

10. Ульяновская С.А., Стуков Н.В., Акундинов В.В. К вопросу о перинатальной и младенческой смертности в Архангельской области // Архив патологии. – 2013. – Т. 75. – № 1. – С. 17–18.

*Ul'janovskaja S.A., Stukov N.V., Akundinov V.V.* К вопросу о perinatal'noj i mladencheskoj smertnosti v Arhangel'skoj oblasti // Arhiv patologii. – 2013. – Т. 75. – № 1. – С. 17–18.

11. Нароган М.В., Ворона Л.Д., Петраки В.Л. и др. Опыт ведения глубоконедоношенных детей с внутрижелудочковыми кровоизлияниями, осложненными прогрессирующей гидроцефалией // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – Т. 58. – № 3. – С. 25–29.

*Narogan M.V., Vorona L.D., Petraki V.L. i dr.* Opyt vedenija glubokonedonoshennyh detej s vnutrizheludochkovymi krovoizlijanijami, oslozhnennymi progressirujushhej gidrocefaliej // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. – 2013. – Т. 58. – № 3. – С. 25–29.

*Антонова Людмила Кузьминична (контактное лицо) – д. м. н., профессор кафедры педиатрии и неонатологии ФПДО Тверской медицинской академии. Тел. 8-4822-35-70-49; e-mail: antonova.lk@yandex.ru.*

УДК: 618.145–007.61–08:616.379–008.64+616.12–008.331.1+616.153.915

Ш.О. Файзуллаева, Н.М. Максудова

## КОРРЕКЦИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

*Кафедра акушерства и гинекологии Ташкентской медицинской академии, Узбекистан*

**Цель:** изучить эффективность применения депо-провера – аналога натурального прогестерона – дидрогестерона у пациенток фертильного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия и метаболическими нарушениями. **Методы.** Эффективность гестагенов изучена у 112 больных с гиперпластическими процессами эндометрия на фоне выраженных метаболических нарушений с оценкой динамики массы тела, морфологического состояния эндометрия, гормонального и метаболического профилей. Депо-провера назначался 39,3% пациенток, дидрогестерон – 60,7%. **Результаты.** Дифференцированный анализ состояния слизистой матки на фоне приема гестагенов показал, что 52,9% пациенток, получавших дидрогестерон, и у 27,3% на фоне приема депо-провера отмечались секреторные преобразования эндометрия. **Заключение.** Исследованиями установлено, что депо-провера оказывает более выраженный антипролиферативный эффект. вплоть до развития атрофии эндометрия.

**Ключевые слова:** гестагены, депо-провера, дидрогестерон, эндометрий, гиперпластические процессы эндометрия, секреторная трансформация эндометрия.

## CORRECTION OF HYPERPLASTIC PROCESSES IN ENDOMETRY IN WOMEN OF FERTILE AGE WITH METABOLIC DISORDERS

Sh.O. Fayzullayeva, N.M. Maksudova

*Obstetrics and gynecology chair of Tashkent medical academy, Uzbekistan*

**Aim:** to study the efficiency of Depo-Provera – the analogue of natural hestagenis – didrogestosterone in women of fertile age with hyperplastic processes in endometrium and metabolic disorders. **Methods.** Efficiency of hestagenii is studied in 112 patients with hyperplastic processes in endometrium, possessing expressed metabolic disorders, alongside with the evaluation of dynamic changes of body mass, morphologic status of endometrium, hormone and metabolic profiles. Depo-Provera was prescribed for 39,3% patients, didrogestosterone – for 60,7%. **Results.** The differentiated analysis of mucous uterus status against reception of hestagenii has shown that 52,9% patients receiving didrogestosterone and 27,3% who recieved Depo-Provera developed secretory endometrial transformations. **Conclusion.** The results of the researches have shown that the Depo-Provera renders more expressed antiproliferative effect up to an atrophy of endometrium.

**Key words:** hestagenis, Depo-Provera, didrogestosterone, hyperplastic processes of endometrium, secretory endometrial transformations.

### Введение

В настоящее время гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) представляют собой одну из наиболее актуальных проблем гинекологии. Исследования последних лет показывают наличие тесной связи метаболических нарушений и гиперпластических процессов эндометрия [2]. Развитие гиперплазии эндометрия принято рассматривать с позиций нарушения гормональных взаимоотношений, основ-

ным проявлением которых является хроническая ановуляция и относительная либо абсолютная гиперэстрогения [1]. Высказывается мнение и о роли гиперэстрогении в развитии ГПЭ [2]. Хроническая относительная гиперэстрогения и сопутствующие метаболические нарушения могут играть существенную роль в развитии гиперпластических процессов в эндометрии [1]. Проблема выбора метода лечения гиперпластических процессов эндометрия

(ГПЭ) актуальна и ассоциирована, с одной стороны, с частотой данной патологии, с другой – сочетанием с экстрагенитальными заболеваниями. В последние годы изучение ГПЭ обогатилось новыми данными о патогенезе заболевания, что позволило пересмотреть отношения специалистов к принципам лечения [2]. Особую актуальность приобретает проблема лечения ГПЭ в связи с наличием таких отягощающих факторов как ожирение, сахарный диабет, инсулинорезистентность [4].

В коррекции ГПЭ применение чисто гестагенных препаратов представляется наиболее перспективным в связи с их положительным влиянием на гиперпластические процессы. Однако их длительное применение сопряжено с развитием ряда нежелательных эффектов, таких как повышение массы тела, отеки, головная боль, гипертония, тромбоэмболические осложнения [3]. Соответственно актуален поиск путей продолжительного применения гестагенных препаратов пациентам с уже имеющимися метаболическими дефектами.

### **Цель исследования**

Изучение эффективности применения депо-провера (ДМПА) – аналога натурального прогестерона – дидрогестерона у пациенток фертильного возраста с ГПЭ и метаболическими нарушениями для оптимизации лечебных воздействий.

### **Материалы и методы исследования**

Эффективность гестагенов была изучена у 112 случайным образом отобранных больных фертильного возраста с ГПЭ на фоне выраженных метаболических нарушений. Всем больным до назначения гестагенов проводилось клиничко-лабораторное обследование с определением уровня эстрадиола (Э<sub>2</sub>), прогестерона (П), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тироксина (Т<sub>4</sub>), тиреотропного гормона (ТТГ), пролактина (ПРЛ) и тестостерона (Т). Во всех случаях изучали метаболический профиль, проводились осмотры терапевта, эндокринолога, УЗИ органов малого таза, выскабливание полости матки с последующим гистологическим исследованием соскоба эндометрия. В динамике наблюдения с интервалом в 3, 6 и 9 месяцев выполнялось контрольное обследование, которое включало УЗИ гениталий, ЦУГ-соскоб эндометрия с последующим морфологическим исследованием соскоба эндометрия, осмотр эндокринолога. Коррекция ГПЭ у пациенток с метаболическими нарушениями проводилась с учетом патогенетических механизмов развития дисбаланса стероидных гормонов яичника и выраженности метаболических расстройств, проявлением которых является гиперплазия эндометрия.

Лечение ГПЭ с выбором дозы и кратности введения гестагенов проводили с учетом патогенетических механизмов, возраста больной, длительности заболевания, данных соматического статуса, стадии гиперпластического процесса, данных УЗИ генита-

лий, наследственности и клинических проявлений. Ежемесячно анализировали характер менструальных кровотечений, их частоту, продолжительность и объем кровопотери, проводилось контрольное взвешивание пациенток, расчет ИМТ. При наличии задержек менструаций, кровотечений лечебный процесс начинался с выскабливания полости матки с последующим гистологическим исследованием соскоба.

Задачей второго этапа лечения была коррекция гормональных нарушений, направленная на профилактику рецидива кровотечения. Третий этап лечения – реабилитация, которая подразумевала коррекцию гормональных и метаболических нарушений с целью восстановления двухфазного овуляторного менструального цикла. От выскабливания полости матки мы воздерживались при наличии признаков острого и подострого воспаления, а также в случаях, когда предыдущее выскабливание было проведено не ранее чем 6 месяцев тому назад и носило диагностический характер.

Гестагены назначались в разных лекарственных формах на фоне патогенетической терапии с учетом результатов оценки функционального состояния яичников и данных гистологического исследования соскоба. Из 112 пациенток с ГПЭ 44-м (39,3%) был назначен ДМПА и 68 (60,7%) – дидрогестерон. Применение ДМПА в возрастной группе пациенток 25–30 лет (I группа – 6 человек) начиналось на 5-й день со дня выскабливания внутримышечно в дозе 150 мг, последующие инъекции проводились каждые 90 дней. В возрастной группе пациенток 31–36 лет (II группа – 7 пациенток) ДМПА назначали в дозе 150 мг один раз в 30 дней. В возрастной группе 37–42 года (III группа – 6 больных) ДМПА назначали при железисто-кистозной гиперплазии эндометрия в дозе 150 мг один раз в 30 дней, а при аденоматозной и полипозной гиперплазии – по 150 мг внутримышечно два раза в месяц.

Дидрогестерон в I возрастной группе пациенток (8 человек) назначили в течение 10 дней в дозе 10 мг с 15-го по 25-й день после выскабливания полости матки. Во II возрастной группе (9 человек) дидрогестерон назначали в дозировке 10 мг через 12 часов с 5-го дня после выскабливания полости матки в течение 20 дней. В III возрастной группе (6 человек) препарат назначали по 30 мг/сут также с 5-го дня после выскабливания полости матки. У пациенток с полипозной гиперплазией эндометрия дозу дидрогестерона увеличивали до 40 мг/сут.

Оценка эффективности проводимой терапии осуществлялась путем контроля за состоянием эндометрия, оценки антропометрических показателей, изучения метаболического профиля и липидного спектра крови. Независимо от исходного состояния эндометрия к 6-му месяцу применения дидрогестерона и депо-провера наблюдались однотипные морфологические изменения: слизистая матки имела незначительную толщину, определялся покровной эпителий и небольшое количество стромы с явлениями отека.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента для связанных совокупностей. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

### Результаты и их обсуждение

Дифференцированный анализ состояния слизистой матки на фоне приема гестагенов показал, что из 68 пациенток, получавших дидрогестерон, у 36 (52,9%) отмечались секреторные преобразования эндометрия. Что касается возрастного аспекта, то в I и II группах больных регистрировалась секреторная трансформация желез эндометрия. Из 28 пациенток III группы у 16 (57,1%) эндометрий был представлен тонкой слизистой с небольшим числом желез без функциональной активности, в 12 случаях (42,6%) зарегистрированы гиперпластические процессы.

Что касается пациенток получавших депо-провера (ДМПА), то наблюдалась иная ситуация. Из 44 пациенток только у 15 (27,3%) на фоне приема ДМПА наблюдались секреторные преобразования эндометрия и, в основном, в I возрастной группе (13 человек). У 12 больных III возрастной группы отмечались пролиферативные изменения эндометрия, у 6 сохранился гиперпластический процесс, у 10 пациенток регистрировался атрофический эндометрит. Следует отметить, что у пациенток, применявших дидрогестерон, независимо от исходного состояния эндометрия морфо-функциональных изменений, характерных для атрофии слизистой, не наблюдалось.

Анализ результатов определения уровней гонадотропинов, пролактина, тиреоидных гормонов, стероидных гормонов яичника и тиреотропина позволил установить, что в 25,0% случаев обследованных дисбаланс стероидных гормонов обусловлен гиперпролактинемией, в 32,1% – гиперандрогенией, в 30,4% – гипофункцией яичников и в 12,5% – развитием гипергонадотропной яичниковой недостаточности. Учитывая разнообразие биологических эффектов стероидных гормонов яичника, пролактина, роль жировой ткани в метаболизме гормонов и развитии гиперпластических процессов, мы сочли целесообразным исследование гормонального статуса в динамике лечения у больных с ГПЭ и метаболическими нарушениями.

На фоне приема дидрогестерона отмечалось достоверное снижение эстрадиола во всех возрастных группах. Что касается содержания прогестерона, то на фоне проводимой терапии отмечалось повышение его концентрации во всех возрастных группах: в I группе пациенток до  $12,79 \pm 1,42$  нмоль/л ( $8,8 \pm 0,88$  нмоль/л до лечения;  $p < 0,05$ ), во II группе – до  $10,4 \pm 1,26$  нмоль/л ( $4,8 \pm 0,29$  нмоль/л до начала лечения;  $p < 0,01$ ). В III возрастной группе уровень П вырос до  $8,9 \pm 1,4$  нмоль/л (сравнительно с  $3,2 \pm 0,3$  нмоль/л до лечения;  $p < 0,05$ ). Отмечалась тенденция к снижению уровня тестостерона во всех группах пациенток.

Оценка функционального состояния яичников по тестам функциональной диагностики (ТФД) и данным УЗИ показала, что на фоне коррекции дидрогестероном у 11 пациенток (41,8%) отмечался двухфазный менструальный цикл.

Масса тела больных, получавших гестаген – дидрогестерон, снизилась в I возрастной группе с  $89,4 \pm 9,6$  до  $87,2 \pm 10,8$  кг ( $p > 0,05$ ), во II возрастной группе – с  $94,6 \pm 13,1$  до  $92,4 \pm 13,5$  кг ( $p < 0,05$ ). Отмечалась тенденция к снижению показателей ИМТ. Так, в I группе женщин на фоне лечения дидрогестероном ИМТ снизился с  $28,6 \pm 2,8$  до  $26,2 \pm 1,3$  ( $p < 0,05$ ), во II группе – с  $30,4 \pm 3,6$  до  $28,9 \pm 2,7$  ( $p < 0,05$ ). В III группе больных отмечалось повышение массы тела с  $92,4 \pm 15,3$  до  $100,6 \pm 15,0$  кг ( $p < 0,05$ ).

Изучение характера менструального цикла, показало, что из 19 пациенток с ГПЭ и метаболическими нарушениями после терапии ДМПА у 5 (26,3%) регистрировался двухфазный овуляторный менструальный цикл.

Отмеченная динамика содержания уровня стероидных гормонов яичника и характера менструального цикла у 19 пациенток с ГПЭ на фоне лечения ДМПА показала, что с учетом его выраженного антипролиферативного эффекта достоверно повышался уровень прогестерона при сохраняющемся дефиците П и гиперандрогении.

Что касается содержания  $E_2$ , то во всех возрастных группах женщин отмечалось достоверное снижение уровня гормонов. Так, если в I возрастной группе пациенток до лечения концентрация  $E_2$  составила  $376,5 \pm 51,1$  нмоль/л, то после лечения –  $314,2 \pm 67,8$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ), в III – соответственно  $246,4 \pm 19,3$  нмоль/л против  $378,5 \pm 37,9$  нмоль/л до лечения ( $p < 0,05$ ).

На фоне лечения ДМПА отмечалось увеличение массы тела больных. Так, в I группе средние значения массы тела после шестимесячного лечения ДМПА составили  $92,8 \pm 13,7$  кг против  $88,6 \pm 10,3$  кг до лечения ( $p < 0,05$ ); во II группе –  $93,8 \pm 18,7$  против  $89,8 \pm 13,8$  кг до лечения ( $p < 0,05$ ) и в III –  $106,6 \pm 10,1$  против  $102,4 \pm 14,1$  кг до лечения ( $p < 0,01$ ). При этом также регистрировалось и увеличение средних величин ИМТ, с наиболее выраженной динамикой в III возрастной группе ( $33,9 \pm 6,4$  против  $31,8 \pm 6,3$  до лечения;  $p < 0,01$ ). В I группе пациенток ИМТ составили соответственно  $29,4 \pm 3,5$  после лечения и  $27,4 \pm 4,9$  до лечения ( $p < 0,05$ ). У больных II группы ИМТ увеличился до  $30,8 \pm 1,8$  против  $28,8 \pm 4,0$  до лечения ( $p < 0,05$ ).

Анализ результатов проведенных исследований показал, что ДМПА сравнительно с дидрогестероном оказывает более выраженный антипролиферативный эффект, вплоть до формирования атрофии эндометрия. Согласно мнению ряда авторитетных исследователей, с позиций лечения ГПЭ наиболее значимыми являются два эффекта гестагенов: секреторная трансформация эндометрия и подавление овуляции [1].

В то же время дидрогестерон в той дозе, которая вызывает секреторную трансформацию эндометрия,

не способен ингибировать овуляцию. При ГПЭ наряду с нивелированием гиперплазии эндометрия не наблюдалось морфо-функциональных изменений, характерных для атрофии слизистой матки. Данное обстоятельство позволяет выбирать способ лечения, соответствующий поставленной цели. Его следует учитывать при нивелировании ГПЭ у женщин репродуктивного возраста, заинтересованных в восстановлении фертильности.

Результаты проведенных нами исследований согласуются с общепринятым мнением, что дидрогестерон является мощным, активным гестагеном, не имеющим сродства с эстрагенными и андрогенными рецепторами и не обладающим анаболической активностью [1].

### Заключение

Преимуществом дидрогестерона является то, что доза, обеспечивающая секреторную трансформацию эндометрия, в два раза ниже дозы, необходимой для блокады овуляции, в то время как у большинства других гестагенов, доза, подавляющая овуляцию, значительно ниже дозы, трансформирующей эндометрий.

### Литература / References

1. Кузнецова И.В. Гиперпластические процессы эндометрия // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – № 5. – С. 58–63.

Kuznetsova I.V. Giperplasticheskie processy jendometrija // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. – 2007. – № 5. – С. 58–63.

2. Побединский Н.М., Кузнецова И.В., Томилова М.В. Развитие гиперпластических процессов эндометрия при хронической ановуляции // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 1. – С. 30–34.

Pobedinskij N.M., Kuznetsova I.V., Tomilova M.V. Razvitie giperplasticheskikh processov jendometrija pri hronicheskoj anovuljacii // Akusherstvo i ginekologija. – 2007. – № 1. – С. 30–34.

3. Прилепская В.Н., Цаллагова Е.В. Патогенетические аспекты ожирения и нарушения репродуктивной функции женщины // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 5. – С. 51–55.

Prilepskaja V.N., Callagova E.V. Patogeneticheskie aspekty ozhireniya i narusheniya reproduktivnoj funkcii zhenshhiny // Akusherstvo i ginekologija. – 2006. – № 5. – С. 51–55.

4. Соснова Е.А. Метаболический синдром // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т. 7. – № 3. – С. 66–73.

Sosnova E.A. Metabolicheskij sindrom // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. – 2008. – Т. 7. – № 3. – С. 66–73.

*Жарылкасынова Гавхар Жанузаковна (контактное лицо) – e-mail: gavhar72@inbox.ru.*

УДК 591.82:615.324:591.471.271:616-001.4-003.9-07

Г.В. Хомулло, О.М. Довгилева, М.Б. Петрова

## УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ФИБРОБЛАСТОВ НОВООБРАЗОВАННОЙ ТКАНИ ПРИ ЗАЖИВЛЕНИИ РАН КОЖИ У ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ХИТОЗАНА

*Кафедра биологии ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минзгравы России*

В статье представлены результаты изучения морфо-функциональных особенностей репаративного процесса в коже при воздействии хитозаном. Электронно-микроскопическое исследование фибробластов грануляционной ткани позволило выяснить значение отдельных ультраструктурных компонентов клетки в реализации стимулирующего эффекта хитозана при заживлении ран кожи. Результаты экспериментального исследования предполагают целесообразность проведения дальнейших исследований с целью создания нового лекарственного вещества – природного стимулятора заживления ран кожи.

*Ключевые слова:* кожа, крысы, репаративный процесс, фибробласты, органеллы, коллагеновые волокна.

## ULTRASTRUCTURAL ORGANIZATION OF THE NEWLY FORMED TISSUE FIBROBLASTS IN THE PROCESS OF SKIN WOUND HEALING IN ANIMALS CHITOSAN BEING APPLIED

G.V. Khomullo, O.M. Dovgileva, M.B. Petrova

*Department of biology of Tver State Medical Academy*

The article presents the results of studying of morpho-functional peculiarities of the skin reparative process while applying chitosan. The electronic-microscopic examination of the granulation tissue fibroblasts enabled us to find out the significance of some ultrastructural cell components in exerting the stimulating effect of the chitosan during the process of skin wound healing. The results of the experimental study demonstrate the expediency to carry out further investigations aimed at the designing of a new medicine – a natural stimulant of the skin wound healing.

*Key words:* skin, rats, reparative process, fibroblasts, organelles, collagen fibres.