— СПб.: Фолиант, 2000.— 574 с.
3. Тучкіна І. О. Етапна реабілітація підлітків з гінекологічними захворюваннями та юних вагітних з екстрагенітальною патологією: автореф. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук; спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / І. О. Тучкіна; Харківський нац. мед. ун-т. — Х., 2007.— 39 с.
4. Оптимизация негормональной терапии в комплексном лечении метроррагий у девочек-подростков / И. А. Тучкина, М. А. Лесовая, Л. Ю. Зобина [и др.] // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: труды Крымского государственного медицинского университета им. С. И. Георгиевского.— Симферополь, 2009.— Т. 145, ч. II.— С. 276–280.
5. Диннік В. О. Пубертатні маткові кровотечі: клініка, патогенез, лікування, прогноз: автореф. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук; спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / В. О. Диннік; Ін-т педіатрії, акушерства та гінекології АМН України.— К., 2010.— 39 с.
6. Маточные кровотечения пубертатного периода / В. Ф. Коколина, Т. В. Казюкова, Т. Г. Дядик, Д. И. Нафталиева // Педиатрия.— 2008.— Т. 87, № 5.— С. 116–123.
7. Татарчук Т. Ф. Дисфункциональные маточные кровотечения: современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии / Т. Ф. Татарчук, Т. В. Шевчук, Э. И. Ивасюк // Здоровье женщины.— 2009.— № 6.— С. 115–122.
8. Уварова Е. В. Детская и подростковая гинекология / Е. В. Уварова.— М.: Литтерра, 2009.— С. 5, 269–277.
9. Гаврилова І. В. Ультразвукові та гормональні критерії вибору лікування ювенільних маткових кровотеч: автореф. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук; спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / І. В. Гаврилова; Ін-т педіатрії, акушерства та гінекології АМН України.— К., 2000.— 20 с.

10. *Киселев В. И.* Индиол — регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы / В. И. Киселев, А. А. Ляшенко.— М., 2005.— 56 с.
11. Возможности негормональной патогенетически обоснованной терапии миомы матки и аденомиоза // Клиническая гинекология: избранные лекции / И. С. Сидорова, А. Л. Унанян, Е. А. Коган [и др.]— М.: МЕДпресс-информ, 2007.— С. 157–161.
12. *Rahman K. M.* Indole-3-carbidol (I3C) induces apoptosis in tumorigenic but not in nontumorigenic breast epithelial cell / K. M. Rahman, O. Aranha, F. Sarkar // *Nutr. Cancer.*— 2003.— № 4.— P. 101–112.
13. *Sarkar F.* Bax translocation to mitochondria is an important event in including apoptotic cell death by indole-3-carbidol (I3C) treatment of breast cancer cells / F. Sarkar, K. Rahman // *J. Nutr.*— 2003.— Vol. 133, № 7.— P. 243–243.
14. *Тучкина И. А.* Современные подходы к диагностике гинекологической патологии детского и подросткового возраста / И. А. Тучкина // *Медико-социальные проблемы семьи.*— 2003.— Т. 8, № 2.— С. 109–114.
15. *Дубиле П.* Метод ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии; пер. с англ. / П. Дубиле, К. Бенсон.— М.: МЕДпресс-информ, 2007.— 328 с.

КЛІНІКО-ГОРМОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ТЕРАПІЯ ДІВЧАТ ІЗ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІЯ НА ТЛІ АНЕМІЇ

І. О. ТУЧКІНА, Ж. О. ГИЛЕНКО, Н. В. КАЛАШНИК, Л. А. ВИГОВСЬКА

Обстежено 128 пацієнок 11–18 років із матковими кровотечами пубертатного періоду. Проведений комплекс включав клінічне, гінекологічне обстеження, ехосонографію, аналіз патоморфологічної картини зскрібка ендометрію, гормональне дослідження. Консервативна терапія маткових кровотеч пубертатного періоду включала застосування комплексної дієтичної добавки індол-Ф[®], що показало її високу ефективність.

Ключові слова: дівчата-підлітки, маткові кровотечі пубертатного періоду, гіперплазія ендометрію, індол-Ф[®].

CLINICAL HORMONAL CHARACTERISTICS AND THERAPY OF GIRLS WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA AND ANEMIA

I. A. TUCHKINA, Zh. O. GYLENKO, N. V. KALASHNYK, L. A. VYGOVSKA

The study involved 128 girls aged 11–18 years with pubertal uterine bleeding. The complex investigation included clinical, gynecological examination, echosonography, analysis of endometrium pathomorphology, hormonal profile. Conservative therapy of pubertate uterine bleeding included dietary supplement Indole-F[®], which demonstrated its high efficiency.

Key words: adolescent girls, puberty uterine bleeding, endometrial hyperplasia, Indol-F[®].

Поступила 26.06.2014