ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

СВИРИДОВА НАТАЛИЯ ИВАНОВНА

ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ЭНДОМЕТРИЯ В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ: ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ.

14.01.01 - акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
Заслуженный врач РФ,
доктор медицинских наук,
профессор Л.В. Ткаченко

Волгоград – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

		Стр.
Введение		**9**
Глава 1. Обзор литературы (Современное состояние проблемы гиперпластических процессов эндометрия у женщин в период менопаузального перехода).		**22**
1.1	Период перименопаузального перехода. Современные патогенетические механизмы развития.	**23**
1.2	Современные представления об этиологии и патогенезе гиперпластических процессов эндометрия у женщин в периоде менопаузального перехода	**27**
1.3	Значение изучения аутоиммунитета в диагностике патологических состояний в акушерстве и гинекологии	**53**
1.4	Современные методы терапии гиперпластических процессов эндометрия у женщин в период менопаузального перехода	**55**
Глава 2. Материалы и методы исследования		**70**
2.1	Дизайн исследования	**70**
2.2	Методы исследования	**80**
Глава 3. Прогнозирование развития гиперпластических процессов эндометрия в период менопаузального перехода		**105**
3.1	Структура и распространенность гиперпластических процессов эндометрия в период менопаузального перехода	**105**
3.2	Оценка факторов риска развития гиперпластических процессов эндометрия в период менопаузального перехода у обследованных пациенток.	**112**
3.3	Расчет показателей относительных рисков развития гиперпластических процессов в эндометрии.	**130**

Глава 4. Особенности клинического течения гиперпластических процессов эндометрия у женщин в период менопаузального перехода **140**

4.1 Клиническая характеристика обследуемых пациенток **140**

4.2 Особенности метаболических процессов у обследованных пациенток **166**

4.3 Оценка функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы у обследованных пациенток **170**

4.4 Оценка инфекционного статуса у обследованных пациенток **173**

4.5 Особенности цитокинового статуса у обследованных пациенток **182**

4.6 Оценка состояния аутоиммунитета у обследованных пациенток **186**

4.7 Клинические данные специальных методов исследования **190**

4.7.1 Эхографические параметры органов малого таза и молочных желез у обследованных пациенток **190**

4.7.2 Данные гистероскопического исследования пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия **195**

4.7.3 Особенности морфологического исследования соскобов эндометрия и цервикального канала у обследованных пациенток **196**

4.7.4 Результаты иммуногистохимических методов исследования **200**

4.7.4.1 Особенности плазмоцитарной инфильтрации стромы эндометрия у обследованных пациенток **200**

4.7.4.2 Особенности экспрессии рецепторов эндометрия к половым стероидным гормонам у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в ПМП **202**

4.7.4.3 Особенности экспрессии маркеров клеточной пролиферации у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузе **204**

4.7.4.4 Особенности процессов апоптоза при гиперпластических процессах эндометрия в перименопаузальном периоде **207**

4.7.5 Данные цитологического исследования мазков с экто- и эндоцервикса **209**

4.8 Обоснование дифференцированного подхода к лечению гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузальном периоде. **209**

Глава 5 Результаты, полученные после лечения больных основной группы и группы сравнения **222**

5.1 Клиническая характеристика обследуемых пациенток после проведенного лечения. **227**

5.1.1 Клиническая характеристика пациенток группы сравнения после консервативного лечения. **227**

5.1.2 Клиническая характеристика пациенток основной группы после консервативного лечения. **228**

5.1.3 Клиническая характеристика пациенток основной группы и группы сравнения после проведенного хирургического лечения. **230**

5.2 Особенности метаболических процессов у обследованных пациенток после проведенного лечения. **231**

5.2.1 Особенности метаболических процессов у пациенток группы сравнения после консервативного лечения. **231**

5.2.2 Особенности метаболических процессов у пациенток основной группы после консервативного лечения. **236**

5.2.3 Особенности метаболических процессов у пациенток основной группы и группы сравнения после проведенного **237**

хирургического лечения.
5.3 Динамика функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы у обследованных пациенток после лечения. **242**
5.3.1 Динамика функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы у пациенток группы сравнения после консервативного лечения. **242**
5.3.2 Динамика функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы у пациенток основной группы после консервативного лечения. **244**
5.3.2 Динамика функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы у пациенток основной группы и группы сравнения после проведенного хирургического лечения. **245**
5.4 Оценка инфицированности половых органов у пациенток основной группы и группы сравнения после лечения. **247**
5.4.1 Оценка инфицированности половых органов у пациенток группы сравнения после лечения. **247**
5.4.2 Оценка инфицированности половых органов у пациенток основной группы после лечения. **256**
5.5. Динамика показателей цитокинового статуса у обследованных пациенток после проведенного лечения. **262**
5.5.1. Динамика показателей цитокинового статуса у пациенток группы сравнения после консервативного лечения. **262**
5.5.2. Динамика показателей цитокинового статуса у пациенток основной группы после консервативного лечения. **265**
5.6 Динамика состояния аутоиммунитета у обследованных пациенток **267**

5.6.1. Динамика профилей аутоантител у пациенток группы сравнения после консервативного лечения. **267**

5.6.2. Динамика профилей аутоантител у пациенток основной группы после консервативного лечения. **272**

5.6.3. Динамика профилей аутоантител у обследованных пациенток после хирургического лечения. **274**

5.7 Динамика эхографических параметров органов малого таза у обследованных пациенток. **277**

5.7.1. Динамика зхографических параметров органов малого таза у пациенток группы сравнения после консервативного лечения. **277**

5.7.2. Динамика зхографических параметров органов малого таза у пациенток основной группы после консервативного лечения. **281**

5.7.3. Динамика зхографических параметров органов малого таза у обследованных пациенток после хирургического лечения. **283**

5.8 Данные гистероскопического исследования у обследованных пациенток после проведенного лечения. **287**

5.8.1 Данные гистероскопического исследования у обследованных пациенток после проведенного консервативного лечения. **287**

5.8.2 Данные гистероскопического исследования у обследованных пациенток после хирургического лечения. **289**

5.9 Данные морфологического исследования эндометрия у обследованных пациенток после лечения. **290**

5.9.1 Данные морфологического исследования эндометрия у обследованных пациенток после консервативного **291**

лечения. **294**

5.9.2 Данные морфологического исследования эндометрия у обследованных пациенток после хирургического лечения**.**

5.10 Результаты иммуногистохимических методов исследования после проведенного консервативного лечения. **204**

5.10.1 Оценка плазмоцитарной инфильтрации стромы эндометрия у обследованных пациенток после проведенной терапии. **295**

5.10.2 Оценка уровня экспрессии рецепторов эндометрия к половым стероидным гормонам у обследованных пациенток после лечения. **296**

5.10.3 Оценка уровня экспрессии маркеров клеточной пролиферации у обследованных пациенток после лечения. **300**

5.10.4 Оценка экспрессии маркеров апоптоза у обследованных пациенток после лечения. **301**

5.11 Оценка эффективности первичной и вторичной профилактики ГПЭ в переходном периоде. **303**

5.11.1 Оценка эффективности первичной профилактики ГПЭ в период менопаузального перехода. **306**

5.11.2 Оценка эффективности вторичной профилактики ГПЭ в период менопаузального перехода. **309**

5.12 Клиническая эффективность метода дифференцированного подхода к лечению и профилактики гиперпаластических процессов эндометрия в период менопаузального перехода. **309**

Глава 6 Обсужление полученных результатов **314**

Выводы **342**

Практические рекомендации **346**

Список принятых сокращений **351**

Список литературы **353**

Приложения **387**

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования.

Проблема гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) в период менопаузального перехода (ПМП) является одной из актуальных проблем гинекологии в связи с высокой распространенностью этой патологии у женщин данного возраста [3, 10, 26, 33, 57, 151, 154, 156, 161, 174, 216, 258, 273, 283].

Неослабевающий интерес к ней определяется тенденцией ГПЭ к длительному, рецидивирующему течению, отсутствием специфических, патогномоничных симптомов, сложностью дифференциальной диагностики и выбора методов лечения [10, 25, 26, 33, 56, 75, 77, 118, 120, 151, 160, 258].

В структуре гинекологической патологии ГПЭ составляют 15-40%. По данным обращаемости частота гиперплазии эндометрия (ГЭ) варьирует в зависимости от ее формы и возраста женщины от 10 до 30%, существенно увеличиваясь к периоду возрастных гормональных перестроек [46, 57, 74, 156, 161, 174, 184, 220].

Имея неодинаковую степень развития, гиперпластические процессы нередко становятся благоприятным фоном для возникновения предрака, а затем и рака эндометрия (РЭ) [158]. Вопрос о риске развития злокачественной трансформации гиперпластических процессов эндометрия остается открытым [26, 111].

По данным ряда отечественных и зарубежных исследований, степень риска малигнизации различных вариантов ГПЭ определяется морфологическим состоянием эндометрия и зависит, в первую очередь, от выраженности клеточного атипизма и в меньшей степени от возраста, состояния яичников, сопутствующих эндокринных заболеваний и других факторов [10, 57, 246, 282]. Доказано, что гистопатологические и молекулярные изменения отражают возможный риск перехода ГЭ в РЭ. Известен тот факт, что различные формы ГЭ представляют различный риск раковой трансформации эндометрия [13, 54, 79, 89, 92, 111, 155, 158, 227, 225, 229, 241].

Несмотря на то, что ГЭ рассматривается в качестве фактора риска или предшественника рака тела матки, данной проблеме уделяется достаточно скромное внимание, о чем свидетельствуют отсутствие серьезных монографий, современных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, относительно небольшое число оригинальных статей. Вместе с тем, накопилось много нерешенных вопросов, которые требуют научного освещения и дальнейшей разработки.

С современных позиций ГЭ рассматривается как полиэтиологический патологический процесс, развитию и прогрессированию которого могут способствовать множество разнообразных причин. Патогенез ГПЭ характеризуется сложным взаимодействием системных процессов (нейроэндокринных, метаболических и иммунных) и локальных изменений (рецепторного статуса и генетического аппарата клеток эндометрия), а также участием биологически активных веществ, факторов роста, маркеров пролиферации и апоптоза и т.д.

Степень разработанности темы

Несмотря на многочисленные исследования, молекулярно-биологические механизмы развития ГЭ до конца не ясны. В настоящее время отсутствует единство во взглядах на пусковые патогенетические моменты пролиферативных процессов в эндометрии, что обуславливает эмпиричность лечебных мероприятий и отсутствие определенной тактики в лечении ГПЭ у женщин в ПМП, что не позволяет существенно снизить частоту данной патологии.

Установлена тесная взаимосвязь репродуктивной и иммунной системы [9, 42, 66, 86, 95, 114, 136, 139, 240, 286, 294, 303]. Согласно данным ряда исследователей [266, 271, 293] естественные аутоантитела, вступая во взаимодействие с молекулами собственного организма, обеспечивают участие иммунной системы в контроле и регуляции функций антигенно-молекулярного гомеостаза и вместе с макрофагами играют значимую роль в регуляции процессов апоптоза [36, 106, 307].

Применение мультипараметрического анализа сывороточного содержания аутоантител, ориентированного на выявление вторичных иммунологических изменений, позволило расширить возможности диагностики и обосновать дифференцированный подход к лечению таких осложнений беременности, как невынашивание [121, 87], преэклампсия и эклампсия [47, 153], послеродовые кровотечения [16, 37, 78].

В настоящее время в доступной нам мировой научной литературе отсутствуют исследования параметров аутоиммунитета у пациенток с ГПЭ. Это диктует необходимость изучения состояния аутоиммунитета у женщин с ГПЭ в ПМП с целью выявления особенностей изменения уровней регуляторных аутоантител и применения их в качестве биомолекулярных маркеров прогнозирования развития ГЭ, риска ее рецидивирования, а также дифференцированного подхода к лечению.

Сложность этиопатогенеза ГПЭ в ПМП создает значительные трудности в выборе методов лечения. Этим можно объяснить отсутствие единых рекомендаций по выбору лекарственного средства, дозе и оптимальной длительности его применения, которая часто является неадекватной, в связи с чем, приходится сталкиваться с рецидивами ГЭ [57, 154].

Рецидивирующие маточные кровотечения, онкологическая настороженность при длительно существующих пролиферативных процессах на фоне сопутствующей патологии, диктуют необходимость применять более активную тактику лечения данного контингента больных [27, 64, 120, 154].

Таким образом, несмотря на успехи, достигнутые в изучении этиопатогенеза, новых методов диагностики и терапии ГПЭ, проблема лечения больных с данной патологией до настоящего времени остается далекой от своего решения.

Все это диктует необходимость оптимизации тактики ведения больных с ГПЭ в ПМП, которая должна быть направлена не только на создание адекватных комплексных подходов прогнозирования развития и рецидивирования ГЭ, но и разработки единых протоколов ведения больных с данной патологией.

Цель исследования: разработать алгоритм прогнозирования, дифференцированной профилактики и лечения гиперпластических процессов эндометрия в период менопаузального перехода на основе выявленных патогенетических механизмов.

Задачи исследования:

1. Изучить структуру и распространенность гиперпластических процессов эндометрия у женщин в современных условиях в период менопаузального перехода.

2. Изучить факторы риска и рассчитать показатели относительных рисков развития гиперпластических процессов эндометрия у женщин в период менопаузального перехода.

3.Определить клинико-морфологические особенности простой и комплексной гипеплазии эндометрия без атипии у данной когорты пациенток.

4.Выявить особенности метаболического статуса у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в период менопаузального перехода.

5. Провести оценку функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в период менопаузального перехода.

6.Изучить особенности инфекционного и цитокинового статуса у пациенток с ГПЭ в период менопаузального перехода.

7. Оценить значимость состояния аутоиммунитета для прогнозирования, дифференцированного подхода к профилактике и лечению ГПЭ эндометрия у женщин в период менопаузального перехода; сопоставить морфологическую структуру эндометрия с особенностями аутоиммунного ответа.

8. Выявить особенности экспрессии рецепторов эндометрия к половым стероидным гормонам у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в период менопаузального перехода

9.Изучить и сопоставить особенности экспрессии маркеров клеточной пролиферации и апоптоза с различными формами гиперпластических процессов эндометрия в период менопаузального перехода.

10. Разработать алгоритм первичной профилактики в группах риска по развитию ГПЭ в период менопаузального перехода и оценить его клиническую эффективность.

11.Разработать алгоритм дифференцированного подхода к лечению гиперпластических процессов эндометрия у женщин в период менопаузального перехода и провести его клиническую апробацию.

12.Разработать алгоритм дифференцированной профилактики рецидивирования гиперпластических процессов эндометрия в период менопаузального перехода и оценить его клиническую эффективность.

13.Разработать практические рекомендации по прогнозированию, профилактике и лечению гиперпластических процессов эндометрия в период менопаузального перехода.

Научная новизна работы.

Впервые изучена и проанализирована структура и распространенность ГПЭ у женщин г. Волгограда и Волгоградской области в современных условиях в период менопаузального перехода.

Впервые изучено состояние аутоиммунитета у пациенток с ГПЭ в период менопаузального перехода и определена возможность использования уровня профилей аутоантител для дифференцированного подхода к прогнозированию, профилактике и лечению данной патологии.

Впервые установлено выраженное гипореактивное состояние аутоиммунитета у пациенток с неатипическими формами ГПЭ, характеризующееся дисбалансом его показателей (снижение профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК и к антигенам TrM-03; повышение профилей ауто-АТ к Fc-фрагменту, коллагену, инсулину, SPR-06 и антигенам ANCA, а также дисбаланс профилей ауто-АТ к белку S-100 и антигенам KiM-05), что может служить одним из пусковых механизмов развития данной патологии. Это позволило использовать определение статуса аутоиммунитета для прогнозирования развития ГПЭ.

Впервые установлена сильная корреляционная связь между средним содержанием профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК при впервые выявленной

ГПЭ и уровнем профилей ауто-АТ при рецидивирующей ГЭ. Это позволило использовать определение уровня профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК, являющейся маркером апоптоза, в качестве маркера прогнозирования рецидивирования гиперпластического процесса в эндометрии

Впервые обоснован дифференцированный подход к выбору тактики ведения больных с впервые выявленной ГЭ на основании выявленных особенностей экспрессии PR и среднего содержания профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК.

Впервые обоснован дифференцированный подход к выбору объема хирургического лечения на основании выявленных особенностей функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы и среднего содержания профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК

Впервые выявлен дефицит профилей ауто-АТ к антигенам тромбоцитов TrM-03 и избыток профилей ауто-АТ к коллагену у пациенток, с ПГЭ или КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ, имеющих нарушения менструального цикла по типу ОМК или ММК.

Впервые установлены сильные корреляционные связи между дефицитом содержания ауто-АТ к антигенам тромбоцитов TrM-03, избытком профилей ауто-АТ к коллагену и длительностью кровотечения. Это позволило использовать определение содержания профилей ауто-АТ к антигенам тромбоцитов TrM-03 и к коллагену в сыворотке крови методом ЭЛИ-П тест в качестве биомолекулярных маркеров развития АМК у пациенток с ГПЭ.

Впервые выявлено достоверное повышение среднего содержания профилей ауто-АТ к Fc-фрагменту ($p<0,05$), а также статистически значимое повышение среднего содержания профилей ауто-АТ к SPR-06 и коллагену ($p<0,05$) у пациенток, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ без атипии и ХЭ, что позволило нам использовать их в качестве маркеров морфофункциональной недостаточности эндометрия.

Впервые выявлено повышение среднего содержания профилей ауто-АТ к инсулину в группах больных с ПГЭ и КГЭ без атипии, имеющих нейробменно-

эндокринные нарушения. Это позвлило обосновать дифференцированный подход к вторичной профилактике ГПЭ в период менопаузального перехода.

Впервые разработан двухэтапный метод лечения хронического эндометрита у пациенток, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ без атипии с хроническими воспалительными изменеиями в эндометрии (Патент Российской федерации №2607590 «Способ лечения хронического эндометрита» (заяка № 2015122833, зарегистрирован в государственном рееестре 10.01.2017 г.).

Впервые на основе показателей относительных рисков разработана бальная шкала, отражающая степень риска развития и прогрессирования ГПЭ.

Впервые разработан и научно обоснован алгоритм прогнозирования, дифференцированного подхода к профилактике и лечению ГПЭ в ПМП и проведена оценка его клинической эффективности.

Научно-практическая значимость работы.

Полученные данные позволяют существенно расшить и углубить представления о роли гормональных, нейрообменно-эндокринных, локальных морфофункциональных нарушениях (особенности состояния микробиоты эндометрия, дисфункционые изменения Th-1 клеточного иммунного ответа, морфологические особенности эндометрия, дисбаланс стероидных рецепторов в железах и строме эндометрия, нарушение клеточного гомеостаза – дисбаланс процессов пролиферации и апоптоза), а также дисфункции аутоиммунного статуса в патогенезе развития ГПЭ в ПМП. Это позволило разработать алгоритм прогнозирования, дифференцированного подхода к профилактике и лечению ГПЭ в ПМП.

С учетом показателей относительных рисков развития ГЭ нами была разработана бальная шкала по оценке факторов риска, которые были разделены на три группы: социально-средовые и наследственно-генетические факторы риска; факторы риска, обусловленные отягощенным соматическим анамнезом; и факторы риска, обусловленные отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. Сумма баллов, найденная в таблице по алгоритму, отражает степень

риска развития и прогрессирования ГПЭ: низкая степень риска (1-6 баллов), средняя степень риска (7-13 баллов), высокая степень риска (14 и более баллов).

Проведение дифференцированного подхода к консервативной терапии у пациенток с ГПЭ в ПМП привело к развитию атрофии эндометрия в 95,5% случаев, в то время как в группе сравнения – у 79,6% пациенток, что позволило повысить эффективность лечения на 15,9%.

Проведение дифференцированного подхода к выбору хирургического вмешательства привело к отсутствию пролиферативных изменений в эндометрии у 94 (97,9%) пациенток, при этом у каждой пятой обследуемой группы сравнения (26,6%) через 6 месяцев после аблации эндометрия выявлены изменения, морфологически верифицированные как ПГЭ без атипии в 18,8% и КГЭ без атипии в 7,8% случаев.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что эффективность дифференцированного подхода к первичной профилактике ГПЭ составила 98,8%, в то время как ее отсутствие привело к развитию ГПЭ у пациенток группы риска в 34,3% случаев, что позволило повысить эффективность профилактики развития ГЭ в 1,5 раза.

Эффективность дифференцированного подхода к вторичной профилактике ГПЭ составила 94,4%, в то время как в группе сравнения – 74,4%, что позволило снизить число рецидивов ГЭ в 4,6 раза у пациенток, получавших консервативное лечение, и в 6,3 раза в группе больных, подвергшихся хирургическому вмешательству, а также провести своевременное оперативное лечение рецидивирующей ГЭ с целью предупреждения развития неопластических процессов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Различные морфологические формы ГПЭ отличаются по распространенности и динамике выявляемости в период менопаузального перехода. Частота встречаемости ПГЭ и КГЭ без атипии у данной когорты пациенток на протяжении последних лет имеет тенденцию к постепенному снижению. Однако, частота выявления сочетанных форм ГПЭ без атипии (ПГЭ

или КГЭ в сочетании с ХЭ), в патогенезе которых преобладают инфекционно-воспалительные и иммунологические нарушения, в течение последних лет увеличилась в 1,7 раза. Это свидетельствует об отсутствии дифференцированных патогенетических методов лечения данной патологии у женщин в период менопаузального перехода.

2. Развитие гиперпластических процессов эндометрия в период менопаузального перехода обусловлено формированием патологической функциональной системы, характеризующейся сложными патофизиологическими процессами, развивающимися на центральном и периферическом уровнях, обладающих взаимоусугубляемыми свойствами на фоне аутоиммунных нарушений, образуя замкнутый «порочный круг».

3. У пациенток с ГПЭ в период менопаузального перехода установлено выраженное гипореактивное состояние аутоиммунитета, которое характеризовалось дисбалансом его показателей (снижение профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК и к антигенам TrM-03; повышение профилей ауто-АТ к Fc-фрагменту, коллагену, инсулину, SPR-06 и антигенам ANCA, а также дисбаланс профилей ауто-АТ к белку S-100 и антигенам KiM-05), что могло служить одним из пусковых механизмов развития данной патологии.

4. Дефицит профилей ауто-АТ к антигенам тромбоцитов TrM-03, а также избыток среднего содержания профилей ауто-АТ к коллагену служат фактором риска развития АМК (по типу ОМК или ММК) у пациенток с ГПЭ в ПМП. Снижение показателей уровня ауто-АТ к двухспиральной ДНК является предиктором возникновения рецидивов ГПЭ, избыток среднего содержания профилей ауто-АТ к Fc-фрагменту, SPR-06 и Коллагену – биомолекулярным маркером морфофункциональной недостаточности эндометрия, а избыток среднего содержания профилей ауто-АТ к инсулину – маркером метаболических нарушений у пациенток с ГПЭ в период менопаузального перехода, что обосновывает дифференцированный подход к лечению и профилактике ГПЭ.

5.Разработанный комплексный метод прогнозирования, дифференцированного подхода к профилактике и лечению ГПЭ в период

менопаузального перехода позволяет снизить риск развития ГПЭ, повысить эффективность терапии неатипических форм ГПЭ, а также снизить число рецидивов и предупредить развитие неопластических процессов в эндометрии.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности.

Диссертационное исследование соответствует п.3 «Исследование эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний», п.4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных» и п.5 «Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику» паспорта специальности 14.01.01 – «Акушерство и гинекология».

Личное участие соискателя в получении результатов работы.

Автором был выполнен ретроспективный анализ историй болезни, составление анкет и индивидуальных карт пациенток, поступивших в гинекологические отделения, являющиеся клиническими базами кафедры акушерства и гинекологии ФУВ ВолгГМУ, для проведения гистероскопии. На основе показателей относительных рисков автором разработана бальная шкала, отражающая степень риска развития и прогрессирования ГПЭ. Результаты клинико-лабораторных, ультразвуковых, морфологических, иммуногистохимических и аутоиммунных показателей по оценке ГПЭ были проанализированы в соответствии с критериями, разработанными соискателем для формирования базы данных и статистической обработки материалов. Автором лично выполнены гистероскопии, забор материала для морфологического, бактериологического и иммуногистохимического исследования эндометрия. Автором разработан двухэтапный метод лечения хронического эндометрита у пациенток, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ без атипии с хроническими воспалительными изменеиями в эндометрии (Патент Российской Федерации № 2607590 «Способ лечения хронического эндометрита»

(заявка №2015122833, зарегистрирован в государственном реестре 10.01.2017 г.). Были подготовлены доклады и статьи по теме диссертации.

Внедрение результатов исследования.

Положительные результаты проведенных исследований позволили использовать комплексный метод прогнозирования, дифференцированного подхода к профилактике и лечению ГПЭ в период менопаузального перехода в работе женских консультаций Центрального, Советского и Тракторозаводского районов г. Волгограда, женской консультации ГБУЗ «ГКБ №1 имени С.З. Фишера» г. Волжского, гинекологических отделений ГУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи №7» г. Волгограда, Клиники №1 ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ГБУЗ «Волгоградский областной клинический перинатальный центр №2» г. Волгорада, ГБУЗ АО «Городская клиническая больница №3» г. Астрахани, ГАУЗ «Перинатальный центр» г. Энгельс, что подтверждается актами внедрения. Материалы диссертации используются в учебном процессе у студентов, клинических ординаторов, аспирантов и слушателей кафедры акушерства и гинекологии ФУВ, а также кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Апробация работы.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 1) клинических конференциях кафедры акушерства и гинекологии, кафедры акушерства и гинекологии ФУВ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; 2) клинических конференциях ГБУЗ «Волгоградский областной клинический перинатальный центр №2» г. Волгограда; 3) региональных и всероссийских конференциях (55-я Региональная научно-практическая конференция профессорско-преподавательского коллектива Волгоградского государственного медицинского университета «Современная инновационная медицина – населению Волгоградской области» (Волгоград, 2008г.); XIV Поволжская научно-практическая конференция акушеров-гинекологов, неонатологов и педиатров

«Проблемы сохранения репродуктивного здоровья женщин» (Волгоград, 2010г.); 57-я Региональная научно-практическая конференция профессорско-преподавательского коллектива Волгоградского государственного медицинского университета «Инновационные достижения фундаментальных и прикладных медицинских исследований в развитии здравоохранения Волгоградской области (Волгоград, 2010 г.); XIII Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя» (Москва, 2012 г.); V Всероссийский Конгресс «Амбулаторно-поликлиническая помощь – в эпицентре женского здоровья» (Москва, 2013 г.); VI научно-практическая конференция «Проблемы репродуктивного здоровья женщин» (Волгоград, 2013 г.); XV Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя» (Москва, 2014 г.); Юбилейный Всероссийский Конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь – в эпицентре женского здоровья» (Москва, 2014 г.); XVI Поволжская научно-практическая конференция акушеров-гинекологов, неонатологов и педиатров «Проблемы сохранения здоровья матери и ребенка» (Волгоград, 2014 г.); Научно-практическая конференция, посвященная 80-летию Волгоградского государственного медицинского университета (Волгоград, 2015 г.); XVII Поволжская научно-практическая конференция с международным участием «Сохранение здоровья матери и ребенка – приоритетные направления» (Волгоград, 2015 г.); Региональная научно-практическая конференция «Сохранения репродуктивного здоровья женщин» (Волгоград, 2015 г.); VIII научно-практическая конференция «Проблемы репродуктивного здоровья женщин» (Волгоград, 2015 г.); Региональная научно-практическая конференция «Современные принципы диагностики, лечения и профилактики инфекций, передаваемых половым путем» (Волгоград, 2015 г.); XVIII Поволжская научно-практическая конференция с международным участием «Сохранение здоровья матери и ребенка – приоритетные направления» (Волгоград, 2016 г.); Региональная научно-практическая конференция «Проблемы репродуктивного здоровья женщин» (Волгоград, 2016 г.); Региональная научно-практическая конференция «Сохранение репродуктивного здоровья женщин» (Республика

Калмыкия, г. Элиста, 2017 г.); XVIII Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя» (Москва, 2017 г.); XIX Поволжская научно-практическая конференция с международным участием «Сохранение здоровья матери и ребенка – приоритетные направления» (Волгоград, 2017г.); Региональная научно-практическая конференция «Традиции и инновации в сохранении репродуктивного здоровья женщин» (Волгоград, 2017 г.); Региональная научно-практическая конференция «Проблемы репродуктивного здоровья женщин» (Волгоград, 2017г.); Региональная образовательная школа РОАГ «Гинекологическая эндокринология» (Волгоград, 2017 г.); Российская научно-практическая конференция «Гинекологическая эндокринология в возрастном аспекте: проблемы и решения» (Москва, 2017 г.); Научно-практическая конференция акушеров-гинекологов с международным участием «Сохранение репродуктивного здооовья женщин» (Волгоград, 2018 г.)

Публикации.

По материалам диссертации опубликовано 60 печатных работ, в том числе 17 из перечня изданий, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ (2 из базы данных SCOPUS). Получен Патент Российской Федерации «Способ лечения хронического эндометрита» (заявка №2015122833, зарегистрирован в государственном реестре 10.01.2017 г.).

Объем и структура диссертации.

Материалы диссертационной работы изложены на 387 страницах машинописного текста и включают следующие основные разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, три главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации. Библиографический указатель включает 310 источников: 167 отечественных и 143 иностранных. Работа иллюстрирована 91 таблицей, 23 рисунками и 6 схемами.

ГЛАВА 1
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Современное состояние проблемы гиперпластических процессов эндометрия у женщин в период менопаузального перехода.

Проблема ГПЭ в период менопаузального перехода (ПМП) является одной из актуальных проблем гинекологии в связи с высокой распространенностью этой патологии у женщин данного возраста [3, 10, 26, 33, 57, 151, 154, 156, 161, 174, 216, 258, 273, 283].

Неослабевающий интерес к ней определяется тенденцией ГПЭ к длительному, рецидивирующему течению, отсутствием специфических, патогномоничных симптомов, сложностью дифференциальной диагностики и выбора методов лечения [10, 25, 26, 33, 56, 75, 77, 118, 120, 151, 160, 258].

За последние десятилетия отмечен неуклонный рост частоты рака тела матки [10, 33, 90, 157, 161, 168, 177, 189, 207, 236, 241, 259, 265, 308], который занимает 4-е место среди злокачественных новообразований, встречающихся у женщин (после рака молочной железы, легких и толстого кишечника и 1-е место среди опухолей женских половых органов) [154,161]. Стандартизированный показатель в экономически развитых странах и в России (на 100 тыс. женского населения) составляет 13,5-15,5. В России ежегодно выявляется 4000-5400 новых случаев РЭ [154]. Только за последние годы заболеваемость раком тела матки повысилась на 17,8% [161]. Следует отметить, что ежегодно в мире выявляют примерно 150000 новых больных раком тела матки и 42000 женщин умирают от этой опухоли. Максимальная заболеваемость отмечается в возрасте 65-69 лет и составляет 68,7 случая на 100000 женщин [154]. В 20-25% случаев заболевание диагностируют у женщин ПМП, в 5% - у больных в возрасте моложе 40 лет.

В структуре гинекологической патологии ГПЭ встречаются с частотой 15-40%. По данным обращаемости частота ГПЭ варьирует в зависимости от ее формы и возраста женщины от 10 до 30%. Наиболее часто ГПЭ выявляют в возрасте 45-55 лет [4, 24, 57, 151, 161]. По мнению некоторых авторов, данная

патология встречается у 50% пациенток, находящихся в позднем репродуктивном и ПМП [57].

К сожалению, вопрос о риске развития злокачественной трансформации ГПЭ остается открытым [10, 20, 33,79, 89, 155, 158, 177, 192, 207, 229, 275, 281, 305, 310]. Возникновение инвазивного рака тела матки у больных с рецидивирующей формой ГЭ отмечено в 20-30% случаев [57].

Несмотря на то, что ГЭ рассматривается в качестве фактора риска или предшественника рака тела матки, данной проблеме уделяется достаточно скромное внимание, о чем свидетельствуют отсутствие серьезных монографий, современных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, относительно небольшое число оригинальных статей. Вместе с тем, накопилось много нерешенных вопросов, которые требуют научного освещения и дальнейшей разработки.

В связи с этим, становится необходимым уточнение патогенетических механизмов возникновения ГПЭ у женщин в ПМП и поиск дифференцированных и оптимальных методов лечения у пациенток с данной патологией.

1.1. Период перименопаузального перехода. Современные патогенетические механизмы развития.

В последнее время во всем мире значительно возрос интерес к изучению проблем ПМП [4, 27, 74, 76, 99, 117, 151, 228, 272, 280]. Перименопауза – включает в себя период менопаузального перехода и 12 месяцев после последней самостоятельной менструации [221, 280].

В жизни женщины имеются два особенных периода: пубертат и перименопауза, являющиеся динамическими фазами на возрастной оси женщины, в течение которых взросление или старение происходит в очень быстром темпе [4, 76, 99, 117, 140, 272].

Установлено, что ПМП, характеризующийся высокой вариабельностью длительности менструальных циклов, частоты овуляций и уровня половых гормонов в периферической [125, 149, 162, 272, 286].

В настоящее время механизмы развития описанных изменений и приближения менопаузы, а также патогенез патологических процессов, развивающихся в ПМП, изучены недостаточно.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что в ПМП нарушается основной алгоритм функционирования репродуктивной системы – цикличность секреции эстрадиола, прогестерона, внутрияичниковых протеинов Ингибина и Активина, а также гонадотропных гормонов [74, 140].

Установлено, что с возрастом, наряду с истощением фолликулов, снижается и число рецепторов к гонадотропинам, что способствует снижению чувствительности яичников к собственным гонадотропным стимулам и уменьшению частоты овуляторных циклов [140]. По мере приближения менопаузы увеличивается число ановуляторных циклов, наблюдается укорочение фолликулярной и недостаточность лютеиновой фаз цикла, что неминуемо сопровождается клиническими изменениями менструальной функции [4, 74].

Доказано, что ранним маркером наступающей менопаузы является повышение уровня ФСГ, обусловленное наличием обратной связи между ингибином и ФСГ [76, 140]. Поскольку секреция ЛГ не связана с ингибином, то повышение его содержания наступает позже. В ряде научных работ отмечено, что повышенный уровень ФСГ вызывает быстрое развитие фолликулов, что является причиной укорочения циклов, которое может быть первым клиническим проявлением приближающейся менопаузы [76, 140].

Увеличение уровня ФСГ на фоне нормального содержания эстрадиола в сыворотке крови свидетельствует об относительной резистентности яичников к ФСГ, характерной для ПМП [76]. По мнению В.П. Сметник В.П., (2006), диагностировать состояние ПМП по одному лишь повышенному уровню ФСГ невозможно, так как в позднем репродуктивном периоде также имеется повышение уровня ФСГ в первую фазу менструального цикла.

Установлено, что для гонадотропной функции гипофиза, как и для функции яичников в ПМП, характерна широкая вариабельность содержания гормонов – от регулярных циклов с содержанием гонадотропных и яичниковых гормонов,

характерных для репродуктивного периода, до эпизодических спонтанных циклов с колебаниями от низких уровней гонадотропинов до высоких концентраций ФСГ и ЛГ, характерных для постменопаузы, при одновременно высоких концентрациях эстрогенов в крови [99, 272].

Принято считать, что важную роль в развитии возрастных изменений гонадотропной функции гипофиза играет избирательное подавление секреции Ингибина в яичниках, предшествующее снижению уровня эстрадиола [140]. Наблюдающееся в ПМП уменьшение числа фолликулов в яичниках и, соответственно, числа гранулезных клеток, сопровождается снижением продукции ингибина В, что имеет важнейшее значение в повышении уровня ФСГ и стимуляции синтеза активина.

В настоящее время остаются до конца не изученными патогенетические механизмы персистенции фолликулов, приводящих к гиперэстрогении в ПМП. По мнению ряда исследователей, гиперэстрогенемия, наблюдаемая в ПМП, - это не патологическое отклонение, а нормальная его составляющая [133]. Однако, такая ситуация обуславливает увеличение риска развития патологических процессов в органах-мишенях, в первую очередь – в эндометрии [108, 57].

В литературе приводятся данные о росте частоты гиперпластических процессов репродуктивной системы (ГПЭ, миомы матки, эндометриоза и мастопатии) в ПМП, когда в результате сложившихся гормональных перестроек создаются предпосылки для возникновения не только монотипических гиперпластических процессов, но и одновременного поражения ими практически всех органов репродуктивной системы [26].

Таким образом, для ПМП характерны следующие изменения в гипоталамо-гипофизарной-яичниковой системе: прогрессирующее истощение фолликулярного аппарата яичников; прогрессирующее снижение уровня эстрадиола в крови, снижение секреции ингибина В и Антимюллерова гормона (АМГ) яичниками, прогрессирующее повышение уровня ФСГ в крови, уменьшение частоты овуляторных циклов [57, 99, 140, 219, 272].

По данным ряда авторов, клинические проявления ПМП весьма разнообразны: наличие регулярных циклов вплоть до наступления менопаузы; чередование регулярных циклов с пролонгированными; задержки менструаций (олигоменорея) продолжительностью от недели до нескольких месяцев; чередование задержек менструаций различной продолжительности с кровотечениями [35, 99, 137, 140, 155, 185, 204, 206, 228, 235, 248, 253, 283].

Установлено, что именно в этот период женщины чаще всего обращаются за медицинской помощью, при этом наблюдается увеличение частоты депрессивных состояний, приступов агрессивности, случаев сексуальной неудовлетворенности, что в значительной степени обусловлено изменением гормонального статуса [76, 99, 117].

По данным отечественных и зарубежных авторов, ПМП сопровождается различными метаболическими нарушениями, такими как ожирение, остеопороз, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), гиперандрогенией [57, 74, 76, 99, 133, 208, 268].

Принято считать, что комплекс эндокринно-метаболических сдвигов, свойственных ожирению, создает условия для развития первично-множественных опухолей (РЭ, рак молочной железы, рак толстой кишки) и увеличивает смертность от интеркуррентных заболеваний [10, 57, 90, 127, 193, 208, 268]. Так, частота выявления гипертонической болезни (ГБ) у больных раком тела матки колеблется в пределах от 25% до 75%. ГБ в сочетании с ановуляцией, относительной гиперэстрогенией, ожирением, гиперфункцией надпочечников наблюдается у 51%-75% больных в перименопаузе. У 11,6% больных раком тела матки выявляется клинический сахарный диабет [273].

Установлено, что в ПМП сочетание гиперэстрогенемии со снижением секреции прогестерона вследствие ановуляции приводит к развитию таких симптомов, как увеличение размеров молочных желез, масталгии и мигрени [140].

Таким образом, угасание функции репродуктивной системы женщины сопровождается комплексом эндокринных, вегетативно-сосудистых, психо-невротических и метаболических нарушений различной степени выраженности.

Вместе с тем, накопленные клинические и экспериментальные данные не позволяют считать эту проблему окончательно решенной. Очевидно, что только совершенствование представлений о физиологических параметрах функционирования репродуктивной системы во взаимодействии с другими нейроэндокринными системами в период старения организма женщины позволит разработать адекватные и эффективные пути коррекции разнообразных системных нарушений в указанный период.

Все это диктует необходимость дальнейшего изучения этиологических и патогенетических факторов риска развития ГПЭ в ПМП с целью выбора оптимальных методов лечения.

1.2 Современные представления об этиологии и патогенезе гиперпластических процессов эндометрия у женщин в периоде менопаузального перехода

В исследованиях, проведенных в последние годы, выявлены многочисленные факторы, которые самостоятельно или в различных сочетаниях, могут рассматриваться как причины развития ГПЭ[6, 10, 30, 57, 70, 72, 88, 108, 109, 123, 136, 155, 156, 161, 171, 178, 198, 220, 268]. ГПЭ представляют собой большую группу гистологических изменений желез и стромы эндометрия, являющиеся основой формирования неопластических процессов в матке [27, 57, 91, 108, 152, 156, 158, 195, 290].

Принято считать, что частота данной патологии существенно увеличивается к периоду возрастных гормональных перестроек [46, 74, 156, 161, 174, 184, 220]. Имея неодинаковую степень развития, ГПЭ нередко становятся благоприятным фоном для возникновения предрака, а затем и РЭ [158].

Вопрос о риске развития злокачественной трансформации ГПЭ остается открытым [26, 111]. По данным ряда отечественных и зарубежных исследований, степень риска малигнизации различных вариантов ГЭ определяется морфологическим состоянием эндометрия и зависит в первую очередь от выраженности клеточного атипизма и в меньшей степени от возраста, состояния

яичников, сопутствующих эндокринных заболеваний и других факторов [10, 33, 57, 246, 282]. Доказано, что гистопатологические и молекулярные изменения отражают возможный риск перехода ГЭ в РЭ. Известен тот факт, что различные формы ГПЭ представляют различный риск раковой трансформации эндометрия [13, 54, 79, 89, 92, 111, 155, 158, 227, 225, 229, 241].

Так, результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что при ПГЭ и КГЭ без атипии отмечается примерно одинаково низкий риск развития РЭ, который составляет 1-5,6%, тогда как при АГЭ, особенно при комплексной форме, частота малигнизации может возрастать до 30-45% [151]. Важным является также тот факт, что АГЭ нередко сосуществует с РЭ. Так, по некоторым данным, частота его выявления на фоне КГЭ с атипией достигает 40-50% [246].

В связи с этим, в современных условиях изучение этиопатогенеза ГПЭ приобретает большое значение с целью профилактики, ранней диагностики и дифференцированной терапии данной патологии у женщин в период менопаузального перехода.

Различные классификации ГПЭ основаны на морфологическом принципе [23]. Длительное время в мире наиболее признанной считалась классификация ВОЗ и Международного общества патологов (1994), основанная на исследовании R. Kurman и H. Norris (1985), которое учитывает степень выраженности нарушений в железистом и стромальном компонентах эндометрия и ядерную атипию клеток.

Полипы эндометрия (ПЭ) выносятся за рамки данной классификации и рассматриваются как опухолевидные образования слизистой тела матки, не имеющие признаков истинного пролиферативного процесса [97]. Исключение составляет аденоматозный полип, который представляет собой, по сути, очаговую форму сложной ГЭ с наличием или отсутствием атипии [57].

Однако и эта классификация имеет ряд недостатков. Так, отсутствуют количественные критерии изменения архитектоники и ядерной атипии, вследствие чего наблюдается значительная вариабельность гистологических диагнозов. Результаты трех европейских исследований, в которых тестировали

воспроизводимость классификации ВОЗ, свидетельствуют о высоком проценте несовпадений гистологических диагнозов при оценке одних и тех же образцов эндометрия различными патологами [308].

Наряду с классификацией ВОЗ, позднее была предложена классификационная система EIN (endometrial intraepitheliae hyperplasia), которая не предполагает деления на простую и сложную ГЭ. Гиперплазия с цитологической атипией рассматривается как эндометриальная интраэпителиальная неоплазия и клональный предшественник карциномы [262].

Согласно классификации гиперплазии эндометрия ВОЗ (2014 г.) выделяют:

Гиперплазию эндометрия без атипии:

Простая гиперплазия эндометрия (ПГЭ): изменение формы и величины эндометриальных желез, нарушение их распределения, в строме возможна лимфоидно-лейкоцитарная инфильтрация и признаки расстройства кровообращения.

Комплексная гиперплазия эндометрия (КГЭ): усиление пролиферативных процессов в железистом компоненте эндометрия, характеризующиеся в основном увеличением количества желех, изменением их формы и уменьшением стромального компонента.

Атипическая гиперплазия (АГЭ) / эндометриоидная, интраэпителиальная неоплазия:

Простая атипическая гиперплазия: ветвление желез, формирование папиллоподобных выростов в направлении просвета желез эндометрия, покрытых многоядерным цилиндрическим железистым эпителием, уплотнение стромы, явления стаза и формирование фибриновых тромбов в кровеносных сосудах.

Комплексная гиперплазия эндометрия (аденоматозная): дезорганизация и скученность маточных желез, цитотипические изменения тинкториальных свойств цитоплазмы клеток, тенденция к нарушению дифференцировки эпителиальных клеток, строма представлена узкими прослойками соединительной ткани.

Эндометриоидная, интраэпителиальная неоплазия: в настоящее время рассматривается как вариант АГЭ, особенностью которой является образование очагов более 2 мм в диаметре с преобладанием паренхимы над стромой, выраженной атипией клеток скученных желез и с потерей экспрессии PTEN [289].

Согласно новым взглядам, ПГЭ и КГЭ без атипии – гормонально-зависимые состояния, в то время как АГЭ, возможно представляет собой прогрессирующее моноклональное мутационное повреждение в эпителиальных клетках, локальный рост которых не зависит напрямую от системного гормонального влияния. Ключевым гистологическим признаком эндометриоидной интраэпителиальной неоплазии является уменьшение стромы на единицу объема ткани по-сравнению с эпителиальным (железистым) компонентом, превышающим 55% от общего объема, и признаками клеточной атипии, что позволяет характеризовать такие изменения как предраковое состояние эндометрия.

Дифференциальная диагностика между гиперплазией и истинной неоплазией эндометрия имеет важное клиническое значение вследствие различия степени риска малигнизации, это также помогает назначить адекватную терапию и избежать недостаточно эффективного или чрезмерно радикального лечения.

Таким образом, на сегодняшний день проблема ГПЭ в ПМП остается далекой от своего решения, что объясняется сложностью патогенетических механизмов формирования данной патологии, а следовательно, неоднозначностью в выборе своевременной и адекватной терапии.

Все это диктует необходимость более тщательного изучения патогенетических особенностей развития ГПЭ в период меопаузального перехода.

С современных позиций ГЭ рассматривается как полиэтиологический патологический процесс, развитию и прогрессированию которого могут способствовать множество разнообразных причин.

Роль гормональных изменений в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что одним из необходимых условий развития ГПЭ является абсолютная или относительная гиперэстрогенемия [57, 74, 108, 140, 156, 161].

Принято считать, что формирование ГПЭ в позднем репродуктивном периоде и ПМП происходит в условиях длительной эстрогенной стимуляции эндометрия при отсутствии антипролиферативного действия прогестерона [45, 57, 133]. Известно, что для таких пациенток характерна ановуляторная дисфункция и разнообразные нарушения жирового и углеводного обмена [57, 74, 140].

Известным является тот факт, что гиперэстрогения может трактоваться как абсолютная или относительная [57]. Повышенная секреция эстрогенов персистирующим фолликулом, фолликулярной кистой или опухолью приводит к развитию абсолютной гиперэстрогении. По данным Г.Е. Чернуха (1999) абсолютная гиперэстрогения с избыточной секрецией эстрогенов имеет меньшее клиническое значение, поскольку ее вызывают, в основном, нечасто встречающиеся эстрогенпродуцирующие опухоли яичников, при которых ГПЭ выявлены в 46,7-93,5% случаев.

В работах отечественных и зарубежных авторов убедительно доказано, что в развитии ГПЭ и РЭ в большей степени играет роль не абсолютная, а относительная гиперэстрогения, проявляющаяся длительным воздействием эстрогенов на фоне дефицита прогестерона [57, 74, 140, 211, 220]. В связи с этим, нарушения функции яичников, сопровождающиеся хронической ановуляцией в позднем репродуктивном и переходном периодах, следует рассматривать как фактор риска развития ГПЭ и РЭ. Полагают, что при множественной атрезии фолликулов, синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) создается волновая секреция эстрогенов на невысоком уровне, но в отсутствие прогестерона этого достаточно для развития гиперпластического процесса [74, 140, 263, 277].

Эпидемиологические исследования также позволяют связать риск ГПЭ с нарушением баланса эстрогенов и прогестерона [57, 109]. В литературе давно

обсуждается вопрос защитного действия беременностей, закончившихся родами, на состояние эндометрия даже в отдаленные сроки [4, 117]. С этих же позиций, можно рассматривать снижение риска ГПЭ у женщин, принимавших в репродуктивном возрасте комбинированные оральные контрацептивы (КОК).

Особая роль в генезе гиперэстрогенемии отводится чрезмерной внегонадной продукции эстрогенов. Нециклической продукции этих гормонов способствует увеличение концентрации предшественника эстрогенов – андростендиона [140]. Подобное состояние наблюдается при врожденной гиперплазии надпочечников, СПКЯ, андрогенпродуцирующих опухолях, при некоторых вариантах синдрома Кушинга, а также при ожирении [57, 74].

В исследованиях И.В. Топольской (2002) приведены убедительные доказательства того, что с возрастом в жировой ткани у женщин в 2-4 раза повышается образование эстрогенов за счет увеличения уровня и активности фермента ароматазы. Продолжительное действие эстрогенов приводит к выраженной пролиферации эндометрия, которая в отсутствие уравновешивающего действия прогестерона прогрессирует до состояния ГЭ.

Установлено, что в большинстве случаев ферменты синтеза и метаболизма эстрогенов составляют основу развития ГПЭ, а так же процессов инициации и поддержании роста злокачественных опухолей эндометрия [283, 257]. Доказано, что эстрогены, синтезированные в тканях эндометрия in situ из андрогенов, под действием фермента CYP 19 (ароматаза), могут активировать эстрогенные рецепторы и содействовать запуску промоторного типа горомонального канцерогенеза [283]. Кроме того, возможен метаболизм эстрогенов непосредственно в эндометрии, под воздействием ферментов, таких как CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, с превращением их в катехоламины. Установлено, что под действием пероксидаз и неферментативно может происходить образование катехолэстроген-орто-хинонов [108]. Кроме того, в исследовании Н.В. Артымук и соавт.(2009) убедительно доказано, что у женщин в ПМП при увеличении процента мутантного гена CYP1A2 и /или гетерозиготного генотипа G/A гена SULT1A1 повышен риск развития ГПЭ.

В ряде исследований показана возможность инициации ГЭ, а также опухолевого роста под воздействием экзогенных эстрогенов, например при монотерапии синтетическими эстрогенами, их метаболитами и селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов, в частности тамоксифеном (так называемая ятрогенная ГЭ).

Оценивая значение гиперэстрогении в развитии ГПЭ, следует учитывать тот факт, что согласно современным представлениям, биологическую активность проявляют свободные эстрогены, а в норме до 95-97% половых стероидов находится в связанном состоянии, образуя комплексы с половым стероидсвязывающим глобулином (ПССГ) [57]. Установлено, что при некоторых видах ановуляции и ассоциированных с ней гормональных и метаболических нарушениях, концентрация в крови ППСГ может снижаться, соответственно содержание в крови биологически активных эстрогенов и андрогенов увеличивается [57].

Таким образом, исходя из вышеизложенного, в ПМП ГПЭ встречаются на фоне повышения уровня ФСГ, отражающего снижение эстрогенпродуцирующей функции яичников. Вероятно, фактором формирования ГЭ в этом возрасте является «накопление» эстрогенных влияний, то есть длительность гормонального дисбаланса, а не сиюминутные повышения концентрации эстрадиола, что еще раз подтверждает значение длительности «неприкрытых» эстрогенных воздействий в формировании патологии эндометрия.

Метаболические нарушения в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия

Согласно концепции Я.В. Бохмана (1989), у 60% - 70% женщин ГПЭ развиваются на фоне нейрообменно-эндокринных нарушений. Полагают, что комплекс эндокринно-метаболических сдвигов, свойственных ожирению, создает условия для развития первично-множественных опухолей (РЭ, рак молочной железы, рак толстой кишки), частота которых превышает среднепопуляционные

показатели, и увеличивает смертность от интеркурентных заболеваний [1, 10, 57, 90, 127, 193, 207, 208, 268, 299].

Доказано, что у пациенток с ожирением значительно чаще, чем в популяции развивается ановуляция, СПКЯ, гиперандрогения, олиго- и аменорея, бесплодие, а также ГПЭ, рак матки и молочных желез [57, 98, 127, 161, 183, 193]. Согласно данным эпидемиологических исследований, частота выявления ГБ у больных РЭ колеблется в пределах от 25 до 75%. ГБ в сочетании с ановуляцией, относительной гиперэстрогенией, ожирением, гиперфункцией надпочечников наблюдается у 51% - 75% женщин с ГПЭ. В то время как у 11,6% больных раком тела матки выявляется клинический сахарный диабет [127].

В настоящее время установлено, что частота развития РЭ возрастает в три раза на фоне ожирения, и в два раза - при СД, и не имеет тенденции к снижению за последнее десятилетие [57, 127, 183, 208, 232]. При этом, высокая степень риска развития РЭ характерна для больных с СД II типа, в то время как при первом типе – риск относительно низкий [201].

Согласно данным многочисленных исследований, реализация влияния метаболических нарушений на формирование патологии эндометрия, представляет собой многогранный процесс [57, 74, 127, 207, 208, 220, 310]. Принято считать, что сам по себе избыток жира предрасполагает к более высокой эстрогенной насыщенности организма. Кроме того, убедительно доказан тот факт, что адипоциты способны захватывать половые гормоны из плазмы, а стромальные клетки жировой ткани участвуют в неконтролируемой гонадотропинами ароматизации андростендиона плазмы в эстрон [57, 201, 208].

В литературе последних лет приводятся данные, согласно которым при ожирении снижается синтез в печени половые стероиды, связывающего глобулина (ПССГ), и протеинов, связывающих инсулиноподобные факторы роста (ИФРСП), что влечет за собой повышение биодоступности эстрадиола и инсулиноподобных факторов роста (ИФР) [57].

Исследования Epplein M., Reed S., и соавт. (2008) позволили сформулировать концепцию, согласно которой вероятность развития ГЭ, как и

ракового поражения, возрастает с увеличением степени выраженности ожирения. Так, при I степени ожирения риск ГЭ возрастает в 2-3 раза, тогда как при морбидном ожирении – в 13 и даже в 20 раз. Однако не только количество, но и характер распределения жировой клетчатки может влиять на степень риска развития ГПЭ.

Так, по данным И.В. Кузнецовой (2009), ожирение по андроидному типу, ассоциированное с нарушениями метаболизма и высокой гормональной активностью, повышает риск развития РЭ в 6 раз. Согласно эпидемиологическим исследованиям, висцеральное ожирение является независимым фактором риска АГЭ и РЭ [57, 98, 154, 183].

Установлено, что андроидному типу ожирения часто сопутствуют и другие метаболические нарушения в виде выраженной инсулинорезистентности (ИР), гиперинсулинемии (ГИ), дислипидемии и артериальная гипертпензия (АГ), которые в совокупности составляют метаболический синдром [57, 74, 127, 140].

Немаловажная роль в развитии нарушений репродуктивной системы принадлежит изменениям углеводного обмена [74, 98, 127, 207, 208]. Так, одним из патогенетических путей развития ГПЭ является изменение яичникового стероидогенеза в условиях ИР и ГИ, сопровождающих ожирение [57]. Следует отметить, что механизм действия инсулина и ИФР-1 на яичниковый стероидогенез включает прямое действие на стероидогенные ферменты, синергизм между инсулином и ЛГ, увеличение выброса ЛГ, увеличение количества рецепторов к ЛГ, что в совокупности приводит к усилению ЛГ-зависимого синтеза андростендиона тека- и стромальными клетками. Таким образом, возрастающая концентрация андрогенов в яичнике вызывает атрезию фолликулов и хроническую ановуляцию. С другой стороны, инсулин способен влиять на стероидогенез, усиливая образование андрогенов не только в яичниках (тестостерон), но и в надпочечниках (андростендион, дегидроэпиандростерон) [140].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что в условиях ГИ, инсулин начинает связываться не только с собственными

рецепторами, но и с рецепторами ИФР-1, что и становится причиной формирования яичниковой гиперандрогении и ановуляции, и как следствие развития ГПЭ [57]. В пользу вышесказанного, свидетельствуют данные, согласно которым рецепторы ИФР и сами факторы обнаружены в клеточных линиях и в тканях карциномы.

Согласно данным эпидемиологических исследований, гепатобилиарная патология (хронические холециститы, гепатиты, дискинезия желчевыводящих путей) встречается у трети больных с ГПЭ [57, 258]. В условиях снижения синтеза в печени протеинов, связывающих гормоны и ИФР, увеличивается биологическая доступность и биологическая активность эстрадиола и ИФР-1, что влечет за собой увеличение степени эстрогенных влияний и пролиферативного эффекта ИФР-1 на эндометрий [57]. В свою очередь, инсулин, взаимодействуя с рецепторами ИФР-1, напрямую стимулирует клеточную пролиферацию в слизистой оболочке тела матки.

Таким образом, различные метаболические нарушения влияют непосредственно и опосредованно на развитие гормонально обусловленных пролиферативных процессов эндометрия, а именно, на процессы формирования ГПЭ от ПГЭ без атипии до ее атипических форм и рака эндометрия.

Дисфункция клеточного и гуморального иммунитета в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия.

В настоящее время установлена тесная взаимосвязь репродуктивной и иммунной системы [9, 42, 43, 66, 67, 86, 95, 114, 136, 139, 240, 286, 294, 303]. Как известно, главной функцией иммунной системы является «надзор» за постоянством внутренней среды организма и элиминацией как экзогенных, так и эндогенных чужеродных агентов. В выполнении этой задачи участвуют: фагоцитоз, система комплемента, клеточный и гуморальный иммунитет. При этом выделяют четыре основных типа мононуклеарных клеток, которые участвуют в иммунных ответах: макрофаги (моноциты), естественные киллеры (ЕК), Т- и В-лимфоциты [114, 294].

Принято считать, что макрофаги и ЕК относятся к системе естественной резистентности организма, так как обладают спонтанной цитотоксической активностью без предварительной сенсибилизации [114, 294]. Они играют важную роль в элиминации вирус-инфицированных, мутировавших клеток, а также осуществляют контроль за процессами пролиферации и дифференцировки соматических клеток, представляя первую линию защиты от чужеродных и собственных измененных клеток. В то время как, Т- и В- клетки, в отличие от макрофагов и ЕК-клеток, участвуют в реализации специфических или адаптивных иммунных ответов [114, 294].

Согласно данным отечественных и зарубежных исследований, основная функция В-лимфоцитов – предшественников плазматических клеток, заключается в опосредовании гуморальных иммунных ответов путем продукции специфических антител (иммуноглобулинов), распознающих и элиминирующих чужеродные антигены [9, 66, 114, 164]. Установлено, что Т-лимфоциты участвуют в механизмах клеточного иммунитета, так как могут распознавать специфические антигены, находящиеся на антиген-представляющих клетках, и реагировать на них, кроме того они участвуют и в регуляции гуморального иммунитета [114].

Многочисленные исследования последних лет показали, что различные популяции Т-клеток имеют регуляторные или эффекторные функции, посредством которых они ингибируют или стимулируют иммунные ответы [9, 114, 294].

В настоящее время гетерогенность Т-клеточной популяции лимфоидных клеток и других клеточных элементов оценивается по экспрессируемым антигенным маркерам клеточной поверхности (кластерам дифференцировки – CD). Определение этих маркеров дает возможность охарактеризовать фенотип клетки и потенциальную способность выполнять определенные функции [66, 287]. Исходя из этого, Т-лимфоциты функционально подразделяют на хелперы, индукторы, супрессоры и цитотоксические клетки.

В последнее десятилетие много работ посвящено изучению дисфункции иммунореактивности при патологических состояниях разного генеза. Воздействие

на организм различных внешних и внутренних повреждающих факторов (стресс, инфекция, травма) может привести к развитию вторичной иммунной недостаточности [67]. Изменения в системах иммунореактивности сопутствуют процессам биологической перестройки организма, таким как старение и малигнизация [294].

Таким образом, отсутствие необходимого для адекватных проявлений иммунореактивности количества или функциональная несостоятельность клеток иммунной системы лежит в основе большинства проявлений вторичной иммунной недостаточности [67].

В ряде научных исследований убедительно доказан тот факт, что состояние клеточного и гуморального иммунитета является одним из основных факторов, определяющих течение заболевания, в том числе гиперпластических процессов репродуктивных органов [9, 42, 67, 136, 286, 294]. Однако, исследования в этой области противоречивы.

Работы последних лет показали, что функциональное состояние Т- и В-систем иммунитета у женщин с ГЭ характеризуется угнетением функциональной активности Т-клеток, тенденцией к усилению продукции иммуноглобулинов М, снижению иммуноглобулинов класса А, также усилением продукции IgG [9, 114, 294]. Однако, при АГЭ, наряду с активацией показателей В-клеточного иммунитета не выявлено изменений в системе Т-лимфоцитов и их функциональной активности. Вместе с тем, содержание IgG по мере увеличения степени выраженности пролиферативных процессов эндометрия (вплоть до рака эндометрия) возрастает в 6 раз [294].

Установлено, что изменения в системе иммунитета у больных с ГЭ и предраком эндометрия выражены в большей степени при сочетании с обменно-эндокринными нарушениями [98]. У таких пациенток происходит угнетение Т-системы, проявляющееся снижением уровня Т-лимфоцитов, нарушением дифференцировки клеток этой субпопуляции, особенно Т-супрессоров, и изменением их функциональной активности; в то время как гуморальный

иммунитет характеризуется количественным дефицитом В-лимфоцитов и активацией их функционирования [98].

Результаты научных исследований последних лет свидетельствуют о том, что в регуляции иммунного ответа важную роль играют цитокины – молекулы, продуцируемые иммунокомпетентными клетками (активированные Т-лимфоциты, ЕК - клетки и макрофаги) [9, 67, 95, 136, 240, 286, 294, 303]. Но до настоящего времени нет единого мнения о степени их участия в патогенезе ГПЭ.

Установлено, что цитокины являются сигнальными полипептидами иммунной системы, которые принимают непосредственное участие в развитии иммунного ответа по клеточному и гуморальному типу [67]. Они не только определяют адекватный уровень иммунореактивности, но и регулируют взаимодействия главных биологических интегративных систем организма – нервной, иммунной и эндокринной [113, 164, 240].

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что цитокины обеспечивают процессы межклеточной кооперации, роста и дифференцировки лимфоидных клеток, гемопоэза, ангиогенеза, нейроиммунноэндокринных взаимодействий [9, 67, 95, 160, 164, 240, 303].

Принято считать, что в норме цитокины, образуемые при первичном иммунном ответе, практически не поступают в кровь, не оказывают системных эффектов, то есть имеет место локальный характер их действия. При этом, следует учитывать тот факт, что определение в крови высоких уровней цитокинов всегда свидетельствует о нарушении принципа локальности функционирования цитокиновой сети, что может наблюдаться при интенсивных, длительно текущих воспалительных, аутоиммунных и других процессов, сопровождающихся генерализованной активацией клеток иммунной системы [67].

В последние годы в иммунологии репродуктивной системы все большее внимание уделяется изучению локальных иммунных ответов. Известно, что матка является гистологически гетерогенным и сложно организованным органом, в котором локальные иммунные механизмы действуют совместно с системными, защищая от инвазии. Для защиты от внешних агентов и обеспечения

резистентности к опухолевому росту эндометрий обладает собственными иммунными механизмами защиты [9, 67, 164, 286].

В литературе имеются данные, свидетельствующие о том, что эндометрий здоровой женщины содержит значительное количество иммунокомпетентных клеток. При этом примерно 25% клеточных популяций эндометрия составляют лейкоциты [286]. клеток эндометрия представлена Т-лимфоцитами и макрофагами.

Следует отметить, что данные о состоянии локального иммунитета эндометрия в течение нормального менструального цикла противоречивы. Однако, роль иммунокомпетентных клеток в функционировании слизистой оболочки матки до конца не ясна. Установлено, что в эндометрии происходит синтез цитокинов, влияющих на интенсивность клеточного роста и пролиферации [9, 67, 240]. Основными цитокинами, участвующими в его функционировании являются ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО-α, γ-ИФН, Fas-l.

Большинство научных исследований последних лет посвящены изучению локального иммунитета эндометрия при эндометриозе, миоме матки, хроническом эндометрите (ХЭ) и привычном невынашивании беременности [2, 58, 59, 74, 95, 139, 164, 286]. В то время как данные о состоянии локального иммунитета при ГПЭ и предраке эндометрия, проведенные на небольшом количестве наблюдений, крайне противоречивы и касаются, в основном, репродуктивного возраста [67, 85, 114].

Таким образом, состояние локального иммунитета эндометрия при гиперпластических процессах и предраковых изменениях эндометрия слизистой оболочки матки практически не исследовано. В связи с этим, этот аспект проблемы требует дальнейшего изучения с целью создания адекватных комплексных подходов прогнозирования развития и рецидивирования ГПЭ.

Местные факторы в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия

Принято считать, что эндометрий представляет собой гормоночувствительную ткань мезенхимального происхождения, состоящую из гетерогенных клеточных популяций, обладающую реальной автономией (своим ферментным аппаратом и иммунной системой), а также способностью к саморегуляции, благодаря местным факторам [7, 26, 57, 71, 171, 214, 262? 291]. Кроме того, эндометрий способен к локальной выработке не только эстрадиола и сульфат эстрона, но и пролактина, простагландинов, андрогенов, маркерных протеинов и факторов роста.

В последние годы с помощью иммуногистохимических, методов исследования были уточнены и расширены представления о тканевом гомеостазе эндометрия как органа мишени. Установлено, что в регуляции процессов клеточной пролиферации принимают участие не только эстрогены, но и биологические амины (норадреналин, мелатонин, серотонин, брадикинин, гистамин, инсулин, простагландины, паратгормон, глюконат, гастрин), хориогонин и прочие пептиды, вырабатываемые клетками так называемой диффузной эндокринной системы – АПУД-системы [7, 125, 144, 164, 214].

Согласно данным многочисленных исследований, ГПЭ и РЭ могут возникать без видимых гормональных изменений и метаболических нарушений, что свидетельствует в пользу наличия иных механизмов формирования ГЭ, связанных с локальным нарушением регуляции клеточной пролиферации и местными изменениями тканевого обмена [49, 51, 71, 73, 81, 83, 167, 168, 170, 173, 223, 269, 304]. В ряде работ убедительно доказано, что помимо системных изменений, в формировании ГПЭ большое значение имеет адекватная реакция эндометрия на оказываемые воздействия, зависимая от экспрессии различных факторов местной регуляции [51, 71, 73, 167, 170, 223].

В литературе последних лет широко обсуждается роль нарушений гормонально-рецепторных взаимодействий в развитии ГПЭ, которые модулируются специфическими цитоплазматическими и ядерными рецепторами

[8, 11, 30, 49, 51, 60, 73, 81, 82, 83, 134, 167, 168, 170, 215, 233]. Установлено, что чувствительность к гормональным воздействиям во многом зависит от рецепторного фенотипа эндометрия [49, 82, 133, 167, 215]. В настоящее время выделяют два типа эстрогеновых рецепторов (ER): ER-α и ER- β, и две изоформы прогестероновых рецептора (PR): PR-A и PR-B. Следует отметить, что ER и PR выявляются как в эпителиальных, так и стромальных клетках эндометрия [11, 51, 167].

В работах отечественных и зарубежных авторов убедительно доказано, что в течение нормального менструального цикла их содержание претерпевает закономерные колебания: уровень ER значительно повышается в позднюю фазу пролиферации, достигает пика в середине цикла и постепенно снижается на протяжении секреторной фазы, при этом уровень PR становится максимальным в раннюю фазу секреции [8, 49, 215]. По данным Чернуха Г.Е. и соавт. (2011), концентрация ER и PR варьирует не только в зависимости от фазы менструального цикла, но и от наличия патологического процесса в слизистой оболочке матки. При этом, данные литературы относительно экспрессии ядерных стероидных рецепторов, уровня цитозольных рецепторов при ГПЭ противоречивы [11, 51, 60, 81, 133, 167, 168, 170, 215, 233, 278].

Многие авторы отмечают наличие взаимосвязи с формой ГЭ, указывая на высокое содержание ER при ПГЭ, уменьшение – при КГЭ, особенно при атипической гиперплазии (АГЭ) [49, 51, 167, 163, 298]. Подобная закономерность прослеживается и в отношении PR [167, 233, 298]. Наряду с этим, другими исследователями не выявлено значительных изменений рецепторного фенотипа эндометрия при ГЭ и зависимости экспрессии рецепторов от ее формы [255].

Следует отметить, что в последнее десятилетие научные исследования рецепторного аппарата эндометрия при ГПЭ, касались, в основном, пациенток репродуктивного возраста. В то время, как данные по эксперессии рецепторов половых стероидных гормонов в условиях ГЭ в ПМП практически отсутствуют.

Существует точка зрения, что различная экспрессия рецепторов половых стероидов в гиперплазированном эндометрии ассоциируется с разной ответной реакцией на терапию прогестагенами, которые подобно натуральному прогестерону нейтрализуют влияние эстрогенов путем уменьшения содержания PR и ER [45, 169]. Вероятно, высокую экспрессию рецепторов к половым стероидным гормонам необходимо рассматривать как прогностический фактор адекватной реакции на воздействие экзогенным гормонов, что требует дополнительного изучения и обоснования.

В ряде исследований выявлено, что снижение экспрессии сопряжено с нарушением сигнальных путей, регулирующих действие половых стероидов, и часто сочетается с возрастанием экспрессии факторов роста [167, 81, 168]. Вероятно, это свидетельствует о формировании автономии клетки и, соответственно возникновении резистентности к проводимой терапии прогестагенами.

Развитие молекулярной биологии, клинической иммунологи, медицинской генетики выявило сложную систему факторов, участвующих в клеточной регуляции, и расширило представления о межклеточном взаимодействии и внутриклеточных процессах в гормонозависимых тканях. Так, в настоящее время установлено, что в регуляции пролиферативной активности клеток эндометрия, важную роль играют факторы роста и маркеры пролиферативной активности, необходимые для репликации геномной ДНК [10, 158, 291].

Принято считать, что наиболее сложным механизмом приобретения клеткой клеткой пролиферативной автономии является изменение путей сигнальной трансдукции – каскадов белков-трансмиттеров, которые передают сигнал от предыдущего звена пути к следующему. При этом, выбор пути сигнальной трансдукции зависит от комплекса взаимодействий рост-стимулирующих, рост-ингибирующих сигналов, стадии дифференцировки и фазы клеточного цикла. Роль лигандов в индукции и регуляции клеточных ответов играют различные ростовые факторы. В связи с этим, многочисленные исследования последних лет

посвящены оценке экспрессии факторов роста и их рецепторов в норме и патологии [57, 81, 135, 164, 215, 223, 304].

Известно, что факторы роста (ФР) представляют собой группу пептидов и полипептидов, которые взаимодействуя со специфическими клеточными рецепторами, инициируют включение внутриклеточных сигнальных путей и приводят к делению клеток [57, 135, 223]. Являясь переносчиками митогенных сигналов клетки, ФР могут оказывать как стимулирующее, так и ингибирующее влияние на деление и дифференцировку клеток различных типов.

Многочисленными исследованиями доказано, что в отличие от гормонов ФР продуцируются неспецифическими клетками, находящимися во многих тканях, и обладают аутокринными, паракринными и интракринными свойствами [81, 135, 164]. Установлено, что система ФР включает: полипептидные ФР, специфические клеточные рецепторы и связывающие белки, регулирующие количество ФР, и действующих на клетки-мишени [223]. Непосредственным условием реализации митогенного эффекта ФР является их взаимодействие со специфическими клеточными рецепторами [135, 223].

В настоящее время выделяют два основных семейства ФР с выраженным митогенным влиянием на клетки эндометрия: семейство инсулиноподобного ФР (IGF) и связанных с ним белков, и семейство эпидермального ФР (EGF), включающее EGF, α-трансформирующий ФР (α-TGF) и ряд других структурно схожих пептидов [135, 223]. Предполагается, что ростстимулирующее воздействие эстрогенов на клетки гормоночувствительных тканей опосредуется через локальную продукцию в них ФР, которые путем ауто-паракринных механизмов индуцируют клеточную пролиферацию [135].

Однако, данные литературы об уровне экспрессии факторов роста при ГПЭ носят противоречивый характер [135, 163, 223, 250, 301, 304]. Одним из наиболее активных и экспериментально изученных ростовых факторов, стимулирующих пролиферацию и дифференцировку клеток эпителиального и мезенхимального происхождения в различных тканях, в том числе и эндометрии, является эпидермального ФР (EGF) [57, 135, 163, 223, 304].

В результате исследований получены противоречивые данные об экспрессии EGF у пациенток с ГПЭ [301, 163], согласно которым имеются данные как о об увеличении экспрессии EGF при ГЭ, так и о вариабельности экспрессии EGF на фоне незначительного уровня продукции TGF в цитоплазме клеток АГЭ и аденокарциномы эндометрия. Однако, по данным исследований Г.Т. Сухих, Г.Е. Чернухи (2005), экспрессия гена EGF при ГПЭ снижена по сравнению со стадией пролиферации, что, по мнению авторов можно объяснить наличием посттранскрипционной регуляции продукции EGF.

Существуют данные, свидетельствующие о том, что в гиперплазированном эндометрии содержание EGF-рецепторов и α-TGF почти в два раза превышает показатели, характерные для нормального пролиферативного эндометрия [57]. Кроме того, установлено, что экспрессия рецепторов EGF повышается в условиях гиперандрогении.

Так, если об экспрессии EGF в клетках эндометрия на протяжении менструального цикла и при различных формах ГПЭ однозначных данных не получено, то известно, что уровень α-TGF в эндометрии значительно повышен в пролиферативную фазу цикла и снижается после овуляции [223]. При этом выявлено, что у пациенток с СПКЯ продукция α-TGF в эндометрии значительно ниже, чем у здоровых женщин, и степень снижения напрямую зависит от длительности ановуляции, что может быть одним из факторов, способствующих развитию ГЭ [57].

В ряде научных исследований установлено, что в нормальной и гиперплазированной ткани эндометрия экспрессия α-TGF сочетается с экспрессией эстрогеновых рецепторов [135, 223, 304]. Что касается опухолевых клеток, то содержание EGF и особенно α-TGF, не зависит от уровня эстрогенов и их рецепторов и увеличивается по мере прогрессирования заболевания, коррелируя со стадией опухолевого процесса [223].

Известно, что в нормальном клеточном росте и развитии важную роль играет IGF-1 и его рецептор, взаимодействие которых оказывает влияние на клеточную пролиферацию [57, 135, 255]. Выявлено, что в присутствии

эстрадиола IGF-1 активирует пролиферацию эпителиальных клеток эндометрия. По данным Г.Т. Сухих и соавт. (2005), продукция м РНК IGF-1 при ГЭ имеет выраженную тенденцию к снижению, на основании чего авторами высказано предположение, что система IGF-1 – IGFR не вносит существенного вклада в повышение выживаемости и пролиферации клеток гиперплазированного эндометрия. Хотя имеются публикации, указывающие как на повышение уровня IGF-1 при АГЭ [301], так и на отсутствие взаимосвязи между развитием патологии эндометрия и уровнем продукции IGF-1 и IGF-2 [302].

Однако следует отметить, что система факторов роста является лишь частью комплекса регуляторных механизмов клеточного роста и дифференцировки. Помимо факторов роста, активаторами пролиферативной активности эндометрия являются маркеры пролиферации (PCNA, Ki-67), обеспечивающие процессивность ДНК-полимеразы-γ в составе репликативного комплекса [20, 49, 135, 163, 196].

Вместе с тем, данные литературы относительно экспрессии маркеров пролиферации PCNA и Ki-67 в железистом и стромальном компонентах эндометрия при ГЭ достаточно противоречивы [5, 20, 49, 57, 73, 167, 163, 162, 170, 171, 173, 290, 295, 296] . Так, в одних исследованиях выявлено увеличение экспрессии маркеров пролиферации в гиперплазированном эндометрии, особенно при АГЭ и РЭ [203]; в других – получены данные о низкой экспрессии PCNA и Ki-67 по сравнению с пролиферативным эндометрием и отсутствие существенных различий при разных формах ГЭ [167, 226].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день противоречивые данные о маркерах клеточной пролиферации, открывают перспективы для проведения дальнейших исследований.

На современном этапе становится очевидным, что освещение отдельных сторон патологического процесса – процессов пролиферации недостаточно для понимания патогенеза ГПЭ, что требует диаметрально противоположного подхода к изучаемой проблеме, а именно – изучение роли и места апоптоза в патогенезе патологических процессов слизистой оболочки тела матки.

В настоящее время установлено, что одной из причин развития пролиферативных заболеваний эндо- и миометрия рассматривается дисбаланс процессов пролиферации и апоптоза [5, 28, 57, 73, 79, 81, 155, 167, 168, 170, 171, 197, 200, 209, 223, 233, 252, 269, 284, 288]. Многочисленные исследования демонстрируют, что пролиферативные процессы в эндометрии возникают на фоне прогрессирующего снижения способности клеток к апоптозу [57, 79, 155, 171, 173, 182, 200, 233, 242, 245, 288, 290].

Принято считать, что процесс программированной клеточной гибели представляет собой эволюционно отработанный механизм поддержания гомеостаза и является селективным процессом уничтожения ненужных или потенциально опасных клеток в физиологических условиях с последующей элиминацией клеток из оганизма [81, 155, 171, 290]. Анализ публикаций, касающихся роли запрограммированной клеточной гибели в функционировании неизменного и трансформированного эндометрия, свидетельствует о том, что резистентность клеток к апоптозу является характерной чертой неопластических изменений эндометрия [79, 155, 171, 182, 242, 245, 290].

По данным Г.Т. Сухих и соавт. (2005), различные этапы деградации ДНК катализируются разными формами эндонуклеаз, отличающимися субстратной специфичностью и условиями проявления активности. Доказано, что в межнуклеосомной деградации ДНК участвует активированная резидентная ядерная Ca^{2+}/Mg^{2+} - зависимой эндонуклеазы. В ряде исследований установлено, что прогрессирующее снижение способности клеток к апоптозу сопровождается угнетением активности Ca^{2+}/Mg^{2+} - зависимой эндонуклеазы. При этом обнаружено, что данные изменения выявляются при КГЭ, прогрессируют у больных с АГЭ и максимально выражены при аденокарциноме эндометрия [8, 152].

Полагают, что тканевой гомеостаз в эндометрии, обеспечиваемый программированной клеточной гибелью, или апоптозом, регулируется как половыми стероидными гормонами, так и рядом генов, стимулирующих и ингибирующих его активность [89, 79, 135, 155, 233]. Одним из наиболее

распространенных путей активации апоптоза является взаимодействие рецепторов цитоплазматической мембраны семейства фактора некроза опухоли TNF (TNFR1, TNFR2, FasR/APO-1 (CD95)) со спецефическими лигандами (TNFα, FasL). Следует отметить, что цитоплазматический фрагмент TNF и Fas-рецепторов содержит «домен смерти» (DED – death effector domain) – адаптерный белок, передающий сигнал связывания с TNFα и FasL на внутриклеточный аппарат, инициирующий апоптоз [136, 288]. Другой путь передачи сигнала программируемой клеточной гибели реализуется при участии митохондриальных белков, среди которых выделяют несколько апоптозных факторов: цитохром с, проскопаза-2, 3, 9, а так же флаво-протеин фактор [302].

Полагают, что снижение экспрессии гена TNFα и выраженная тенденция к снижению экспрессии гена его рецептора указывают на то, что характерный для эндометрия механизм запуска апоптоза, опосредованный TNFα и альтернативный FasR/ FasL, также оказывается подавленным [135, 302].

В настоящее время, исходя из концепции об апоптозе как о конкретной генетической программе, существует представление о специализированных генах, продукты которых усиливают или подавляют данный процесс [79, 89, 155, 173, 200, 209, 224, 233, 242, 245, 252, 264,288, 290]. К ним относятся: p-53, c-erbB-2 и bcl-2 протеины. Так, установлено, что антионкоген p-53 является индуктором апоптоза, при этом в норме этот белок приостанавливает клеточный цикл в фазе G-1, при повреждении ДНК [57]. В случае мутации происходит нарушение функции p-53, его супрессивное действие заменяется повреждающей активностью, что приводит к усилению клеточной пролиферации.

В ряде научных исследований отмечено, что c-erbB-2 - апоптоз ассоциированный протеин, являющийся фактором выживания клетки и обладающий онкогенными свойствами [57, 200]. Выявлено, что в нормальном эндометрии c-erbB-2 не обнаруживаются, при ПГЭ без атипии выявляется крайне редко, наиболее высокий уровень c-erbB-2 характерен для АГЭ.

Среди генов, участвующих в регуляции апоптоза, выделяют также семейство bcl-2 генов, проявляющих широкий спектр активности от индукции

апоптоза (bax-подобный белок, bd-Xshort, bad-подобный белок и многие другие) до его ингибирования (bcl-2 и bcl-Xlong) [26, 155, 173, 209, 233]. Согласно данным отечественных и зарубежных исследований, иммунореактивность bcl-2 при ГЭ без атипии выше, чем при АГЭ [57, 81, 173]. Тогда как в клетках аденокарциномы эндометрия обнаружена низкая экспрессия bcl-2 или даже ее отсутствие [155, 233, 252].

Таким образом, изменение процесса программированной клеточной гибели играет важную роль в нарушении тканевого гомеостаза эндометриальной ткани, способствуя преобладанию процессов пролиферации и развитию ГПЭ, что открывает перспективы для проведения дальнейших научных исследований.

Современные представления о молекулярно-биологических механизмах развития пролиферативных процессов предполагают наличие еще одного важного фактора регуляции тканевой перестройки – экстрацеллюлярного матрикса, находящегося под воздействием специфических протеолитических ферментов – матриксных металлопротеиназ (ММП). Принято считать, что ММП представляют собой группу родственных по структуре цинк-зависимых эндопептидаз, играющих ключевую роль в процессах тканевого ремоделирования [6, 26, 194, 196, 202, 251]. Известно, что эти белки экспрессируются во всех тканях на всех этапах онтогенеза, при этом их экспрессия активируется в условиях интенсивной тканевой перестройки [6, 26, 194, 202, 251].

В результате многочисленных исследований обнаружено, что естественными антагонистами ММП, регулирующими и модулирующими активность, являются плазматические и тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП), которые так же как и ММП, экспрессируются во всех органах и тканях. Экспериментальное изучение биологической роли ТИМП выявило как активирующее, так и ингибирующее влияние на процесс программируемой клеточной гибели [76, 194].

Генетические нарушения в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия

В соответствии с современными представлениями в развитии ГЭ и рака тела матки могут быть задействованы не только эндогенные и экзогенные факторы риска, но и мутация ряда генов [6, 10, 123, 155, 158, 227, 229, 239, 245, 247, 263, 265, 275, 303].

Известны исследования, в которых показано, что по мере увеличения тяжести патологического процесса в эндометрии возрастает частота мутаций гена подавления роста опухоли PTEN, ряда онкогенов (k-ras, β-катенина), прогрессивно накапливаются изменения на микросателлитных локусах регуляторных генов, так называемая микросателлитная нестабильность, отмечаются аномалии генов репарации, ошибочно спаренных ДНК (hMLN-2, hMSH-1) [79, 155, 217, 245, 269]. Изменения такого характера не только предрасполагают к развитию ГЭ, но и могут способствовать канцерогенезу.

Принято считать, что одним из генетических нарушений, необходимых для развития опухолевого процесса, является инактивация генов-супрессоров опухолевого роста [10, 22, 158, 217, 227]. Гены-супрессоры и гены репарации в опухолях могут быть инактивированыв результате их структурного повреждения (делеция и/или мутация) или функционального повреждения (аномальное метилирование) [22, 158]. Установлено, что метилирование является обратной ковалентной модификацией ДНК, в отличие от истинных мутаций [158, 217].

В исследованиях показано, что при рецидивирующей ГЭ и АГЭ отмечается повышение частоты встречаемости метилирования генов hMLH1, RASSFIA [6, 158, 217, 270], высокая встречаемость метилирования p16, PTEN, RASSF1, GSTP1 – при аденокарциноме [79, 155, 186, 195, 270].

Существует мнение, что в развитии ГПЭ важную роль играет полиморфизм гена гликопротеина GPIIIα [161]. Он представлен двумя аллельными формами – Pl-AI и Pl-AII. В ходе исследования Шешуковой Н.А. и соавт. (2011) выявлено, что среди женщин с ПГЭ гомозиготы по аллелю Pl-AI составляют 90,6%, с типической гиперплазией – 90,9%. В то время, как носительство аллеля Pl-AII у

женщин с ПГЭ встречалось в 9,4% случаев, с АГЭ – у 9% пациенток, что отличается от среднепопуляционных данных. На основании полученных данных авторами сделан вывод о том, что аллель AI гена GPIIIα определяет генетическую предрасположенность к активной имплантации, а носительство AII гена GPIIIα можно рассматривать как генетический фактор, препятствующий развитию ГПЭ.

В связи с этим, перспективным направлением снижения частоты гипер- и неопластических процессов эндометрия является дальнейшее изучение патогенетических механизмов развития ГЭ и поиск молекулярно-генетических предикторов развития ГЭ, ее прогрессии в рак, а возможно и создания таргетной терапии, направленной на профилактику раковой трансформации эндометрия.

Роль хронического эндометрита в развитии гиперпластических процессов эндометрия

Полагают, что одним из важных звеньев этиопатогенеза ГПЭ является ХЭ [6, 51, 95, 96, 100, 124, 136, 141, 147, 148, 162, 164, 188, 232, 237, 261]. В современных условиях ХЭ характеризуется комплексом морфофункциональных изменений эндометрия воспалительного генеза, приводящих к нарушению нормальной циклической трансформации и рецептивности ткани [53, 55, 128, 143].

В исследованиях А.В. Шуршалиной (2007), И.С. Сидоровой, И.О. Макарова (2010) отмечено, что длительные морфологические и функциональные изменения в слизистой оболочке матки при ХЭ обуславливают возможность патологической афферентации в структуры ЦНС, регулирующие деятельность гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Нарушения в этой системе приводят к развитию вторичной гипофункции яичников, формированию ановуляции по типу абсолютной или относительной гиперэстрогенемии и, следовательно, ГПЭ.

Существует и другая точка зрения, в соответствии с которой при воспалительных изменениях в эндометрии нарушается рецепция даже при неизмененных гормональных соотношениях [82, 141].

Установлено, что развитие патологической пролиферации при ХЭ обусловлено нарушением баланса между разнонаправленными процессами пролиферации и апоптоза [82, 141]. По данным Сухих Г.Т. и соавт. (2010), в механизмах апоптоза при ХЭ большую роль играет фактор некроза опухоли (TNF-α) и трансформирующий фактор роста (TGF-β), продуцируемые макрофагами.

В последние годы пристальное внимание ученых обращено на изучение оценки влияния ВПЧ на эндометрий, и степени его участия в развитии ГПЭ [116, 136, 141, 309]. С позиции новейших научных данных, общность влияния ВПЧ на любой эпителий следует рассматривать через призму плоскоклеточной метаплазии. С патогенетической точки зрения, метаплазия представляет собой ответную реакцию ткани на хроническое раздражение. По сути, это процесс замещения одного вида зрелых (высокодифференцированных) клеток другим типом, менее зрелым (низкодифференцированным) [141]. Установлено, что после проникновения ВПЧ в эпителиальные клетки эндометрия вирусный геном запускает массивный синтез повреждающих агентов, блокирующих естественный клеточный цикл инфицированных эпителиоцитов. Полагают, что из этих веществ наибольшим неопластическим потенциалом обладает продукт вирусного гена Е6. В результате совместного влияния продуктов вирусных генов на эпителиоциты вектор дифференциации этих клеток меняется – образуются типичные морулы с вероятностью трансформации в неоплазию.

Вышеизложенные данные позволяют предположить, что ХЭ и ВПЧ являются потенцирующими друг друга предикторами ГПЭ. Это открывает перспективы для дальнейших научных исследований.

Таким образом, патогенез ГПЭ характеризуется сложным взаимодействием системных процессов (нейроэндокринных, метаболических и иммунных) и локальных изменений (рецепторного статуса и генетического аппарата клеток эндометрия), а также участием биологически активных веществ, факторов роста, маркеров пролиферации и апоптоза и т.д.

Несмотря на многочисленные исследования, молекулярно-биологические механизмы развития ГЭ до конца не ясны. В настоящее время отсутствует единство во взглядах на пусковые патогенетические моменты пролиферативных процессов в эндометрии, что обуславливает эмпиричность лечебных мероприятий и отсутствие определенной тактики в лечении ГПЭ у женщин в ПМП, что не позволяет существенно снизить частоту данной патологии.

Это диктует необходимость дальнейшего изучения механизмов развития ГЭ с целью создания адекватных комплексных подходов прогнозирования развития и рецидивирования ГПЭ у женщин в ПМП.

1.3 Значение изучения аутоиммунитета в диагностике патологических состояний в акушерстве и гинекологии

Известным является тот факт, что наличие естественных (физиологических) аутоантител (ауто-АТ) в организме человека впервые было обнаружено М. Безредко более 100 лет назад [179]. Однако реальным объектом исследований естественные а-АТ стали лишь в последние десятилетия [106].

По данным литературы установлено, что в 1974 г. Ерне разработал сетевую теорию [231], согласно которой иммунная система человека способна продуцировать антитела к различным антигенам собственного организма, то есть естественные ауто-АТ. Принято считать, что синтез ауто-АТ генетически запрограммирован [36, 107, 271]. В отличие от строго индивидуальных наборов антител к чужеродным антигенам, составы которых зависят от генотипа, состав аутоантител является очень сходным у всех здоровых людей разного возраста и пола, и формируется еще во внутриутриутробном периоде [36, 107, 129].

По данным ряда исследователей [266, 271, 293] естественные ауто-АТ, вступая во взаимодействие с молекулами собственного организма, обеспечивают участие иммунной системы в контроле и регуляции функций антигенно-молекулярного гомеостаза и вместе с макрофагами играют значимую роль в регуляции процессов апоптоза [36, 106, 307].

Применение мультипараметрического анализа сывороточного содержания ауто-АТ, ориентированного на выявление вторичных иммунологических изменений, стало эффективным инструментом в доклинической диагностике заболеваний различных органов и систем: в диагностике и лечении сахарного диабета [15, 103, 104, 190, 199], различных заболеваний нервной системы [102, 181], бронхиальной астмы [238], пневмонии [44], заболеваний сердечно-сосудистой системы [93, 132] и многих других.

В акушерской практике изучение сывороточных ауто-АТ позволило расширить возможности диагностики и обосновать дифференцированный подход к лечению таких осложнений беременности, как невынашивание [121, 87], преэклампсия и эклампсия [47, 153], послеродовые кровотечения [16, 37, 78]. Исследования последних лет свидетельствуют об участии патологических аутоиммунных процессов в формировании нарушений МПК у беременных с отягощенным акушерским анамнезом [48]. Доказана патологическая роль избыточной продукции ауто-АТ к фосфолипидам, нативной и денатурированной ДНК для развития беременности [78].

Клиническое применение определения уровня аутоиммунного статуса в гинекологии менее распространено и является предметом научного поиска. Немногочисленны данные по результатам наблюдений иммунореактивности женщин, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза [101], трубно-перитониальным бесплодием [52], генитальным эндометриозом [14, 31, 65] и миомой матки [12, 130, 131].

В настоящее время в доступной нам мировой научной литературе отсутствуют исследования параметров аутоиммунитета у пациенток с ГПЭ.

Это диктует необходимость изучения состояния аутоиммунитета у женщин с ГПЭ в переходном периоде с целью выявления особенностей изменения уровней регуляторных аутоантител и применения их в качестве биомолекулярных маркеров прогнозирования развития ГЭ, риска ее рецидивирования, а также дифференцированного подхода к лечению.

.

1.4 Современные методы терапии гиперпластических процессов эндометрия у женщин в период менопаузального перехода

Сложность этиопатогенеза ГПЭ в ПМП создает значительные трудности в выборе методов лечения. Этим можно объяснить отсутствие единых рекомендаций по выбору лекарственного средства, дозе и оптимальной длительности его применения, которая часто является неадекватной, в связи с чем, приходится сталкиваться с рецидивами ГЭ [57, 154].

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что предлагаемые методы терапии ГПЭ весьма разнообразны [3, 5, 18, 25, 29, 32, 34, 35, 45, 50, 64, 68, 69, 74, 110, 117, 119, 120, 126, 138, 144, 150, 160, 172, 174, 177, 180, 184, 205, 212, 230, 248, 254, 260, 267, 274, 285, 292].

Существуют различные подходы к ведению больных с ГЭ: от выскабливания эндометрия без проведения последующей терапии до его абляции и проведения гистерэктомии. Однако, консервативно-выжидательная тактика, рассчитанная на спонтанную регрессию ГЭ, зачастую оказывается неоправданной, поскольку терапевтический эффект выскабливания слизистой тела матки не превышает 50% [154]. Этот факт обосновывает необходимость проведения гормональной терапии с целью нормализации состояния эндометрия, регуляции ритма менструаций и профилактики маточных кровотечений, связанных с рецидивированием ГПЭ. Следует отметить, что если при ГЭ низкого риска дискуссионными являются вопросы подбора и длительности лекарственной терапии, то при АГЭ приходится решать вопросы тактики ведения пациенток (консервативное или оперативное лечение).

По мнению И.В. Кузнецовой (2009), удаление патологически измененной ткани эндометрия является лечебным мероприятием. Вместе с тем, диагностическое выскабливание следует проводить под гистероскопическим контролем, что необходимо не только для уточнения характера и локализации патологического процесса, но и для оценки качества проводимой терапии. Последующая консервативная терапия либо оперативное лечение представляют собой профилактику рецидивов заболевания. Гормональная терапия, назначаемая

на втором этапе лечения, направлена на коррекцию менструального цикла, устранение неприкрытых эстрогенных влияний и предотвращение формирования ГЭ.

Многочисленные исследования отечественных и зарубежных авторов посвящены гормональной терапии гГПЭ, как наиболее эффективной и патогенетически обоснованной [19, 35, 45, 110, 155, 159, 160, 177, 205, 210, 284, 274]. По данным ряда авторов, основными критериями выбора гормональной терапии при ГПЭ являются: морфологическая характеристика; возраст больной; дополнительные цели; наличие гиперандрогении; метаболический статус; сопутствующая патология; и противопоказания [45, 57, 160].

Эффективность гормональных методов лечения ГПЭ без атипии, по данным некоторых исследований, невысока – около 42% [244]. Согласно данным И.В. Кузнецовой (2009), рецидивы ПГЭ выявлены только у 26 % женщин, получавших гормональную терапию.

Несмотря на длительную историю консервативного лечения ГЭ, до настоящего времени не представлены результаты метаанализа эффективности различных видов гормонотерапии, что, вероятно, связано с отсутствием хорошо спланированных рандомизированных исследований, выполненных по стандартным протоколам.

В настоящее время в арсенале врачей имеется несколько групп препаратов для лечения ГЭ. К ним относят: прогестины, комбинированные оральные контрацептивы, антигонадотропные препараты и агонисты гонадолиберина.

Принимая во внимание определяющую роль избыточного влияния эстрогенов и дефицита прогестерона, стандартной терапией ГЭ можно считать назначение прогестагенов, обладающих прогестагенной и антиэстрогенной активностью [29, 40, 45, 57,161, 177, 211, 249, 256, 267, 274]. Широкое применение прогестагенов основано на их выраженном антипролиферативном эффекте на эндометрий, который реализуется посредством механизмов, схожих с влиянием прогестерона на эстрогенопосредованную клеточную пролиферацию. Известно, что под влиянием гестагенов в эндометрии последовательно

происходят торможение пролиферативной активности, секреторная трансформация слизистой оболочки, децидуальная реакция стромы, а при дальнейшем использовании – атрофические изменения желез и стромы [29, 40, 45, 57, 161, 177].

Способность прогестагенов вызывать регрессию эндометрия продемонстрирована во многих исследованиях [35, 40, 45, 57, 82, 180, 210]. Существует несколько механизмов действия прогестинов, благодаря которым возможны профилактика и лечение ГПЭ: снижение действия ИФР-1 на эндометрий путем увеличения активности белков, связывающих ИФР-1; снижение активности 17-гидроксикортикостероидной дегидрогеназы или активации гена подавления опухоли. Одним из компонентов терапевтического эффекта прогестагенов является индукция активности апоптоза, что объясняет выраженную редукцию железистого аппарата при успешном лечении [161].

Многочисленными исследованиями доказано, что гестагены оказывают не только местное, но и центральное действие, тормозя выделение гонадотропинов гипофизом [154, 177]. Способность гестагенов вызывать атрофические изменения в гиперплазированном эндометрии (в больших дозах) широко используется в онкологии при лечении аденокарциномы эндометрия и ее метастазов. Анализ данных литературы свидетельствует о том, что прогестины (прогестагены) могут использоваться при любых формах ГПЭ, от ПГЭ без атипии до атипической. Морфологическое заключение модифицирует выбор прогестагена и режим его введения [45, 57, 161]. Кроме того, выбор гестагенных препаратов определяется особенностями их действия. Так, согласно данным Г.Е. Чернухи (2009), производные прогестеронового ряда оказывают выраженное влияние на железистый эпителий, тогда как производные 19-нортестостерона вызывают децидуальную реакцию с последующей атрофией эндометрия.

По данным ряда авторов, выраженным трансформирующим действием обладают медроксипрогестерона ацетат (МПА), линестренол и ципротерона ацетат (ЦПА) [57, 154, 177]. В своих секреторнотрансформирующих дозах эти прогестины, также как и норэтистерон, и прогестерон, подавляют овуляцию. В то

время, как дидрогестерон в той же дозе, которая вызывает секреторную трансформацию эндометрия, не способен ингибировать овуляцию. Согласно данным литературы, эффективность лечения МПА (10-20 мг/сутки) пациенток с ГПЭ без атипии составляет 84%, эффективность прогестинов норэтистеронового ряда (в циклическом режиме с 16 по 25 день менструального цикла) - 68,3% [39].

Следует отметить, что до настоящего времени нет единого протокола по применению прогестагенов. Это касается дозы, длительности терапии и способов введения препаратов. Так, прогестагены в циклическом (10 дневном) режиме могут использоваться у женщин с КГЭ без атипии в возрасте до 45 лет при отсутствии в анамнезе факторов риска АГЭ и РЭ. В старшей возрастной группе у больных с высоким уровнем эстрогенной насыщенности возможно применение прогестагенов в режиме второй фазы и в режиме трехнедельного приема с использованием производных нортестостерона, обладающих высокой гестагенной активностью и хорошо контролирующих менструальный цикл. Прогестины пролонгированного действия (пролонгированная форма МПА) целесообразно применять при КГЭ без атипии или АГЭ. С лечебной целью инъекционные препараты прогестагенов применяются 1-2 раза в неделю, при этом доза определяется в зависимости от вида ГЭ и степени атипических изменений [57, 154, 177].

По данным Г.Е. Чернуха (2011), частота рецидивов ГПЭ после окончания 6 циклов лечения прогестагенами составляет около 20%. В качестве одной из причин резистентности гиперплазированной ткани эндометрия к антипролиферативному влиянию прогестагенов, рассматривается отсутствие рецепторов к прогестерону. По данным ряда авторов [45, 298] различные виды прогестагенов и схемы их назначения в разной степени ингибируют как экспрессию PR и ER в железах и строме эндометрия, так и пролиферативную активность.

Сравнительная оценка различных режимов назначения МПА свидетельствует о том, что после 6-месячного использования препарата во вторую фазу цикла частота регрессии ГЭ колеблется от 55% до 85%, то есть достигает в

среднем 70% [154, 267]. В то время как, применение непрерывного режима приема МПА за 6-12 месяцев дает эффект 90 % - 100% [154].

Однако длительное системное применение прогестагенов, необходимое для достижения и поддержания лечебного эффекта, ограничено как возникновением или усугублением метаболических нарушений, так и низкой приверженностью к проведению терапии в связи с необходимостью ее ежемесячного курсового использования. Это обосновывает важность дальнейшего поиска эффективных и безопасных способов лечения ГПЭ.

Широкое внедрение в клиническую практику гормональных рилизинг-систем, доказанность их лечебного эффекта при АМК, эндометриозе матки и протективного воздействия на эндометрий во время проведения заместительной гормональной терапии дали основание для их применения при ГПЭ [45, 110, 159,180, 187, 203, 210, 211, 218, 234, 267, 276, 287, 297, 300, 306].

В последние годы во многих странах мира активно внедряется в клиническую практику способ терапии ГЭ путем внутриматочного воздействия левоноргестрела (ЛНГ). Этот метод обеспечивает достаточно высокую концентрацию этого препарата в эндометрии (в 100-500 раз более высокую, чем при пероральном его назначении), более низкую в миометрии и лишь незначительную в сыворотке крови, что позволяет минимизировать возникновение нежелательных системных воздействий и достигнуть высокой эффективности прогестагенного влияния на матку [159, 167, 210].

Многочисленными исследованиями доказано, что введение ЛНГ-ВМС, содержащей левоноргестрел, оказывает выраженное локальное действие на эндометрий, которое проявляется в атрофии эпителия, исчезновении его пролиферативной активности и децидуализации стромы [45, 57, 159, 180, 187].. При этом, системное действие ЛНГ-ВМС на продукцию эстрадиола крайне слабо, что подтверждается сохранением его концентрации в кровотоке на уровне соответствующих возрастных норм [45, 169].

В литературе имеются данные о локальном влиянии ЛНГ не только на пролиферацию эндометрия, но и на процессы апоптоза [45, 167, 210]. Результаты

исследований подтвердили увеличение активности факторов запрограммированной гибели клеток на фоне снижения пролиферативных процессов в эндометрии уже через 3 месяца ношения ЛНГ-ВМС.

В ходе ряда исследований установлено, что применение ЛНГ-ВМС у женщин с АМК приводит к снижению менструальной кровопотери на 80% уже через 3 месяца после введения, а за 12 месяцев – на 95% и более [45, 167, 234]. Анализ данных зарубежной литературы последних лет указывает на то, что использование ЛНГ в течение 6 месяцев приводит к регрессу ПГЭ и КГЭ без атипии почти в 100% случаев [218, 267, 298]. Этот вид терапии наряду с традиционным назначением МПА используют не только для лечения ПГЭ и КГЭ без атипии, но и при АГЭ, и даже начальных стадиях аденокарциномы эндометрия у молодых женщин, заинтересованных в беременности [167]. Немногочисленные данные литературы свидетельствуют о том, что на фоне обоих видов терапии при АГЭ можно получить положительный эффект в 50% - 82% случаев [297].

Наряду с высокой эффективностью, внутриматочное воздействие ЛНГ имеет еще ряд преимуществ по сравнению с другими видами медикаментозной терапии. Это связано с удобством применения, обратимостью воздействия, отсутствием побочных системных влияний и возможностей проведения долгосрочной терапии. Минимизация системных эффектов и возможность длительного назначения препарата особенно актуальна у женщин с ГПЭ, поскольку метаболические нарушения у этой категории больных являются одним из факторов, поддерживающих гиперплазию и обеспечивающих рецидивы заболевания [57, 154]. Таким образом, внутриматочный путь введения прогестагенов можно рассматривать в качестве высокоэффективного средства лечения и профилактики рецидивирования ГПЭ.

Известно, что использование КОК в течение 12 месяцев уменьшает риск развития РЭ на 50% [57]. Протективное действие одинаково в отношении всех основных гистологических подтипов РЭ, персистирует в течение 20 и более лет после отмены и оказывается максимальным у женщин группы высокого риска.

Под влиянием КОК эндометрий подвергается быстрой регрессии в пролиферативной фазе, в нем появляется преждевременная секреторная трансформация желез, в строме отмечается децидуоподобная трансформация. В первую очередь, процессы регрессии касаются железистого компонента, поэтому относительное количество стромы в соотношении стромального и железистого компонента преобладает. Наблюдаемые изменения эндометрия обусловлены влиянием прогестинов, входящих в состав КОК [35, 57, 155, 205]. С позиций лечения ГЭ особое значение имеет трансформирующая способность прогестина, входящего в состав КОК. Наиболее «сильными» прогестинами следует признать норгестимат, диеногест, левоноргестрел, дезогестрел и гестоден, представляющие гестагенный компонент КОК второго и третьего поколения.

Среди гестагенов, особое место занимает диеногест, обладающий свойствами 19-норстероидров. Фармакологические свойства диеногеста во многом сходны с действием естественного прогестерона (высокая селективность при связывании с прогестероновыми рецепторами, отсутствие отрицательного воздействия на метаболизм). Диеногест, обладающий выраженным антипролиферативным действием является прогестином выбора при назначении КОК с целью лечения ГЭ [35, 57, 155, 205].

Эстрогенный компонент КОК представлен этинилэстрадиолом. С целью лечения ГПЭ используются низкодозированные монофазные препараты. Наиболее частыми симптомами ГЭ являются АМК, и поэтому задача хорошего контроля цикла ставится наравне с профилактикой рецидива ГПЭ. Обеспечение адекватного контроля цикла достигается при использовании низкодозированных КОК по сравнению с микродозированными препаратами [57, 161].

Учитывая высокую частоту рецидивирования ГПЭ, не менее важными представляются вопросы разработки долгосрочной программы ведения больных, направленной на профилактику рецидивов ГЭ и АМК. Стойкое снижение уровня эстрадиола является залогом терапевтической эффективности метода, действие которого предполагает прикрытие избыточных эстрогенных влияний. Таким образом, КОК в ПМП обеспечивают регуляцию менструального цикла,

предотвращают рецидивы ГПЭ и создают достаточный для предохранения от нейровегетативной дисфункции и потери костной ткани уровень эстрогенов.

К сожалению, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркты, тромбозы, эмболии), обострение заболеваний печени, желчевыводящих путей, а также развитие гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, гипергликемии значительно ограничивает возможность назначения КОК в ПМП, что диктует необходимость поиска эффективных и безопасных методов лечения.

В последнее десятилетие XX века, наряду с прогестагенами для лечения ГПЭ широко и довольно эффективно использовали препараты с выраженным антигонадотропным действием, такие как даназол (производное 17-этинилтестостерона) и гестринон или неместран (производное 19-норстероидов). Антигонадотропный эффект этих препаратов проявляется снижением уровней ЛГ и ФСГ, уменьшением синтеза половых стероидов в яичниках и атрофией эндометрия. Данные по эффективности даназола в лечении ГПЭ крайне разноречивы [63, 117, 140, 154]. Согласно литературным данным, шестимесячный курс терапии даназолом сопровождается нормализацией состояния эндометрия у 71% - 95,9% [154]. Эти показатели свидетельствуют о том, что даназол для лечения ГПЭ эффективнее, чем прогестагены в циклическом режиме.

Известно, что гестринон - норстероид «третьего поколения» - обладает не только антигестагенным, но и антиэстрогенным, антигонадотропным и антиандрогенным действием. Установлено, что частота побочных эффектов, вызванных приемом гестринона находится в пределах 29-42% [74, 140, 154].

Следует также учитывать, что даназол, как и гестринон, являются производными андрогенов, в связи с чем, помимо основного антигонадотропного действия, обладают андрогенной активностью. Андрогенная и анаболическая активность даназола и гестринона вызывают достаточное количество побочных эффектов в виде прибавки массы тела, появления акне, себореи, гирсутизма, а также неблагоприятного влияния на функцию печени [140, 154]. Побочные

действия этих препаратов в значительной степени ограничивают их использование у больных с гиперандрогенией и метаболическими нарушениями.

Одним из основных достижений науки последних десятилетий XX века можно считать создание агонистов ГнРГ (диферилин, бусерилин-депо, люкрин-депо, декапептил-депо и др.), которые нашли широкое применение в онкологии, урологии и гинекологии. Механизм действия агонистов ГнРГ достаточно хорошо изучен [57, 112, 154, 161]. Эффект десенситизации гипофиза с последующей блокадой секреции гонадотропинов при использовании препаратов данной группы приводит к прекращению стероидогенеза в яичниках в течение всего времени использования. В результате выключения функции яичников на фоне снижения содержания всех фракций стероидных гормонов в организме формируется состояние «псевдоменопаузы». Эндометрий закономерно реагирует на значительное уменьшение эстрогенных влияний прекращением пролиферативных процессов. Благодаря исследованиям отечественных и зарубежных авторов, в последние годы стало известно, что агонисты ГнРГ оказывают также и прямое воздействие на эндометрий: изменяют экспрессию различных факторов роста и их рецепторов, активизируют процесс апоптоза, а также значительно уменьшают пролиферацию клеток эндометрия [57,154]. Установлено, что агонисты ГнРГ могут предотвращать опухолевый рост, оказывая прямое антипролиферативное действие на клетки карциномы in situ [229].

Известно, что аналоги ГнРГ, в отличие от антигонадотропных препаратов, не дают андрогенных и анаболических эффектов, в связи с чем не оказывают неблагоприятного влияния на метаболические процессы, в частности, на липидный спектр крови и резистентность к инсулину [57, 161]. Особенно важно отсутствие влияния агонистов ГнРГ на функцию почек и желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарную систему, а также на риск развития тромбоэмболических осложнений [154].

Согласно рекомендациям И.В. Кузнецовой (2009), назначение агонистов ГнРГ показано при КГЭ без атипии либо АГЭ. Использование агонистов ГнРГ у

женщин с ПГЭ без атипии может быть обоснованным в возрастной группе, близкой к естественной менопаузе, а также при сочетанной патологии эндометрия и миометрия. По данным ряда исследований, применение различных видов агонистов ГнРГ при лечении ГЭ позволяет достичь полного морфологического эффекта за 3-6 месяцев терапии в 82,8-100% случаев [154]. При этом общеизвестно, что длительное воздействие агонистов ГнРГ сопряжено с гипоэстрогенными эффектами, основным из которых является снижение минеральной плотности костной ткани [57, 74, 140]. Это требует дополнительного назначения антирезорбтивных препаратов или проведения заместительной гормональной терапии. Таким образом, высокая частота побочных явлений, а также стоимость препаратов данной группы, значительно ограничивает возможность их применения.

Известно, что одним из основных факторов риска развития ГПЭ в ПМП является метаболический синдром (МС), характеризующийся увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов и АГ [117, 127, 140, 207, 208, 272]. Это диктует необходимость проведения мероприятий по снижению массы абдоминально-висцерального жира и коррекцию имеющихся нарушений.

Согласно клиническим рекомендациям по ведению больных с МС (2013 г.), краеугольным камнем в лечении данной патологии являются немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение массы тела, изменение стереотипов питания, отказ от вредных привычек, таких как курение и злоупотребление алкоголем, повышения физической активности, то есть формирование так называемого здорового образа жизни. Присоединение медикаментозных методов лечения не исключает немедикаментозных мероприятий, а должно проводиться параллельно. Снижение массы тела на 5-10% в течение 6-12 месяцев (оптимальным снижением считается 2-4 кг, но не более 5 кг в месяц; скорость похудения не должна превышать 1 кг в неделю) сопровождается достоверным уменьшением риска для здоровья и реально осуществимо для большинства

больных. Снижение массы тела, как правило, продолжается в течение 6 месяцев, с наиболее интенсивной потерей веса в первые 3 месяца лечения, и сменяется периодом стабилизации веса (6—12 месяцев). После этапа стабилизации массы тела в каждом отдельном случае решается вопрос о необходимости дальнейшего её снижения либо удержания достигнутого веса.

Основу терапии составляет сбалансированное рациональное питание: гипокалорийное в период снижения массы тела и эукалорийное в период поддержания результатов. Рекомендуемая диета должна включать не более 25-35% жира от калорийности суточного рациона, в том числе насыщенных жиров менее 7%, полинасыщенных – до 10% и мононасыщенных – менее 20% от общей калорийности. При сахарном диабете типа 2 целесообразно ограничить прием простых углеводов и уменьшить наполовину от привычного рациона употребление легкоусвояемых углеводов [117, 127]. Наряду с диетотерапией, должны проводиться мероприятия, направленные на повышение двигательной активности. Они дополняют редуцированную по калорийности диету и позволяют создать отрицательный энергетический баланс. Рекомендуются физические нагрузки умеренной интенсивности по 30-45 минут не менее 3-5 раз в неделю.

В соответствии с клиническим рекомендациям по ведению больных с МС (2013 г.), медикаментозное лечение ожирение показано если ИМТ >30 кг/м^2 или ИМТ >27 кг/м^2 в сочетании с сопутствующими заболеваниями (АГ, СД 2 типа, дислипидемия). В настоящее время единственным разрешенным препаратом для снижения веса у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями является Орлистат, который тормозит всасывание жиров в ЖКТ путем ингибирования желудочно-кишечных липаз — ключевых ферментов, участвующих в гидролизе ТГ пищи, высвобождении жирных кислот и моноглицеридов.

Согласно клиническим рекомендациям по ведению больных с МС (2013 г.) медикаментозное лечение нарушений углеводного обмена проводится в отсутствии достаточного эффекта от немедикаментозных мероприятий и высокой степени риска развития СД 2 типа и/или атеросклероза. Показано присоединение препаратов, влияющих на углеводный обмен (бигуаниды, ингибиторы альфа-

глюкозидаз, тиазолидиндионы). Наиболее часто назначают бигуаниды, которые способны снижать глюконеогенез и уменьшать продукцию глюкозы печенью, тормозить всасывание глюкозы в тонком кишечнике, снижать ИР и улучшать секрецию инсулина. В настоящее время применяется единственный препарат этого класса – Метформин. Он не оказывает влияния на секрецию инсулина, чем и обусловлено отсутствие гипогликемических эпизодов при его назначении. Наряду с действием Метформина на углеводный обмен, он оказывает и благоприятное влияние на липидный обмен. Назначают по 500-850 мг 1 – 3 раза в день под контролем глюкозы крови.

Для снижения уровня ХС ЛПНП показано назначение статинов и секвестрантов жирных кислот. В то время как, снижению уровня триглицеридов и повышению ХС ЛПВП способствует назначение фибратов и никотиновой кислоты [117].

Таким образом, не вызывает сомнений, что на сегодняшний день наиболее эффективной стратегией в предупреждении прогрессирования метаболических нарушений является активное изменений образа жизни (питание и физическая нагрузка) как без медикаментозного лечения, так и в сочетании с фармакотерапией.

Известно, что в развитии ГПЭ важную роль играют не только дисгормональные и метаболические нарушения, но и инфекционный и травматический факторы. В этой связи в литературе широко обсуждаются вопросы, касающиеся лечения ХЭ [41, 62, 80, 84, 122, 136, 146, 148, 149, 165]. Первый этап комплексной терапии ХЭ направлен на элиминацию возбудителя воспалительного процесса и снижение активности вирусной инфекции. С этой целью традиционно используют антибактериальные и противовирусные препараты в сочетании с иммуностимуляторами. Второй этап лечения ХЭ направлен на восстановление морфофункционального потенциала тканей и устранение метаболических нарушений, последствий гипоксии, а также восстановление гемодинамики и активности рецепторного аппарата матки.

Несмотря на успехи гормональной терапии ГПЭ, хирургическое вмешательство, по-прежнему, остается ведущим методом лечения АГЭ [27, 57, 64, 120]. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о высоком проценте неэффективности гормональной терапии при лечении больных рецидивирующей ГЭ [27, 57, 64, 120, 154]. Так, частота рецидивирования ГПЭ по данным разных авторов составляет от 2,5% до 37% [77].

Следует отметить, что в современных условиях ухудшение здоровья населения значительно затрудняет выбор препаратов для гормонотерапии. Данный факт обусловлен наличием экстрагенитальной патологии: заболеваний сердечно-сосудистой, гепатобилиарной и эндокринной систем [57, 140].

Рецидивирующие маточные кровотечения, онкологическая настороженность при длительно существующих пролиферативных процессах на фоне сопутствующей патологии, диктуют необходимость применять более активную тактику лечения данного контингента больных [27, 64, 120, 154].

До недавнего времени основным методом хирургического лечения больных с ГПЭ считалась гистерэктомия. Внедрение в клиническую практику современных эндоскопических технологий позволило внести существенные коррективы в тактику лечения этих больных [57, 64, 118, 120, 142, 154, 161, 191].

Известно, что аблация эндометрия представляет собой удаление базального слоя эндометрия и поверхностной части миометрия с целью достижения гипо- или аменореи [57, 64, 118, 120]. В последние 20 лет широкое применение в гинекологической практике нашли гистероскопические методы аблации эндометрия первого поколения: электрохирургическая резекция эндометрия и электрокоагуляция с помощью шарикового электрода, Nd/YAG – лазерная аблация. В работах отечественных и зарубежных авторов отмечена их высокая эффективность (83,4-97,1%) [64, 120]. Однако, по мнению практикующих врачей применение гистероскопических методов аблации может осложниться абсорбцией жидкости в 2,0% - 4% наблюдений, перфорацией матки в 0,45% - 6,2% случаев или кровотечением у 09% - 5,2% пациенток [64].

В 90-е годы XX века появились более безопасные негистероскопические виды аблации эндометрия второго поколения: криохирургическая, термальная баллонная, лазерная, 3-D биполярная, фотодинамическая, точечная вапоризационная, микро- и радиоволновая аблации [57, 64, 74, 161]. Согласно данным В.Г. Бреусенко и соавт. (2008), аблации эндометрия является высокоэффективным методом лечения внутриматочной патологии (89% -100%), обладает меньшей инвазивностью, сопровождается низкой частотой анестизиологических и интраоперационных осложнений, а также сокращением послеоперационного периода, что свидетельствует о возможности ее применения в качестве альтернативы гистерэктомии.

Следует отметить, что при противопоказаниях к гормональной терапии, при ее неэффективности, либо при тяжелых формах АГЭ методом выбора для больных с пограничными состояниями эндометрия нередко становится оперативное лечение в объеме гистерэктомии [25, 57, 74, 154]. Это наиболее радикальный метод лечения ГПЭ. К сожалению, удаление матки до менопаузы влечет за собой более раннее, чем в популяции прекращение функции яичников и ранее формирование метаболических нарушений [57, 154]. Выбор объема радикального хирургического лечения (тотальная или субтотальная гистерэктомия), а также доступа (лапаротомия, лапароскопия, влагалищный доступ) не зависит от особенностей и формы ГЭ и определяется иными обстоятельствами, в том числе состоянием шейки матки, наличием сопутствующей гинекологической или экстрагенитальной пат оологии, навыками хирурга и прочими.

Таким образом, несмотря на успехи, достигнутые в изучении новых методов терапии ГЭ, проблема лечения больных с данной патологией до настоящего времени остается далекой от своего решения.

Системная гормонотерапия, нередко проводимая неадекватными дозами препаратов, не всегда оказывается эффективной, вместе с тем, часто сопровождается возникновением метаболических нарушений, которые опосредованно могут оказывать негативное влияние на состояние эндометрия.

Короткие курсы гормонотерапии являются одной из основных причин рецидивов ГПЭ, манифестирующихся маточными кровотечениями, по поводу которых пациентки неоднократно госпитализируются в гинекологические стационары.

Все это диктует необходимость оптимизации тактики ведения больных с ГПЭ в переходном периоде, которая должна быть направлена не только на создание адекватных комплексных подходов прогнозирования развития и рецидивирования ГЭ, но и разработки единых протоколов ведения больных с данной патологией.

ГЛАВА 2
ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Клиническое наблюдение и обследование больных проводилось в гинекологических отделениях Волгоградской городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 7 (главный врач Панина Н.М.), Волгоградского областного клинического перинатального центра №2 (главный врач – Заслуженный врач РФ, главный внештатный акушер-гинеколог Веровская Т.А.) и Клиники №1 Волгоградского государственного медицинского университета (главный врач д.м.н., профессор Зюбина Е.Н., руководитель акушерско-гинекологического подразделения клиники Заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Ткаченко Л.В.), являющимися клиническими базами кафедры акушерства и гинекологии ФУВ и кафедры акушерства и гинекологии ВолгГМУ.

Для выявления частоты, структуры и ежегодной динамики ГПЭ, а также оценки факторов риска развития данной патологии у женщин в ПМП, проведено когортное ретроспективное исследование 4158 историй болезни пациенток, в возрасте от 45 до 55 лет, поступивших в гинекологические отделения за период с 2007 г. по 2016 г. для проведения гистероскопии и раздельного диагностического выскабливания стенок полости матки и цервикального канала. Средний возраст пациенток составил 49,52±1,15 лет. Показанием к плановой госпитализации явилось наличие эхографических признаков ГЭ у 10,6% пациенток, для экстренной госпитализации – наличие маточных кровотечений различного характера у 89,4% обследованных.

На основании результатов гистологического исследования соскобов из эндометрия и цервикального канала нами были отобраны 320 историй болезни и сформированы следующие группы: основную группу составили 200 пациенток с верифицированным гиперпластическим процессом в эндометрии; и контрольную группу, состоящую из 120 пациенток, у которых по данным морфологического исследования ГЭ не было выявлено. В зависимости от степени выраженности

патологического процесса в эндометрии, основная группа была разделена на три подгруппы: первая подгруппа включала 67 женщин с ПГЭ без атипии; вторая подгруппа - 66 пациенток с КГЭ без атипии; третья подгруппа состояла из 67 женщин с АГЭ.

Ретроспективный анализ историй болезни включал изучение анамнестических данных и выявление социально-средовых, наследственно-генетических факторов риска; факторов риска, обусловленных отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, и отягощенным соматическим статусом.

Клиническая часть работы проведена в дизайне рандомизированного контролируемого открытого исследования (Схема 2.1). Для повышения эффективности рандомизации применялась метод стратификационной (послойной) рандомизации, при этом, формирование однородных групп (или стратов) проводилось на основании наличия двух прогностических критериев: 1) возраст пациенток от 45 до 55 лет; 2) наличие морфологически подтвержденной ГЭ без атипии (ПГЭ или КГЭ). Использование данного метода стратификации необходимо для того, чтобы формируемые таким образом группы лечения, были репрезентативными по отношению к генеральной совокупности (то есть ко всем пациенткам, включенным в клиническое исследование) по основным прогностическим факторам. Перед началом работы было получено разрешение регионального Этического комитета.

Объектом клинического исследования явились 700 пациенток, поступивших в гинекологические отделения для проведения гистероскопии и раздельного диагностического выскабливания стенок полости матки и цервикального канала. Показаниями для госпитализации женщин в стационар явились: АМК различного характера и/или наличие эхографических признаков патологии эндометрия. Данные пациентки были разделены на 2 группы: группа пациенток с морфологически верифицированной ГЭ (580 человек) и пациентки с морфологически неподтвержденной ГЭ (120 человек). Кроме того, нами были обследованы 60 здоровых женщин, находящихся в ПМП, обратившихся для подбора контрацепции.

I ЭТАП

РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

1. **Анализ структуры и распространенности ГПЭ в период менопаузального перехода (n=4158)**
2. **Анализ факторов риска развития в период менопаузального перехода (n=320):**
   - **Математический расчет показателей относительных рисков развития ГПЭ**
   - **Разработка алгоритма прогнозирования развития ГПЭ в ПМП и оценка степени риска развития ГПЭ (I, II, III степени риска)**

II ЭТАП

ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

1. **Формирование исследовательской когорты пациенток (n=760)**

Пациентки с морфологически подтвержденной ГЭ (n=580)		Контрольная группа (n=60)	Пациентки с морфологически неподтвержденной ГЭ (n=120)
Основная группа (n=320)	Группа сравнения (n=260)		

2. **Методы исследования: клинические, лабораторные, бактериологические и вирусологические, УЗИ органов малого таза, гистологическое исследование, определение тканевых цитокинов, иммуногистохимическое исследование, определение параметров аутоиммунитета.**

3. **Сравнительная терапия пациенток основной группы и группы сравнения**

Основная группа (n=320)		Группа сравнения (n=260)	
Впервые выявленная ГЭ (n=244)	Рецидивирующая ГЭ (n=76)	Впервые выявленная ГЭ (n=196)	Рецидивирующая ГЭ (n=64)
Консервативное лечение	Хирургическое лечение	Консервативное лечение	Хирургическое лечение
Дифференцированный подход		Общепринятая терапия	Гистерорезек., абляция эндометрия

КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЙ (ЧЕРЕЗ 1, 6 И 12 МЕС.); ГИСТОЛОГИЧЕСКИЙ (ЧЕРЕЗ 6 И 12 МЕС.); ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ (ЧЕРЕЗ 6 МЕС.); ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АУТОИММУНИТЕТА (ЧЕРЕЗ 6 МЕС.)

4. **Оценка эффективности противорецидивной терапии у пациенток основной группы и группы сравнения (через 12 мес. после окончания лечения) (n=370)**
5. **Дифференцированная профилактика развития ГПЭ у пациенток с морфологически неподтвержденной ГЭ (в зависимости от выявленной степени риска) (n=120)**

III ЭТАП

РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ГПЭ В ПЕРИОД МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА

Схе ма 2.1 Дизайн исследования

Критериями включения пациенток в исследование явились: возраст пациенток от 45 до 55 лет; наличие морфологически подтвержденной ГЭ без атипии (ПГЭ или КГЭ); информированное добровольное согласие пациенток на проведение необходимых лечебно-диагностических мероприятий.

Критериями исключения явились: возраст пациенток менее 45 лет и старше 55 лет; наличие полипов эндометрия; наличие АГЭ и рака эндометрия; миома матки больших размеров, субмукозная локализация миоматозных узлов; наружный генитальный и экстрагенитальный эндометриоз, аденомиоз II-III степени; наличие острого воспалительного процесса органов малого таза; опухоли яичников; тяжелые формы экстрагенитальной патологии (декомпенсированные сердечно-сосудистые заболевания, тяжелые формы СД, гипо- и гипертиреоза, почечной и печеночной недостаточности, острого тромбофлебита).

Все пациентки с морфологически подтвержденной ГЭ были разделены на 2 группы. Основную группу составили 320 пациенток, лечение которых (консервативное или хирургическое) проводилось на основании разработанного нами дифференцированного подхода с учетом выявленных клинико-лабораторных, эхографических, гистероскопических, морфологических и иммуногистохимических и аутоиммунных особенностей (Схема 2.2). В группу сравнения были включены 260 пациенток, которые получали общепринятую терапию (Схема 2.3).

Учитывая наличие множества взаимосвязанных факторов, определяющих прогноз, а также «скрытых» (неизвестных в настоящее время) или не измеряемых прогностических факторов, для достижения сопоставимости сравниваемых групп в наиболее полном объеме, распределение пациенток по группам проводилось методом случайной выборки. В основу выборки был положен признак – дата поступления пациентки в стационар (нечетная – основная группа; четная – группа сравнения).

Обследуемые различные группы были сопоставимы по социально-биологическим и клинико-морфологическим характеристикам.

Схема 2.2 Структура основной группы

Схема 2.3 Структура группы сравнения

Наблюдение за пациентками, получавшими консервативную терапию, проводилось в течение 6 месяцев основного курса лечения и 12 месяцев противорецидивной терапии. Наблюдение пациенток с рецидивирующей ГЭ, которым проведено оперативное лечение, осуществлялось в течение одного года после операции.

Лечение 260 пациенток группы сравнения проводилось в условиях тщательного и систематического контроля за состоянием их организма.

Комплексный метод консервативного лечения 196 пациенток с впервые выявленной ГЭ в группе сравнения включал:

1. Гормональную терапию: всем пациенткам с ПГЭ и КГЭ без атипии были назначены гормональная терапия одним из нижеперечисленных препаратов длительностью 6 месяцев (агонист ГнРГ Бусерилин – депо 3,75 в/м, МПА 150 мг в/м, ЛНГ-ВМС Мирена). Назначение гормональной терапии проводилось без учета особенностей рецепторного статуса эндометрия и параметров аутоиммунитета. Основными критериями выбора гормональной терапии явились: морфологическая характеристика ГЭ, метаболический статус, сопутствующая патология и наличие противопоказаний. С этой целью все пациентки группы сравнения, которым проводилась консервативная терапия (n=196) были разделены на 4 подгруппы: I А подгруппа (n=88) – пациентки с ПГЭ без атипии; II А подгруппа (n=40) – пациентки с КГЭ без атипии; III А подгруппа (n=36) – пациентки, у которых выявлено сочетание ПГЭ с ХЭ; IV А подгруппа (n=32) – пациентки с КГЭ в сочетании ХЭ.

2. Комплексную противовоспалительную терапию (системную и/или локальную) по показаниям, которая включала: антибактериальную терапию (Клинические рекомендации «Ведение больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями», Москва 2012 г.) и противовирусную терапию.

3. Диетотерапия (по показаниям): сбалансированное рациональное питание (гипокалорийное в период снижения массы тела и эукалорийное в период поддержания результатов);

Хирургическое лечение 64 пациенток группы сравнения с рецидивирующей ГЭ проводилось в объеме: гистерорезекции, аблации эндометрия с последующим динамическим наблюдением в течение одного года.

В основной группе, которую составили 320 женщин, применялся разработанный нами дифференцированный подход лечения ГПЭ в период менопаузального перехода.

Комплексный метод консервативного лечения 244 пациенток с впервые выявленной ГЭ в основной группе включал:

1. Гормональная терапия проводилась с учетом клинико-лабораторных, эхографических, гистероскопических, морфологических и иммуногистохимических особенностей. С этой целью все пациентки основной группы, которым проводилась консервативная терапия (n=244) были разделены на 4 подгруппы: I А подгруппа (n=102) – пациентки с ПГЭ без атипии; II А подгруппа (n=56) – пациентки с КГЭ без атипии; III А подгруппа (n=52) – пациентки, у которых выявлено сочетание ПГЭ с ХЭ; IV подгруппа (n=34) – пациентки с КГЭ в сочетании с ХЭ.

2. Комплексная противовоспалительная терапия.

В ходе исследования установлено, что у 36,1% пациентки основной группы, выявлено сочетание ГПЭ с ХЭ, лечение которого проводилось в два этапа. На первом этапе наряду с вышеизложенной системной противовоспалительной (антибактериальной и противовирусной) терапией, проводилась локальная терапия с внутриматочным введением Катеджеля (Патент РФ № 2607590 «Способ лечения хронического эндометрита», государственная регистрация 10.01.2017 г.).

Целью второго этапа лечения ХЭ явилось восстановление морфофункционального потенциала эндометрия путем устранения результатов вторичных повреждений ткани – коррекции фиброзирующих и склеротических процессов, медиаторных межклеточных взаимодействий, последствий ишемии, восстановление ангиоархитектоники ткани, активности рецепторного аппарата эндометрия, а также локального иммунного гомеостаза. С этой целью назначали

полифункциональный ферментный препарат Лонгидаза. Антифиброзирующий препарат Лонгидаза ингибирует воспалительные реакции, стимулирующие развитие фиброзного процесса путем снижения избыточного синтеза провоспалительных цитокинов; останавливает реактивный рост соединительной ткани, вызывает обратное развитие фиброза, а также корригирует сложные ауторегуляторные реакции соединительной ткани. Назначали в виде вагинальных свечей по 1 суппозиторию 1 раз в 3 дня (10 суппозиториев на курс лечения).

3. Локальная иммуномодулирующая терапия

Полученные в результате исследования данные, свидетельствуют о наличии выраженных дисфункциональных изменений Th-1 – клеточного иммунного ответа на местном уровне у пациенток с неатипическими формами ГПЭ в ПМП, что диктует необходимость включения локальной иммуномодулирующей терапии. С этой целью назначали препарат Полиоксидоний, который обладает иммуномодулирующим действием, повышая устойчивость организма к локальным инфекциям. Полиоксидоний напрямую воздействует на естественные киллеры и фагоцитирующие клетки, а также стимулирует образование антител. Назначали в виде ректальных свечей по 1 суппозиторию (12 мг) в течение 3 дней, затем оставшееся суппозитории вводили с интервалом 1 раз в 3 дня.

4.Терапия метаболического синдрома (по показаниям) согласно клиническим рекомендациям «Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом» (2013 г.).

1) сбалансированное рациональное питание (гипокалорийное в период снижения массы тела и эукалорийное в период поддержания результатов);
2) Физические нагрузки умеренной интенсивности по 30-45 минут не менее 3-5 раз в неделю.
3) медикаментозная терапия: Метформин по 500-850 мг 1-3 раза в сутки в течение 6 месяцев.

Результаты функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы, а также выявленные особенности показателей аутоиммунитета у 76 пациенток основной группы с рецидивирующей ГЭ, позволили обосновать дифференцированный подход к выбору объема хирургического вмешательства:

1. При выявлении монотонного снижения уровня эстрадиола, отражающего снижение эстрогенпродуцирующей функции яичников в виду истощения фолликулярного аппарата, на фоне повышенного или нормального уровня ФСГ в сочетании с физиологическим уровня аутоантител к двухспиральной ДНК, являющейся маркером процессов апоптоза, обосновано проведение гистерорезекции, аблации эндометрия. При обнаружении у данной когорты пациенток дефицита профилей аутоантител к двухспиральной ДНК, показано выполнение гистерорезекции, аблации эндометрия в сочетании с двусторонней аднексэктомией лапароскопическим доступом.
2. В случае обнаружения повышенной концентрации эстрадиола на фоне нормального уровня ФСГ для устранения патологического стимула, способствующего рецидивированию заболевания, патогенетически обосновано проведение гистерорезекции, аблации эндометрия в сочетании с двусторонней аднексэктомией лапароскопическим доступом.

Лечение проводилось в стационарных и амбулаторных условиях. Оценка эффективности традиционной терапии и разработанного нами дифференцированного подхода к лечению ГПЭ осуществлялась с учетом результатов клинических проявлений заболевания, а также лабораторных, эхографических, гистероскопических, морфологических, иммуногистохимических методов исследования и оценки параметров аутоиммунитета.

Пациенткам с морфологически неподтвержденной ГЭ (n=120) была проведена оценка степени риска развития ГПЭ в соответствии с разработанной нами бальной шкалой. С учетом полученных данных, все исследуемые были разделены на три группы:

1. Пациентки, которым осуществлялась первичная профилактика ГПЭ по I степени риска (n=27). Рекомендовано выполнение УЗИ органов малого таза ежегодно.
2. Пациентки, которым проводилась первичная профилактика ГПЭ по II степени риска (n=45). Рекомендовано выполнение УЗИ органов малого таза и аспирационная биопсия эндометрия ежегодно.
3. Пациентки, которым проводилась первичная профилактика ГПЭ по III степени риска (n=48). Рекомендовано введение ЛНГ-ВМС, выполнение УЗИ органов малого таза и аспирационная биопсия эндометрия ежегодно.

Учитывая тот факт, что 35 пациенток с морфологически неподтвержденной ГЭ отказались от проведения профилактики ГПЭ, все женщины исследуемой когорты (n=120) были разделены на две группы:

I группа (n=85) – пациентки, которым проводилась дифференцированная первичная профилактика ГПЭ:

I С подгруппа (n=21) - пациентки, имеющие низкую степень риска

II С подгруппа (n=30) - пациентки с умеренной степенью риска

III С подгруппа (n=34) - пациентки с высокой степенью риска

II группа (n=35) – пациентки, которым не проводилась первичная профилактика ГПЭ в виду отказа от нее:

I С подгруппа (n=6) - пациентки, имеющие низкую степень риска

II С подгруппа (n=15) - пациентки с умеренной степенью риска

III С подгруппа (n=14) - пациентки с высокой степенью риска

Оценка эффективности проведения дифференцированной профилактики ГПЭ у пациенток I группы и контроль за состоянием эндометрия у женщин II группы осуществлялся через 12 месяцев.

Всем обследуемым основной группы, после окончания основного курса гормональной терапии с морфологически подтвержденной атрофией эндометрия проводилась дифференцированная профилактика ГПЭ. В зависимости от ИМТ все больные были разделены на три подгруппы.

Основная группа (n=214):

I D подгруппа (n=61) – пациентки с ИМТ (18,5 – 24,9 кг/м^2)

II D подгруппа (n=56) – пациентки с ИМТ (25 – 29,9 кг/м^2)

III D подгруппа (n=30) – пациентки с ИМТ ≥30 кг/м^2

Всем пациенткам группы сравнения независимо от ИМТ проводилась вторичная профилактика ГПЭ, включающая введение ЛНГ-ВМС на фоне ежегодного ультразвукового контроля и аспирационной биопсии эндометрия. В зависимости от ИМТ все больные были разделены на три подгруппы.

Группа сравнения (n=156):

I D подгруппа (n=441) – пациентки с ИМТ (18,5 – 24,9 кг/м^2)

II D подгруппа (n=40) – пациентки с ИМТ (25 – 29,9 кг/м^2)

III D подгруппа (n=72) – пациентки с ИМТ ≥30 кг/м^2

2.2 Методы исследования

Примененные в работе методы исследования, характеризующие основные принципы обследования больных и оценку эффективности лечения, представлены в таблицах 2.1, 2.2.

Таблица 2.1

Использованные методы обследования пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузе

№	Методы исследования
1.	Ретроспективное исследование путем анкетирования
2.	Общеклинические методы исследования: 1) жалобы 2) анамнез 3) объективное исследование
3.	Лабораторные методы исследования 1. Общеклинические исследования: 1) Общий анализ крови 2) Общий анализ мочи 2. Биохимические методы исследования: 1) определение белка и белковых фракций 2) Определение общего и прямого билирубина, АлАТ, АсАТ, ЩФ

	3) определение уровня глюкозы 4) проведение перорального теста толерантности к глюкозе 5) определение креатинина и мочевины крови 6) исследование липидного спектра крови
4.	Радиоиммунологическое исследование плазмы крови
5.	Бактериологические и вирусологические методы: 1) иммерсионная микроскопия отделяемого влагалища и цервикального канала 2) бактериологический посев аспирата из полости матки, цервикального канала и влагалища с определением чувствительности микрофлоры к антибиотикам 3) метод иммуноферментного анализа (ИФА) 4) метод полимеразной цепной реакции (ПЦР)
6.	Исследование цитокинового статуса методом твердофазного иммуноанализа: 1) сыворотки крови 2) аспирата из полости матки (определение «тканевых» цитокинов)
7.	Исследование аутоиммунитета (определение уровня профилей сывороточных аутоантител методом ЭЛИ-П комплекс)
8.	Ультразвуковое исследование 1) органов малого таза 2) молочных желез
9.	Эндоскопические методы исследования: Гистероскопия в сочетании с: 1) раздельным диагностическим выскабливанием стенок полости матки и цервикального канала 2) аспирационной биопсией эндометрия
10.	Морфологические методы исследования: Гистологическое исследование соскобов эндометрия и цервикального канала
11.	Иммуногистохимические методы исследования: 1) Исследование плазмоцитарной инфильтрации стромы эндометрия 2) исследование экспрессии рецепторов к половым стероидным гормонам (ER-α, PR) 3) исследование экспрессии маркеров клеточной пролиферации (Ki-67 и PCNA) 4) исследование экспрессии ингибитора апоптоза Bcl-2 и индуктора апоптоза Bax
13.	Цитологические методы: цитологическое исследование мазков с экто- и эндоцервикса
14.	Рентгенологические методы: маммография
15.	Консультации смежных специалистов: терапевта, кардиолога, эндокринолога
16.	Статистические методы исследования

Таблица 2.2

Оценка локального статуса эндометрия у пациенток с ГПЭ в перименопаузе в условиях хронического эндометрита

№	Методы исследования
1.	Бактериологические и вирусологические методы: 1) иммерсионная микроскопия отделяемого влагалища и цервикального канала 2) бактериологический посев аспирата из полости матки, цервикального канала и влагалища с определением чувствительности микрофлоры к антибиотикам 3) метод иммуноферментного анализа (ИФА) 4) метод полимеразной цепной реакции (ПЦР)
2.	Исследование цитокинового статуса методом твердофазного иммуноанализа аспирата из полости матки (определение «тканевых» цитокинов)
3.	Ультразвуковое исследование органов малого таза.
4.	Эндоскопические методы исследования: Гистероскопия в сочетании с: 1) раздельным диагностическим выскабливанием стенок полости матки и цервикального канала 2) аспирационной биопсией эндометрия
5.	Морфологические методы исследования: Гистологическое исследование соскобов эндометрия и цервикального канала
6.	Иммуногистохимические методы исследования: 1) исследование плазмоцитарной инфильтрации стромы эндометрия 2) исследование экспрессии рецепторов к половым стероидным гормонам (ER-α, PR) 3) исследование экспрессии маркеров клеточной пролиферации (Ki-67 и PCNA) 4) исследование экспрессии ингибитора апоптоза Bcl-2 и индуктора апоптоза Bax

Общеклинические методы исследования

Общеклиническое обследование больных проводилось согласно приказу Минздрава России от 12 ноября 2012 г. №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий.

С целью выявления факторов риска возникновения ГПЭ в ПМП, проводился анализ данных анамнеза. При этом, изучались перенесенные заболевания, стрессовые ситуации, место жительства, социальное положение, профессия и профессиональные вредности, вредные привычки. Кроме того, исследовалась наследственная, в частности эндокринная и генетическая

патология ближайших родственников по линии отца и матери; проводился анализ течения беременности и родов у матерей пациенток с ГПЭ.

Учитывали особенности становления менструальной функции, характер нарушений менструального цикла, особенности реализации репродуктивной функции. Проводили анализ количества беременностей, особенностей их течения, осложнения в родах и в послеродовом периоде.

Проводили анализ данных частоты и структуры гинекологических заболеваний, кроме того, особое внимание уделялось изучению раздельных диагностических выскабливаний стенок полости матки и цервикального канала в анамнезе (их количество, причины, по которым проводились выскабливания; результаты гистологических исследований и методы лечения).

При объективном обследовании учитывались особенности телосложения. Оценивали антропометрические данные (рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ), отношение ОТ/ОБ). Степень выраженности ожирения определяли по индексу массы тела (ИМТ) Брея-Кетле. ИМТ – наиболее интегративный показатель, позволяющий судить о состоянии метаболических процессов в организме, определить тип телосложения, наличие и степень ожирения [127]. Определяли его по формуле (Brey G., 1978):

ИМТ = масса тела, кг / рост, м2

Оценка ИМТ проводилась в соответствии с клиническим рекомендациям по ведению больных с МС (2013 г.): нормой считается ИМТ в пределах 18,6-24,9. ИМТ≤18,5 расценивается как недостаточная масса тела. Избыточной принято считать массу тела при ИМТ от 25 до 29,9. Ожирением считается состояние при ИМТ ≥30,0 [127], при этом, в пределах 30,0-34,9 – ожирение I степени, если ИМТ от 35 до 39, 9 – ожирение II степени, и, наконец, при ИМТ≥40 – ожирение III степени.

В настоящее время наиболее информативной считается оценка отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ), позволяющая оценить тип ожирения. Измерение антропометрических параметров окружности талии и окружности бедер проводили по методике Stern J.S. (1995). Для абдоминального

типа ожирения у женщин характерно увеличение ОТ более 80 см и увеличение индекса ОТ/ОБ более 0,8. Вмисцеральному ожирению соответствует индекс ОТ/ОБ менее 0,8.

Оценка ИМТ и отношения ОТ/ОБ занимает особое место в обследовании пациенток с ГПЭ в ПМП. Известно, что метаболический синдром является одним из фактором риска развития ГЭ. Согласно программе Adult Treatment Panel III [222], к критериям метаболического синдрома относятся: ИМТ более 30 и /или ОТ/ОБ более 0,88 для женщин.

Полученные в ходе исследования результаты сравнивали с нормативными показателями здоровых фертильных женщин Европейской части России [117]: возраст менархе – 13,1±0,4 года, ИМТ – 23,0±0,1, инфекционный индекс – 2,2±0,1.

Лабораторные методы исследования

Всем пациенткам были проведены общие клинико-лабораторные исследования: клинический анализ крови выполнялся на автоматическом гематологическом анализаторе Penta 80; общий анализ мочи был проведен по унифицированной методике с использованием тест полосок Dekaphan, оценка мочевого осадка проводилась путем микроскопии.

В работе проводилось определение следующих биохимических показателей в сыворотке крови: содержание общего белка, общего и прямого билирубина, активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспарагинаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фасфатазы (ЩФ), креатинина и мочевины. Измерение данных показателей проводилось на биохимическом анализаторе ФП-901 (производство Финляндия) с использованием стандартных программ.

Кроме того, биохимическое исследование включало в себя определение глюкозы в венозной и капиллярной крови и липидного спектра крови. Отклонение данных показателей от нормальных значений расценивали как одно из проявлений МС, характеризующегося наличием ИР, ГИ, нарушения толерантности к глюкозе, первичной АГ, дислипидемией, а также абдоминальным ожирением и гиперурикемией [127].

С целью определения резистентности тканей к инсулину, а также наличия и выраженности ГИ, использовали пероральный тест толерантности к глюкозе (ОГТТ). Пациенту натощак измеряют уровень глюкозы и инсулина в сыворотке крови, после чего проводят нагрузку 75г глюкозы. В дальнейшем с интервалами 1 и 2 часа определяют уровни глюкозы и инсулина в плазме крови. Согласно данным Американской ассоциации диабета (IDF, 2005), углеводный обмен считается нормальным при концентрации глюкозы в плазме венозной крови натощак <6,7 ммоль/л, а через 2 часа после нагрузки 75г глюкозы - <7,8 ммоль/л. При содержании глюкозы натощак <6,7 ммоль/л, и >7,8 ммоль/л через 2 часа после нагрузки диагностируют нарушение толерантности к глюкозе. Повышение уровня глюкозы плазмы крови >6,7 ммоль /л натощак и/или >11,1ммоль/л через 2 часа свидетельствует о наличии сахарного диабета.

Исследование липидного спектра крови включало содержание общего холестерина, его атерогенных (холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) и антиатерогенных (холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВР) фракций. Определение указанных показателей проводилось на аппарате «KONE» (Финляндия) с применением специальных стандартных методик. Кровь для исследования забирали из локтевой вены натощак спустя 12-14 часов после приема пищи. Сыворотку крови отделяли путем центрифугирования не позднее 2 часов после взятия крови.

Полученные в ходе исследования результаты сравнивали с нормативными значениями биохимических показателей.

Диагностика метаболического синдрома (в соответствии с клиническим рекомендациям по ведению больных с МС (2013 г.):

Основной критерий:

- центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин

Дополнительные критерии:

- уровень АД >140 и 90 мм рт.ст. или лечение АГ препаратами

- повышение уровня триглицеридов (≥ 1,7 ммоль/л)
- снижение уровня ХС ЛПВП (<1,2 ммоль/л)
- повышение уровня ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л
- нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) - повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при ПГТТ ≥ 7.8 и < 11.1 ммоль/л, при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет менее 7.0 ммоль/л.
- нарушенная гликемия натощак (НГН) - повышенный уровень глюкозы плазмы натощак ≥ 6.1 и < 7.0 ммоль/л, при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч при ПГТТ составляет менее 7.8 ммоль/л.
- комбинированное нарушение НГН/НТГ - повышенный уровень глюкозы плазмы натощак ≥ 6.1 и < 7.0 ммоль/л в сочетании с глюкозой плазмы через 2 ч при ПГТТ ≥ 7.8 и < 11.1 ммоль/л.

Достоверным МС считается при наличии 3 критериев: 1 основного и 2 дополнительных.

Радиоиммунологическое исследование плазмы крови

Оределение уровня ЛГ, ФСГ, прогестерона и эстрадиола в плазме крови проводилось унифицированным иммуноферментным методом на аппарате Beckman Coulter (США). Чувствительность метода составляет 0,2 мЕ/мл для ФСГ и ЛГ, 20 пг/мл - для эстрадиола и прогестерона. Доверительный интервал для всех исследований составил 95%, коэффициент вариации <10% для гонадотропинов, и <20% для половых стероидов.

Забор крови производился из локтевой вены в объеме 2-5 мл натощак на 3-5 и 21 день цикла при сохраненном менструальном ритме. При нарушенном менструальном цикле – однократно.

В качестве нормы использованы показатели содержания гормонов в плазме крови у здоровых женщин с регулярным менструальным циклом клинико-диагностической лаборатории «Диалайн» г. Волгограда.

Бактериологические и вирусологические методы исследования

Верификацию инфицированности половых органов проводилась на основании комплексного микробиологического исследования, включающего культуральное исследование с определением количественного и видового состава микроорганизмов из отделяемого цервикального канала и влагалища, а также материала, полученного путем аспирационной биопсии эндометрия; иммерсионную микроскопию вагинальных мазков для характеристики микрофлоры по бактериальным морфотипам. Выделенные культуры идентифицировали на основании тинкториальных, морфологических, биохимических тестов с использованием дифференциальных дисков с антибиотиками для выявления чувствительности к ним флоры [39].

Данные исследования проводили в клинико-диагностической лаборатории «Диалайн» г. Волгоград.

Микроскопическое исследование отделяемого влагалища и цервикального канала

Микроскопическое исследование отделяемого влагалища и цервикального канала было проведено при окрашивании мазков по Грамму. Степень выраженности лейкоцитов в вагинальном отделяемом и цервикальном секрете оценивали как значительную при количестве более 50 в поле зрения, умеренную – от 20 до 50 лейкоцитов в поле зрения; в пределах нормы – от 1 до 20 лейкоцитов в поле зрения.

Бактериологическое исследование

Бактериологический метод (тест-системы, посев на 55 кровяной питательный агар и среды накопления) включал качественное и количественное выделение и идентификацию микроорганизмов из отделяемого влагалища, цервикального канала и полости матки, с целью определения их чувствительности к антибиотикам. У всех выделенных микробных агентов определяли чувствительность к антибиотикам диско-диффузным методом.

Принцип метода. С целью выделения чистых культур микроорганизмов, установления их вида и определения чувствительности к антибактериальным

препаратам проводят посев исследуемого биоматериала на питательные среды. Таким способом выделяют бактерии, грибы, микоплазму, уреаплазму; а также определяют чувствительность микроорганизма к антибактериальным препаратам. Метод позволяет уточнить концентрацию микроорганизма в полученной среде. Диагностически значимое количество микроорганизмов, выявляемых этой методикой, соответствует 10^4 КОЕ/мл и более.

Метод иммуноферментного анализа

Принцип метода. Метод ИФА позволяет проводить количественную оценку титра антител (Ig M и Ig G) крови с помощью традиционных для диагностических лабораторий спектрофотометров типа «Униплан». Материалом для исследования служит сыворотка крови человека, содержащая антитела исследуемых патогенов (цитомегаловируса и вируса простого герпеса). В состав специальных наборов входят планщеты с иммобилизационными родоспецифичными антигенами исследуемых патогенов. В результате иммунологической реакции формируются иммунные комплексы, способные рассеивать проходящий свет, что регистрируется по увеличению оптической плотности при определенной длине волны. В ходе исследования применялись тест-системы АО «Вектор-Бест» ГНЦ ВБ «Вектор».

Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР)

Принцип метода. Выявление исследуемых инфекционных агентов (Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium, ureaplasma urealyticum / parvum, ВПЧ) производилось с использованием ПЦР. ПЦР – метод амплификации ДНК in vitro, при котором в течение нескольких часов можно выделить специфичный для определенного патогенна фрагмент ДНК и размножить его в количестве, превышающем исходное в 10^{12} раз. В работе использованы диагностические сертификационные наборы, произведенные НПФ «ДНК-технология» (Москва) в соответствии с ТУ 9398-412-46482062-97. Особенностью применяемых тест-систем явилось использование подхода «горячий старт», усложняющего проведение исследования, но позволяющего обнаружить порядка 10 копий инфекционной ДНК в пробе при соблюдении

высокой специфичности. При прведении анализов был применен амплификатор (программируемый термостат) «Терцик» (ГОСТ Р 5046-92), использующий метод активного регулирования температуры реакционной смеси. Характер температурной кривой просчитывался микропроцессорной системой амплификатора, что позволило ускорить процесс анализа и в максимальной степени использовать активность ключевого фермента реакции – термостабильной ДНК – полимеразы. В ходе исследования использовался комплект оборудования, закрепленный за данной методикой.

Digene- тест

Проведение Digene – теста позволяет не только выявить ВПЧ и провести типирование, но и определить в ткани его клинически значимую концентрацию. Использовали клеточный материал, собранный с помощью щеточки эндобранша из цервикального канала.

Тест дает возможность прогнозировать и проводить мониторинг течения вирусной инфекции: 1) выявлять клинически малозначимую концентрацию вируса (менее 10^4 копий геномов), что характеризуется минимальным риском развития CIN и почти в 100% случаев транзиторным течением вирусного процесса 2) пороговую концентрацию ВПЧ в цервикальной пробе – 10^4 копий геномов 3) клинически значимую концентрацию вируса (более 10^4 копий геномов), что расценивается как наличие хронической инфекции с высоким риском развития CIN и РШМ.

Исследование цитокинового статуса

Оценка цитокинового статуса проводилась в Клинико-диагностической лаборатории №2 г. Волгограда. Определение концентрации цитокинов осуществлялось методом твердофазного иммуноанализа (ИФА) с использованием реактивов фирмы «Вектор БЕСТ» (г. Новосибирск, Россия).

В исследовании проводили оценку как «системных» (сыворотки крови), так и «тканевых» (индуцированных клетками функционального слоя эндометрия) цитокинов (IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, γ INF, FNO-α). Единицы измерения – пкг/мл.

Забор крови осуществлялся из кубитальной вены. С целью стандартизации использовали пробирки «Vacuette». Для исследования сыворотки применяли пробирки с активатором свертывания (кремнеземом) и разделительным гелем. После центрифугирования при 3 тыс. оборотах в минуту, в течение 15 минут, полученные аликвоты сыворотки крови размещали в пробирках с крышками «Эппендорф» и хранили до проведения исследования при t -70 ˚С не более одного месяца. Перед постановкой анализа исследуемые образцы извлекали из холодильника, размораживали и прогревали при температуре 18-25 ˚С в течение 30 минут, после чего тщательно перемешивали до однородной консистенции.

Аспират из полости матки забирали в стерильные шприцы, предварительно промытые раствором гепарина. На первом этапе исследования аспират добавляли в объеме 1мл во флаконы с поддерживающей средой с добавлением гепарина, L-глютамина и гентамицина. Далее использовали среды для культивированной и митогенной активации клеток цельной крови, входящие в набор реагентов «Цитокин-стимул-БЕСТ». Его основными компонентами являются: стерильная среда и комлексный митоген – смесь лиофилизированных поликлональных активаторов (ФГА-фитогемагглютинин), содержащей гентамицин. Для митогеннной активации клеток аспирата, 1 мл разведенного аспирата переносили во второй флакон набора, содержащий митоген. Флаконы инкубировали при температуре 37 ˚С в течение суток. После окончания инкубации, препараты с разведенным аспиратом переносили в центрифужные пробирки и осаждали клетки с использованием микроцентрифуги при 10000 оборотов в течение 3 минут. В полученном супернатанте проводили количественное определение цитокинов на анализаторе «Stat Fax».

Исследование аутоиммунитета

Изучение состояния аутоиммунитета проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием специализированных наборов реагентов (ЭЛИ-П-Комплекс, производство МИЦ «Иммункулус», г. Москва). Набор ЭЛИ-П-Комплекс-12 применяется для полуколичественного определения

регуляторных ауто-АТ класса IgG, взаимодействующих с хорионическим гонадотропином человека, двуспиральной ДНК, β 2-гликопротеином, Fc-фрагментом иммуноглобулинов, коллагеном, антигеном SPR-06, белками S100, антигеном тромбоцитов TrM-03, антигеном эндотелия сосудов ANCA, инсулином, тироглобулином и антигеном почек KiM-05 в сыворотке крови женщин. Учитывая возраст перименопаузы, нами был изучен профиль 10 аутоантител, значимых для этого возрастного периода, к следующим антигенам:

- ***Двухспиральная ДНК***. Избыток ауто-АТ к этому антигену является маркерным признаком активации процессов апоптоза. Как правило, это обусловлено активно реплицирующимися внутриклеточными инфекциями (чаще вирусами). Редко такие изменения могут указывать на наличие системных аутоиммунных или онкологических заболеваний.
- ***Fc-фрагмент иммуноглобулинов.*** Избыток ауто-АТ к этому антигену является маркерным признаком любых хронических воспалительных процессов.
- ***Коллаген.*** Избыток ауто-АТ к этому антигену является маркерным признаком рубцово-спаечных процессов, прямо связанных с повышенной экспрессией коллагенов разных типов. Также может наблюдаться при некоторых аутоиммунных и онкологических заболеваниях.
- ***Инсулин.*** Избыток ауто-АТ к этому является маркерным признаком панкреатита и возможным признаком формирующейся инсулиновой недостаточности. Избыток ауто-АТ к инсулину является маркером сосудистых изменений (эндотелиальной дисфункции).
- ***Тироглобулин.*** Избыток ауто-АТ к этому антигену является маркерным признаком имеющейся или формирующейся тиреоидной дисфункции.
- ***Белки группы S100*** участвуют в регуляции процессов апоптоза. Наиболее частой причиной, инициирующей избыточный синтез ауто-АТ к S100 являются ВПЧ разных типов (по механизму молекулярной мимикрии).
- ***Антиген Spr-06*** . Избыток ауто-антител к нему, как правило, отражает наличие хронического воспалительного процесса в органах малого таза (чаще -

эндометрита). Избыток ауто-АТ к этому антигену также может быть следствием молекулярной мимикрии и указывать на наличие бактериальной инфекции.

- ***Антиген TrM-03*** — один из основных компонентов мембраны тромбоцитов. Избыток ауто-АТ к нему является маркерным признаком тромбоцитопатии, которая может сопровождаться: а) лизисом тромбоцитов, тромбоцитопенией и кровоточивостью; б) агрегацией тромбоцитов и повышенным тромбообразованием. Аномальное снижение ауто-АТ к TrM-03 сопровождается избыточной кровоточивостью.
- ***Антиген ANCA*** повышено продуцируется эндотелием поврежденных сосудов. Избыток ауто-АТ к нему является маркерным признаком васкулитов малых сосудов. Также может указывать на наличие ангиом, тромбофлебита и геморроидальных узлов.
- ***Антиген KiM-05*** - антиген клеток почек. Избыток ауто-АТ к нему является маркерным признаком имеющегося или формирующегося патологического процесса в паренхиме почек инфекционного, сосудистого или другого генеза. Развитие обширного диффузного нефросклероза (как следствие ранее имевшего место активного патологического процесса) сопровождается снижением продукции ауто-АТ к этому антигену.

Оценка полученных результатов исследования проводилась согласно алгоритму, предоставленному производителю набора реагентов (ЭЛИ-П-Комплекс, производство МИЦ «Иммункулус»). Границы физиологического (нормального) уровня аутоантител к используемым антигенам находятся в диапазоне от -20% до +10% от уровня средней индивидуальной иммунореактивности; пограничные (умеренные) отклонения уровня аутоантител: от +11 % до + 20% и от -21% до -30%. Достоверными принято считать отклонения, которые находятся в диапазоне: более +20 и менее -30% [107].

Ультразвуковое исследование

Всем больным проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза и молочных желез с помощью цифровой диагностической системы

ультразвукового сканирования Voluson E8. Кроме визуализации в 2D- и М-режимах, система имеет функции доплеровской визуализации волны пульса (Spectral Doppler – спектральный доплер), цветового доплеровского картирования (CFM – ЦДК режим), а также возможность работы в следующих режимах: PD (энергетический доплер), B-mode (Б-режим) и режим TD (тканевой доплер). Важной отличительной особенностью данной цифровой диагностической системы является возможность выполнения трехмерного сканирования в реальном времени – Real Time 4D (постоянное, повторяемое трехмерное сканирование объекта, происходящее одновременно с объемной визуализацией изображения). Аппарат Voluson E8 снабжен комплектом датчиков визуализации, имеющих многочастотную характеристику. Широкодиапазонные датчики поддерживают систему многочастотной визуализации MultiHertz TM.

Ультразвуковое сканирование органов малого таза осуществлялось в стадию ранней пролиферации на 5-7 день менструального цикла (при сохраненном менструальном цикле), при нарушенном менструальном цикле - в любой день и предусматривало: определение положения, размеров и структуры матки, состояния эндометрия, его толщины и эхогенности; оценку объема и структуры яичников, количества и эхогенности стромы, состояния фолликулов, капсулы органа; оценку окружающих тканей.

На этапе обследования, с целью уточнения диагноза всем пациенткам выполнено трансабдоминальное и трансвагинальное эхосканирование. Для улучшения акустического контакта преобразователя со сканирующей поверхностью кожу живота смазывают специальным гелем. Трансабдоминальное эхосканирование органов малого таза проводилось с разрешающей способностью не менее 0,2 см. Обследование начиналось с продольного сканирования, последовательного перемещения датчика на 1-1,5 см вправо и влево от средней линии живота. Затем проводилось поперечное сканирование, при этом датчик последовательно перемещался через 1-1,5 см вверх от лона по направлению к дну матки. При исследовании измерялась длина и ширина матки, ее переднезадний размер, определялась толщина и структура срединного маточного эхо (М-эхо)

(Табл. 2.3). Для оценки толщины эндометрия измерялись оба его слоя вместе, то есть максимальное значение переднезаднего размера М-эхо при продольном сканировании матки с одновременной визуализацией цервикального канала (Табл. 2.4). Измерение осуществлялось по наружным контурам М-эхо перпендикулярно продольной оси матки.

Учитывая наличие у значительного количества пациенток избыточной массы тела и ожирения, особое внимание в диагностике патологии эндометрия уделялось трансвагинальной трансвагинальной эхографии, поскольку трансвагинальное сканирование предусматривает возможность применения высокочастотных датчиков, обеспечивающих наилучшую визуализацию акустического отражения от эндометрия [17, 38, 115].

Таблица 2.3

Ультразвуковые критерии размеров матки

Показатель	Величина (см)
Длина	3,6 - 5,9
Переднезадний размер	2,8 – 4,2
Ширина	4,6 – 6,2

Примечание: Наличие родов в анамнезе увеличивает каждый размер на 0,7-1,2

Таблица 2.4

Ультразвуковые критерии оценки эндометрия

Показатель	Толщина эндометрия (мм)
Начало первой фазы цикла	5 -7
Конец первой фазы цикла	9 – 12
Конец второй фазы цикла	10 – 14
Гиперплазия эндометрия	15 - 20

Ультразвуковая диагностика патологии эндометрия основана на следующих критериях [17]:

1) Выявление в зоне расположения срединного М-эха овальной формы образования, увеличенного в переднезаднем направлении с однородной структурой и повышенной эхоплотностью (тип 1)

2) Появление утолщенных (до 4-7 мм) ровных контуров эндометрия с низким уровнем звукопроводимости, ограничивающих гомогенную зону с меньшим волновым импедансом (тип 2)

3) КГЭ на сканограммах визуализируется как образование повышенной эхогенности, несколько неоднородной структуры, в некоторых случаях с мелкими анэхогенными включениями. Толщина М-эха при данной патологии колеблется от 0,6 до 1,5 см. Очаговую гиперплазию следует дифференцировать с железисто-фиброзным полипом эндометрия.

4) Акустической особенностью ПЭ является появление внутри расширенной полости матки округлой или овальной формы образования с ровными контурами и высокой эхоплотностью; ультразвуковая картина срединной структуры матки при ПЭ отличается выраженным полиморфизмом и зависит от размеров, локализации и формы полипа; вместе с тем, лишь идентификация четких границ между патологическим образованием и стенками полости матки является убедительным признаком данной формы ГПЭ.

5) Железистые полипы выявляются как образования несколько повышенной эхогенности, с множественными анэхогенными включениями диаметром до 0,2 см и несколько повышенной звукопроводимостью.

6) Ультразвуковые признаки железисто-фиброзных полипов: четкая граница между выявляемым образованием и окружающими тканями, деформация М-эха, расширение полости матки, при заполнении ее жидким содержимым одновременно визуализируется в ней округлой или овальной формы образование с четкими контурами повышенной эхогенности, достаточно однородной структуры, обычной звукопроводимости. Размеры железисто-фиброзных полипов колеблются от 0,3 до 1,9 см.

7) Величина аденоматозных полипов варьирует от 0,7 до 1,0 см. Внутренняя структура достаточно однородна, эхогенность средняя, иногда отмечаются точечные эхонегативные включения

8) При сочетании ПЭ и ГЭ выявляется утолщение срединного М-эха, что позволяет заподозрить ГПЭ, в то же время обнаружение полипов затруднено.

9) Эхоскопическая картина гиперплазированного эндометрия сопровождается усиленным кровотоком при доплерометрии

Заподозрить атипическую трансформацию эндометрия можно по следующим ультразвуковым критериям:

1) Контур слизистой эндометрия бугристый (но четкий), причем бугристость выражена неодинаково в разных участках

2) Структура содержимого матки часто приобретает клубочковое строение из-за появления множественных, довольно грубых эхопозитивных включений высоко плотности, неправильной округлой или овальной формы, местами без четких границ. Обычно они занимают весь объем полости или хорошо заметны на фоне обычной (доброкачественной) гиперплазированной слизистой средней эхоплотности в виде хаотически разбросанных «пятен» более высокой интенсивности. Толщина эндометрия колеблется от 15 до 35 мм

Существует ряд ультразвуковых особенностей эндометрия и миометрия при хроническом воспалении [17]. Среди особенностей эхоструктуры эндометрия, достаточно характерно неравномерное повышение эхогенности эндометрия в пролиферативную фазу, неоднородная эхоструктура эндометрия за счет включений не только повышенной , но и пониженной эхогенности. Также, при хроническом воспалении эндометрия визуализируются мелкие (не более 1-3 мм) единичные, но могут быть и множественные, гиперэхогенные включения в проекции базального слоя, которые сохраняются вне зависимости от фазы менструального цикла. Одновременно с эхогенными включениями в проекции базального слоя наблюдаются подобные образования в миометрии.

В ходе исследования оценивали объем и структуру яичников, количество и эхогенность стромы, а также состояние фолликулярного аппарата (табл.2.5).

Таблица 2.5

Ультразвуковые критерии оценки яичников в перименопаузе

Показатель	Толщина эндометрия (мм)
Длина	20 - 25
Ширина	12 – 15
Толщина	9 – 12
Объем яичников V, см3	1,5 – 4,0

Ультразвуковое исследование использовали в качестве контроля эффективности проводимой гормональной терапии проводили через 1 раз в 3 месяца , а после клинического и морфологического выздоровления – для оценки эффективности противорецидивной терапии – 1раз в 6 месяцев.

По данным В.И. Киселева, И.С. Сидоровой (2011), у больных с ГПЭ отмечена высокая частота патологической перестройки молочных желез, в связи с чем, в стандартное комплексное обследование пациенток с патологией эндометрия было включено УЗИ молочных желез и маммография. Исследование проводили с 7 по 12 день менструального цикла.

Эндоскопические методы исследования

С целью повышения точности диагностического выскабливания, для избежания неполного удаления патологически измененной слизистой оболочки матки, что в последующем может привести к необоснованному заключению о рецидиве заболевания [45, 118, 213], всем пациенткам с подозрением на внутриматочную патологию была выполнена диагностическая гистероскопия [213].

Гистероскопию с раздельным диагностическим выскабливанием стенок полости матки и цервикального канала проводили до лечения и через 6 месяцев после окончания основного курса терапии. В работе использовали эндоскопическую аппаратуру фирмы «Karl Storz» (Германия), оснащенную видеокамерной электроникой, которая позволяет вести одновременно как видеопередачу, так и непосредственное наблюдение. При исследовании

использовался операционный гистероскоп, состоящий из оптической системы и тубуса с операционным каналом для введения инструментов и каналом для орошения и аспирации жидкости. Обследование проводилось под внутривенной анестезией с расширением цервикального канала расширителями Гегара до №10. В качестве контрастной среды применяли стерильные изотонические растворы хлорида натрия и 5% глюкозы.

Оценка эндоскопической картины слизистой тела матки осуществлялась с учетом следующих критериев [118]: 1) Характер поверхности слизистой 2) Высота функционального слоя эндометрия 3) Состояние трубчатых желез эндометрия 4) Структура сосудов слизистой 5) Состояние устьев маточных труб.

В ходе исследования нами были использованы следующие эндоскопические критерии диагностики патологической трансформации эндометрия [118]:

1. *Простая гиперплазия эндометрия: п*оверхность слизистой неровная с многочисленными складками; цвет бледно-розовый, реже – ярко-красный; ысота эндометрия в пределах 10-15 мм; выводные протоки желез визуализируются, расположены равномерно; сосудистый рисунок резко выражен; устья маточных труб, как правило, свободны

2. *Сложная гиперплазия эндометрия:*1-3 пункты идентичны одноименным ПГЭ; сосудистая сеть резко выражена, причем сосуды имеют неодинаковую толщину; визуализируются множественные кистозные полости, расположенные в проекции поверхностных сосудов слизистой – феномен «ловушки»; устья маточных труб свободны

3. *Полипы эндометрия (покрытые функциональным слоем, железистые, железисто-фиброзные, в том числе с очаговым аденоматозом):* поверхность гладкая, цвет - бледно-розовый, реже – ярко-красный; имеется тонкое основание – «ножка»; преимущественная локализация – дно матки и трубные углы.

4. *Рак эндометрия:* поверхность неровная с папилломатозными разрастаниями, цвет – серый или грязно-серый; сосудистый рисунок резко усилен с фрагментами некроза и кровоизлияния; при изменении объема вводимой жидкости ткань легко распадается, крошится и кровоточит.

Морфологические методы исследования

Гистологическое исследование соскобов эндометрия проводилось в лабораториях патологоанатомического отделения МУЗ КБСМП №25, Областного онкологического диспансера, а также на базе Областного патологоанатомического бюро г. Волгограда.

Материалом для исследования явилась ткань эндометрия, полученная при раздельном диагностическом выскабливании стенок полости матки и цервикального канала (до лечения и через 6 месяцев после окончания основного курса терапии), а также при аспирационной биопсии эндометрия, выполненной атравматичными аспирационными кюретками «Pipelle de Cornier» (Франция) (через 12 месяцев с целью оценки эффективности противорецидивной терапии).

Морфологическое исследование проводилось согласно классификации, предложенной ВОЗ в 2014 г. [117, 151]. ПЭ выносятся за рамки данной классификации и рассматриваются как опухолевидные образования слизистой оболочки тела матки, не имеющие признаков истинного пролиферативного процесса. Исключение составляет аденоматозный полип, который представляет собой, по сути, очаговую форму КГЭ с наличием или отсутствием атипии. Принято различать следующие морфологические типы ПЭ: полипы, покрытые функциональным слоем; железистые, происходящие из базального слоя стромы и желез; железисто-фиброзные, состоящие из соединительнотканной стромы и ограниченного числа желез; фиброзные, богатые соединительной тканью с малым числом или отсутствием желез; полипы с очаговым аденоматозом и аденоматозные полипы [57].

Иммуногистохимические методы исследования

Комплексное иммуногистохимическое исследование включало иммуноморфологический и морфометрический методы. Проводилось на базе Волгоградского областного патологоанатомического бюро.

Иммуногистохимическому исследованию были подвержены образца ткани эндометрия, полученные при гистероскопии с раздельным диагностическим

выскабливанием стенок полости матки и цервикального канала, а также путем аспирационной биопсии.

Для иммуноморфологического исследования использовали непрямой иммунопероксидазный метод с применением первичных (специфических) моноклональных антител (Daco Cytomation, Дания): к рецепторам эстрогенов (ER-α) (1:35) и прогестерона (PR) (1:50), к ядерному антигену пролиферирующих клеток PCNA (1:200) и Ki-67 (1:40), ингибитору апоптоза (Bc1-2) и индуктору (Bax) апоптоза; к IgG и IgM. Перед проведением иммуногистохимического исследования, материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина в течение 24 часов и заливали в парафин. Депарафинированные срезы ткани эндометрия помещали на высокоадгезивные предметные стекла. Для восстановления антигенной активности срезы подвергали обработке 0,01 М-цитратным буфером с pH 6,0 в течение 15 минут в мини-автоклаве «2001 Retriever» (Pick Cell). Затем срезы инкубировали с 0,3% пероксидом водорода для блокирования эндогенной активности пероксидазы, обрабатывали нормальной козьей сывороткой для снижения неспецифического связывания и икубировали со специфическими первичными антителами при 40% в течение 12 часов. Для инкубации использовали иммуностейнер «Envision +» (Daco Cytomation, Дания). После проведения иммуногистохимической реакции срезы окрашивали гематоксилином и заключали в синтетическую среду «Shandonmount TM» (США).

Результаты специфического иммуногистохимического исследования идентифицировали с помощью окрашивания ядер или цитоплазмы клеток и плазматической мембраны. Во всех случаях для исключения неспецифического окрашивания использовали «негативный контроль» (мышиный и кроличий) фирмы (Daco Cytomation, Дания) в условиях, аналогичных проведению реакции с антителами (ER-α, PR, PCNA, Ki-67, Bc1-2, Bax). Результаты реакции с антигенами ER-α, PR, PCNA, Ki-67, имеющими ядерную локализацию, оценивали с помощью автоматизированного количественного анализа, измерения площади, занятой положительно окрашенными ядрами.

Результаты иммуногистохимического исследования оценивали морфометрически, вычисляя коэффициенты экспрессии изучаемых антигенов. Количественный анализ результатов иммуногистохимических реакций проводили под увеличением объектива х400, в участках соскобов и биоптатов с преобладающими диагностическими проявлениями. Интенсивность ИГХ реакции к ER-α и PR в ядрах клеток эпителия желез и стромы оценивали по методу гистологического счета H-score по формуле – S=1a+2b+3c, где a – % слабо окрашенных ядер клеток, b – % умеренно окрашенных ядер клеток, c – % сильно окрашенных ядер клеток (McClelland R.A. et al., 1991). При этом, интенсивность окраски (количество окрашенных ядер или цитоплазмы на 100 клеток) оценивалась в баллах (1 балл – слабая, 2 балла – умеренная, 3 балла – высокая). Таким образом, степень выраженности экспрессии ER-α и PR оценивали по бальной шкале: 0-10 баллов – отсутствие экспрессии, 11-100 – слабая экспрессия, 101-200 – умеренная экспрессия, 201-300 – выраженная экспрессия. Интенсивность ИГХ реакции к белкам Ki - 67 и PCNA оценивали в процентах (количество окрашенных ядер на 100 клеток). Экспрессия ингибитора апоптоза белка bcl-2 и индуктора апоптоза Bax наблюдалась в цитоплазме клеток эпителия желез эндометрия, отличалась по интенсивности окрашивания и оценивалась в баллах: 0 баллов - отсутствие окрашивания; + (1 балл) - слабой интенсивность окрашивания цитоплазмы; ++ (2 балла) - умеренное окрашивание цитоплазмы; +++ (3 балла) - интенсивное окрашивание цитоплазмы.

В ходе иммуноморфологического исследования также проводили оценку степени плазмоцитарной инфильтрации стромы эндометрия в баллах (от 0 до 3): 0 – единичные клетки; 1 – небольшие очаговые инфильтраты; 2 – умеренное число клеток, диффузная инфильтрация; 3 – большое число клеток, выраженная диффузная инфильтрация

Цитологические методы исследования

Цитологическое исследование соскобов из экто- и эндоцервикса проводилось в лабораториях патологоанатомического отделения МУЗ КБСМП

№25 и Областного онкологического диспансера г. Волгограда. Для оценки результатов цитологического исследования были использованы: классификация Папаниколау и терминологическая система Бетесда.

Классификация Папаниколау:

1-й класс - нормальные клетки

2-й класс - эпителиальные клетки с незначительными морфологическими изменениями: небольшое увеличение ядра и появление клеток метаплазированного эпителия

3-й класс - клетки с более выраженными морфологическими изменениями ядер, обозначаемыми, как дискариоз. Этот класс подразделяют на 3А и 3Б

4-й класс - атипические клетки, подозрительные в отношении злокачественности

5-й класс - клетки, которые расцениваются как раковые

Классификация Бетесда

1. Норма
2. Мазки неопределенного значения (непонятные) ASCUS
3. Внутриэпителиальные поражения (предраковые) низкой (LSIL) и высокой (HSIL) степени

Рентгенологические методы исследования

Маммография является наиболее распространенным и высокоинформативным методом исследования молочных желез. Обзорная маммография проводилась на 7-12 день менструального цикла на аппарате Mammostat (Siemens, Германия).

На рентгеновской маммограмме различают кожу, сосок, ареолу, премаммарное пространство, железистую ткань и ретромаммарное пространство. Проведение маммографии дает возможность получения полипозиционного изображения органа, визуализации не пальпируемых образований с различными проявлениями (в виде узла, скопления микрокальцинатов, локальных тяжистых перестроек структуры).

Статистические методы исследования

Обработка полученных данных выполнялась с помощью программы Microsoft Excel, а также статистического пакета STATGRAPHICS.

Все полученные количественные анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные данные обработаны методом вариационной статистики. Для количественных параметров были определены: среднее значение (M), среднеквадратичное отклонение (σ), ошибка среднего по выборке (m), медиана (Me), 95% доверительный интервал; для качественных данных – частота (%). При изучении различий в значениях количественного признака по нескольким группам, образованным на основе качественного фактора, использовались инструменты дисперсионного анализа. Применялся точный непараметрический критерий Фишера. Также определялась достоверность различий сопоставляемых средних величин по параметрическому критерию Стьюдента.

Ряд исследуемых показателей относятся к номинальным признакам. Для выявления отличия между значениями таких признаков в разных группах пациентов использовались критерии χ^2-Пирсона и φ как показатель тесноты связи.

Также в результатах ряда статистичексих исследований были определены p-значения, равные вероятности того, что статистика использованного критерия примет значение, большее или равное рассчетному. В нашем случае малые p-значения свидетельствуют о существенном различии показателей между исследуемыми группами.

Статистически значимыми считались отличия при $p<0,05$ (95% уровень значимости) и при $p<0,01$ (99% уровень значимости).

Для изучения связи между показателями проводился корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Пирсона, коэффициента детерминации R^2, и последующим установлением их значимости по t-критерию Стьюдента. Также для изучения взаимосвязи между количественными показателями и качественными, формирующими дихотомическую шкалу, применялся бисериальный коэффициент корреляции r, значимость которого также

оценивалась на основании t-критерию Стьюдента. Рассчитанные коэффициенты использовались для оценки тесноты связи на основании шкалы Чеддока.

При изучении динамики исследуемых показателей использовалось аналитическое выравнивание на основе методов корреляционно-регрессионного анализа. Также для выявления основной тенденции изучаемых показателей использовались фазочастотный критерий Уоллиса и Мура, и критерий Фостера-Стюарта.

С целью объективного анализа факторов риска развития ГПЭ и определения прогностической ценности каждого фактора применен вероятностный подход [21, 61]. Нами использован факторный анализ, как наиболее адекватный задачам эмпирической обработки данных, полученных в результате массовых обследований. Для выявления связи между факторами и риском развития ГПЭ, нами были рассчитаны показатели относительных рисков.

Автор выражает глубокую благодарность руководителям и сотрудникам указанных учреждений за оказанную помощь и содействие в выполнении данной работы.

ГЛАВА 3
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ В ПЕРИОД МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА

3.1 Структура и распространенность гиперпластических процессов эндометрия в период менопаузального перехода

ГПЭ являются распространенной гинекологической патологией, частота которой существенно увеличивается к периоду возрастных гормональных перестроек [3, 10, 26, 57, 90, 151, 161, 174, 253, 258, 283, 310].

Несмотря на то, что ГЭ рассматривается в качестве фактора риска или предшественника рака тела матки, данной проблеме уделяется достаточно скромное внимание, о чем свидетельствуют отсутствие серьезных монографий, современных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, относительно небольшое число оригинальных статей. Вместе с тем, накопилось много нерешенных вопросов, которые требуют дополнительного изучения и научного освещения. Это касается всех аспектов проблемы, в том числе, структуры и распространенности ГПЭ, особенно у пациенток в ПМП.

Проведен анализ гистологических исследований соскобов эндометрия, полученных при диагностическом выскабливании стенок полости матки под контролем гистероскопии у 4158 пациенток в возрасте от 45 до 55 лет за период с 2007 г. по 2016 г. на базах гинекологического отделения клиники №1 ВолгГМУ и гинекологического отделения ГБУЗ КБ СМП №7 г. Волгограда. Показанием к плановой госпитализации явилось наличие эхографических признаков ГЭ у 10,6% пациенток, для экстренной госпитализации – наличие АМК различного характера у 89,4% обследованных.

В результате проведенного анализа было обнаружено, что распространенность ГПЭ в ПМП достигает максимума в возрасте 48-51 год. Средний возраст обследуемых пациенток составил 49,52±1,15 лет. В структуре

различных состояний эндометрия, ГПЭ встречались у 1113 (26,7%) женщин возрастной группы 45-47 лет, у 2040 (49,1%) пациенток в возрасте 48-51 лет, и у 1005 (24,2%) женщин возрастной группы 52-55 лет (Рис. 3.1).

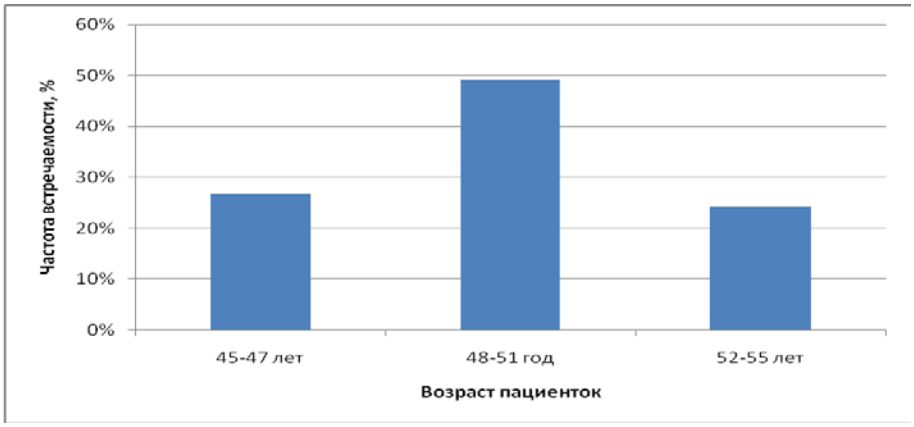


Рис. 3.1

Частота встречаемости гиперпластических процессов эндометрия у обследованных женщин в период менопаузального перехода

Установлено, что в структуре морфологического состояния эндометрия у женщин в ПМП преобладают воспалительные изменения слизистой оболочки матки. К ним следует отнести ХЭ, диагностированный у 625 (15%) больных, очаговую гиперплазию функционального и базального слоя эндометрия, выявленную у 418 (10,1%) пациенток, а так же плазмоцитарную инфильтрацию стромы, обнаруженную в 6,5% наблюдений (Табл. 3.1).

Наиболее часто встречались ПЭ – у 1717 пациенток (41,3%). При этом в 32,6% случаев, среди них преобладали полипы на фоне неизменного эндометрия. Однако, выявлена закономерная зависимость возникновения ПЭ у 254 (6,1%) пациенток на фоне хронических воспалительных изменений в эндометрии.

В результате проведенного анализа морфологической структуры ПЭ выявлены следующие формы ПЭ: железистые – 30,6%, железисто-фиброзные – 52,8%, фиброзные – 16,6% (Рис. 3.2).

Таблица 3.1

Структура морфологического состояния эндометрия у обследованных пациенток в период менопаузального перехода

Морфологическое состояние эндометрия	Абс. число	%
Полипы на фоне неизмененного эндометрия	1354	32,6%
Хронический эндометрит Хронический эндометрит в сочетании с очаговой ГЭ базального слоя	625 84	15% 2,0%
Очаговая ГЭ: - функционального слоя - базального слоя Очаговая ГЭ в сочетании с ПЭ	418 264 154 254	10,1% 6,3% 3,8% 6,1%
Плазмоцитарная инфильтрация стромы на фоне эндометрия стадии пролиферации	228	6,5%
ПГЭ и КГЭ без атипии ПГЭ и КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ ПГЭ и КГЭ без атипии в сочетании с ПЭ	382 208 64	9,2% 5,0% 1,5%
АГЭ АГЭ в сочетании с ХЭ АГЭ в сочетании с ПЭ	215 84 45	5,2% 2,0% 1,1%
Аденокарцинома эндометрия	65	1,6%
Стадия пролиферации	312	7,5%
Стадия секреции	205	4,9%
Предменструальная слизистая тела матки	74	1,8%
Атрофия эндометрия	102	2,4%
Децидуальная реакция эндометрия	176	4,2%
Итого:	4158	100%

Обращает на себя внимание тот факт, что у каждой третьей пациентки с железистыми ПЭ, и у каждой второй пациентки с железисто-фиброзными ПЭ, в результате гистологического исследования выявлены признаки изъязвления полипов, что свидетельствует о воспалительных изменениях в эндометрии, которые обуславливают патогенетические механизмы их формирования.

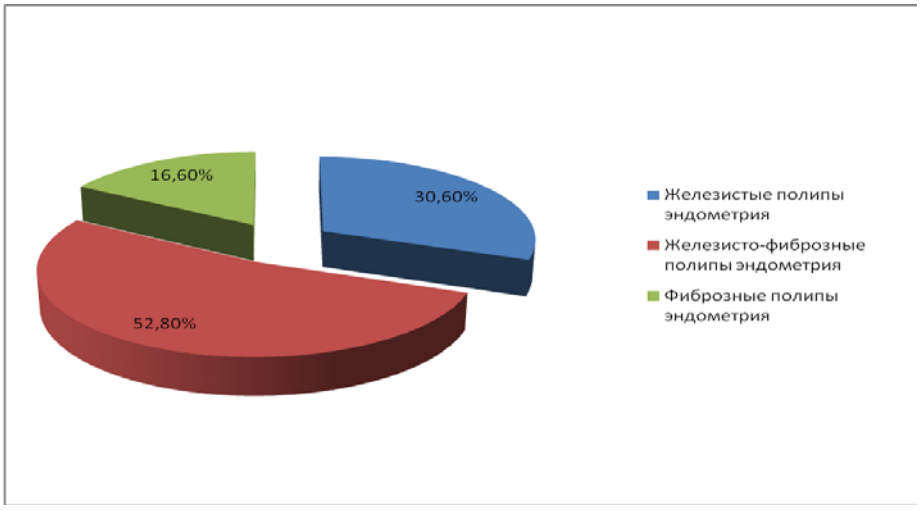


Рис. 3.2 Структура морфологических типов полипов эндометрия у обследованных пациенток в период менопаузального перехода

Выявлено, что АГЭ встречалась у 215 (5,2%) пациенток (Табл. 3.1). Согласно литературным данным, частота встречаемости данного морфотипа ГПЭ у женщин в ПМП варьирует в широких пределах от 2,1% до 7,8% , в то время как АГЭ в репродуктивном возрасте выявляется от 4% до 6% [26, 57, 151]. Полученные данные могут служить обоснованием того, что формирование данного типа гиперпластического процесса не зависит от возрастных колебаний уровня эстрогенов.

В анамнезе пациенток с АГЭ установлено, что у 132 (61,4%) из них гиперпластический процесс носил рецидивирующий характер, в связи с чем, им проводились неоднократные диагностические выскабливания без проведения адекватной гормональной терапии в последующем. Впервые диагноз АГЭ был поставлен у 21(9,8%) пациенток в возрасте до 40 лет. В 38,6% наблюдений, АГЭ была диагностирована впервые в возрасте 45-49 лет.

ГПЭ без атипии (ПГЭ или КГЭ) выявлена у 382 (9,2%) пациенток (Табл. 3.1). При этом в 27,2% случаев ГЭ была диагностирована у женщин, которые в репродуктивном периоде имели различные НМЦ и гистологически подтвержденный диагноз той или иной формы ГПЭ без атипии. У 278 (72,8%) женщин с данными морфотипами гиперпластического процесса, диагноз ГЭ был

впервые поставлен в ПМП. Таким образом, вероятно, данные формы ГПЭ часто являлись результатом ановуляторных изменений в ПМП, что и обусловило рост их частоты у данной категории женщин.

В результате проведенного исследования, аденокарцинома эндометрия выявлена у 65 (1,6%) пациенток ПМП (Табл. 3.1). Полученные данные сопоставимы с литературными данными, согласно которым, частота встречаемости РЭ составляет от 2% до 6% [10, 33].

К числу физиологических изменений эндометрия, обнаруженных в ходе проведенного анализа, следует отнести стадию пролиферации эндометрия, диагностированную у 7,5% больных; стадию секреции, выявленную у 4,9% пациенток, а также предменструальную слизистую тела матки, обнаруженную у 74 (1,8%) женщин в ПМП. Атрофия эндометрия диагностирована в 2,4% наблюдений (Табл. 3.1).

Следует отметить, что децидуальная трансформация эндометрия, как ответная реакция слизистой полости матки на проводимую ранее гормональную терапию, выявлена лишь у 176 (4,2%) пациенток (Табл. 3.1). Низкая частота встречаемости атрофии и децидуальной трансформации эндометрия у женщин в ПМП с ГПЭ, свидетельствует о малой эффективности проводимой им гормональной терапии.

Проведен анализ частоты выявления различных форм ГПЭ у женщин в перименопаузе за период 2007-2016 гг. (Табл. 3.2).

Обращает на себя внимание тот факт, что частота встречаемости ПГЭ и КГЭ без атипии у пациенток в ПМП на протяжении последних лет имеет тенденцию к постепенному снижению (критерий Уоллиса и Мура $Z=0,138$ показывает, что тренд не значим на уровне $\alpha<0,10$; однако критерий Фостера-Стюарта показывает наличие тренда на уровне $\alpha<0,05$; доля больных с ПКГ, КГЭ без атипии снижалась в среднем на 0,35% в год ($r=-0,676$, $p<0,05$) (Табл. 3.2). Это свидетельствует о появлении в гинекологической практике современных возможностей (гормональных и эндоскопических) в лечении впервые возникших ГПЭ.

Таблица 3.2

Частота выявления различных форм гиперпластических процессов эндометрия у женщин в перименопаузе за период 2007-2016 гг.

Годы	Количество диагност. выскабливаний	ПГЭ, КГЭ без атипии	АГЭ	ПГЭ, КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ	Полипы эндометрия
2007	348	39 (11,2%)	33 (9,5%)	36 (10,3%)	109 (31,3%)
2008	476	49 (10,3%)	29 (6,1%)*	49 (10,3%)	148 (31,1%)
2009	502	58 (11,6%)	30 (5,9%)*	47 (9,4%)	151 (30,1%)
2010	567	52 (9,2%)	25 (4,4%)*	38 (6,7%)*	150 (26,5%)*
2011	544	39 (7,2%)*	23 (4,2%)*	47 (8,6%)	154 (28,3%)
2012	372	32 (8,6%)	16 (4,3%)*	31 (8,3%)	106 (28,5%)
2013	350	30 (8,6%)	14 (4,0%)*	46 (13,1%)	116 (33,1%)
2014	298	21 (7,05%)*	14 (4,7%)*	41(13,8%)	103 (34,6%)
2015	345	33 (9,6%)	15 (4,3%)*	56(16,2%)*	126 (36,5%)
2016	356	28 (7,9%)	14 (3,9%)*	64(17,9%)*	136 (38,2%)

* достоверные различия по отношению к данным 2007 года согласно t-критерию Стьюдента

Однако, частота выявления сочетанных форм ГПЭ без атипии (ПГЭ или КГЭ в сочетании с ХЭ), в патогенезе которых преобладают инфекционно-воспалительные и иммунологические нарушения, в течение последних лет увеличилась в 1,7 раза (критерий Уоллиса и Мура Z=1,520 отражает, что тренд не значим на уровне $\alpha<0,10$, p=0,126; наличие тренда подтверждается критерием Фостера-Стюарта на уровне $\alpha<0,05$ для среднего; с 2010 до 2016 года происходило повышение показателя в среднем на 1,94% в год (r=0,977, p<0,01). Это свидетельствует об отсутствии дифференцированных патогенетических методов лечения данной патологии у женщин в ПМП.

Аналогичная тенденция отмечена и в отношении ПЭ (критерий Уоллиса и Мура Z=3,177, тренд значим на уровне $\alpha<0,01$; также наличие тренда подтверждается критериями Фостера-Стюарта на уровне $\alpha<0,01$ для среднего и на

уровне $\alpha<0,05$ для дисперсии; с 2010 до 2016 года происходило повышение показателя в среднем на 2,06% в год ($r=0,984$, $p<0,01$).

Динамика ежегодной выявляемости различных форм ГЭ у женщин в период менопазульного перехода за 2007-2016 гг. представлена на Рис. 3.3.

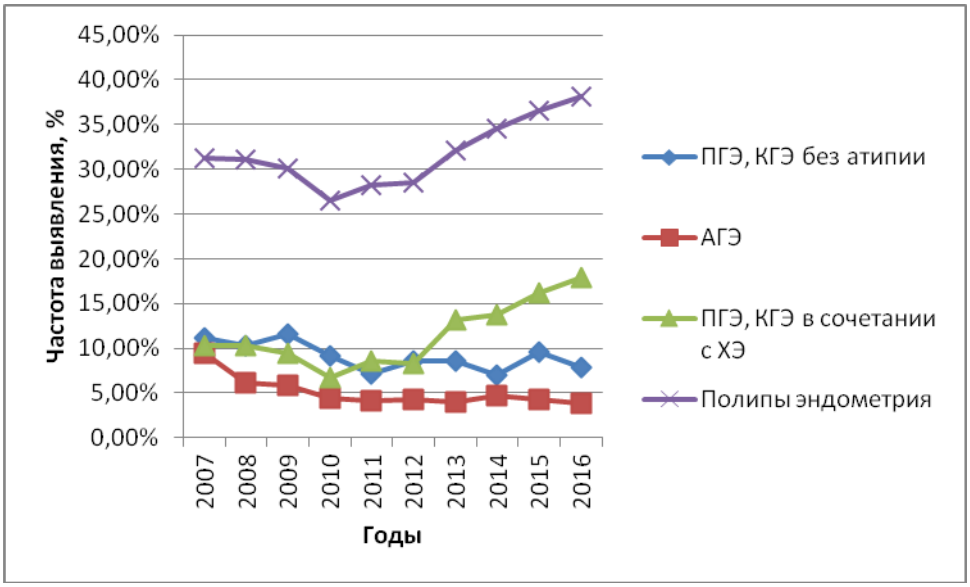


Рис. 3.3

Динамика ежегодной выявляемости различных форм гиперпластических процессов эндометрия у женщин в переходном периоде за 2007-2016 гг.

Таким образом, различные формы ГПЭ отличаются по распространенности и динамике выявляемости в ПМП. Это отражает их существенные различия в этиопатогенезе и характере течения, что необходимо учитывать при планировании тактики ведения женщин с ГПЭ.

Учитывая преобладание инфекционно-воспалительного фактора в генезе ГПЭ в ПМП, необходим поиск информативных иммуногистохимических и иммунологических предикторов формирования ГПЭ.

С целью оптимизации тактики ведения пациенток с ГЭ в ПМП необходимо создание адекватных комплексных методов профилактики и лечения ГПЭ с учетом выявленных факторов риска, особенностей этиопатогенеза, клинических данных и результатов современных методов исследования.

3.2 Оценка факторов риска развития гиперпластических процессов эндометрия в период менопаузального перехода у обследованных пациенток.

Для выявления факторов риска развития ГПЭ в ПМП проведено когортное ретроспективное исследование 4158 историй болезни пациенток, в возрасте от 45 до 55 лет, поступивших в гинекологические отделения клиники №1 ВолгГМУ, МУЗ КБ СМП №7 г. Волгограда и гинекологического отделения ВОКПЦ №2 за период с 2007 г. по 2016 г. для проведения гистероскопии и раздельного диагностического выскабливания стенок полости матки и цервикального канала. Средний возраст пациенток составил 49,52±1,15 лет. Показанием к плановой госпитализации явилось наличие эхографических признаков ГЭ у 10,6% пациенток, для экстренной госпитализации – наличие АМК различного характера у 89,4% обследованных.

На основании результатов гистологического исследования соскобов из эндометрия и цервикального канала нами были отобраны 320 историй болезни и сформированы следующие группы: основную группу составили 200 пациенток с верифицированным ГПЭ; и контрольную группу, состоящую из 120 пациенток, у которых по данным морфологического исследования ГЭ не было выявлено. В зависимости от степени выраженности патологического процесса в эндометрии, основная группа была разделена на три подгруппы: I подгруппа включала 67 женщин с ПГЭ без атипии; II подгруппа - 66 пациенток с КГЭ без атипии; III подгруппа состояла из 67 женщин с АГЭ.

Ретроспективный анализ историй болезни включал изучение анамнестических данных и выявление социально-средовых, наследственно-генетических факторов риска; факторов риска, обусловленных отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, и отягощенным соматическим статусом.

Социально-средовые факторы риска

В ходе исследования установлено, что среди пациенток с ГПЭ, жительниц города было 133 (66,5%), а жительниц села – 67 (33,5%%). В группе контроля число жительниц города практически не отличалось от числа сельских жительниц, что составило 65 (54,2%) и 55 (45,8%) соответственно.

Среди обследованных пациенток основной группы и группы контроля преобладали женщины интеллектуального труда (68% и 55,8% соответственно) (Рис.3.4). Следует отметить, что у 26% женщин основной группы и у 36,7% пациенток группы контроля работа была связана различными видами производства.

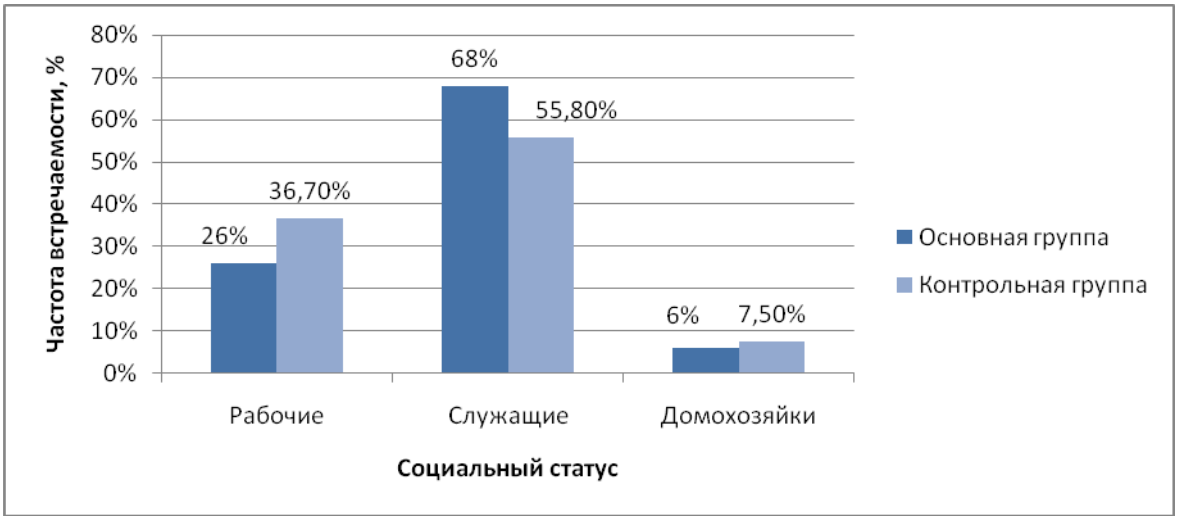


Рис 3.4 Социальный статус обследованных пациенток

При изучении условий труда пациенток с ГПЭ выявлено наличие вредных производственных факторов (производственный шум, вибрация, химические вредности, тепловое воздействие и работа с компьютером) у 69 (34,5%) женщин основной группы и у 25 (20,8%) обследованных контрольной группы, что согласуется с данными других авторов [80].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что риск развития ГПЭ выше у женщин, занятых интеллектуальным трудом, сопряженным с различными вредными производственными факторами.

Наряду с социально-средовыми, следует учитывать воздействие и других факторов, которые могли оказать неблагоприятное влияние как на формирование репродуктивной системы в целом, так и на повышение риска развития ГПЭ в ПМП. Обращает на себя внимание высокая частота стрессовых ситуаций, отмеченная у 192 (96%) пациенток основной группы, в то время как у женщин контрольной группы они выявлены в 84,2% случаев.

Следует отметить, что у пациенток основной группы, стрессы нередко предшествовали началу нарушений менструального цикла, либо приводили к их прогрессированию, а также в ряде случаев провоцировали появление признаков МС. Основными стрессорными факторами явились: начало половой жизни, бытовые факторы, искусственное прерывание беременности, самопроизвольные выкидыши, роды, смерть близких родственников.

Наследственно-генетические факторы риска

Формирование репродуктивной системы происходит под воздействием как гететических, так и эпигенетических факторов [57, 140]. В ходе исследования нами проведено изучение наследственной предрасположенности у больных с ГПЭ. Анализ заболеваемости родителей и сестер пациенток выявил у них наличие различных нейроэндокринных заболеваний (Табл.3.3).

Из 200 пациенток основной группы сведения о матери имели только 188 женщин, а в контрольной группе - 114 обследованных. Анализ данных опроса выявил выраженные нейроэндокринные нарушения у матерей обследуемых больных основной группы (Табл. 3.3). Так, ожирением страдали 70,2%, вегето-сосудистыми нарушениями – 64,9%, различные нарушения менструальной функции выявлено у 21,8% матерей обследованных пациенток основной группы, что было достоверно выше, чем у матерей больных группы контроля ($p<0,05$) (Табл. 3.3).

Обращает на себя внимание высокий процент гиперпластических процессов в репродуктивных органах у матерей пациенток основной группы. Так, ММ выявлена у 26,1%, ГПЭ – у 11,7% женщин, а эндометриоз матки – в 8,5% случаев.

Анализ полученных сведений об отцах пациенток основной группы выявил вегето-сосудистые нарушения у 23%, и ожирение в 13,8% случаев, у отцов женщин контрольной группы – 18% и 12,8% соответственно.

Близкими родственниками по наследственной предрасположенности и одинаковым социально-бытовым условиям развития нами выбраны сестры пациенток. Из 200 женщин основной группы 86 имели 92 сестры в ПМП.

Таблица 3.3

Нейроэндокринные заболевания у близких родственников пациенток основной и контрольной групп

Заболевание	Мать		Отец		Сестра	
	Основ. группа (188)	Контр. группа (114)	Основ. группа (65)	Контр. группа (39)	Основ. группа (92)	Контр. группа (55)
Нейроциркуляторная дистония	68 (36,2%)	33 (28,9%)	9 (13,8%)	4(10,3%)	17 (18,5%)	7 (12,7%)
	χ^2=1,66; φ=0,74		χ^2=0,287; φ=0,52		χ^2=0,833; φ=0,75	
Гипертоничекая болезнь	54 (28,7%)*	18 (15,8%)	6 (9,2%)	3 (7,7%)	12 (13%)•	4 (7,3%)
	χ^2=6,538•; φ=0,147		χ^2=0,074; φ=0,026		χ^2=1,182; φ=0,89	
Ожирение	132 (70,2%)*	43 (37,7%)	9 (13,9%)	5 (12,8%)	32 (34,8%)	14 (25,5%)
	χ^2=30,75•; φ=0,32		χ^2=0,022; φ=0,0114		χ^2=9,29; φ=0,251	
Патология щитовидной желез	14 (7,4%)	7 (6,1%)	-	-	5 (5,4%)	3 (5,5%)
	χ^2=0,187; φ=0,024				χ^2=0,00026; φ=0,0004	
Нарушение менструальной функции	41 (21,8%)*	13 (11,4%)	-	-	25 (27,2%)•	8 (14,5%)
	χ^2=5,23•; φ=0,132				χ^2=3,153; φ=0,146	
Опухоли яичников	5(2,7%)	4 (3,5%)	-	-	3(3,3%)	2(3,6%)
	χ^2=0,177; φ=0,024				χ^2=0,044; φ=0,0174	
Миома матки	49 (26,1%)	21 (18,4%)	-	-	23 (25%)	10 (18,2%)
	χ^2=2,328; φ=0,087				χ^2=0,92; φ=0,079	
Гиперпластические процессы эндометрия	22(11,7%)	10 (8,8%)	-	-	15 (16,3%)•	5 (9,1%)
	χ^2=0,643; φ=0,046				χ^2=1,524; φ=0,102	
Эндометриоз матки	16(8,5%)	8 (7%)	-	-	9(9,8%)	4 (7,3%)
	χ^2=0,216; φ=0,027				χ^2=0,269; φ=0,043	

* различие показателей основной и контрольной группы достоверно согласно t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$)

• различие показателей основной и контрольной группы достоверно на основе критерия χ^2 сравнения биномиальных распределений на уровне значимости $p < 0,05$.

Из 120 пациенток группы сравнения 47 имели 55 сестер переходного возраста. Среди сестер больных основной группы выявлена высокая частота ожирения – 34,8%, НМЦ – 27,2%, миомы матки – 25%, и ГПЭ – 16,3% по сравнению с сестрами пациенток группы контроля (Табл. 3.3).

Так как основными признаками повреждения гипоталамической регуляции являются вегето-сосудистые, нейроэндокринные и метаболические нарушения, то результаты наших исследований могут свидетельствовать о несостоятельности гипоталамо-гипофизарной регуляции у близких родственников наших пациенток. Таким образом, нейроэндокринная патология родителей, особенно матери, может

служить фактором риска нарушения репродуктивного здоровья последующего потомства и, как следствие, приводить к развитию гиперпластических процессов в репродуктивных органах в ПМП.

Антенатальные факторы риска

Существует точка зрения о том, что развитие изменений в гормонозависимых органах связано с нарушениями в гипоталамо-гипофизарной системе, в генезе которых могут играть роль антенатальные факторы, такие, как недоношенность и родовой травматизм плода [26, 140].

Подробное изучение анамнеза больных позволило выявить тот факт, что масса тела при рождении в пределах нормы была лишь у 127 (63,5%) женщин основной группы, и у 95 (79,2%) пациенток контрольной группы (Рис. 3.5).

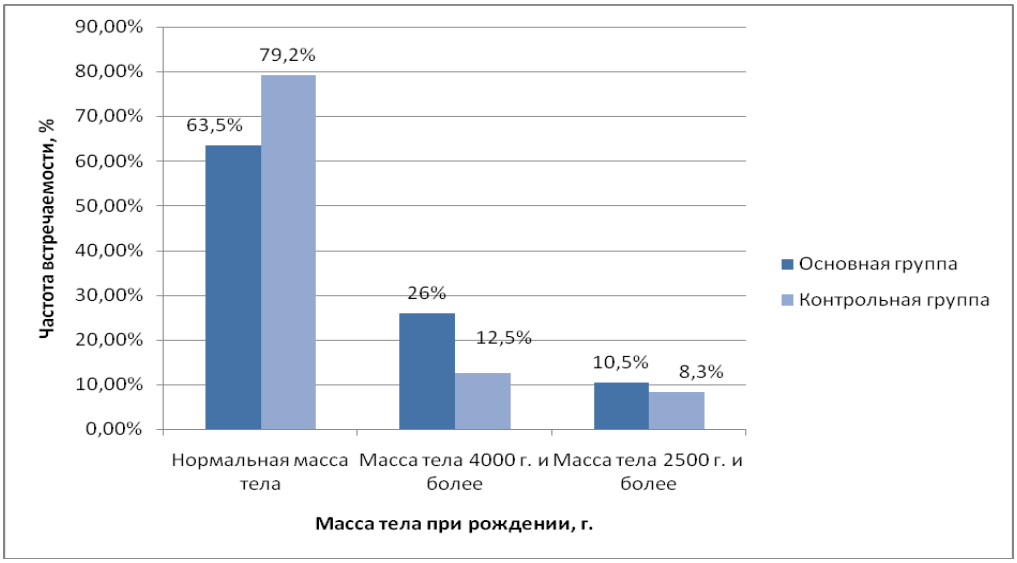


Рис. 3.5 Распределение обследованных больных в зависимости от величины массы тела при рождении

Каждая четвертая больная (26%) основной группы имела при рождении крупный вес, что было достоверно выше, чем в группе контроля (12,5%). Неблагоприятное влияние избыточной массы тела при рождении на становление репродуктивной функции выявлено и в других исследованиях [127, 140].

Обращает на себя внимание тот факт, что каждая десятая пациентка основной группы (10,5%) родилась с малым весом. Многими авторами установлено, что роды маловесными детьми сопряжены с внутриутробной

гипоксией и выраженными внутричерепными осложнениями у плода, что может явиться повреждающим фактором гипоталамо-гипофизарной системы.

Факторы риска, обусловленные отягощенным соматическим статусом

При анализе анамнестических данных женщин с ГПЭ выявлена высокая заболеваемость в детском и юношеском возрасте (Табл. 3.4). В основной группе инфекционный индекс составил 3,86, в то время как в контрольной группе - 2,7.

Таблица 3.4

Характеристика перенесенных инфекционных заболеваний у обследованных пациенток

Заболевание	Основная группа	Контрольная группа
ОРВИ	192 (96%) * χ^2=13,59•;φ=0,206	101 (84,2%)
Острый тонзиллит	90 (45%) χ^2=0,764;φ=0,049	49 (40,8%)
Хронический тонзиллит	116 (58%)* χ^2=9,726•;φ=0,174	48 (40,0%)
Корь	97 (48,5%) χ^2=3,136;φ=0,099	46 (38,3%)
Инфекционный паротит	108 (54%)* χ^2=32,21•;φ=0,317	26 (21,7%)
Ветряная оспа	67 (33,5%)* χ^2=4,374•;φ=0,117	27 (22,5%)
Скарлатина	38 (19%) χ^2=0,514;φ=0,04	19 (15,8%)
Краснуха	27 (13,5%)* χ^2=5,86•;φ=0,135	6 (5%)
Вирусный гепатит	20 (10%) χ^2=0,59;φ=0,0136	11 (9,2%)
Коклюш	17 (8,5%) χ^2=0,002;φ=0,0029	10 (8,3%)

* различие показателей основной и контрольной группы достоверно согласно t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$)
• различие показателей основной и контрольной группы достоверно согласно критерию χ^2 ($p < 0,05$)

Следует отметить, что в детстве у пациенток с ГПЭ наблюдалась более высокая частота инфекционно- вирусных заболеваний в период от 5 до 7 лет. Так, среди острых инфекционных заболеваний преобладали ОРВИ и тонзиллиты (Табл. 3.4). Заболеваемость ОРВИ в основной группе составила 96%, в группе контроля – 84,2%. Среди детских инфекций у больных с ГЭ доминировали:

инфекционный паротит (54%), корь (48,5%), ветряная оспа (33,5%) и краснуха (13,5%), что было достоверно выше ($p<0,05$), чем в контрольной группе.

Персистенция бактериальных и вирусных инфекций приводит к снижению специфической и неспецифической резистентности организма, развитию аутоиммунных процессов, что впоследствии могло явиться неблагоприятным фактором развития дисфункции ГГЯ – системы, и как следствие, ГПЭ.

В структуре экстрагенитальной заболеваемости у пациенток с ГПЭ лидирующее положение занимала сердечно-сосудистая патология, которая была диагностирована у 136 (68%) пациенток основной группы и 59 (49,2%) в группе контроля (Табл. 3.5). Сердечно-сосудистые заболевания, в основном, были представлены АГ, проявляющиеся как в форме ГБ (32% и 16,7% соответственно), так и в форме НЦД по гипертоническому типу, которая была зарегистрирована у 26 (13%) женщин с ГПЭ и у 15 (12,5%) пациенток контрольной группы. Практически у каждой десятой пациентки (12% и 11,6%) выявлена варикозная болезнь нижних конечностей.

Существенное место в структуре экстрагенитальной патологии занимали заболевания органов желудочно-кишечного тракта, которые встречались практически у каждой второй пациентки основной группы (44%) и у каждой третьей женщины группы контроля (32,5%) (Табл. 3.5). Обращает на себя внимание тот факт, что у больных с ГПЭ в 30,7% случаев отмечались сочетания заболеваний органов желудочно-кишечного тракта с патологией гепатобилиарной системы.

Из перенесенных заболеваний органов дыхательной системы, кроме частых острых респираторных заболеваний, тонзиллитов и фарингитов, у 40 (20%) женщин основной группы выявлены хронические бронхиты, на основании чего можно сделать вывод о депрессивном состоянии иммунной системы. Как известно, данные заболевания являются маркерами несостоятельности аутоиммунных процессов. Дополнительным свидетельством депрессивного состояния иммунной системы служит отягощенный аллергологический анамнез у 31 (15,5%) женщин с ГЭ (Табл. 3.5).

Таблица 3.5

Характеристика экстрагенитальных заболеваний у обследованных пациенток

Заболевания	Основная группа	Контрольная группа
Заболевания сердечно-сосудистой системы:	**136 (68%)* (χ^2=11,175•; φ=0,187)**	**59 (49,2%)**
- Артериальная гипертензия	64 (32%)*(χ^2=9,108•; φ=0,168)	20 (16,7%)
- ИБС	10 (5%)(χ^2=0,116; φ=0,19)	5 (4,2%)
- НЦД по гипертоническому типу	26 (13%)(χ^2=0,117; φ=0,007)	15 (12,5%)
- НЦД по гипотоническому типу	12 (6%)(χ^2=0,501; φ=0,04)	5 (4,2)
- Варикозная болезнь вен нижн. конечностей	24 (12%)(χ^2=0,007; φ=0,005)	14 (11,6%)
Заболевания органов желудочно-кишечного тракта:	**88 (44%)*(χ^2=4,143•; φ=0,113)**	**39 (32,5%)**
- Хронический гастрит	60 (30%)(χ^2=0,927; φ=0,053)	30 (25%)
- Хронический гастродуоденит	18 (9%)*(χ^2=2,626; φ=0,09)	5 (4,2%)
- Хронический холецистит	7 (3,5%)(χ^2=0,006; φ=0,004)	4 (3,3%)
-Дискинезия желчевыводящих путей	3 (1,5%)(χ^2=1,181; φ=0,075)	-
Заболевания органов дыхания:	**45 (22,5%)(χ^2=0,03; φ=0,009)**	**26 (21,6%)**
- Хронический бронхит	40 (20%)(χ^2=0,032; φ=0,01)	23 (19,1%)
- Пневмония	5 (2,5%)(χ^2=0,000001; φ=0)	3 (2,5%)
Заболевания почек и мочевыводящих путей:	**24 (12%)(χ^2=0,007; φ=0,005)**	**14 (11,6%)**
- Хронический цистит	4 (2%)(χ^2=0,045; φ=0,011)	2 (1,6%)
- Хронический пиелонефрит	12 (6%)(χ^2=0,004; φ=0,003)	7 (5,8%)
- Мочекаменная болезнь	8 (4%)(χ^2=0,005; φ=0,004)	5 (4,2%)
Эндокринная патология:	**124 (62%)*(χ^2=29•,15; φ=0,301)**	**37 (30,8%)**
- Заболевания щитовидной железы:	15 (7,5%)(χ^2=0,764; φ=0,049)	6 (5%)
- Узловой зоб	5 (2,5%)(χ^2=0,243; φ=0,027)	2 (1,5%)
- аутоиммунный тиреоидит	10 (5%)(χ^2=0,45; φ=0,039)	4 (3,5%)
- Сахарный диабет II типа	17(8,5%)*(χ^2=2,199; φ=0,083)	5 (4,2%)
- Ожирение:	92 (46%)*(χ^2=19,08•; φ=0,244)	26 (21,5%)
I степени	51 (25,5%)*(χ^2=7,742•; φ=0,155)	15 (12,5%)
II степени	28 (14%)*(χ^2=4,04•; φ=0,112)	8 (6,5%)
III степени	13 (6,5%)*(χ^2=2,53; φ=0,089)	3 (2,5%)

* различие показателей основной и контрольной группы достоверно согласно t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$)
• различие показателей основной и контрольной группы достоверно согласно критерию χ^2 ($p < 0,05$)

Особое место в структуре экстрагенитальной заболеваемости пациенток с ГПЭ занимает патология эндокринной системы, которая была выявлена у 124

(62%) женщин, в то время как у больных контрольной группы она встречалась в два раза реже (30,8%) (Табл. 3.5). Следует отметить, что практически каждая вторая пациентка основной группы страдала ожирением (46%). При этом, ожирение I степени диагностировано у 51 (25,5%) женщины, ожирение II степени выявлено у 28 (14%) пациенток, а ожирением III степени страдало 13 (6,5%) женщин, что было достоверно выше, чем в группе контроля. Роль ожирения и метаболических нарушений как фактора риска прослеживается и при изучении частоты их выявления в группах женщин с тяжелыми и легкими формами ГЭ.

Известно, что значимость фактора ожирения особенно четко проявляется при наличии симптоматики МС, то есть при явных осложнениях ожирения, неминуемо влекущих за собой аномалии гормонального обмена [1, 57, 98, 127, 140]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, висцеральное ожирение является независимым фактором риска АГЭ и РЭ [26, 98].

В ходе исследования сахарный диабет II типа встречался у 8,5% женщин основной группы и 4,2% пациенток контрольной группы. Многими авторами установлено, что инсулин и ИФР-1 участвуют непосредственно и опосредованно в гормонально обусловленных пролиферативных процессах эндометрия, а при ГИ – и в процессах формирования ГПЭ вплоть до ее атипических форм и РЭ, являясь потенциальными онкогенами [57, 98, 127, 140]. Известно, что апоптоз – крайне важный элемент саморегуляции эндометрия. При этом, содержание факторов пролиферации и регуляторов апоптоза контролируется стероидными гормонами. В ряде научных исследований убедительно доказано, что ИФР-1 способствует действию эстрогенов на клетки эндометрия, что влечет за собой повышение экспрессии маркеров пролиферации (PCNA, Ki-67), необходимых для репликации геномной ДНК [57, 140, 168, 310].

Заболевания щитовидной железы выявлены у 7,5% женщин основной группы и у 5% пациенток контрольной группы (Табл. 3.5). Аутоиммунный тиреоидит диагностирован у 5% пациенток основной группы, что является маркером иммунологического неблагополучия у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о выраженном отягощенном преморбидном фоне пациенток основной группы. Высокая частота встречаемости патологии эндокринной системы: ожирения (46%), СД II типа (8,5%), а также заболеваний щитовидной железы (7,5%) могла явиться фактором риска нарушений репродуктивного здоровья и развития ГПЭ в ПМП.

Факторы риска, обусловленные отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом

Согласно современным данным, менархе наступает, в среднем, в 12-14 лет [25, 140]. Детальный анализ становления менструальной функции у пациенток с ГПЭ выявил, что время наступления менархе у женщин с данной патологией значительно отличается от обозначенных пределов (Рис. 3.6).

Только у 60 (30%) больных основной группы менструация наступала от 12 до 14 лет, а в контрольной группе - у 47 (39,2%) пациенток. Обращает на себя внимание тот факт, что практически у половины больных с ГПЭ выявлено раннее менархе (46%), что было достоверно выше, по–сравнению с группой контроля (25,8%). Почти у каждой пятой пациентки основной группы (20,5%) наступление первой менструации запаздывало, и менархе начиналось после 14 лет, а у 7(3,5%) женщин основной группы она наступила только после 16 лет (Рис. 3.6).

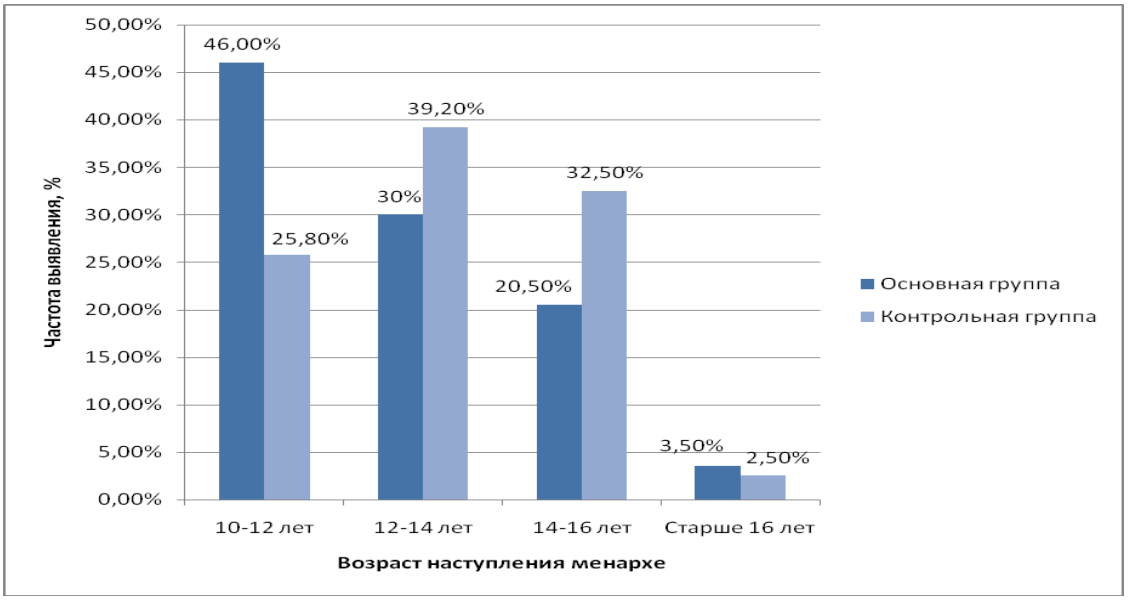


Рис. 3.6 Становление менструальной функции у обследованных пациенток

Следует отметить, что в течение первых 6 месяцев, регулярный менструальный цикл установился только у 5,5% пациенток основной группы, и 17,5% женщин контрольной группы (Рис. 3.7). За полный первый год регулярный менструальный цикл установился у 79 (39,5%) больных ГЭ, в то время как в контрольной группе к концу первого года менструации стали регулярными более, чем у половины пациенток (617%). На втором году - у 8,5% женщин основной группы. Обращает на себя внимание, что менструальный цикл оставался нерегулярным у 93 (46,5%) пациенток с ГПЭ.

Таким образом, ранее менархе и нарушение становления менструального цикла могли явиться факторами риска развития ГПЭ.

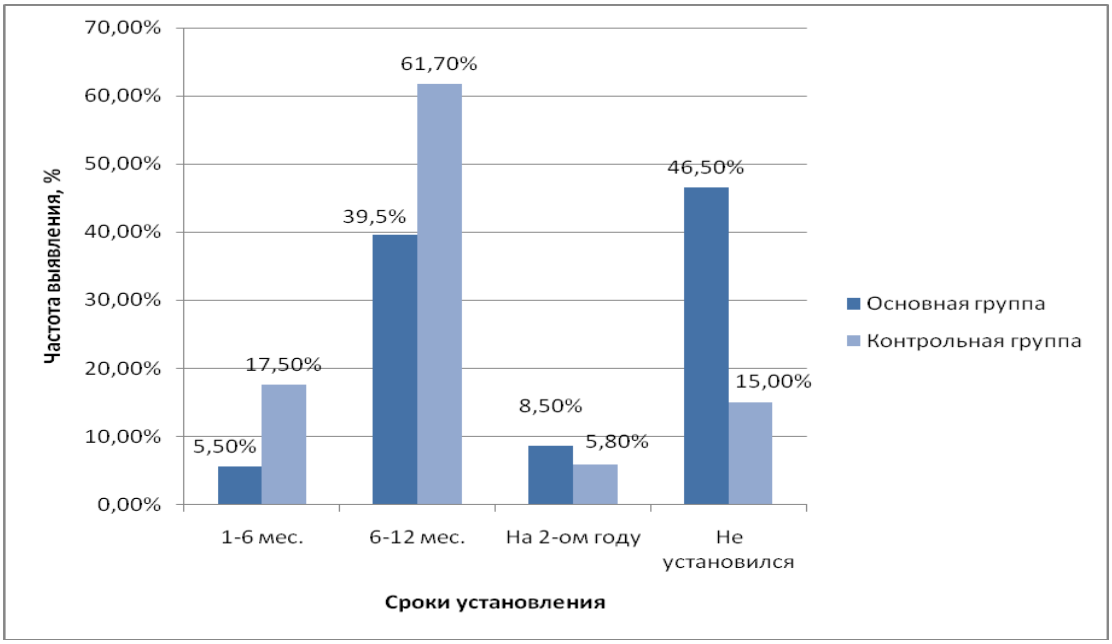


Рис. 3.7 Сроки становления регулярного менструального цикла у обследованных пациенток

Важным этапом исследования явилось изучение анамнестических данных характера нарушений менструальной функции обследованных пациенток. Обращает на себя внимание, что практически у половины пациенток контрольной группы (50,8%) отсутствовали нарушения менструального цикла, при этом ОМК и сочетание олигоменореи с ОМК или ММК выявлены у 25,8% и 17,5% женщин соответственно (Табл. 3.6).

Детальный анализ характера НМЦ у больных с ГПЭ позволил выявить ряд особенностей, связанных не только с гистологической формой ГЭ, но и с наличием или отсутствием у больных метаболических нарушений. У женщин с нормальной массой тела, независимо от характера гиперпластического процесса, НМЦ почти в 1,5 раза чаще возникали не с периода менархе, а в более позднем возрасте. При этом пациентки, имеющие избыточную массу тела и ожирение, отмечали различные нарушения менструальной функции с начала ее становления.

Таблица 3.6

Структура нарушений менструального цикла у обследованных пациенток

Виды нарушений менструального цикла	**Контрольная группа (n=120)**	**Основная группа (n=200)**		
		I подгруппа (n=67)	**II подгруппа (n=66)**	**III подгруппа (n=67)**
Олигоменорея	7 (5,8%)	7 (10,5%)* (χ^2=1,321•;φ=0,084)	15 (22,7%)* (χ^2=0,146•;φ=0,028)	5(7,5%) (χ^2=0,19;φ=0,032)
ОМК и / или ММК	31 (25,8%)	26 (38,8%)* (χ^2=3,41•;φ=0,135)	6 (9,1%)* (χ^2=7,49•;φ=0,20)	4 (6%)* (χ^2=11,15•;φ=0,25)
Олигоменорея и ОМК/ММК	21 (17,5%)	31 (46,3%)* (χ^2=17,72•;φ=0,307)	41 (62,1%)* (χ^2=23,64•;φ=0,36)	51 (76,1%)* (χ^2=44,15•;φ=0,49)
Аменорея II	0 (0%)	2 (3,0%)* (χ^2=13,2•;φ=0,265)	4 (6,1%)* (χ^2=7,43•;φ=0,12)	7 (10,4%)* (χ^2=13,02•;φ=0,26)
Отсутствие нарушений менструального цикла	61 (50,8%)	1 (1,5%)* (χ^2=43,2•;φ=0,501)	0 (0%)* (χ^2=49,9•;φ=0,51)	0 (0%)* (χ^2=50,1•;φ=0,52)

* различие показателей основной и контрольной группы достоверно согласно t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$)
• различие показателей основной и контрольной группы достоверно согласно критерию χ^2 ($p < 0,05$)

У пациенток с ПГЭ без атипии, ОМК были выявлены в 38,8% случаев, а сочетание олигоменореи и ОМК/ММК - у 46,3% женщин. У больных с КГЭ без атипии в структуре нарушений менструального цикла преобладали нарушения в виде сочетания олигоменореи с ОМК/ММК (62,1%) и олигоменорея (22,7%). У подавляющего числа пациенток с АГЭ, имеющих избыточную массу тела или

ожирение, основным видом нарушений цикла являлась олигоменорея, чередующаяся с ОМК или ММК (76,1%) (Табл. 3.6).

Полученные данные согласуются с результатами других исследований, согласно которым НМЦ по типу олигоменореи характерны в большей степени для тяжелых форм ГЭ (комплексной и атипической), в то время как ПГЭ практически всегда проявляется теми или иными вариантами АМК [13, 57, 155].

Таким образом, олигоменорея, являясь самым «мягким» НМЦ, таит в себе большую опасность. Пациентки с олигоменореей зачастую долгое время не обращаются к врачу, при этом длительность ановуляции у них увеличивается, что неминуемо приводит к возрастанию риска развития и прогрессирования ГПЭ.

Изучение репродуктивной функции пациенток, страдающих ГПЭ, позволило выявить ряд особенностей, которые могли явиться факторами риска развития данной патологии.

В ходе исследования установлено, что 66 (33%) пациенток основной группы страдали бесплодием, при этом первичное бесплодие нейроэндокринного генеза выявлено у 45(22,5%) женщин, что было практически в два раза чаще, чем у пациенток группы контроля (12,5%), а вторичное бесплодие – у 21 (10,5%) больных с ГЭ и в 6,7% случаев у женщин контрольной группы (Табл. 3.7). Высокая частота встречаемости нарушений репродуктивной функции у женщин с ГПЭ отмечена и в работах других авторов [7, 25, 29, 85].

Таким образом, стойкая ановуляция и гиперэстрогения в репродуктивном возрасте, могли явиться факторами риска развития ГПЭ в ПМП.

В анамнезе у пациенток основной группы роды были у 137 (68,5%) женщин, а в контрольной группе – у 103 (85,8%) пациенток. При этом, преждевременные роды (11,5% и 11,7%) по числу наблюдений в обеих группах не различались. Обращает на себя внимание тот факт, что больше, чем у половины обследованных больных с ГПЭ (54%), в анамнезе были только одни роды, в то время как у женщин группы контроля – двое родов выявлены у каждой третей пациентки (35,8%) (Табл. 3.7).

Таблица 3.7

Генеративная функция обследованных пациенток

Генеративная функция	Основная группа (n=200)	Контрольная группа (n=120)
Первичное бесплодие	**45 (22,5%)*(**χ^2=4,923; φ=0,124)	**15 (12,5%)**
- от 1 до 3 лет	3 (1,5%)**(**χ^2=6,031•; φ=0,137)	8 (6,6%)
- от 3 до 5 лет	26 (13,0%)***(**χ^2=10,033•; φ=0,177)	3 (2,5%)
- от 6 до 7 лет	10 (5%)**(**χ^2=2,309; φ=0,084)	2 (1,7%)
- от 8 до 10 лет	4 (2%)**(**χ^2=0,045; φ=0,011)	2 (1,7%)
- свыше 10 лет	2 (1%)**(**χ^2=1,207; φ=0,061)	-
Вторичное бесплодие	**21 (10,5%)*(**χ^2=1,337; φ=0,064)	**8 (6,7%)**
- от 1 до 3 лет	4 (2%)***(**χ^2=2,23•; φ=0,083)	6 (5%)
- от 3 до 5 лет	10 (5%)***(**χ^2=2,308•; φ=0,085)	2 (1,7%)
- от 6 до 7 лет	5 (2,5%)**(**χ^2=3,048; φ=0,097)	-
- от 8 до 10 лет	2 (1%)**(**χ^2=1,207; φ=0,061)	-
Роды	**137 (68,5%)(**χ^2=12,02•; φ=0,193)	**103 (85,8%)**
1	108 (54%)**(**χ^2=3,97•; φ=0,111)	51 (42,5%)
2	25 (12,5%)***(**χ^2=24,4•; φ=0,276)	43 (35,8%)
3 и более	4 (2%)***(**χ^2=5,82•; φ=0,135)	9 (7,5%)
Самопроизвольные выкидыши	**28 (14%)*(**χ^2=1,637; φ=0,071)	**11 (9,2%)**
1	18 (9%)**(**χ^2=0,547; φ=0,041)	8 (6,7%)
2 и более	10 (5%)***(**χ^2=1,203•; φ=0,061)	3 (2,5%)
Медицинские аборты	**135 (67,5%)(**χ^2=4,385•; φ=0,117)	**67 (55,8%)**
1	14 (7%)***(**χ^2=31,8•; φ=0,315)	37 (30,8%)
2	65 (32,5%)***(**χ^2=5,837•; φ=0,135)	24 (20%)
3 и более	56 (28%)***(**χ^2=27•; φ=0,29)	6 (5%)

***** различие показателей основной и контрольной группы достоверно согласно t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$)

• различие показателей основной и контрольной группы достоверно согласно критерию χ^2 ($p < 0,05$)

Изучение структуры прерываний беременности у женщин с ГПЭ выявило высокую частоту проведения медицинских абортов – 67,5%, при этом в контрольной группе она составила 55,8% случаев (Табл. 3.7). Следует отметить, что большинство пациенток основной группы имели в анамнезе два и более абортов (60,5%). Каждая третья пациентка контрольной группы (30,8%) имела в анамнезе только одно прерывание беременности по медицинским показаниям. Самопроизвольное прерывание беременности выявлено у 28 (14%) больных основной группы и у 11 (9,2%) женщин контрольной группы.

Таким образом, внутриматочная агрессия, приводящая к травме эндометрия могла явиться фактором риска развития ГПЭ у женщин в ПМП.

В ходе ретроспективного анализа историй болезни было установлено, что только 17 (8,5%) пациенток основной группы использовали гормональную контрацепцию, при этом в группе контроля, частота использования данного метода контрацепции составила 18,3% (Табл. 3.8). Согласно данным исследований, применение КОК в репродуктивном возрасте, снижает риск развития, как легких, так и тяжелых форм ГЭ [57]. Следовательно, низкая частота приема КОК могла явиться фактором риска развития ГПЭ в ПМП.

Обращает на себя внимание тот факт, что каждая третья пациентка (33,5%) с ГЭ использовала внутриматочный метод контрацепции, при этом больше, чем у половины пациенток, выявлено длительное ношение ВМС в полости матки (пять и более лет) (Табл. 3.8). В то время как, только каждая четвертая пациентка группы сравнения (22,5%) использовала данный метод контрацепции, и в среднем, длительность его использования у большинства женщин этой группы составила от одного года до трех лет.

Установлено, что у всех пациенток основной группы в анамнезе проводились диагностические выскабливания, показаниями к которым явились АМК различного характера, а так же наличие эхографических признаков ГЭ, при этом повторные выскабливания выполнены у 186 (93%) женщин. В то время как, только 22 (18,3%) пациентки контрольной группы в анамнезе отмечают проведение диагностических выскабливаний.

Таблица 3.8

Использование различных методов контрацепции у обследованных пациенток

Методы контрацепции	Основная группа	Контрольная группа
Гормональная контрацепция	17 (8,5%)*(χ^2=6,77•; φ=0,145)	22 (18,3%)
Внутриматочная контрацепция	67(33,5%)(χ^2=4,374•;φ=0,117)	27 (22,5%)
1-3 года	11(5,5%)*(χ^2=3,075; φ=0,097)	13 (10,8%)
3-5 лет	21(10,5%)(χ^2=0,402;φ=0,035)	10 (8,3%)
5 и более лет	35(17,5%)*(χ^2=14,064•; φ=0,21)	4 (3,3%)
Другие методы контрацепции	59 (29,5%)(χ^2=2,65; φ=0,091)	46 (38,3)
Половая жизнь без контрацепции	57 (28,5%)(χ^2=2,313; φ=0,085)	25 (20,8%)

* различие показателей основной и контрольной группы достоверно согласно t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$)
• различие показателей основной и контрольной группы достоверно согласно критерию χ^2 ($p < 0,05$)

Таким образом, длительное ношение ВМС, а также высокая частота внутриматочных вмешательств, приводящие к повреждению рецепторного аппарата эндометрия и способствующие формированию в нем хронического вялотекущего воспалительного процесса у пациенток основной группы могли явиться факторами риска развития ГПЭ у женщин в ПМП.

Изучение частоты и структуры гинекологических заболеваний в анамнезе у обследованных пациенток показало, что наиболее часто встречались воспалительные заболевания матки и придатков матки (Табл. 3.9). Обращает на себя внимание тот факт, что у каждой третьей пациентки с ПГЭ или КГЭ без атипии (28,4% и 37,8%) выявлен ХЭ, что было достоверно выше, чем в контрольной группе. В ряде научных исследований убедительно доказано, что длительные инфекционно-воспалительные изменения в слизистой полости матки приводят к повреждению рецепторного аппарата эндометрия, и изменению локального иммунитета, что сопровождается нарушением продукции цитокинов, которые наряду с факторами роста играют ключевую роль в межклеточном взаимодействии эпителиальных и стромальных клеток, и апоптозе, регулируя тем самым рост и пролиферацию эндометрия [95, 51, 141, 144, 164, 237].

Следует отметить, что практически у каждой четвертой пациентки, как основной (22,2%), так и контрольной группы (25,8%) встречался хронический двухсторонний сальпингоофорит (Табл. 3.9). При этом, высокий процент патологических состояний шейки матки у женщин основной группы (40,5%) и группы контроля (37,5%) сопровождался воспалительными изменениями во влагалище у всех пациенток с ГПЭ и у 67,5% женщин контрольной группы.

В два с половиной раза чаще у пациенток основной группы, по сравнению, с контрольной группой встречались такие гинекологические заболевания, как миома матки и эндометриоз (Табл. 3.9).

Таблица 3.9

Частота и структура перенесенных гинекологических заболеваний у обследованных пациенток.

Гинекологические заболевания	Контрольная группа (n=120)	Основная группа (200)		
		I подгруппа (n=67)	II подгруппа (n=66)	III подгруппа (n=67)
Хронический двухсторонний сальпингоофорит	31 (25,8%)	16 (23,9%) (χ^2=0,088;φ=0,021)	15 (22,7%) (χ^2=0,22;φ=0,034)	13 (19,4%) (χ^2=0,99;φ=0,07)
Хронический эндометрит	8 (6,6%)	18 (28,4%)* (χ^2=14,65•;φ=0,28)	25 (37,8%)* (χ^2=28,42•;φ=0,39)	11 (16,4%)* (χ^2=4,49•;φ=0,15)
Патологические состояния шейки матки	45 (37,5%)	27 (40,3%) (χ^2=0,142;φ=0,27)	30 (45,5%) (χ^2=1,12;φ=0,08)	24 (35,8%) (χ^2=0,05;φ=0,016)
Кольпиты различной этиологии	81 (67,5%)	67 (100%)* (χ^2=27,51•;φ=0,38)	66 (100%)* (χ^2=27,14•;φ=0,38)	67 (100%)* (χ^2=27,51•;φ=0,38)
Миома матки	17 (14,2%)	26 (38,8%)* (χ^2=14,74•;φ=0,28)	29 (43,9%)* (χ^2=20,27•;φ=0,33)	15 (22,4%)* (χ^2=2,05•;φ=0,104)
Эндометриоз матки	7 (5,8%)	7 (10,4%)* (χ^2=1,32•;φ=0,84)	9 (13,6%)* (χ^2=3,29•;φ=0,13)	5 (7,4%) (χ^2=0,19;φ=0,031)
Синдром поликистозных яичников	6 (5%)	5 (7,5%) (χ^2=0,47;φ=0,05)	6 (9,1%)* (χ^2=1,18•;φ=0,08)	8 (11,8%)* (χ^2=2,99•;φ=0,126)
Функциональные кисты яичников	18 (15%)	17 (25,4%)* (χ^2=3,04•;φ=0,127)	14 (21,2%) (χ^2=1,15;φ=0,08)	11 (16,4%) (χ^2=0,065;φ=0,01)
Опухоли яичников	15 (12,5%)	10 (14,9%) (χ^2=0,22;φ=0,024)	17 (25,8%)* (χ^2=5,25•;φ=0,68)	26 (38,8%)* (χ^2=17,4•;φ=0,304)

* различие показателей основной и контрольной группы достоверно согласно t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$)
• различие показателей основной и контрольной группы достоверно согласно критерию χ^2 ($p < 0,05$)

Известно, что ГЭ, ММ и эндометриоз относятся к гиперпластическим процессам репродуктивных органов, и характеризуются не только наличием общих факторов риска и механизмов развития заболевания, но и взаимным

потенцированием, молекулярно-генетической, морфологической и клинической гетерогенностью при едином принципе развития: преобладанием пролиферативных процессов над апоптозом в патологическом субстрате на фоне усиленного неоангиогенеза и измененного рецепторного профиля ткани [29].

В ходе исследования было выявлено, что 25,4% больных с ПГЭ без атипии в анамнезе имели функциональные кисты яичников, при этом, у 38,8% женщин с АГЭ встречались доброкачественные опухоли яичников.

Вероятно, фактором формирования ГПЭ у пациенток с патологическими изменениями в яичниках, является «накопление» эстрогенных влияний, то есть длительность гормонального дисбаланса, а не сиюминутные повышения концентрации эстрадиола. Это еще раз подтверждает значение длительности «неприкрытых» эстрогенных воздействий в формировании патологии эндометрия.

Таким образом, особенностями акушерско-гинекологического анамнеза пациенток с ГПЭ в ПМП явились: длительные НМЦ, проявляющиеся у больных с ПГЭ без атипии в виде ОМК в 38,8% случаев, сочетания олигоменореи и ОМК/ММК - у 46,3% женщин, а у пациенток с КГЭ без атипии – преобладанием сочетания олигоменореи и ОМК/ММК - у 62,1% обследуемых; первичное бесплодие нейроэндокринного генеза у 22,5% женщин, высокая частота прерываний беременности (67,5%), из них 3 и более прерывания в 28% случаев, прием КОК лишь у 8,5% больных, в то время как использование внутриматочной контрацепции у 33,5% женщин, высокая частота хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, в том числе ХЭ, диагностируемого у каждой третьей пациентки с ПГЭ и КГЭ без атипии (37,3% и 27,2%), миомы матки и эндометриоза, выявляемых в 2,5 раза чаще, чем в контрольной группе, а также функциональных кист яичников у 25,2% женщин с ПГЭ без атипии и доброкачественных опухолей яичников у 38,8% пациенток с АГЭ.

Таким образом, выявленные нарушения репродуктивной системы могли явиться факторами риска развития ГПЭ в ПМП.

3.3. Расчет показателей относительных рисков развития гиперпластических процессов в эндометрии.

В ходе проведенного когортного ретроспективного исследований историй болезни 320 пациенток (200 женщин основной группы с верифицированной ГПЭ и 100 пациенток контрольной группы, у которых гистологически диагноз ГЭ не был подтвержден) были выявлены социально-средовые, наследственно-генетические факторы риска, а также факторы риска, обусловленные отягощенным акушерско-гинекологическим и соматическим анамнезом, которые могли привести к развитию и прогрессированию ГПЭ в ПМП.

Для выявления связи между этими факторами и риском развития гиперпластических процессов в эндометрии, нами были рассчитаны показатели относительных рисков.

Показатели относительных рисков:

1) *Шанс развития ГПЭ у пациенток основной группы, имеющих тот или иной фактор риска (показатель) – A/C,* где A – количество пациенток основной группы, у которых данный показатель выявлен; C - количество пациенток основной группы, у которых данный показатель не выявлен

2) *Шанс развития ГПЭ у пациенток контрольной группы, имеющих тот или иной фактор риска (показатель) – B/D,* где B – количество пациенток контрольной группы, у которых данный показатель выявлен; D - количество пациенток контрольной группы, у которых данный показатель не выявлен

3) Отношение шансов ОШ=(A/C) / (B/D)

С точки зрения доказательной медицины, сильной считается связь между изучаемыми состояниями, если отношение шансов (относительный риск) превышает 1 [21, 61]. Чем больше отношение шансов превышает 1, тем сильнее связь между изучаемыми факторами. Однако, если связь слабая, это не означает отсутствия влияния данного фактора на развитие патологии, а лишь свидетельствует о его не первоочередном значении.

Статистическую значимость примем равной p=0,05. Логарифм выборочного отношения шансов (L) рассчитывается, как

$$L = \ln(ОШ)$$

Стандартная ошибка $SE = \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}$.

Доверительный интервал (ДИ) для логарифма выборочного отношения шансов примет вид $L \pm t*SE$, где t=1,96 для p=0,05 (вероятность ошибки 5%),

Соответственно, логарифм выборочного отношения шансов L принимает значения в интервале от $L_{min} = L - t*SE$ до $L_{max} = L + t*SE$. Тогда *ОШ* принимает значения в интервале от $ОШ_{min} = exp(L_{min})$ до $ОШ_{max} = exp(L_{max})$.

Расчеты проводились в табличном процессоре MS Excel 2013 (15.0.4867.1001), 32-х разрядная версия. Рассчитывались значения с точностью до 6-го знака после запятой, с последующим округлением до двух значащих цифр после запятой. Для преодоления пороговых значений, в некоторых отношениях расчет произведен до трех значащих цифр после запятой.

В табл. 3.10 отображена взаимосвязь между социально-средовыми факторами и риском развития ГПЭ у обследованных пациенток.

Обращает на себя внимание, тот факт, что шанс развития ГПЭ увеличивается в 4,5 раза на фоне различных психотравмирующих ситуаций, что свидетельствует о достаточной силе связи между изучаемыми факторами и доказывает влияние хронического стресса на развитие патологии эндометрия.

Таблица 3.10

Отношение шансов развития ГПЭ у пациенток, имеющих социально-средовые факторы риска

Показатель	A/C	B/D	ОШ	ДИ для ОШ; 95%
Жительницы города	1,98	1,18	1,68	1,056264 - 2,671038
Проф. вредности	0,53	0,26	2,00	1,180111 - 3,394688
Психотравмирующие ситуации	24	5,3	4,50	1,909589 - 10,67449

При изучении влияния наследственно-генетических факторов риска на развитие ГПЭ было установлено, что шанс развития патологии эндометрии у

пациенток, родившихся крупными в 3,5 раза больше, чем у женщин, имеющих при рождении нормальную массу тела (Табл. 3.11).

Кроме того, наличие нейроэндокринной патологии у близких родственников, так же в несколько раз повышает шанс развития ГПЭ в ПМП. Так, в случае выявления у матерей пациенток ожирения различной степени - относительный риск развития ГПЭ увеличивается в 3,9 раза, что доказывает наличие прямой связи между изучаемыми факторами. (Табл. 3.11).

Таблица 3.11

Отношение шансов развития ГПЭ у пациенток, имеющих наследственно-генетические факторы риска

Показатель	A/C	B/D	ОШ	ДИ для ОШ; 95%
Фетальная макросомия	0,35	0,14	2,5	1,314455 - 4,601864
Гипертоническая болезнь у матери	0,4	0,19	2,14	1,186222 - 3,89412
Ожирение у матери	2,36	0,6	3,9	2,381809 - 6,359819
Нарушение менструального цикла у матери	0,29	0,13	2,17	1,105149 - 4,24882

В ходе исследования было выявлено, что относительный риск развития ГПЭ выше у пациенток, имеющих преморбидный фон, отягощенный ожирением, АГ, СД и хроническими воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (Табл. 3.12). Так, шанс развития ГЭ у женщин с АГ в 2,4 раза выше, а у больных, страдающих СД II типа в 2,3 выше, чем у пациенток без данной патологии, что свидетельствует о прямой связи между этими двумя состояниями (Табл. 3.12). Выявлено, что относительный риск развития патологии эндометрия у женщин, с ожирением различной степени очень высок – в 3 раза выше, чем у пациенток с нормальной массой тела (Табл. 3.12).

Установлено, что шанс развития ГЭ у пациенток, страдающих частыми ОРВИ увеличивается в 4,5 раза, а перенесших в детстве инфекционный паротит и краснуху – в 4,2 раза и 3,2 раза соответственно. Это свидетельствует о достаточной силе связи между изучаемыми факторами и доказывает влияние

высокого инфекционного индекса на развитие патологии эндометрия. Шанс развития ГПЭ у пациенток с хроническим тонзиллитом равен 5,3, что не только подтверждает наличие связи между явлениями, но и свидетельствует о ее выраженной силе (Табл. 3.13).

Таблица 3.12

Отношение шансов развития ГПЭ у пациенток с различной сопутствующей экстрагенитальной патологией

Показатель	A/C	B/D	ОШ	ДИ для ОШ; 95%
Артериальная гипертензия	0,47	0,2	2,35	1,337859 - 4,138203
ИБС	0,05	0,04	1,21	0,403664 - 3,630183
НЦД по гипертоническому типу	0,15	0,14	1,04	0,529861 - 2,064821
НЦД по гипотоническому типу	0,06	0,04	1,46	0,50418 - 4,274811
Варикозная болезнь	0,14	0,13	1,03	0,511782 - 2,082898
Хронический гастрит	0,43	0,3(3)	1,28	0,770478 - 2,145502
Хронический гастродуоденит	0,1	0,04	2,3	0,821924 - 6,295439
Хронический холецистит	0,036	0,034	1,05	0,301383 - 3,670781
Хронический бронхит	0,25	0,24	1,05	0,595331 - 1,867278
Пневмония	0,03	0,03	1,0	0,23466 - 4,26148
Хронический цистит	0,02	0,016	1,2	0,217189 - 6,675349
Хронический пиелонефрит	0,064	0,06	1,03	0,394169 - 2,693551
Мочекаменная болезнь	0,04	0,043	0,95	0,30618 - 2,999553
Патология щитовидной железы	0,08	0,05	1,6	0,581017 - 4,084675
Сахарный диабет	0,09	0,04	2,3	0,767332 - 5,949333
Ожирение	0,85	0,28	3,0	1,838874 - 5,158046

Таблица 3.13

Отношение шансов развития ГПЭ у пациенток с инфекционными заболеваниями в анамнезе

Показатель	A/C	B/D	ОШ	ДИ для ОШ; 95%
ОРВИ	24	5,32	4,5	1,909589 - 10,67449
Острый тонзиллит	0,82	0,69	1,2	0,749616 - 1,874931
Хронический тонзиллит	1,38	0,6(6)	2,0	1,306751 - 3,283576
Корь	0,94	0,62	1,5	0,95563 - 2,401746
Эпид. паротит	1,17	0,28	4,2	2,5341 - 7,108158
Ветряная оспа	0,5	0,29	1,7	1,03218 - 2,916951
Скарлатина	0,23	0,19	1,2	0,681466 - 2,281542
Краснуха	0,16	0,05	3,2	1,186863 - 7,408697
Вирусный гепатит	0,1	0,1	1,0	0,508132 - 2,385645
Коклюш	0,09	0,09	1,0	0,451808- 2,311144

Установлено, что шанс развития ГПЭ у пациенток, имеющих в анамнезе ранее менархе в 2,4 раза выше, чем у женщин, менструации которых начались в 12-14 лет. Это свидетельствует о достаточной силе связи между данными факторами (Табл. 3.14).

Кроме того, относительный риск развития ГПЭ увеличивается в 2,7 раза у женщин имеющих длительные нарушения менструальной функции в виде олигоменореи или олигоменореи, чередующейся с ОМК/ММК (табл. 3.14).

При выявлении связи между нарушениями репродуктивной функции в анамнезе и риском развития ГПЭ были выявлены следующие закономерности. Шанс развития ГЭ у пациенток с первичным бесплодием в анамнезе в 3 раза выше, чем у пациенток без нарушений репродуктивной функции (Табл. 3.14). Это

свидетельствует о достаточно выраженной силе связи между изучаемыми факторами и доказывает влияние первичного бесплодия на развитие патологии эндометрия.

Таблица 3.14

Отношение шансов развития ГПЭ у пациенток с нарушениями менструальной и репродуктивной функции

Показатель	A/C	B/D	ОШ	ДИ для ОШ; 95%
Ранее менархе	0,85	0,35	2,4	1,491712 - 4,009588
Олигоменорея	0,16	0,06	2,52	1,061377 - 5,980348
Олигоменорея и ОМК/ММК	1,6	0,6	2,5	1,559691 - 3,946754
Бесплодие I	0,29	0.14	3,02	1,077287 - 3,833774

Выявлено, что относительный риск развития ГЭ, у пациенток, имеющих в анамнезе различные внутриматочные вмешательства (медицинские аборты, использование внутриматочной контрацепции) в 1,7 раза выше, чем в популяции. При этом, следует отметить что шанс развития патологии эндометрия увеличивается в 7 раз при длительном ношении ВМС (Табл. 3.15).

Таблица 3.15

Отношение шансов развития ГПЭ у пациенток, имеющих высокую частоту внутриматочных вмешательств

Показатель	A/C	B/D	ОШ	ДИ для ОШ; 95%
Медицинские аборты	2,08	1,26	1,6	1,030711 - 2,618823
ВМС в анамнезе	0,5	0,29	1,74	1,03218 - 2,916951
Длительное ношение ВМС	0,(21)	0,03	6,15	2,128257 - 17,78034

Особой интерес представляет выявление связи между гинекологическими заболеваниями в анамнезе и риском развития ГПЭ (Табл. 3.16).

Таблица 3.16

Отношение шансов развития ГПЭ, у пациенток с различными гинекологическими заболеваниями в анамнезе

Показатель	A/C	B/D	ОШ	ДИ для ОШ; 95%
Хрон. двухсторонний сальпингоофорит	0,28	0,35	0,8	0,477476 - 1,373288
Хронический эндометрит	0,37	0,07	5,3	2,368272 - 11,32156
Патология шейки матки	0,68	0,6	1,1	0,712533 - 1,806212
Миома матки	0,54	0,17	3,3	1,809068 - 5,883436
Эндометриоз матки	0,12	0,06	1,89	0,779873 - 4,599062
СПКЯ	0,1	0,05	2,0	0,77343 - 5,143232
Функциональные кисты яичников	0,27	0,18	1,5	0,821997 - 2,760384
Опухоли яичников	0,36	0,14	2,52	1,350158 - 4,717679

Выявлено, что шанс развития ГПЭ у пациенток с ХЭ в 5,3 раза выше, чем у женщин без эндометрита. Это свидетельствует о наличии выраженной связи между изучаемыми факторами и доказывает влияние хронического воспалительного процесса слизистой полости матки на развитие патологии эндометрия. Шанс развития ГЭ у пациенток с ММ в анамнезе достаточно высок – в 3,2 раза выше, чем у женщин без ММ. Данный факт свидетельствует о прямой связи между этими состояниями. Относительный риск развития ГЭ у пациенток, имеющих в анамнезе опухоли яичников равен 2,6.

Таким образом, проведенный нами расчет позволяет сделать вывод, что у пациенток, находящихся в ПМП, имеющих социально-средовые (профессиональные вредности, психотравмирующие ситуации) и наследственно-генетические факторы риска, родившихся с избыточной массой тела, а также имеющих отягощенный преморбидный фон (ГБ, ожирение, инсулиннезависимый СД, высокий инфекционный индекс), и, кроме того, акушерско-гинекологический

анамнез, отягощенный ранним менархе, длительными нарушениями менструального цикла на фоне хронической ановуляции и, как следствие, развитием эндокринного бесплодия, а также отягощенный высокой частотой внутриматочных вмешательств с развитием ХЭ, и наличием гиперпластических процессов в репродуктивных органах – риск развития ГЭ значительно превышает средне-популяционный. В связи с чем, их следует выделять в группу риска развития ГПЭ.

Результаты исследования позволили разработать алгоритм прогнозирования развития ГПЭ в ПМП. Для проведения прогностических расчетов необходимо качественные показатели риска привести к количественным. Математические разработки в настоящее время имеют в своем арсенале методы и инструменты косвенной количественной оценки качественных показателей. Наиболее распространенной является экспертная оценка.

Факторы риска имеют определенные количественные характеристики, обозначенные экспертами, но для проведения прогнозирования их необходимо перевести в балльные. С этой целью была использована функциональная зависимость y=0,7x, так как экстраполяционные наблюдения позволяют выявить линейную зависимость между факторами риска и назначаемыми баллами. При этом, для сглаживания крайних мнений экспертов, нами использовался сглаживающий коэффициент 0,7. Поскольку в процессе проведения исследования все факторы были логически разделены на три группы, то алгоритм базируется на учете событий, связанных с влиянием тех или иных факторов или отсутствием влияния.

Таким образом, происходит перебор значений трех массивов данных:

S= A*X [I]+ B*Y [J] +C*Z [L];

где S – риск возникновения заболевания;

X – социально-средовые и наследственно-генетические факторы риска,;

Y –факторы, обусловленные отягощенным соматическим анамнезом;

Z – факторы, обусловленные отягощенным акушерско-гинекологическим

С учетом показателей относительных рисков (шансов) развития ГЭ нами была разработана бальная шкала по оценке факторов риска, которые были разделены на три группы: социально-средовые и наследственно-генетические факторы риска; факторы риска, обусловленные отягощенным соматическим анамнезом; и факторы риска, обусловленные отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. Существует такое понятие, как совокупность шансов – совокупное действие различных отягощающих факторов на развитие заболевания [21].

Таким образом, сумма баллов, найденная в таблице по алгоритму, будет отражать степень риска развития и прогрессирования ГПЭ (Схема 3.1).

В зависимости от суммы набранных баллов, всех пациенток имеющих факторы риска развития ГПЭ следует разделять на три группы:

1) Низкая степень риска – 1 - 6 баллов
2) Средняя степень риска – 7-13 баллов
3) Высокая степень риска 14 и более баллов

Схема 3.1

Алгоритм прогнозирования развития ГПЭ в перименопаузе

I. Социально-средовые и наследственно-генетические факторы риска		Баллы
1.	Профессиональные вредности (производственный шум, вибрация, действие высоких температур, работа с компьютером)	3
2.	Психотравмирующие ситуации	5
3.	Фетальная макросомия	2
4.	Фетальная макросомия	2
II. Факторы риска, обусловленные отягощенным соматическим анамнезом		
1.	Гипертоническая болезнь	2
2.	:палительные заболевания ЖКТ	2
3.	Заболевания печени и желчевыводящих путей	1
4.	Патология щитовидной железы	1
5.	Инсулинонезависимый сахарный диабет	2
6.	Ожирение, преимущественно висцеральное	3
7.	Частые ОРВИ	3
8.	Хронический тонзиллит	2
9.	Высокая частота перенесенных детских инфекций	2
III. Факторы риска, обусловленные отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом		
1.	Раннее менархе	2
2.	Длительные нарушения менструального цикла (12 лет и более)	2
3.	Первичное бесплодие (эндокринного генеза)	2
4.	Высокая частота внутриматочных вмешательств	2
5.	Длительное ношение ВМС	5
6.	Хронический эндометрит	4
7.	Миома матки	3
8.	Опухоли яичников	2
9.	Эндометриоз матки	2
10.	СПКЯ	2

ГЛАВА 4
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН В ПЕРИОД МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА

4.1 Клиническая характеристика обследуемых пациенток

Для достижения поставленной цели проведено проспективное исследование, в которое были включены 700 пациенток, поступивших в гинекологические отделения для проведения гистероскопии и раздельного диагностического выскабливания стенок полости матки и цервикального канала. В зависимости от результатов гистологического исследования на начальном этапе все пациентки были разделены на 2 группы: группа пациенток с морфологически верифицированной ГЭ (580 человек) и пациентки с морфологически неподтвержденной ГЭ (120 человек), которые не вошли в дальнейшее исследование.

Клиническая характеристика пациенток с морфологически неподтвержденной гиперплазией эндометрия

Нами проведен анализ клинико-анамнестических данных пациенток этой группы и произведена оценка степени риска развития ГПЭ у женщин с морфологически неподтвержденной ГЭ.

Средний возраст пациенток данной группы составил 49,38±1,24. Обращает на себя внимание тот факт, что в подавляющем большинстве случаев причиной госпитализации женщин данной группы явились АМК (77,5%), при этом плановая госпитализация ввиду наличия эхографических признаков патологии эндометрия отмечена у 27 (22,5%) пациенток. Таким образом, каждая четвертая пациентка, находящаяся в ПМП, поступающая на плановую гистероскопию с раздельным диагностическим выскабливанием по эхографическим показаниям (подозрение на патологию эндометрия) не получает гистологического подтверждения ГПЭ, при этом очередное внутриматочное вмешательство повышает риск развития ГЭ в последующем.

При анализе анамнестических данных у пациенток с морфологически неподтвержденной ГЭ выявлена высокая частота заболеваемости в детском и юношеском возрасте, при этом инфекционный индекс составил 3,12. В структуре экстрагенитальной патологии заболевания сердечно-сосудистой системы диагностированы у 57,5% пациенток, при этом АГ выявлена у каждой третьей пациентки (28,3%); эндокринная патология установлена у 43,3% женщин. Следует отметить, что каждая четвертая пациентка страдала ожирением. Заболевания органов желудочно-кишечного тракта диагностированы в 38,3% случаев, в то время как патология органов дыхания установлена у каждой пятой пациентки (22,5%). Таким образом, полученные данные свидетельствует об отягощенном преморбидном фоне обследованных пациенток, который впоследствии может явиться фактором риска развития ГПЭ.

При изучении особенностей репродуктивного здоровья пациенток данной группы выявлено, что в 35,8% случаев менструация наступала с 12 до 14 лет, при этом у каждой третьей пациентки (37,5%) выявлено ранее менархе. При исследовании характера нарушений менструального цикла установлено, что каждая вторая пациентка данной группы (50,8%) имела обильные менструации, которые были длительными у каждой четвертой пациентки (23,3%). Нарушения менструального цикла отсутствовали лишь у 30 (25%) женщин.

Первичное бесплодие нейроэндокринного генеза выявлено у 15 (12,5%) пациенток, при этом вторичное лишь в 5,8% случаев. Выявлена высокая частота внутриматочной агрессии (медицинские аборты (53,3%), самопроизвольные выкидыши (8,3%). Обращает на себя внимание тот факт, что каждая четвертая пациентка данной группы (25,8%) использовала внутриматочный метод контрацепции.

Изучение частоты встречаемости гинекологических заболеваний у пациенток данной группы выявило: кольпиты различной этиологии встречались в анамнезе у 87 (72,5%) больных, доброкачественные заболевания шейки матки – в 45,8% случаев, хронический двухсторонний сальпингоофорит диагностирован у

каждой четвертой пациентки. Доброкачественные заболевания молочных желез выявлены у 40 (33,3%) женщин.

Проведение анализа клинико-анамнестических данных обследованных пациенток позволило нам с использованием разработанного нами алгоритма прогнозирования развития ГПЭ в зависимости от суммы набранных баллов разделить пациенток данной группы на три подгруппы:

4) Низкая степень риска – 1- 6 баллов - 27 (22,5%) пациенток
5) Средняя степень риска – 7-13 баллов – 45 (37,5%) пациенток
6) Высокая степень риска - 14 и более баллов – 48 (40,0%) пациенток

Полученные данные свидетельствуют о том, что подавляющее число пациенток с морфологически неподтвержденной ГПЭ (77,5%) имели среднюю и высокую степень риска развития ГЭ, что диктует необходимость проведения дифференцированной профилактики.

Таким образом, на основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

1. Показания для проведения гистероскопии с раздельным диагностическим выскабливанием у пациенток, находящихся в ПМП должны быть строго обоснованы. При впервые выявленной по данным УЗИ патологии эндометрия, показано выполнение УЗИ в динамике. В случае подтверждения эхографических данных патологии эндометрия, показано проведение гистероскопии.

2. У пациенток в ПМП с морфологически неподтвержденной ГЭ, показано проводить оценку степени риска развития ГПЭ (в баллах) и осуществлять дифференцированную профилактику развития ГЭ в зависимости от выявленной степени риска.

Клиническая характеристика пациенток с морфологически верифицированной гиперплазией эндометрия

Для решения поставленных задач все пациентки с морфологически подтвержденной ГЭ были разделены на 2 группы. Основную группу составили

320 пациенток, лечение которых (консервативное или оперативное) проводилось на основании разработанного нами дифференцированного подхода с учетом выявленных клинико-лабораторных, эхографических, гистероскопических, морфологических, иммуногистохимических особенностей, а также на основании выявленных особенностей пораметров аутоиммунитета. Все больные этой группы были разделены на 4 подгруппы: I подгруппа - пациентки с ПГЭ без атипии (n=138); II подгруппа – пациентки с КГЭ без атипии (n=74); III подгруппа – пациентки с ПГЭ в сочетании с ХЭ (n=70); IV подгруппа – пациентки с КГЭ в сочетании с ХЭ (n=38).

В группу сравнения были включены 260 пациенток, которые получали общепринятую терапию (медикаментозную или оперативное лечение). Все больные этой группы с учетом данных гистологического исследования были разделены на 4 подгруппы: I подгруппа - пациентки с ПГЭ без атипии (n=120); II подгруппа – пациентки с КГЭ без атипии (n=54); III подгруппа – пациентки с ПГЭ в сочетании с ХЭ (n=52); IV подгруппа – пациентки с КГЭ в сочетании с ХЭ (n=34).

Кроме того, нами были обследованы 60 здоровых женщин, находящихся в ПМП, обратившихся для подбора контрацепции.

Все обследованные пациентки были в возрасте от 45 до 55 лет (Табл. 4.1). У больных основной группы средний возраст составил 49,74±1,23. Средний возраст пациенток группы сравнения составил 49,22±1,18. Статистически значимых различий по возрасту в обследуемых группах не было выявлено (p>0,05). Средний возраст пациенток контрольной группы составил 49,51±1,44.

Таблица 4.1

Распределение обследованных пациенток по возрастным группам

Группы пациенток	**Возраст (годы)**		
	45-47	48-51	52-55
Основная группа (n=320)	81 (25,%)	162 (50,6%)	77 (24,1%)
Группа сравнения (n=260)	73 (28,1%)	141 (54,2%)	46 (17,7%)
Контрольная группа (n=60)	15 (25,0%)	31 (51,7%)	14 (23,3%)

Полученные данные свидетельствуют о том, что большинство пациенток исследуемых групп находилось в возрасте 48-51 год.

Основным показанием к экстренной госпитализации в стационар явилось наличие АМК различной интенсивности и длительности. Наличие эхографических признаков патологии эндометрия послужило показанием для плановой госпитализации пациенток. В подавляющем большинстве случаев пациентки основной группы (83,4%), и группы сравнения (81,5%) были госпитализированы в экстренном порядке. При этом, эхографические признаки патологии эндометрия выявлены лишь у 16,6% пациенток основной группы и в 18,5% случаев больных группы сравнения (Табл. 4.2).

Таблица 4.2

Показания к госпитализации обследованных пациенток

Группы пациенток	**Показания к госпитализации**	
	Маточные кровотечения	**Эхографические признаки патологии эндометрия**
Основная группа (n=320)	**267 (83,4%)**	**53 (16,6%)*** **(χ^2=286,2;φ=0,67)**
I подгруппа (n=138)	104 (75,4%)	34 (24,6%)*(χ^2=71,01;φ=0,50)
II подгруппа (n=74)	61(82,4%)	13 (17,6%)*(χ^2=65,01;φ=0,068)
III подгруппа (n=70)	67 (95,7%)	3 (4,3%)*(χ^2=117,1;φ=0,91)
IV подгруппа (n=38)	35 (92,1%)	3 (7,9%)*(χ^2=53,9;φ=0,84)
Группа сравнения (n=260)	**212 (81,5%)**	**48 (18,5%)***(χ^2=206,9;φ=0,63)
I подгруппа (n=120)	89 (74,2%)	31 (25,8%)*(χ^2=1,29;φ=0,07)
II подгруппа (n=54)	43 (79,6%)	11 (20,4%)*(χ^2=37,9;φ=0,59)
III подгруппа (n=52)	49 (94,2%)	3 (5,8%)*(χ^2=81,39;φ=0,89)
IV подгруппа (n=34)	31 (91,2%)	3 (8,8%)*(χ^2=46,12;φ=0,823)

***** - различие показателей достоверно ($p < 0,05$)

Пациентки обеих групп достоверно чаще предъявляли жалобы на длительные менструации (51,3% и 50,4% соответственно), которые у каждой второй пациентки были обильными и нерегулярными (Табл. 4.3). Обращает на себя внимание тот факт, что в 34,1% случаев у больных основной группы и 32,3%

случаев у женщин группы сравнения, менструации были редкими и чередовались с АМК различного характера.

Таблица 4.3

Основные жалобы, предъявляемые обследованными пациентками

Жалобы	Основная группа (n=320)	Группа сравнения (n=260)
Обильные менструации	146 (45,6%)(χ^2=0,163; φ=0,016)	123 (47,3%)
Длительные менструации	164 (51,3 %)(χ^2=0,043; φ=0,009)	131 (50,4%)
Редкие менструации	29 (9,1%)(χ^2=0,471; φ=0,028)	28 (10,8%)
Редкие менструации, чередующиеся с маточными кровотечениями	109 (34,1%)(χ^2=0,2; φ=0,018)	84 (32,3%)
Перименструальные кровянистые выделения: Предменструальные Постменструальные	42 (13,1%) (χ^2=0,42; φ=0,027) 13(4,0%)(χ^2=0,0102; φ=0,0042) 52 (9%)(χ^2=3,623; φ=0,079)	39 (15,0%) 11 (4,2%) 28 (10,8%)
Нерегулярные менструации	171 (53,4%)(χ^2=0,219;φ=0,019)	144 (55,4%)*
Ациклические маточные кровотечения	18 (5,6%)(χ^2=0,016; φ=0,005)	14 (5,4%)
Периодические тянущие боли внизу живота	71 (22,2%)(χ^2=0,09; φ=0,012)	55 (21,2%)*
Жалоб не предъявляли	52 (16,3%)(χ^2=0,025; φ=0,006)	41 (15,8%)

***** различие показателей основной и контрольной группы достоверно согласно t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$)
Для всех параметров различие показателей не достоверно согласно критерию χ^2 ($p > 0,05$)

Следует отметить, что у каждой второй пациентки как основной группы, так и группы сравнения, выявлено сочетание двух и более жалоб, при этом отсутствие жалоб диагностировано лишь у 16,3% и 15,8% больных соответственно (Табл. 4.3). Длительность заболевания у пациенток обеих групп варьировала от 1 года до 8 лет.

Таким образом, нами установлено, что пациентки с ГПЭ имели большую длительность заболевания и выраженность клинических симптомов, что определило тяжесть их течения.

Таблица 4.4

Основные жалобы, предъявляемые пациентками с ГПЭ

Жалобы	Основная группа (n=320)				Группа сравнения (n=260)			
	I подгруппа (n=138)	II подгруппа (n=74)	III подгруппа (n=70)	IV подгруппа (n=38)	I подгруппа (n=120)	II подгруппа (n=54)	III подгруппа (n=52)	IV подгруппа (n=34)
Обильные менструации	43 (31,2%)	6(8,1%)* (χ^2=14,4; φ=0,26)	62 (88,6%)* (χ^2=61,23; φ=0,54)	35 (92,1%)* (χ^2=44,8; φ=0,5)	39 (32,5%)	6 (11,1%)** (χ^2=8,89; φ=0,225)	47 (90,4%)** (χ^2=31,84; φ=0,43)	31 (91,2%)** (χ^2=23,61; φ=0,39)
Длительные менструации	53 (38,4%)	32 (43,2%) (χ^2=0,47; φ=0,04)	50 (71,4%)* (χ^2=20,3; φ=0,31)	29 (76,3%)* (χ^2=17,2; φ=0,31)	44 (36,7%)	24 (42,6%) (χ^2=0,946; φ=0,073)	38 (73,0%)** (χ^2=19,27; φ=0,334)	25 (73,5%)** (χ^2=14,56; φ=0,37)
Редкие менструации	13 (9,4%)	16 (21,6%)* (χ^2=6,7; φ=0,17)	-	-	15 (12,5%)	13 (24,1%)** (χ^2=3,69; φ=0,145)	-	-
Редкие менструации, чередующиеся с маточными кровотечениями	64 (46,4%)	45 (60,8%) (χ^2=4,02; φ=0,14)	-	-	53 (44,2%)	30 (55,6%) (χ^2=1,93; φ=0,105)	-	1 (2,9%)** (χ^2=19,77; φ=0,358)
Перименструальные кровянистые выделения: Предменструальные Постменструальные	6 (4,3%) 2 (1,4%) 4 (2,9%)	4 (5,4%) (χ^2=0,2; φ=0,022) 1 (1,4%) (χ^2=0,003; φ=0,004) 3 (4,1%) (χ^2=0,201; φ=0,03)	20 (28,6%)* (χ^2=24,91; φ=0,35) 6 (8,6%)* (χ^2=6,37; φ=0,175) 14 (20,0%)* (χ^2=17,2; φ=0,29)	12 (31,6%)* (χ^2=24,06; φ=0,37) 4 (10,5%)* (χ^2=7,45; φ=0,205) 8 (21,1%) (χ^2=154,6; φ=0,93)*	6 (5,0%) 2(1,4%) 4 (3,6%)	4 (7,4%)** (χ^2=0,398; φ=0,047) - 4 (7,4%)** (χ^2=1,409; φ=0,098)	16 (30,8%)** (χ^2=21,59; φ=0,354) 5 (9,6%)** (χ^2=5,87; φ=0,184) 11 (20,4%)** (χ^2=14,47; φ=0,29)	12 (35,2%)** (χ^2=23,55; φ=0,391) 3 (8,8%)** (χ^2=1,67; φ=0,087) 9 (26,4%)** (χ^2=18,35; φ=0,34)
Нерегулярные менструации	58 (42,0%)	41 (55,45) (χ^2=3,46; φ=0,127)	46 (65,7%)* (χ^2=10,42; φ=0,223)	26 (68,4%)* (χ^2=8,32; φ=0,217)	53 (44,2%)	31 (57,4%) (χ^2=2,61; φ=0,122)	36 (69,2%)** (χ^2=9,127; φ=0,23)	24 (70,6%)** (χ^2=7,389; φ=0,219)
Ациклические маточные кровотечения	8 (5,8%)	5 (6,8%) (χ^2=0,078; φ=0,019)	3 (4,3%) (χ^2=0,211; φ=0,031)	2 (5,3%) (χ^2=0,0015; φ=0,0009)	7 (5,8%)	3 (5,6%) (χ^2=0,005; φ=0,0053)	2 (3,8%) (χ^2=0,29; φ=0,04)	23 (5,9%) (χ^2=64,53; φ=0,643)
Периодические тянущие боли внизу живота	9 (6,5%)	6 (8,1%) (χ^2=0,184; φ=0,029)	36 (51,4%)* (χ^2=55,24; φ=0,515)	21 (55,3%)* (χ^2=50,06; φ=0,53)	7 (5,8%)	4 (7,4%) (χ^2=0,155; φ=0,03)	28 (53,8%)** (χ^2=51,6; φ=0,55)	19 (55,9%)** (χ^2=47,3; φ=0,55)
Жалоб не предъявляли	34 (24,6%)	14 (18,9%) (χ^2=0,899; φ=0,0,65)	3 (4,3%)* (χ^2=15,15; φ=0,25)	1 (2,6%)* (χ^2=9,05; φ=0,22)	29 (24,2%)	9 (16,7%) (χ^2=1,23; φ=0,08)	2 (3,8%)** (χ^2=10,13; φ=0,142)	1 (2,9%)** (χ^2=7,06; φ=0,22)

* - различие показателей по сравнению с пациентками I подгруппы основной группы достоверно согласно t-критерию Стьюдента и согласно критерию χ^2 ($p < 0,05$ для обоих критериев)

** - различие показателей по сравнению с пациентками I подгруппы группы сравнения достоверно согласно t-критерию Стьюдента и согласно критерию χ^2 ($p < 0,01$)

При анализе жалоб обследуемых пациенток, выявлены особенности, обусловленные морфологическим строением эндометрия (Табл. 4.4). Обращает на себя внимание тот факт, что у женщин как основной группы, так и группы сравнения с ПГЭ и КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ достоверно чаще ($p<0,05$) встречались обильные и длительные менструации.

Нами установлено, что у каждой третьей пациентки, имеющей сочетание ГПЭ с ХЭ, встречались перименструальные кровянистые выделения (Табл. 4.4). Длительность заболевания у пациенток обеих групп с ПГЭ и КГЭ без атипии варьировала от 1 года до 2-х лет, в то время как, у больных с ПГЭ и КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ - от 2-х до 8 лет.

Таким образом, более длительный анамнез заболевания и выраженность его клинических симптомов, достоверно чаще встречался у женщин, имеющих сочетание ГПЭ с хроническими воспалительными изменениями в нем.

Среди экстрагенитальной патологии у пациенток с ГПЭ лидирующее положение занимали заболевания сердечно-сосудистой системы, которые были диагностированы у 220 (68,8%) пациенток основной группы и 172 (66,2%) группы сравнения. Сердечно-сосудистые заболевания, в основном, были представлены АГ, проявляющиеся как в форме ГБ (33,4% и 34,6% соответственно), так и в форме НЦД по гипертоническому типу (13,1% и 14,6% соответственно) (Рис. 4.1).

Заболевания органов желудочно-кишечного тракта встречались практически у каждой второй пациентки как основной группы, так и группы сравнения (46,2% и 49,6% соответственно) (Рис. 4.1).

Из перенесенных заболеваний органов дыхательной системы, кроме частых острых респираторных заболеваний, тонзиллитов и фарингитов, у 65 (20,3%) пациенток основной группы и у 50 (19,2%) женщин группы сравнения выявлены хронические бронхиты, что свидетельствует о депрессивном состоянии иммунной системы (Рис. 4.1).

Особое место в структуре экстрагенитальной заболеваемости пациенток с гиперпластическими процессами в эндометрии занимает патология эндокринной

системы, которая была диагностирована у 206 (64,4%) женщин основной группы и 162 (62,3%) больных группы сравнения. Следует отметить, что практически каждая вторая пациентка как основной группы, так и группы сравнения страдала ожирением (45,3% и 46,2% соответственно) (Рис. 4.1). В ходе исследования СД II типа встречался у 8,1% женщин основной группы, у 8,5% пациенток группы сравнения (Рис. 4.1).

Частота встречаемости заболеваний органов мочевыделительной системы в обследуемых группах достоверно не различалась и составила 14,4%, 14,6% и 10,0% соответственно.

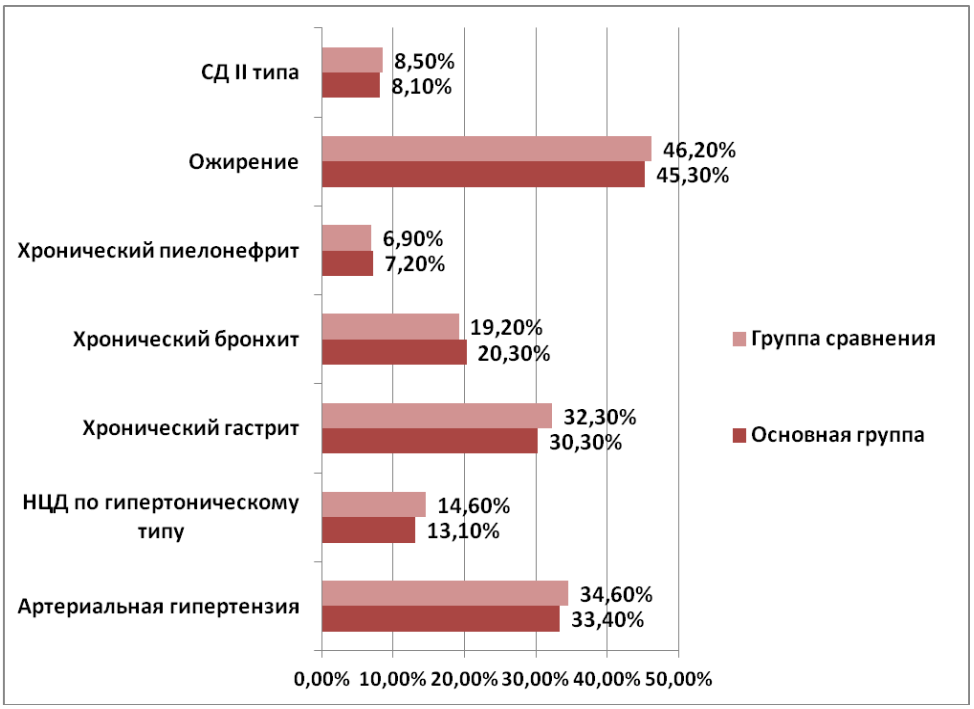


Рис. 4.1. Частота встречаемости экстрагенитальных заболеваний у обследуемых пациенток.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о более выраженном отягощенном преморбидном фоне пациенток с ГПЭ, при этом особенностей экстрагенитальной патологии в зависимости от морфологического варианта гиперплазии эндометрия выявлено не было.

Особенности репродуктивного здоровья у обследованных пациенток

В ходе исследования установлено, что только у 90 (28,1%) больных основной группы и 74 (28,5%) пациенток группы сравнения менструация

наступала от 12 до 14 лет, в то время как в группе контроля – в 41,7% случаев (Рис. 4.2).

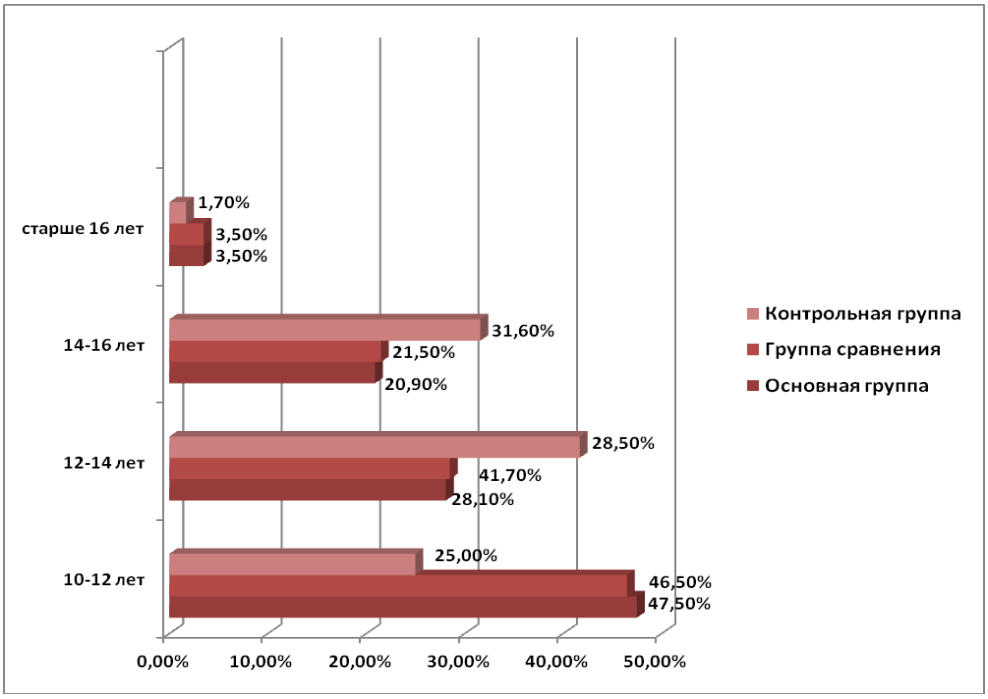


Рис 4.2. Становление менструальной функции у обследованных пациенток

Обращает на себя внимание тот факт, что практически у половины больных обеих групп с ГПЭ (47,5% и 46,5% соответственно) выявлено раннее менархе, что было достоверно выше ($p<0,05$), чем в группе контроля (25,0 %). У каждой пятой пациентки с ГПЭ как в основной группе, так и в группе сравнения (20,9% и 21,5%) наступление первой менструации запаздывало, и менархе начиналось после 14 лет (Рис. 4.2).

В ходе исследования установлено отсутствие нарушений менструального цикла среди пациенток основной группы лишь в 1,9% случаев, а в группе сравнения – у 6 (2,3%) пациенток. У женщин с ПГЭ без атипии среди нарушений менструального цикла лидирующее положение занимали сочетания олигоменореи с ОМК или с ММК, установленные у 64 (46,3%) женщин основной группы и у 57 (47,5%) пациенток группы сравнения. Аналогичная тенденция выявлена у пациенток обеих групп с КГЭ без атипии (66,2% и 57,4% соответственно), при этом олигоменорея диагностирована у каждой пятой больной основной группы (21,6%) и каждой четвертой – в группе сравнения (24,1%). У подавляющего числа

пациенток с ПГЭ и КГЭ в сочетании с ХЭ основным видом нарушений цикла явились различные виды аномальных маточных кровотечений (Табл. 4.5).

Таблица 4.5

Структура нарушений менструального цикла у обследованных пациенток

Группы пациенток	Виды нарушений менструального цикла				
	Олиго-менорея	ОМК и/или ММК	Олиго-менорея и ОМК/ММК	Аменорея II	Отсутствие нарушений
Основная группа (n=320)	30 (9,4%)*	161 (50,3%)*	113 (35,3%)*	10 (3,1%)*	6 (1,9%)*
I подгруппа (n=138)	14 (10,1%)*	53 (38,4%)*	64 (46,3%)*	2 (1,4%)*	5 (3,6%)*
II подгруппа (n=74)	16 (21,6%)*	7 (9,5%)*	49 (66,2%)*	1 (1,4%)*	1 (1,4%)*
III подгруппа (n=70)	-	66 (94,3%)*	-	4 (5,7%)*	-
IV подгруппа (n=38)	-	35 (92,1%)*	-	3 (5,8%)*	-
Группа сравнения (n=260)	26 (10,0%)*	133 (51,2%)*	88 (33,8%)*	7 (2,7%)*	6 (2,3%)*
I подгруппа (n=120)	13 (10,8%)*	45 (37,5%)	57 (47,5%)*	-	5 (4,2%)*
II подгруппа (n=54)	13 (24,1%)*	6 (11,1%)*	31 (57,4%)*	1 (1,9%)*	1 (1,9%)*
III подгруппа (n=52)	-	50 (96,2%)*	-	3 (5,8%)*	-
IV подгруппа (n=34)	-	32 (94,1%)*	-	3 (8,8%)*	-
Контрольная группа (n=60)	-	-	-	-	-

***** - достоверные различия по сравнению с пациентками контрольной группы ($p < 0,05$)

Таким образом, НМЦ по типу олигоменореи характерно в большей степени для КГЭ, в то время как ПГЭ, а так же сочетание ГЭ с воспалительными изменениями практически всегда проявляется теми или иными вариантами АМК.

В ходе исследования установлено, что каждая пятая пациентка как основной группы (20,3%), так и группы сравнения (18,5%) с КГЭ без атипии страдала первичным бесплодием нейроэндокринного генеза, в то время как вторичное бесплодие достоверно чаще ($p<0,05$) диагностировано в группах больных, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ с ХЭ (Табл. 4.6; 4.7).

Таблица 4.6

Генеративная функция пациенток основной группы

Генеративная функция	Контрольная группа (n=60)	Основная группа (n=320)			
		I подгруппа (n=138)	II подгруппа (n=74)	III подгруппа (n=70)	IV подгруппа (n=38)
Первичное бесплодие	-	15 (10,9%)* (χ^2=7,05•; φ=0,88)	15 (20,3%)* (χ^2=13,69•; φ=0,319)	8 (11,4%)* (χ^2=7,306•; φ=0,237)	5(13,2%)* (χ^2=8,32•; φ=0,291)
Вторичное бесплодие	-	9 (6,5%)* (χ^2=4,01•; φ=0,143)	8 (10,8%)* (χ^2=6,89•; φ=0,226)	13 (18,6%)* (χ^2=12,38•; φ=0,308)	8 (21,1%)* (χ^2=13,75•; φ=0,374)
Роды	**51 (85,0%)**	**116 (84,1%)** (χ^2=0,028; φ=0,019)	**52 (70,3%)** (χ^2=4,04; φ=0,174)	**58 (82,8%)** (χ^2=0,109; φ=0,029)	**26 (68,4%)** (χ^2=3,79; φ=0,196)
1	28 (46,6%)	85 (61,6%) (χ^2=3,803; φ=0,138)	32 (43,2%) (χ^2=0,157; φ=0,034)	36 (51,4%) (χ^2=0,293; φ=0,047)	17 (44,7%) (χ^2=0,034; φ=0,018)
2	22 (36,7%)	28 (20,3%)* (χ^2=5,941•; φ=0,173)	20 (27,0%) (χ^2=1,43; φ=0,103)	19 (27,1%) (χ^2=1,357; φ=0,102)	9 (23,7%)* (χ^2=1,803•; φ=0,136)
3 и более	1 (1,7%)	3 (2,5%)* (χ^2=0,054; φ=0,016)	-	3 (5,8%)* (χ^2=16,10•; φ=0,352)	-
Самопроизвольные выкидыши	**5 (8,3%)**	**17 (12,3%)*** (χ^2=0,672; φ=0,058)	**12 (16,2%)** (χ^2=1,858; φ=0,117)	**18 (25,7%)*** (χ^2=6,702•; φ=0,227)	**10 (26,3%)*** (χ^2=5,803•; φ=0,243)
1	4 (6,6%)	10 (7,2%) (χ^2=0,021; φ=0,010)	5 (6,8%) (χ^2=0,0004; φ=0,001)	8 (11,4%)* (χ^2=0,874; φ=0,082)	4 (10,5%)* (χ^2=0,4623; φ=0,068)
2 и более	1 (1,7%)	7 (5,1%)* (χ^2=1,251•; φ=0,079)	7 (9,4%)* (χ^2=3,584•; φ=0,116)	10 (14,3%)* (χ^2=6,642•; φ=0,226)	6 (15,8%)* (χ^2=6,996•; φ=0,267)
Медицинские аборты	**32 (53,3%)**	**90 (65,2%)** (χ^2=2,497•; φ=0,112)	**50 (67,6%)** (χ^2=2,827; φ=0,145)	**51 (72,9%)*** (χ^2=5.335•; φ=0,203)	**29 (76,3%)*** (χ^2=5.229•; φ=0,230)
1	21 (35,0%)	35 (25,4%) (χ^2=1,904; φ=0,098)	19 (25,7%) (χ^2=1.375; φ=0,101)	4 (5,7%)* (χ^2=17.84•; φ=0,37)	3 (7,9%)* (χ^2=9.243•; φ=0,307)
2	9 (15,0%)	45 (32,6%)* (χ^2=6,537; φ=0,181)	26 (35,1%)* (χ^2=6,961; φ=0,227)	26 (37,1%)* (χ^2=8,051; φ=0,248)	14 (36,8%)* (χ^2=6,179; φ=0,251)
3 и более	2 (3,3%)	10 (7,2%)* (χ^2=1,124; φ=0,075)	5 (6,8%)* (χ^2=0,784; φ=0,076)	21 (30,1%)* (χ^2=15,776; φ=0,348)	12 (31,6%)* (χ^2=15,158; φ=0,393)

***** достоверные различия по сравнению с пациентками контрольной группы согласно t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$)

• достоверные различия по сравнению с пациентками контрольной группы согласно критерию χ^2 ($p < 0,05$)

В анамнезе у пациенток с ГПЭ роды были у 459 (79,1%) женщин, а в группе высокого риска – у 99 (82,5%) пациенток. Обращает на себя внимание тот факт, что у каждой второй пациентки с ГЭ в обеих группах в анамнезе были только одни роды, в то время как у женщин контрольной группы – двое родов выявлены у каждой третьей пациентки (36,7%) (Табл. 4.6; 4.7).

Таблица 4.7

Генеративная функция пациенток группы сравнения

Генеративная функция	Контрольная группа (n=60)	Группа сравнения (n=260)			
		I подгруппа (n=120)	II подгруппа (n=54)	III подгруппа (n=52)	IV подгруппа (n=34)
Первичное бесплодие	-	14 (11,7%)* (χ^2=7,509•; φ=0,205)	10 (18,5%)* (χ^2=12,179•; φ=0,326)	6 (11,5%)* (χ^2=7,314•; φ=0,255)	4 (11,8%)* (χ^2=7,372•; φ=0,280)
Вторичное бесплодие	-	8 (6,7%)* (χ^2=4,186•; φ=0,152)	5 (9,3%)* (χ^2=5,810•; φ=0,205)	10 (19,2%)* (χ^2=12,669•; φ=0,336)	7 (20,6%)* (χ^2=13,346•; φ=0,376)
Роды	**51 (85,0%)**	**101 (84,2%)** (χ^2=0,021; φ=0,010)	**37 (68,5%)** (χ^2=4,385•; φ=0,196)	**44 (84,6%)** (χ^2=0,006; φ=0,005)	**23 (67,6%)** (χ^2=3,901•; φ=0,203)
1	28 (46,6%)	75 (62,5%)	23 (42,6%)	27 (51,9%)	16 (47,1%)
2	22 (36,7%)	23 (19,2%)*	14 (25,9%)	14 (26,9%)	7 (20,5%)*
3 и более	1 (1,7%)	3 (2,5%)*	-	3 (5,8%)*	-
Самопроизвольные выкидыши	**5 (8,3%)**	**13 (10,8%)*** (χ^2=0,277; φ=0,039)	**10 (18,5%)** (χ^2=2,580; φ=0,150)	**13 (25,0%)*** (χ^2=5,736•; φ=0,226)	**8 (23,5%)*** (χ^2=4,205•; φ=0,211)
1	4 (6,6%)	6 (5,0%)	4 (7,4%)	6 (11,5%)*	3 (8,8%)
2 и более	1 (1,7%)	7 (5,8%)*	6 (11,1%)*	7 (13,5%)*	5 (14,7%)*
Медицинские аборты	**32 (53,3%)**	**77 (64,2%)** (χ^2=1,965; φ=0,105)	**37 (68,5%)** (χ^2=2,743; φ=0,155)	**37 (71,2%)** (χ^2=3,740; φ=0,182)	**26 (76,5%)** (χ^2=4,916; φ=0,228)
1	21 (35,0%)	31 (25,8%)	15 (27,8%)	3 (5,8%)*	5 (9,0%)*
2	9 (15,0%)	42 (35,0%)*	19 (35,2%)*	19 (36,6%)*	12 (35,2%)*
3 и более	2 (3,3%)	4 (3,4%)	3 (5,5%)*	15 (28,8%)*	11 (32,3%)*

***** достоверные различия по сравнению с пациентками контрольной группы t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$)

• достоверные различия по сравнению с пациентками контрольной группы критерию χ^2 ($p < 0,05$)

Изучение структуры прерываний беременности у женщин с ГПЭ выявило высокую частоту внутриматочной агрессии (медицинские аборты, самопроизвольные выкидыши), приводящей к травме эндометрия.

Следует отметить, что каждая третья пациентка с ГЭ во всех исследуемых подгруппах, как основной группы, так и группы сравнения, имела в анамнезе два и более абортов (Табл. 4.6; 4.7), при этом 21 (35 %) женщина контрольной группы имела только одно прерывание беременности. Обращает на себя внимание, что каждая третья пациентка в обеих группах с ПГЭ и КГЭ в сочетании с ХЭ имели три и более прерывания беременности (Табл. 4.6; 4.7).

В ходе исследования выявлена высокая частота осложнений течения беременности (Табл. 4.8), родов и послеродового периода (Табл. 4.9) у женщин с гиперплазией эндометрия по сравнению с пациентками контрольной группы. Так, ОРВИ во время беременности отмечена у каждой четвертой пациентки I и II подгрупп, и у каждой третьей пациентки с ПГЭ и КГЭ в сочетании с ХЭ, как в основной группе, так и в группе сравнения (Табл. 4.8). Кроме того, ИППП достоверно чаще ($p<0,05$) во время беременности была выявлена у пациенток обеих групп, имеющих сочетание ГПЭ с ХЭ (Табл. 4.8).

Достоверно чаще ($p<0,05$), в сравнении с контрольной группой, у женщин II, III и IV подгрупп основной группы и группы сравнения выявлено преждевременное излитие околоплодных вод (Табл. 4.9). Плотное прикрепление плаценты достоверно чаще ($p<0,05$) осложняло течение раннего послеродового периода у пациенток основной группы и группы сравнения, имеющих сочетание ПГЭ с ХЭ (7,1% и 7,7% соответственно) или КГЭ с ХЭ (7,9% и 8,8% соответственно) (Табл. 4.9). В два раза чаще, по сравнению с контрольной группой, у женщин I и II подгрупп послеродовый период осложнялся развитием эндометрита, и в три раза чаще у женщин III и IV подгрупп (Табл. 4.9).

Оперативное родоразрешение произведено у каждой пятой пациентки с ПГЭ, у каждой четвертой больной с КГЭ и у каждой третьей женщины с ПГЭ или КГЭ в сочетании с ХЭ (Табл. 4.10).

Таблица 4.8

Особенности течения беременности у обследованных пациенток

Группы пациенток	Осложнения беременности					
	Обострение хронической инфекции	**ОРВИ во время беременности**	**Выявление ИППП во время беременности**	**Угроза прерывания беременности**	**Ретрохориальная гематома**	**ПОНРП**
Основная группа (n=320)	**57 (17,8%)***	**84 (26,3%)***	**85 (26,6%)***	**83 (25,9%)***	**44 (12,2%)***	**10 (3,1%)***
I подгруппа (n=138)	21 (15,2%)*	30 (21,7%)	31 (22,5%)	30 (21,7%)	14 (10,1%)*	3 (2,2%)
II подгруппа (n=74)	12 (16,2%)*	16 (21,6%)	19 (25,7%)*	23 (31,1%)*	9 (12,2%)*	2 (2,7%)*
III подгруппа (n=70)	15 (21,4%)*	24 (34,3%)*	22 (31,4%)*	17 (24,3%)*	13 (18,6%)*	3 (4,3%)*
IV подгруппа (n=38)	9 (23,7%)*	14 (36,8%)*	13 (34,2%)*	13 (34,2%)*	8 (21,1%)*	2 (5,3%)*
Группа сравнения (n=260)	**47 (18,1%)***	**75 (28,8%)***	**70 (26,9%)***	**68 (26,2%)***	**36 (13,8%)***	**9 (3,5%)**
I подгруппа (n=120)	17 (14,2%)*	25 (20,8%)	28 (23,3%)	27 (22,5%)*	13 (10,8%)*	3 (2,5%)*
II подгруппа (n=54)	9 (16,7%)*	12 (22,2%)*	13 (24,1%)	16 (29,6%)*	6 (11,1%)*	2 (3,7%)*
III подгруппа (n=52)	12 (23,1%)*	17 (32,7%)*	16 (30,8%)*	13 (25,0%)*	10 (19,2%)*	2 (3,8%)*
IV подгруппа (n=34)	9 (26,5%)*	12 (35,3%)*	13 (38,2%)*	12 (35,3%)*	7 (20,6%)*	2 (5,9%)*
Контрольная группа (n=60)	**5 (8,3%)**	**9 (15,0 %)**	**8 (13,3%)**	**9 (15,0%)**	**3 (5,0%)**	**1 (1,6%)**

*** -** различие показателей по сравнению с пациентками контрольной группы достоверно ($p < 0,05$)

Таблица 4.9

Особенности течения родов и послеродового периода у обследованных пациенток

Группы пациенток	Осложнения родов и послеродового периода					
	Преждевремен. излитие околоплодных вод	**Хориоамнионит в родах**	**Аномалии сократительной деятельности матки**	**Плотное прикрепление плаценты**	**Гипотоническое кровотечение**	**Послеродовый эндометрит**
Основная группа (n=320)	**27 (8,4%)***	**39 (12,2%)***	**39 (12,2%)***	**15 (4,7%)***	**30 (9,4%)***	**39 (12,2%)***
I подгруппа (n=138)	9 (6,5%)	13 (9,4%)	14 (10,1%)	4 (2,9%)*	10 (7,2%)*	13 (9,4%)*
II подгруппа (n=74)	6 (8,1%)*	8 (11,4%)*	8 (11,4%)	3 (4,1%)*	6 (8,1%)*	8 (11,4)*
III подгруппа (n=70)	7 (10,0%)*	11 (15,7%)*	10 (14,3%)*	5 (7,1%)*	9 (12,9%)*	11 (15,7%)*
IV подгруппа (n=38)	5 (13,2%)*	7 (18,4%)*	7 (18,4%)*	3 (7,9%)*	5 (13,2%)*	7 (18,4%)*
Группа сравнения (n=260)	**21 (8,1%)***	**31 (11,9%)***	**33 (12,7%)***	**13 (5,0%)***	**23 (8,8%)***	**31 (11,9%)**
I подгруппа (n=120)	8 (6,7%)	11 (9,2%)	12 (10,0%)	4 (3,3%)*	9 (7,5%)*	11 (9,2%)*
II подгруппа (n=54)	4 (7,4%)*	6 (11,1%)*	7 (12,9%)*	2 (3,7%)*	4 (7,4%)*	6 (11,1%)*
III подгруппа (n=52)	5 (9,6%)*	8 (15,4%)*	7 (13,5%)*	4 (7,7%)*	6 (11,5%)*	8 (15,4%)*
IV подгруппа (n=34)	4 (11,8%)*	6 (17,6%)*	7 (20,6%)*	3 (8,8%)*	4 (11,8%)*	6 (17,6%)*
Контрольная группа (n=60)	**3 (5,0%)**	**4 (6,7 %)**	**5 (8,3%)**	**1 (1,7%)**	**2 (3,3%)**	**3 (5,0%)**

*** -** различие показателей по сравнению с пациентками контрольной группы достоверно ($p < 0,05$)

Таблица 4.10

Структура оперативных вмешательств в родах у обследованных пациенток

Группы пациенток	Кесарево сечение		Ручной контроль полости матки. Ручное отделение плаценты и выделение последа.
	В плановом порядке	В экстренном порядке	
Основная группа (n=320)	**29 (9,1%)**	**53 (16,6%)***	**30 (9,4%)***
I подгруппа (n=138)	12 (8,7%)	16 (11,6%)*	10 (7,2%)*
II подгруппа (n=74)	7 (9,4%)	11 (14,9%)*	6 (8,1%)*
III подгруппа (n=70)	7 (10,0%)*	16 (22,9%)*	9 (12,9%)*
IV подгруппа (n=38)	3 (7,9%)	10 (26,3%)*	5 (13,2%)*
Группа сравнения (n=260)	**24 (9,2%)**	**42 (16,2%)***	**23 (8,8%)***
I подгруппа (n=120)	10 (8,3%)	15 (12,5%)*	9 (7,5%)*
II подгруппа (n=54)	6 (11,2%)*	7 (12,9%)*	4 (7,4%)*
III подгруппа (n=52)	5 (9,5%)	11 (21,2%)*	6 (11,5%)*
IV подгруппа (n=34)	3 (8,9%)	9 (26,4%)*	4 (11,8%)*
Контрольная группа (n=60)	**4 (6,7%)**	**2 (3,3%)**	**2 (3,3%)***

***** - различие показателей по сравнению с пациентками контрольной группы достоверно ($p < 0,05$)

В ходе исследования было установлено, что только 23 (7,2%) пациентки основной группы и 19 (7,3%) женщин группы сравнения использовали гормональную контрацепцию, в то время как в контрольной группе, частота использования данного метода контрацепции составила 18,3% (Рис. 4.3).

Обращает на себя внимание тот факт, что каждая третья пациентка как основной группы, так и группы сравнения (35,6% и 35% соответственно) использовала ВМК, при этом более чем у половины больных с ПГЭ или КГЭ в сочетании с ХЭ в обеих группах выявлено длительное ношение ВМС в полости матки (пять и более лет) (Рис. 4.3). В то время как, только каждая пятая пациентка контрольной группы (21,7%) использовала данный метод контрацепции, и длительность его использования у большинства женщин этой группы составила от одного года до трех лет (11,7%) (Рис. 4.3).

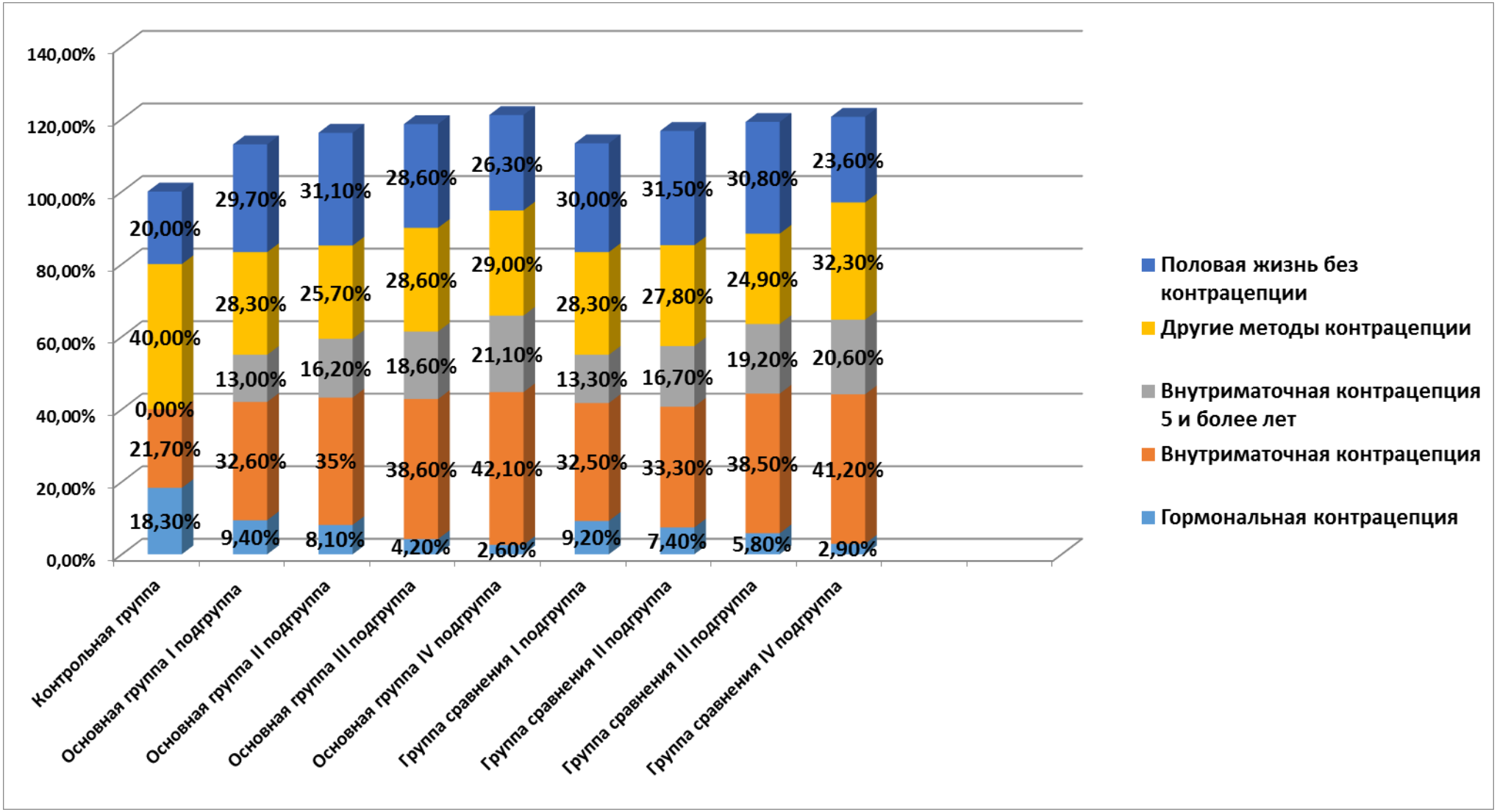


Рис. 4.3

Использование различных методов контрацепции у обследованных пациенток

Изучение частоты и структуры гинекологических заболеваний в анамнезе у обследованных пациенток с ГПЭ показало, что наиболее часто встречались воспалительные заболевания органов малого таза (Табл. 4.11, Таб. 4.12).

Таблица 4.11

Частота встречаемости перенесенных гинекологических заболеваний у пациенток основной группы

Гинекологические заболевания	**Основная группа (n=320)**			
	I подгруппа (n=138)	**II подгруппа (n=74)**	**III подгруппа (n=70)**	**IVподгруппа (n=38)**
Хронический двухсторонний сальпингоофорит	33 (23,9%)	18 (24,3%)	18 (25,7%)	10 (26,3%)
Хронический эндометрит (морфологически верифицированный)	-	-	13 (18,6%)	9 (23,7%)
Доброкачественные заболевания шейки матки	56 (40,6%)	31 (41,9%)	30 (42,9%)	17 (44,7%)
Кольпиты различной этиологии	129 (93,5%)	71 (95,9%)	70 (100,0%)	38 (100,0%)
Миома матки	54 (39,1%)	33 (44,6%)	12 (17,1%)*	7 (18,4%)*
Эндометриоз матки	19 (13,8%)	13 (17,6%)	7 (10,0%)	5 (13,2%)
ГПЭ (морфологически верифицированные ранее)	36 (26,1%)	18 (24,3%)	18 (25,7%)	4 (5,7%)*
Полипы эндометрия	9 (6,5%)	3 (4,1%)*	15 (21,4%)*	6 (15,8%)*
СПКЯ	10 (7,2%)	7 (9,5%)	4 (5,7%)	3 (7,9%)
Функциональные кисты яичников	29 (21,0%)	15 (20,3%)	18 (25,7%)*	10 (26,3%)*
Опухоли яичников	23 (16,7%)	16 (21,6%)*	5 (7,1%)	4 (10,5%)

***** достоверные различия по сравнению с пациентками I подгруппы ($p < 0,05$)

Следует отметить, что у каждой четвертой пациентки с ГПЭ в обеих группах встречался хронический двухсторонний сальпингоофорит (Табл. 4.11, Табл. 4.12). При этом, высокий процент доброкачественных заболеваний шейки матки у женщин основной группы (41,9%) и группы

сравнения (41,5%) сопровождался воспалительными изменениями во влагалище практически у всех пациенток I (93,5% и 94,2% соответственно) и II (95,9% и 96,3% соответственно) подгрупп обеих групп и у всех обследуемых больных III и IV подгрупп (Табл. 4.11, Табл. 4.12). Обращает на себя внимание тот факт, что ПЭ отмечены в анамнезе у 15 (21,4%) пациенток III подгруппы основной группы и у каждой четвертой пациентки группы сравнения с КГЭ в сочетании с ХЭ (Табл. 4.11, Табл. 4.12).

Таблица 4.12

Частота встречаемости перенесенных гинекологических заболеваний у пациенток группы сравнения

Гинекологические заболевания	**Группа сравнения (n=260)**			
	I подгруппа (n=120)	**II подгруппа (n=54)**	**III подгруппа (n=52)**	**IV подгруппа (n=34)**
Хронический двухсторонний сальпингоофорит	28 (23,3%)	12 (22,2%)	13 (25,0%)	9 (26,5%)
Хронический эндометрит (морфологически верифицированный)	-	-	10 (19,2%)	8 (23,5%)
Доброкачественные заболевания шейки матки	49 (40,8%)	22 (40,7%)	22 (42,3%)	15 (44,1%)
Кольпиты различной этиологии	113 (94,2%)	52 (96,3%)	52 (100,0%)*	34 (100,0%)*
Миома матки	46 (38,3%)	25 (46,3%)	9 (17,3%)*	6 (17,6%)*
Эндометриоз матки	17 (14,2%)	10 (18,5%)*	5 (9,6%)*	4 (11,8%)
ГПЭ (морфологически верифицированные ранее)	32 (26,7%)	14 (25,9%)	16 (30,8%)	2 (5,9%)*
Полипы эндометрия	9 (7,5%)	2 (3,7%)*	12 (23,1%)*	5 (14,7%)*
СПКЯ	9 (7,5%)	5 (9,3%)	3 (5,8%)	3 (8,8%)
Функциональные кисты яичников	25 (20,8%)	12 (22,2%)	13 (25,0%)	(26,5%)
Опухоли яичников	19 (15,8%)	12 (22,2%)*	4 (7,7%)*	3 (8,8%)*

***** достоверные различия по сравнению с пациентками I подгруппы ($p < 0,05$)

В ходе исследования установлено, что у пациенток I и II подгрупп, как основной группы, так и группы сравнения достоверно чаще ($p<0,05$) встречались такие заболевания, как миома матки и эндометриоз матки (Табл. 4.11, Табл. 4.12).

Обращает на себя внимание тот факт, что у каждой пятой пациентки I и II подгруппы обеих групп и каждой четвертой женщины III и IV подгрупп в анамнезе были указания на функциональные кисты яичников. Доброкачественные опухоли яичников достоверно чаще ($p<0,05$) встречались у пациенток с ПГЭ без атипии и КГЭ без атипии по сравнению с больными III и IV подгрупп обеих групп (Табл. 4.11, Табл. 4.12).

Установлена высокая частота встречаемости заболеваний молочных желез у пациенток всех обследуемых групп, которая диагностирована практически у каждой третьей пациентки с ГПЭ (33,8% и 34,2% соответственно), среди них, фиброзно-кистозная болезнь выявлена у 74 (23,1%) пациенток основной группы, у 63 (24,2%) женщин группы сравнения.

У всех пациенток с ГПЭ ранее в анамнезе имели место различные оперативные вмешательства на матке и придатках (Табл. 4.13). Установлено, что у каждой третьей пациентки с ПГЭ (36,2% и 35,8% соответственно) и КГЭ без атипии (32,4% и 33,3% соответственно) и более, чем у половины пациенток III и IV подгрупп в обеих группах в анамнезе проводились диагностические выскабливания, показаниями к которым явились АМК различного характера, а так же наличие эхографических признаков ГЭ. При этом повторные выскабливания выполнены у 295 (92,2%) женщин основной группы и в 92,7% случаев у пациенток группы сравнения.

В то время как, только 3 (5,0%) пациентки контрольной группы в анамнезе отмечали проведение диагностических выскабливаний (Табл. 4.13).

В ходе исследования установлено, что в два раза чаще, чем в контрольной группе, у пациенток обеих групп, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ с ХЭ, проводились различные деструктивные методы лечения ВПЧ - ассоциированной патологии шейки матки (Табл. 4.13). Полученные данные подтверждают тот факт, что ХЭ и ВПЧ являются потенцирующими друг друга предикторами ГПЭ.

Таблица 4.13

Частота выявления оперативных вмешательств у обследованных пациенток

Название операции	**Контрольная группа (n=60)**	**Основная группа (n=320)**				**Группа сравнения (n=260)**			
		I подгруппа (n=138)	II подгруппа (n=74)	III подгруппа (n=70)	IV подгруппа (n=38)	I подгруппа (n=120)	II подгруппа (n=54)	III подгруппа (n=52)	IV подгруппа (n=34)
Выскабливание стенок полости матки (медицинские аборты, прерывание неразвивающейся беременности)	37 (61,7%)	107 (77,5%)	62 (83,8%)	69 (98,6%)*	38 (100,0%)*	90 (75,0%)	47 (87,0%)	50 (96,2%)*	34 (100,0%)*
Раздельное диагностическое выскабливание стенок полости матки и цервикального канала	3 (5,0%)	50 (36,2%)*	24 (32,4%)*	41 (58,6%)*	21 (55,2%)*	43 (35,8%)*	18 (33,3%)*	30 (57,7%)*	19 (55,9%) *
Миомэктомия	-	10 (7,2%)*	6 (8,1%)*	3 (4,3%)*	1 (2,6%)*	9 (7,5%)*	5 (9,3%)*	3 (5,8%)*	1 (2,9%)*
Операции на придатках	-	30 (21,7%)*	19 (25,7%)*	9 (12,9%)*	6 (15,8%)*	25 (20,8%)*	15 (27,8%)*	6 (11,5%)*	5 (14,7%)*
Деструктивные методы лечения патологии шейки матки (электрокоагуляция, электроконизация, криодеструкция, радиоволновая коагуляция, лазерная вапоризация)	6 (10,0%)	32 (23,2%)*	19 (25,7%)*	27 (38,6%)*	15 (39,5%)*	29 (24,2%)*	13 (24,1%)*	20 (38,5%)*	13 (38,2%)*

*** -** различие показателей по сравнению с пациентками контрольной группы достоверно ($p < 0,05$)

Таким образом, выявленный отягощенный преморбидный фон (ГБ, ожирение, инсулинонезависимый СД), отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (раннее менархе, длительные нарушения менструального цикла на фоне хронической ановуляции с последующим развитием гиперпластических процессов в репродуктивных органах, осложненное течение беременности и послеродового периода, а также высокая частота внутриматочных вмешательств, ведущих к травме рецепторного аппарата эндометрия), явились факторами риска развития ГПЭ у обследованных пациенток.

Объективный статус обследованных пациенток

При объективном исследовании нами оценивалась степень избыточной массы тела у пациенток обеих групп. Отношение ОТ/ОБ более 0,88 выявлено практически у каждой второй (45,8%) пациентки основной группы и у 120 (46,2%) женщин группы сравнения. Следует отметить, что независимо от характера ГЭ 71 (22,2%) обследуемая основной группы и 60 (23,1%) женщин группы сравнения отметили резкую прибавку массы тела (на 10-20 кг) с началом НМЦ.

В ходе исследования обнаружено, что ожирение встречалось в 1,5 раза чаще в основной группе и группе сравнения в подгруппах с ПГЭ и КГЭ без атипии в сравнении с пациентками, имеющими сочетание ГПЭ с воспалительными изменениями в эндометрии (Табл. 4.14). Нами установлена четкая корреляционная зависимость между степенью ожирения и морфологическим видом гиперпластического процесса в эндометрии (Табл. 4.14). Так, ожирение I степени выявлено у каждой четвертой пациентки с ПГЭ без атипии и у каждой третьей больной со КГЭ без атипии. Кроме того, обращает на себя внимание тот факт, что ожирение II степени в 1,6 раза чаще встречалось у женщин II подгруппы в сравнении с пациентками I подгруппы обеих групп. Таким образом, четко прослеживается зависимость между степенью метаболических нарушений и тяжестью пролиферативных изменений в эндометрии.

Таблица 4.14

Оценка индекса массы тела у обследованных пациенток

Показатель	Контрольная группа (n=60)	Основная группа (n=320)				Группа сравнения (n=260)			
		I подгруппа (n=138)	II подгруппа (n=74)	III подгруппа (n=70)	IV подгруппа (n=38)	I подгруппа (n=120)	II подгруппа (n=54)	III подгруппа (n=52)	IV подгруппа (n=34)
Нормальная масса тела (ИМТ 18,5 – 24,9)	51 (85,0%)	38 (27,5%)*	13 (17,6%)*	28 (40,0%)*	12 (31,6%)*	33 (27,5%)*	10 (18, 5%)*	21 (40,4%)*	10 (29,4%)*
Избыточная масса тела (ИМТ 25-29,9)	9 (15,0%)	37 (26,8%)*	16 (21,6%)	20 (28,6%)*	11 (28,9%)	31 (25,8%)*	11 (20,4%)	14 (26,9%)*	10 (29,4%)*
Ожирение (ИМТ 30 и более)	**-**	**63 (45,7%)***	**45 (60,8%)***	**22 (31,4%)***	**15 (39,5%)***	**56 (46,6%)***	**33 (61,1%)***	**17 (32,7%)***	**14 (41,2%)***
Ожирение I степени (ИМТ 30-34,9)	-	35 (25,4%)*	22 (29,7%)*	13 (18,6%)*	8 (21,1%)*	31 (25,8%)*	16 (29,6%)*	10 (19,2%)*	7 (20,6%)*
Ожирение II степени (ИМТ 35-39,9)	-	20 (14,5%)*	18 (24,3%)*	6 (8,5%)*	5 (13,2%)*	19 (15,8%)*	13 (24,1%)*	5 (9,7%)*	5 (14,7%)*
Ожирение III степени (ИМТ более 40)	-	8 (5,8%)*	5 (6,8%)*	3 (4,3%)*	2 (5,3%)*	6 (5,0%)*	4 (7,4%)*	2 (3,8%)*	2 (5,9%)*

*** -** различие показателей по сравнению с пациентками контрольной группы достоверно ($p < 0,05$)

Нормальная масса тела выявлена у 51 (85,0%) женщин контрольной группы и лишь у 91 (28,4%) пациенток основной группы и в 28,5% случаев в группе сравнения (Табл. 4.14). Состояние молочных желез оценивали методом осмотра, пальпации, УЗИ, и при необходимости рентгенографии. У 66,2% пациенток основной группы и 65,8% женщин группы сравнения не было выявлено патологии молочных желез.

Данные гинекологического обследования больных (осмотр шейки матки в зеркалах и данные бимануального исследования) представлены в Табл. 4.15, 4.16

Таблица 4.15

Клиническая характеристика пациенток основной группы

Клинические симптомы	Контрольная группа (n=60)	Основная группа (n=320)			
		I подгруппа (n=138)	II подгруппа (n=74)	III подгруппа (n=70)	IV подгруппа (n=38)
Осмотр влагалища и шейки матки в зеркалах:					
1.Состояние слизистой влагалища и ш/м:					
гиперемия	-	4 (2,9%)*	2 (2,7%)*	3 (4,3%)*, **	1 (2,6%)*
отек	-	4 (2,9%)*	2 (2,7%)*	3 (4,3%)*, **	1 (2,6%)
наличие рубцовых изменений	2 (3,3%)	15 (10,9%)*	9 (12,2%)*	11 (15,7%)*	7 (18,4%)**
наличие ovula naboti	4 (6,7%)	27 (19,6%)*	16 (21,6%)*	22 (31,4%)*,**	12 (31,6%)*,
2. Выделения из половых путей:					
слизистые	60 (100,0%)	30 (21,7%)*	11(14,9%)*,**	-	-
бели	-	4 (2,9%)*	2 (2,7%)*	61 (82,4%)*	1 (2,6%)*
кровянистые	-	104 (75,4%)	61 (82,4%)*	67 (95,7%)*,**	37 (97,4%)*
Данные бимануального исследования:					
Увеличение размеров матки	10 (15,0%)	54 (39,1%)*	33 (44,6%)*	53 (75,7%)*,**	29 (76,3%)*,**
Неравномерность консистенции матки	-	28 (20,3%)*	18 (24,3%)*	53 (75,7%)*,**	29 (76,3%)*,**
Болезненность при пальпации матки	-	16 (11,6%)*	10 (13,5%)*	36 (51,4%)*,**	21 (55,3%)*,**
Чувствительность при пальпации матки	-	50 (36,2%)*	24 (32,4%)	26 (37,1%)*	14 (36,8%)*

Ограниченная подвижность матки	-	23 (16,7%)*	14 (18,9%)	18 (25,7%) *,**	11 (28,9%) *,**
Односторонняя тяжистость в области придатков	-	2(1,4%)*	1 (1,4%)*	2 (2,9%)*,**	1 (2,6%)*,**
Двухсторонняя тяжистость в области придатков	-	33 (23,9%)*	18 (24,3%)*	18 (25,7%)	10 (26,3%)

***** достоверные различия по сравнению с пациентками контрольной группы ($p < 0,05$)

****** достоверные различия по сравнению с пациентками I подгруппы ($p < 0,05$)

Таблица 4.16

Клиническая характеристика пациенток группы сравнения

Клинические симптомы	**Контрольная группа (n=60)**	**Группа сравнения (n=260)**			
		I подгруппа (n=120)	**II подгруппа (n=54)**	**III подгруппа (n=52)**	**IV подгруппа (n=34)**
Осмотр влагалища и шейки матки в зеркалах:					
1.Состояние слизистой влагалища и ш/м:					
гиперемия	-	4 (3,3%)*	2 (3,7%)*,**	2 (3,8%)*,**	1 (2,9%)*
отек	-	4 (3,3%)*	2 (3,7%)*,**	2 (3,8%)*,**	1 (2,9%)*
наличие рубцовых изменений	2 (3,3%)	13 (10,8%)*	6 (14,1%)*	9 (17,3%)*,**	6 (17,6%)*,**
наличие ovula naboti	4 (6,7%)	25 (20,8%)*	11 (20,4%)*	16 (30,8%)*,**	11 (32,4%)*,**
2. Выделения из половых путей					
слизистые	60 (100,0%)	25 (20,8%)*	7 (13,0%)*,**	-	1 (2,9%)*,**
бели	-	4 (3,3%)*	2 (3,7%)*,**	2 (3,8%)*,**	1 (2,9%)*
кровянистые	-	91 (75,8%)*	45 (83,3%)*	50 (96,2%)	32 (94,1%)*
Данные бимануального исследования:					
Увеличение размеров матки	10 (15,0%)	46 (38,3%)*	25 (46,3%)*	40 (76,9%) *,**	26 (76,5%) *,**
Неравномерность консистенции матки	-	25 (20,8)*	12 (22,2%)*	40 (76,9%) *,**	26 (76,5%) *,**
Болезненность при пальпации матки	-	15 (12,5%)*	8 (14,8%)*	28 (53,8%) *,*	19 (55,9%) *,*
Чувствительность при пальпации матки	-	43 (35,8%)*	18 (33,3%)	20 (38,5%)*	12 (35,3%)*
Ограниченная подвижность матки	-	21 (17,5%)*	10 (18,5%)*	14 (26,9%) *,*	10 (29,4%) *,**

Односторонняя тяжистость в области придатков	-	2(1,7%)*	(1,9%)*	2 (3,8%) *,**	1 (2,9%)*,**
Двухсторонняя тяжистость в области придатков	-	28 (23,3%)*	12 (22,2%)*	13 (25,0%)*	9 (26,5%)*

***** достоверные различия по сравнению с пациентками контрольной группы ($p < 0,05$)

****** достоверные различия по сравнению с пациентками I подгруппы ($p < 0,05$)

4.2 Особенности метаболических процессов у обследованных пациенток

Биохимическое исследование крови проводилось у всех обследуемых пациенток. Обращает на себя внимание достоверно значимое ($p < 0,05$) повышение уровня общего холестерина у пациенток с ГЭ как в основной группе, так и в группе сравнения (6,05±0,08 ммоль/л и 6,12±0,05 соответственно) относительно данного показателя женщин контрольной группы (Табл. 4.17).

Таблица 4.17

Данные биохимических показателей крови у обследованных ациенток

Показатель	Контрольная группа (n=60)	Основная группа (n=320)	Группа сравнения (n=260)
Общий холестерин, ммоль/л	3,98±0,56	6,05±0,08*	6,12±0,05*
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,86±0,08	0,75±0,06*	0,80±0,08*
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,86±0,14	5,14±0,07*	5,05±0,06*
Триглицериды, ммоль/л	1,36±0,08	1,98±0,04*	2,01±0,06*
ALAT, Ед/л	18,52±0,81	25,64±1,12	24,82±1,09
ASAT, Ед/л	16,07±0,64	22,46±0,85	22,24±0,65
Щелочная фосфатаза, Ед/л	112,56±5,63	148,24±6,15	146,86±6,22
Билирубин общий, мколь/л	7,85±0,34	10,36±1,04	10,71±1,06*
Билирубин прямой, мколь/л	1,26±0,09	1,74±0,12	1,68±0,08
Общий белок, г/л	70,60±2,14	68,05±3,58	70,01±3,12
Креатинин, мкмоль/л	45,38±1,25	48,12±2,04	50,08±1,96
Мочевина, ммоль/л	2,86±0,12	3,81±0,11	3,36±0,05
Гликированный гемоглобин (HbA1c, %)	4,82±0,14	6,52±0,06	6,61±0,05

***** достоверные различия по сравнению с пациентками контрольной группы ($p < 0,05$)

Кроме того, у больных с ГПЭ как основной группы, так и группы сравнения, выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение уровня холестерина ЛПВП (0,75±0,06 и 0,80±0,08 соответственно), достоверное повышение холестерина ЛПНП по сравнению с женщинами контрольной группы ($p < 0,05$), а также повышение уровня триглицеридов в 1,5 раза, что свидетельствует о дислипидемии, являющейся важным фактором, ускоряющим развитие атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, и как следствие, одним из критериев МС.

Известно, что пусковым моментом развития МС является первичная ИР и компенсаторная ГИ. В связи с чем, для определения состояния углеводного обмена и оценке степени выраженности ИР, всем пациенткам исследовался уровень гликированного гемоглобина (Табл. 4.17), выполнялся ПГГТ с 75 г сухой глюкозы с определением уровней глюкозы и иммунореактивного инсулина (ИРИ) (Табл. 4.18, Табл 4.19). Важно отметить, что ПГТТ позволяет определить не резистентность тканей к инсулину, а наличие и выраженность ГИ. При этом, компенсаторная ГИ является следствием ИР и связующим звеном в патогенезе развития клинических проявлений МС. Таким образом, выявление ГИ является не менее важным, чем ИР.

Наряду с определением базального и стимулированного уровня инсулина, мы рассчитывали показатель, характеризующий степень ИР –Индекс Haffner S.M. (Homeostasis Model Assesments – HOMA):

$$\text{HOMA} = \frac{\text{тощаковый инсулин (мкЕД/мл)} \times \text{тощаковая гликемия (ммоль/л)}}{22,5}$$

Нормальные значения данного показателя не должны превышать 2,2

Обращает на себя внимание положительные корреляции между исходными уровнями глюкозы крови и ИМТ у пациенток с ГПЭ как в основной группе, так и в группе сравнения (R^2=0,036; R=0,190; F=10,4; $p<0,01$ для основной группы; R^2=0,026;R=0,163; F=7,57;$p<0,01$ для группы сравнения).

У пациенток с ГПЭ и ожирением выявлено двукратное увеличение содержания уровня ИРИ в сыворотке крови по сравнению с пациентками с ГПЭ, имеющими нормальную массу тела (Табл. 4.18). При этом уровень базальной ГИ у

женщин с ГПЭ, имеющих нормальную массу тела был в 1,5 раза выше, чем у пациенток контрольной группы.

Таблица 4.18

Показатели исходных уровней глюкозы и инсулина у обследованных пациенток

Группа больных	Глюкоза крови натощак, моль/л	ИРИ, мкЕД/мл	Индекс ИР (HOMA)
Контрольная группа (n=60)	4,54±0,08	6,72±1,22	1,36±0,14
Основная группа (n=320)			
с нормальной массой тела (n=91)	4,58±0,24	10,12±1,84*	2,06±0,18
с избыточной массой тела (n=84)	6,04±0,36	13,71±2,31*	3,68±0,26*,**
с ожирением (n=145)	6,68±0,40*,**	18,81±1,45*,**	5,58±0,34*,**
Группа сравнения (n=260)			
с нормальной массой тела (n=74)	4,61±0,22	10,22±1,62*	2,09±0,13*
с избыточной массой тела (n=66)	6,26±0,30	13,80±2,24*	3,84±0,23*,**
с ожирением (n=120)	6,61±0,48*	19,24±1,42*,**	5,65±0,28*,**

* Достоверные различия по сравнению с пациентками контрольной группы ($p < 0,05$)
** Достоверные различия по отношению к соответствующей группе больных с нормальной массой тела ($p < 0,05$)

Корреляционный анализ показал, что имеется прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем базального ИРИ и степенью ожирения у пациенток с ГПЭ как основной группы, так и группы сравнения (R^2=0,026; R=0,162; F=7,48; p<0,01 для основной группы; R^2=0,032;R=0,180; F=9,33; p<0,01 для группы сравнения). Увеличение уровня ИРИ крови при росте ИМТ свидетельствует о нарастании ИР и развитии выраженных нарушений углеводного обмена у пациенток с ГПЭ, что подтверждает роль метаболических нарушений в развитии пролиферативных изменений в эндометрии.

При анализе полученных данных была выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем гликемии натощак и ИРИ в обеих группах больных с

ГПЭ (r = 0,929; t=5,60; p<0,01): чем выше уровень глюкозы в сыворотке крови натощак, тем выше уровень ИРИ.

При оценке степени резистентности к инсулину в ходе проводимого исследования отмечено, что индекс (HOMA) у пациенток с ГЭ, имеющих нормальную массу тела был в 1,5 раза выше, чем у женщин контрольной группы, в то время как у больных с ГПЭ и ожирением он превышал показатель женщин контрольной группы в 4 раза. Сравнительный анализ средних значений индекса HOMA по группам и подгруппам (в зависимости от ИМТ), а также корреляционный анализ позволили выявить изменения и зависимости, схожие с ранее установленными различиями по ИРИ (Табл. 4.18).

Анализ данных, полученных в ходе нагрузочного теста с 75 г. глюкозы представлен в Табл. 4.19.

Таблица 4.19

Показатели уровней гликемии и инсулина на глюкозную нагрузку в ходе ПГТТ у обследованных пациенток

Группа больных	Глюкоза крови через 2 часа после нагрузки, моль/л	ИРИ через 2 часа после нагрузки, мкЕД/мл
Контрольная группа (n=60)	6,11±0,06	12,98±2,34
Основная группа (n=320)		
с нормальной массой тела (n=91)	6,51±0,11	27,28±1,68*
с избыточной массой тела (n=84)	7,82±0,43	47,24±2,46*,**
с ожирением (n=145)	10,24±0,88*,**	68,01±3,74*,**
Группа сравнения (n=260)		
с нормальной массой тела (n=74)	6,64±0,13	28,15±1,86*
с избыточной массой тела (n=66)	7,90±0,26	48,85±2,35*,**
с ожирением (n=120)	10,32±0,81*,**	69,12±3,66*,**

* Достоверные различия по сравнению с пациентками контрольной группы (p < 0,05)

** Достоверные различия по отношению к соответствующей группе больных с нормальной массой тела (p < 0,05)

Полученные результаты свидетельствует о наличии положительной корреляционной связи как между уровнем гликемии через 2 часа с ИМТ у пациенток с ГПЭ как основной группы, так и группы сравнения (R^2=0,031;R=0,175; F=8,83;p<0,01 для основной группы; R^2=0,035;R=0,188; F=10,20; p<0,01 для группы сравнения), так и уровнем ГИ через 2 часа после нагрузки с ИМТ (R^2=0,152; R=0,340; F=49,8; p<0,01 для основной группы; R^2=0,154; R=0,393; F=50,9;p<0,01 для группы сравнения) (Табл. 4.19). Полученные данные свидетельствуют о том, что величина гликемического ответа и уровень стимулированного инсулина являются важными информативными показателями для выявления имеющихся метаболических нарушений.

Полученные высокие гликемические ответы у пациенток с ГПЭ, имеющих избыточную массу тела и ожирение свидетельствуют о нарушении толерантности к глюкозе, которая была диагностирована у 154 (48,1%) пациенток основной группы и у 127 (48,8%) больных группы сравнения. Сахарный диабет 2 типа диагностирован у 26 (8,1%) пациенток основной группы и в 8,5% случаев в группе сравнения.

Таким образом, комплекс метаболических нарушений, выявленный у пациенток с ГПЭ на фоне избыточной массы тела или ожирения создает условия для развития патологических пролиферативных изменений в эндометрии.

4.3 Оценка функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы у обследованных пациенток

Определение уровня ЛГ, ФСГ, прогестерона и эстрадиола в плазме крови проводилось у всех обследованных пациенток натощак на 5-7 и 21 день цикла при сохраненном менструальном ритме. При нарушенном менструальном цикле – однократно (Табл. 4.20).

Результаты проведенного исследования, представленного в Табл. 4.20, свидетельствуют о том, что средний уровень гонадотропных гормонов сыворотки крови у пациенток с ГПЭ превышал нормативные значения, и был достоверно выше по сравнению с пациентками контрольной группы.

Таблица 4.20

Содержание гонадотропных и яичниковых гормонов в сыворотке крови у обследованных пациенток

Группы пациенток	Параметры			
	ЛГ, мМЕ/мл	ФСГ, мМЕ/мл	Эстрадиол, пг/мл	Прогестерон, нмоль/л
Основная группа (n=320):				
I подгруппа (n=138)	23,36±1,25*	31,14±2,35*	75,65±4,86*	2,86±0,20*
II подгруппа (n=74)	27,51±1,22*	36,08±2,07*	53,12±3,20*	2,39±0,22*
III подгруппа (n=70)	23,65±1,74*	33,02±2,05*	76,03±4,31*	3,27±0,18*
IV подгруппа (n=38)	25,06±1,18*	35,11±2,14*	73,49±5,25*	3,05±0,21*
Группа сравнения (n=260):				
I подгруппа (n=120)	23,14±1,36*	30,28±2,23*	76,42±4,12*	3,06±0,15*
II подгруппа (n=54)	26,84±1,19*	37,11±2,64*	52,69±3,52*	2,21±0,40*
III подгруппа (n=52)	22,06±1,88*	33,31±2,72*	75,65±4,65*	3,48±0,49*
IV подгруппа (n=34)	25,12±1,05*	35,51±2,08*	73,52±5,44*	3,14±0,16*
Контрольная группа (n=60)	10,26±0,81	18,05±1,14	65,63±4,04	8,06±0,24

*** -** различие показателей по сравнению с пациентками контрольной группы достоверно ($p < 0,05$)

Так средний уровень ЛГ у пациенток контрольной группы был достоверно ниже аналогичного показателя в I и II подгруппах пациенток с ГПЭ как в основной группе, так и в группе сравнения (в 2,3 и 2,7 раза соответственно для женщин основной группы; в 2,3 и 2,6 раза соответственно для больных группы сравнения) ($p<0,05$). Данная закономерность прослеживается и у пациенток III и IV подгрупп обеих групп ($p<0,05$) (Табл. 4.20).

Установлено, что уровень ФСГ у женщин контрольной группы был достоверно ниже в сравнении с показателями пациенток с ГПЭ, как в основной группе, так и в группе сравнения ($p<0,05$) (Табл. 4.20).

При изучении концентрации яичниковых гормонов было выявлено, что средний уровень эстрадиола у пациенток с ГПЭ был достоверно ниже, чем у женщин контрольной группы ($p<0,05$). При этом, у больных с КГЭ без атипии, его

концентрация достоверно отличалась от соответствующего показателя у пациенток I и III подгрупп ($p<0,05$) (Табл. 4.20). Это свидетельствует о возможности развития ГПЭ при абсолютно низких уровнях эстрадиола вследствие «накопления» эстрогенных влияний.

При изучении концентрации прогестерона было установлено, что средний уровень этого гормона у женщин контрольной группы достоверно превышал аналогичные показатели пациенток всех подгрупп с ГЭ ($p<0,05$) (Табл. 4.20).

Обращает на себя внимание тот факт, что у 122 (38,1%) пациенток основной группы и 100 (38,5%) больных группы сравнения средний уровень эстрадиола составил 132,61±8,40 пг/мл и 138,28±8,06 пг/мл соответственно; уровни ФСГ и ЛГ не отличались от нормативных значений ($p>0,05$), характерных для первой фазы менструального цикла, и составили соответственно 6,34±0,21 мМЕ/мл и 6,76±0,18 мМЕ/мл для ФСГ и 9,16±0,42 мМЕ/мл и 8,54±0,33 мМЕ/мл для ЛГ ($p>0,05$).

Установлено, что у подавляющего большинства пациенток основной группы (61,9%) и группы сравнения (61,5%) выявлено монотонное снижение уровня эстрадиола (30,06±2,31 пг/мл и 28,54±2,84 пг/мл соответственно) на фоне повышенного уровня ФСГ (51,04±4,22 ММЕ/мл и 52,12±4,08 ММЕ/мл соответственно) и ЛГ (34,28±1,75 мМЕ/мл и 35,16±1,45 ММЕ/мл) ($p<0,05$), отражающего снижение эстрогенпродуцирующей функции яичников на фоне истощения фолликулярного аппарата.

Таким образом, выявленные гормональные нарушения у пациенток с ГПЭ, подтверждают значение длительности «неприкрытых» эстрогенных воздействий в формировании патологии эндометрия. Это диктует необходимость дифференцированного подхода не только к назначению гормональной терапии, но и выбора объема хирургического вмешательства у женщин с данной патологией.

4.4 Оценка инфекционного статуса у обследованных пациенток

Известно, что в ПМП ХЭ является одним из важных патогенетических звеньев развития ГПЭ. Нарушение механизмов локальной резистентности способствует персистенции микробных агентов в эндометрии, инициируя хроническое течение воспалительного процесса, которое сопряжено с развитием вторичных морфофункциональных изменений в эндометрии. Кроме того, одной из частых проблем ПМП являются воспалительные заболевания влагалища. Известно, что нарушение биоценоза и барьерной функции влагалища на фоне снижения уровня эстрогенов способствуют возникновению вагинитов и цервицитов различной этиологии.

При изучении инфицированности половых органов условно-патогенная микрофлора в высоких колонеобразующих единицах выявлена у всех пациенток с ГПЭ в сочетании с ХЭ как в основной группе, так и в группе сравнения; у больных с ПГЭ без атипии – в 91,3 % и 92,5% случаев соответственно, при этом, у пациенток с КГЭ без атипии, она диагностирована в 95,9% и 96,3% случаев соответственно.

Наибольшая активность или вирулентность установлена у бактерий семейства Staphylococcacea., семейства Enterobacteriaceae и микроорганизмов семейства Enterococcaceae (Табл. 4.21, 4.22, 4.24, 4.26).

Согласно данным, приведенным в Табл. 4.21, при микробиологическом исследовании материала, полученного из цервикального канала у пациенток с ГПЭ, наиболее часто выявлялись бактерии семейства Staphylococcacea – 50,9% и 50,4% случаев соответственно, при этом, значительно чаще высевались Staphylococcus epidermidis (35,6% и 36,2% соответственно) и Staphylococcus saprofiticus в 15,3% и 14,2% случаев соответственно.

На втором месте по числу выделенных культур у пациенток как основной, так и группы сравнения были бактерии семейства Enterobacteriaceae (15,3% и 15,2%). Подавляющее количество штаммов было представлено E. coli (9,7% и 10,0%). Достоверной разницы между пациентками исследуемых групп выявлено не было ($p>0,05$). Третьей по числу выделенных культур у больных с ГЭ были

бактерии семейства Enterococcaceae, частота выявления которых составила 11,6% и 11,2% соответственно.

Таблица 4.21

Бактериологическое исследование содержимого цервикального канала у обследованных пациенток

Микроорганизмы	Основная группа (n=320)		Группа сравнения (n=260)	
	Частота выявления, %	Степень обсемененности (КОЕ/мл)	Частота выявления, %	Степень обсемененности (КОЕ/мл)
Бактерии семейства Staphylococcacea:	163 (50,9%)	10^4-10^6	131 (50,4%)	10^4-10^6
Staphylococcus epidermidis	114 (35,6%)	10^5-10^6	94 (36,2%)	10^5-10^6
Staphylococcus saprofiticus	49 (15,3%)	10^4-10^5	37 (14,2%)	10^4-10^5
Бактерии семейства Enterobacteriaceae:	49 (15,3%)	10^4-10^5	39 (15,2%)	10^4-10^5
Escherihia coli	31 (9,7%)	10^4-10^5	26 (10,7%)	10^4-10^5
Proteus vulgaris	18 (5,6%)	10^4-10^5	13 (5,2%)	10^4-10^5
Бактерии семейства Enterococcaceae:	37 (11,6%)	10^4-10^6	29 (11,2%)	10^4-10^6
Enterococcus faecalis	37 (11,6%)	10^4-10^6	29 (11,2%)	10^4-10^6
Corinebacterium spp.	18 (5,6%)	10^4-10^6	16 (6,2%)	10^4-10^6
Класс Mollicutes:	110 (34,4%)	$>10^4$	87 (33,5%)	$>10^4$
Ureaplasma urealiticum	61 (19,1%)	$>10^4$	50 (19,2%)	$>10^4$
Mycoplasma hominis	49 (15,3%)	$>10^4$	37 (14,2%)	$>10^4$

достоверных различий между изучаемыми группами не выявлено ($p<0,05$)

Таблица 4.22

Бактериологическое исследование содержимого цервикального канала у пациенток с ГПЭ

Микроорганизмы	Основная группа (n=320)				Группа сравнения (n=260)			
	I подгруппа (n=138)	II подгруппа (n=74)	III подгруппа (n=70)	IV подгруппа (n=38)	I подгруппа (n=120)	II подгруппа (n=54)	III подгруппа (n=52)	IV подгруппа (n=34)
Бактерии семейства Staphylococcacea:	60 (43,8%)	33 (44,6%)	45 (64,3%)*	25 (65,8%)*	51 (42,5%)	25 (46,3%)	33 (63,5%)**	22 (64,7%)**
Staphylococcus epidermidis	43 (31,2%)	24 (32,4%)	30 (42,9%)	17 (44,7%)	39 (32,5%)	17 (31,5%)	22 (42,3%)	16 (47,1%)
Staphylococcus saprofiticus	17 (12,6%)	9 (12,2%)	15 (21,4%)*	8 (21,1%)*	12 (10,0%)	8 (14,8%)	11 (21,2%)**	6 (17,6%)**
Бактерии семейства Enterobacteriaceae:	19 (13,8%)	11 (14,9%)	12 (17,1%)	7 (18,4%)	16 (13,3%)	8 (14,8%)	9 (17,3%)	6 (17,6%)
Escherihia coli	12 (8,7%)	7 (9,5%)	8 (11,4%)	4 (10,5%)	10 (8,3%)	6 (11,1%)	6 (11,5%)	4 (11,8%)
Proteus vulgaris	7 (5,1%)	4 (5,4%)	3 (5,8%)	3 (7,9%)*	6 (5,0%)	2 (3,7%)	3 (5,8%)	2 (5,8%)
Бактерии семейства Enterococcaceae:	13 (9,4%)	8 (10,8%)	10 (14,3%)*	6 (15,8%)*	11 (9,2%)	6 (11,1%)	7 (13,5%)**	5 (14,7%)**
Enterococcus faecalis	13 (9,4%)	8 (10,8%)	10 (14,3%)*	6 (15,8%)*	11 (9,2%)	6 (11,1%)	7 (13,5%)**	5 (14,7%)**
Corinebacterium spp.	6 (4,3%)	4 (5,4%)	5 (7,1%)*	3 (7,9%)*	6 (5,0%)	3 (5,6%)	4 (7,7%)**	3 (8,8%)**
Класс Mollicutes:	41 (29,7%)	24 (32,4%)	29 (41,4%)	16 (42,1%)	35 (29,2%)	17 (31,5%)	21 (40,4%)	14 (41,2%)
Ureaplasma urealiticum	23 (16,7%)	14 (18,9%)	15 (21,4%)	9 (23,7%)	21 (17,5%)	10 (18,5%)	12 (21,3%)	8 (23,5%)
Mycoplasma hominis	18 (13,0%)	10 (13,5%)	14 (20,0%)	7 (18,4%)	15 (11,7%)	7 (13,0%)	9 (17,3%)	6 (17,7%)

*** -** различие показателей по сравнению с пациентками I подгруппы основной группы достоверно ($p < 0,05$)

**** -** различие показателей по сравнению с пациентками I подгруппы группы сравнения достоверно ($p < 0,05$)

При анализе данных, приведенных в Табл. 4.22, обращает на себя внимание тот факт, что у пациенток, с морфологически верифицированной ПГЭ или КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ среди условно-патогенной микрофлоры достоверно чаще в сравнении с пациентками I и II подгрупп высевались бактерии семейства Staphylococcacea ($p<0,05$). Статистически значимые различия установлены также по частоте выявленных культур семейства Enterococcaceae: у пациенток III и IV подгрупп они высевались в 1,5 раза чаще, чем у женщин в I и II подгруппах ($p<0,05$).

Среди генитальной инфекции, выявленной при иммунофлюоресцентной диагностике отделяемого из цервикального канала, а именно Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium и Ureaplasma urealiticum статистически достоверной разницы между исследуемыми группами пациенток выявить не удалось ($p>0,05$) (Табл. 4.23). При этом, обращает на себя внимание тот факт, что вирусная инфекция достоверно чаще выявлялась у пациенток, имеющих сочетание ГЭ с ХЭ. Так, высокоонкогенные типы ВПЧ выявлены практически у каждой четвертой пациентки с КГЭ без атипии (23,0% и 24,1% соответственно), в то время как у женщин III и IV подгрупп обеих групп они диагностированы в 1,5 раза чаще, чем у пациенток I и II подгрупп ($p<0,05$) (Табл. 4.23).

Установлено, что 16 и 18 серотипы встречались во всех препаратах с положительной реакцией на высокоонкогенные типы ВПЧ у пациенток обеих групп. При этом, у каждой третьей пациентки с ПГЭ без атипии (34,1% и 33,3% соответственно) и ПГЭ в сочетании с ХЭ (34,3% и 34,6% сответственно), имеющих высокоонкогенные типы ВПЧ, доминировало сочетание 31 и 33 типов, в то время как у женщин с КГЭ без атипии и КГЭ на фоне ХЭ, доминировали 16, 31 и 33 типы в 43,2% и 47,4% случаев у пациенток основной группы и в 42,6% и 50% случаев у женщин группы сравнения.

Таблица 4.23

Данные иммунофлюоресцентной диагностики отделяемого из цервикального канала у обследованных пациенток

Микроорганизмы	**Основная группа (n=320)**				**Группа сравнения (n=260)**			
	I подгруппа (n=138)	II подгруппа (n=74)	III подгруппа (n=70)	IV подгруппа (n=38)	I подгруппа (n=120)	II подгруппа (n=54)	III подгруппа (n=52)	IV подгруппа (n=34)
Chlamydia trachomatis	17 (12,3%)	10 (13,5%)	11 (15,7%)	7 (18,4%)*	15 (12,5%)	7 (13,0%)	8 (15,4%)	6 (17,6%)
Mycoplasma hominis	18 (13,0%)	10 (13,5%)	14 (20,0%)*	7 (18,4%)*	15 (12,5%)	8 (14,8%)	9 (17,3%)	7 (20,6%)**
Mycoplasma genitalium	18 (13,0%)	9 (12,2%)	12 (17,1%)	8 (21,1%)*	16 (13,3%)	6 (11,1%)	9 (17,3%)	6 (17,6%)
Ureaplasma urealiticum	23 (16,7%)	14 (18,9%)	15 (21,4%)	9 (23,7%)	21 (17,5%)	10 (18,5%)	12 (21,3%)	8 (23,5%)
Papillomavirus (высокоонкогенные типы)	32 (23,2%)	17 (23,0%)	25 (35,7%)*	14 (36,8%)*	26 (21,7%)	13 (24,1%)	19 (36,5%)**	13 (38,2%)**
Papillomavirus (низкоонкогенные типы)	28 (20,3%)	14 (18,9%)	22 (31,4%)*	11 (28,9%)	24 (20,0%)	11 (20,4%)	16 (30,8%)**	10 (29,4%)**
Herpes simplex virus I, II	23 (16,7%)	14 (18,9%)	17 (24,3%)*	10 (26,3%)*	21 (17,5%)	10 (18,5%)	13 (25,0%)	9 (26,5%)**
Cytomegalovirus	12 (8,7%)	7 (9,5%)	7 (10,0%)	5 (13,2%)*	10 (8,3%)	5 (9,3%)	5 (9,6%)	4 (11,8%)

*** -** различие показателей по сравнению с пациентками I подгруппы основной группы достоверно ($p < 0,05$)

**** -** различие показателей по сравнению с пациентками I подгруппы группы сравнения достоверно ($p < 0,05$)

Кроме того, у каждой пятой пациентки III подгруппы (21,4% и 19,2% соответственно) и каждой четвертой обследуемой IV подгруппы (26,3% и 26,5% соответственно) выявлено сочетание 31, 33 и 45 типов ВПЧ в клинически значимых концентрация (более 10^4 копий генома).

Таблица 4.24

Данные бактериологического исследования влагалищного содержимого у обследованных пациенток

Микроорганизмы	Основная группа (n=320)		Группа сравнения (n=260)	
	Частота выявления, %	Степень обсемененности (КОЕ/мл)	Частота выявления, %	Степень обсемененности (КОЕ/мл)
Бактерии семейства Staphylococcacea:	212 (66,3%)	10^4-10^6	172 (66,2%)	10^4-10^6
Staphylococcus epidermidis	128 (40,0%)	10^5-10^6	103 (39,6%)	10^5-10^6
Staphylococcus saprofiticus	84 (26,3%)	10^4-10^5	69 (26,6%)	10^4-10^5
Бактерии семейства Enterobacteriaceae:	43 (13,4%)	10^4-10^5	34 (13,1%)	10^4-10^5
Escherihia coli	30 (9,4%)	10^4-10^5	26 (10,0%)	10^4-10^5
Proteus vulgaris	13 (4,0%)	10^4-10^5	8 (3,1%)	10^4-10^5
Бактерии семейства Enterococcaceae:	29 (9,1%)	10^4-10^6	24 (9,2%)	10^4-10^6
Enterococcus faecalis	29 (9,1%)	10^4-10^6	24 (9,2%)	10^4-10^6
Candida albicans	82 (25,6%)	10^2-10^3	64 (24,6%)	10^2-10^3
Gardnerella vaginalis	47 (14,7%)	10^2-10^3	37 (14,2%)	10^2-10^3

достоверных различий между изучаемыми группами не выявлено ($p<0,05$)

Тенденция, выявленная при микробиологическом исследовании отделяемого из цервикального канала, отмечена и при микробиологическом исследовании отделяемого из влагалища (Табл. 4.24, 4.25).

Таблица 4.25

Данные бактериологического исследования влагалищного содержимого у пациенток с ГПЭ

Микроорганизмы	Основная группа (n=320)				Группа сравнения (n=260)			
	I подгруппа (n=138)	II подгруппа (n=74)	III подгруппа (n=70)	IV подгруппа (n=38)	I подгруппа (n=120)	II подгруппа (n=54)	III подгруппа (n=52)	IV подгруппа (n=34)
Бактерии семейства Staphylococcacea:	86 (62,3%)	48 (64,9%)	50 (71,4%)	28 (73,7%)	74 (61,7%)	36 (66,7%)	37 (71,2%)	25 (73,5%)
Staphylococcus epidermidis	53 (38,4%)	28 (37,8%)	29 (41,4%)	18 (47,4%)	44 (36,7%)	21 (38,9%)	22 (42,3%)	16 (47,1%)
Staphylococcus saprofiticus	33 (23,9%)	20 (27,1%)	21 (30,0%)	10 (26,3%)	30 (25,0%)	15 (27,8%)	15 (28,9%)	9 (26,4%)
Бактерии семейства Enterobacteriaceae:	17 (12,3%)	9 (12,2%)	11 (15,7%)	6 (15,8%)	14 (11,7%)	6 (11,1%)	8 (15,4%)	6 (17,6%)**
Escherihia coli	12 (8,7%)	6 (8,1%)	8 (11,4%)	4 (10,5%)	11 (9,2%)	5 (9,2%)	6 (11,5%)	4 (11,8%)
Proteus vulgaris	5 (3,6%)	3 (4,1%)	3 (4,3%)	2 (5,3%)*	3 (2,5%)	1 (1,9%)	2 (3,9%)**	2 (5,8%)**
Бактерии семейства Enterococcaceae:	10 (7,3%)	6 (8,1%)	8 (11,4%)*	5 (13,2%)*	9 (7,5%)	4 (7,4%)	6 (11,5%)**	5 (14,7%)**
Enterococcus faecalis	10 (7,3%)	6 (8,1%)	8 (11,4%)*	5 (13,2%)*	9 (7,5%)	4 (7,4%)	6 (11,5%)**	5 (14,7%)**
Candida albicans	30 (21,7%)	16 (21,6%)	23 (32,9%)*	13 (34,2%)*	25 (20,8%)	11 (20,4%)	16 (30,8%)**	12 (35,3%)**
Gardnerella vaginalis	19 (13,8%)	11 (14,9%)	11 (15,7%)	6 (15,8%)	16 (13,3%)	8 (14,8%)	8 (15,4%)	5 (14,7%)

*** -** различие показателей по сравнению с пациентками I подгруппы основной группы достоверно ($p < 0,05$)

**** -** различие показателей по сравнению с пациентками I подгруппы группы сравнения достоверно ($p < 0,05$)

При бактериологическом исследовании аспирата из полости матки у пациенток обеих, имеющих сочетание ГЭ и ХЭ, достоверно чаще ($p<0,05$) высевались бактерии семейства Staphylococcacea и семейства Enterococcaceae (Табл. 4.26). Обращает на себя внимание тот факт, что ПВИ выявлена практически у каждой второй пациентки III и IV подгрупп, как основной группы, так и группы сравнения и у каждой четвертой женщины I и II подгрупп (Табл. 4.26). Полученные данные свидетельствуют об участии ВПЧ в патогенезе ГПЭ и дают основание утверждать, что инфицирование эндометрия ВПЧ играет важную роль в запуске в нем морфологических изменений.

При изучении параметров специфического иммунитета методом иммуноферментного анализа, обладающего высокой специфичностью, и чувствительностью, нами обнаружено повышение уровня Ig G у пациенток III и IV подгрупп к Chlamydia trachomatis (у 12,9% и 13,2% пациенток основной группы; у 13,5% и 14,7% пациенток группы сравнения), к Ureaplasma urealiticum (18,6% и 18,4% в основной группе; 17,3% и 17,6% в группе сравнения) и Herpes simplex virus I, II у каждой пятой обследуемой (Табл. 4.26). Выявление увеличение уровня Ig G к специфическим возбудителям может служить маркером длительно текущего хронического процесса.

Таким образом, у пациенток с ГПЭ на фоне высокого уровня инфицированности условно-патогенной флоры выявлен широкий спектр специфической инфекции – бактериальной и вирусной, среди которой ведущее значение занимает ПВИ, персистирующая в эндометрии у каждой четвертой пациентки с ПГЭ или КГЭ без атипии, и у каждой второй больной, имеющей сочетание гиперпластического процесса с ХЭ.

Полученные нами результаты исследования позволяют предположить, что ХЭ и ВПЧ являются потенцирующими друг друга предикторами ГПЭ. Это диктует необходимость раннего выявления и активного ведения пациенток с ПВИ на фоне хронического воспалительного процесса в слизистой оболочке матки с целью профилактики развития ГПЭ в ПМП.

Таблица 4.26

Данные бактериологического исследования аспирата из полости матки у обследованных пациенток

Микроорганизмы	Основная группа (n=320)				Группа сравнения (n=260)			
	I подгруппа (n=138)	II подгруппа (n=74)	III подгруппа (n=70)	IV подгруппа (n=38)	I подгруппа (n=120)	II подгруппа (n=54)	III подгруппа (n=52)	IV подгруппа (n=34)
Бактерии семейства Staphylococcacea	52 (37,7%)	29 (39,2%)	40 (57,1%)*	23 (60,5%)*	44 (36,7%)	21 (38,9%)	30 57,7%)**	20 (58,8%)**
Бактерии семейства Enterobacteriaceae	13 (9,4%)	7 (9,5%)	29 (41,4%)*	16 (42,1%)*	11 (9,2%)	5 (9,3%)	21 (40,4%)**	15 (44,1%)**
Mycoplasma hominis	6 (4,3%)	3 (4,1%)	5 (7,1%)*	3 (7,9%)*	5 (4,2%)	3 (5,6%)	4 (7,6%)*	3 (8,8%)*
Mycoplasma genitalium	12 (8,7%)	6 (8,1%)	7 (10,0%)	4 (10,5%)	11 (9,2%)	4 (7,4%)	5 (9,6%)	4 (11,8%)
Ureaplasma urealiticum	21 (15,2%)	12 (16,2%)	13 (18,6%)	7 (18,4%)	19 (15,8%)	9 (16,7%)	9 (17,3%)	6 (17,6%)
Chlamydia trachomatis	9 (6,5%)	5 (6,8%)	9 (12,9%)*	5 (13,2%)*	8 (6,7%)	4 (7,4%)	7 (13,5%)**	5 (14,7%)**
Papillomavirus (6,11,16,18)	37 (26,8%)	20 (27,0%)	33 (47,1%)*	18 (47,4%)*	32 (26,7%)	15 (27,8%)	24 (46,2%)**	16 (47,1%)**
Herpes simplex virus I, II	16 (11,6%)	9 (12,2%)	15 (21,4%)*	8 (21,1%)*	15 (12,5%)	7 (13,0%)	10(19,2%)**	7 (20,6%)**
Cytomegalovirus	9 (6,5%)	5 (6,8%)	6 (8,6%)	4 (10,5%)*	7 (5,8%)	3 (5,6%)	5 (9,6%)**	3 (8,8%)**

*** -** различие показателей по сравнению с пациентками I подгруппы основной группы достоверно ($p < 0,05$)

**** -** различие показателей по сравнению с пациентками I подгруппы группы сравнения достоверно ($p < 0,05$)

4.5 Особенности цитокинового статуса у обследованных пациенток

Известно, что состояние клеточного и гуморального иммунитета является одним из основных факторов, определяющих течение заболеваний, в том числе гиперпластических процессов репродуктивных органов. В регуляции иммунного ответа важную роль играют цитокины – молекулы, продуцируемые иммунокомпетентными клетками. Они не только определяют адекватный уровень иммунореактивности, но и регулируют взаимодействие главных биологических интегративных систем организма – нервной, иммунной и эндокринной.

Одними их наиболее важных и чаще всего повреждаемых клеток иммунной системы считают Т-хелперы, продуцирующие цитокины. Нами проведено детальное изучение содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО-α и γ-ИНФ; а также противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в аспиратах из полости матки и периферической крови у обследованных пациенток (Табл. 4.27, Табл. 4.28).

Изучение содержания провоспалительного цитокина ИЛ-1β в аспиратах из полости матки показало достоверное повышение его концентрации у пациенток с ГЭ в обеих группах в сравнении женщинами контрольной группы (Табл. 4.27), при этом, обращает на себя внимание тот факт, что концентрация ИЛ-1β у больных III и IV подгрупп была в 1,4 раза выше по сравнению с пациентками I и II подгрупп.

При исследовании концентрации ИЛ - 2 в аспиратах из полости матки отмечено достоверное снижение его уровня во всех подгруппах у пациенток с ГПЭ в обеих группах по отношению к его показателям у женщин контрольной группы (Табл. 4.27) без достоверной разницы средних межгрупповых значений ($p>0,05$).

Изучение концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-4 у пациенток как основной, так и группы сравнения не выявило статистически значимых различий его содержания в аспиратах из полости матки в сравнении с женщинами контрольной группы (Табл. 4.27) ($p>0,05$).

Таблица 4.27

Концентрация цитокинов в аспиратах из полости матки у обследованных пациенток

Группы пациенток	Исследуемый показатель, пг/мл					
	ИЛ - 1β	ИЛ - 2	ИЛ - 4	ИЛ - 6	ФНО - α	γ - ИНФ
Основная группа:						
I подгруппа (n=20)	186,58±10,82*	95,50±10,41*	74,22±8,11	109,82±7,01*	112,58±11,34*	174,12±10,64*
II подгруппа (n=20)	194,36±12,74*	92,68±9,29*	78,13±9,01	114,62±8,65*	124,07±11,8*	180,14±11,75*
III подгруппа (n=20)	261,21±16,86*	75,52±10,38*	80,65±9,22	120,0±9,31*	228,93±14,46*	209,48±12,04*
IV подгруппа (n=20)	270,16±18,12*	70,04±11,52*	84,12±8,17	127,42±9,42*	236,30±13,22*	215,76±14,20*
Группа сравнения:						
I подгруппа (n=20)	178,52±10,04*	96,68±10,82*	70,04±8,24	108,38±7,12*	114,67±12,56*	168,10±10,32*
II подгруппа (n=20)	186,74±12,21*	94,56±9,65*	75,20±8,16	110,24±9,85*	125,34±12,70*	184,22±11,40*
III подгруппа (n=20)	251,71±16,68*	75,16±9,76*	80,24±9,04	122,41±9,45*	224,78±15,02*	205,04±12,11*
IV подгруппа (n=20)	265,17±19,08*	72,08±9,35*	82,08±9,12	130,05±9,04*	230,08±14,20*	220,85±14,06*
Контрольная группа (n=30)	127,80 ±10,14	160,61±14,25*	61,35±8,02	81,68±10,21	76,56±9,02	120,09±12,07

*** -** различие показателей по сравнению с пациентками контрольной группы достоверно ($p < 0,05$)

Отмечено достоверное повышение уровня провоспалительного цитокина ИЛ-6 в аспиратах из полости матки во всех изучаемых подгруппах у пациенток обеих групп ($p<0,05$), в то время как достоверных межгрупповых различий у больных с ГПЭ нами не выявлено ($p>0,05$).

Более выраженные изменения отмечены при исследовании ФНО-α (Табл. 4.27). Выявлено достоверно значимое повышение его концентрации в аспиратах из полости матки у пациенток всех подгрупп, как основной группы, так и группы сравнения по отношению к таковой в контрольной группе ($p<0,05$). Обращает на себя внимание тот факт, что его уровень у больных III и IV подгрупп в обеих исследуемых группах превышал в 3 раза соответствующий показатель у пациенток контрольной группы.

Исследование γ-ИНФ, стимулирующего продукцию всех провоспалительных цитокинов и являющегося активатором макрофагов, выявило повышение его концентрации во всех подгруппах обеих групп у больных с ГПЭ по сравнению пациентками контрольной группы (Табл. 4.27). При этом, уровень γ-ИНФ у больных с ПГЭ и КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ был достоверно выше, чем в I и II подгруппах ($p<0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о наличии выраженных дисфункциональных изменений Th-1 – клеточного иммунного ответа на локальном уровне, которые характеризуются дисбалансом секреции провоспалительных цитокинов: статистически значимом снижении концентрации ИЛ-2 ($p<0,05$) и повышении ИЛ - 1β, ИЛ - 6, ФНО-α и γ-ИНФ ($p<0,05$); при отсутствии достоверных изменений концентрации противоспалительного цитокина ИЛ-4 ($p>0,05$).

При исследовании концентрации уровня цитокинов в сыворотке крови выявлено достоверно снижение уровня ИЛ - 2 у пациенток III и IV подгрупп обеих групп в сравнении с женщинами контрольной группы ($p<0,5$) (Табл. 4.28).

Таблица 4.28

Концентрация цитокинов в сыворотке крови у обследованных пациенток

Группы пациенток	Исследуемый показатель, пг/мл					
	ИЛ - 1β	ИЛ - 2	ИЛ - 4	ИЛ - 6	ФНО - α	γ - ИНФ
Основная группа:						
I подгруппа (n=20)	7,02±0,28	4,92±0,27	2,53±0,18	9,48±0,26	3,28±0,15	8,12±0,74
II подгруппа (n=20)	7,15±0,32	4,08±0,23	2,56±0,16	9,65±0,34	3,43±0,24	8,78±0,91
III подгруппа (n=20)	7,62±0,48	2,58±0,17*	2,62±0,14	10,38±0,55	3,51±0,29	10,52±1,08
IV подгруппа (n=20)	7,73±0,60	2,26±0,12*	2,65±0,16	10,44±0,58	3,62±0,41	11,68±1,26
Группа сравнения:						
I подгруппа (n=20)	7,08±0,24	4,86±0,18	2,51±0,15	9,43±0,25	3,26±0,18	8,06±0,65
II подгруппа (n=20)	7,12±0,30	4,14±0,25	2,54±0,12	9,71±0,32	3,39±0,30	8,86±0,82
III подгруппа (n=20)	7,60±0,54	2,64±0,16*	2,60±0,16	10,40±0,54	3,54±0,38	10,45±1,14
IV подгруппа (n=20)	7,74±0,65	2,38±0,11*	2,66±0,12	10,48±0,65	2,58±0,46	11,62±1,28
Контрольная группа (n=60)	6,50±0,12	9,24±2,62	2,46±0,24	9,02±0,41	2,81±0,25	8,56±1,14

*** -** различие показателей по сравнению с пациентками контрольной группы достоверно ($p < 0,05$)

Обращает на себя внимание тот факт, что концентрация уровня как провоспалительных циокинов ИЛ-1β, ИЛ- 2, ИЛ- 6, ФНО-α и γ-ИНФ, так и противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в аспиратах из полости матки была достоверно выше в сравнении с их уровнем в периферической крови у обследованных пациенток ($p<0,05$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что иммунные изменения при ГПЭ происходят преимущественно на локальном уровне. В связи с этим, определение концентрации цитокинов в аспирате из полости матки является прогностически значимым для диагностики и контроля эффективности проводимой консервативной терапии ГПЭ.

4.6 Оценка состояния аутоиммунитета у обследованных пациенток

В ходе исследования у всех пациенток основной группы и группы сравнения установлено выраженное гипореактивное состояние аутоиммунитета в сравнении с женщинами контрольной группы ($p<0,05$) (Рис. 4.4, Рис. 4.5). При этом статистически значимых различий между соответствующими подгруппами изучаемых групп выявлено не было ($p>0,05$).

У всех пациенток с ГПЭ диагностировано достоверное снижение среднего содержания профилей аутоантител к двуспиральной ДНК, являющейся маркером процессов апоптоза, по сравнению с пациентками контрольной группы ($p<0,05$), что, возможно, является одним из пусковых механизмов развития ГПЭ.

В ходе исследования выявлены достоверные различия ($p<0,05$) уровня профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК в когорте пациенток с рецидивирующей ГЭ (- 35,45±3,68 % и - 34,95±3,26% для пациенток основной группы и группы сравнения соответственно) и больными, имеющими первичный эпизод заболевания (- 23,33±2,73% и – 23,50±2,08% соответственно). Нами установлена сильная корреляционная связь между средним содержанием профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК при впервые выявленной ГПЭ и уровнем профилей ауто-АТ при рецидивирующей ГЭ ($r=0,839$, $p<0,01$). Полученные данные свидетельствуют о том, что определение содержания

профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК в сыворотке крови методом ЭЛИ-П тест, может быть использовано в качестве маркера прогнозирования рецидивирования гиперпластического процесса в эндометрии.

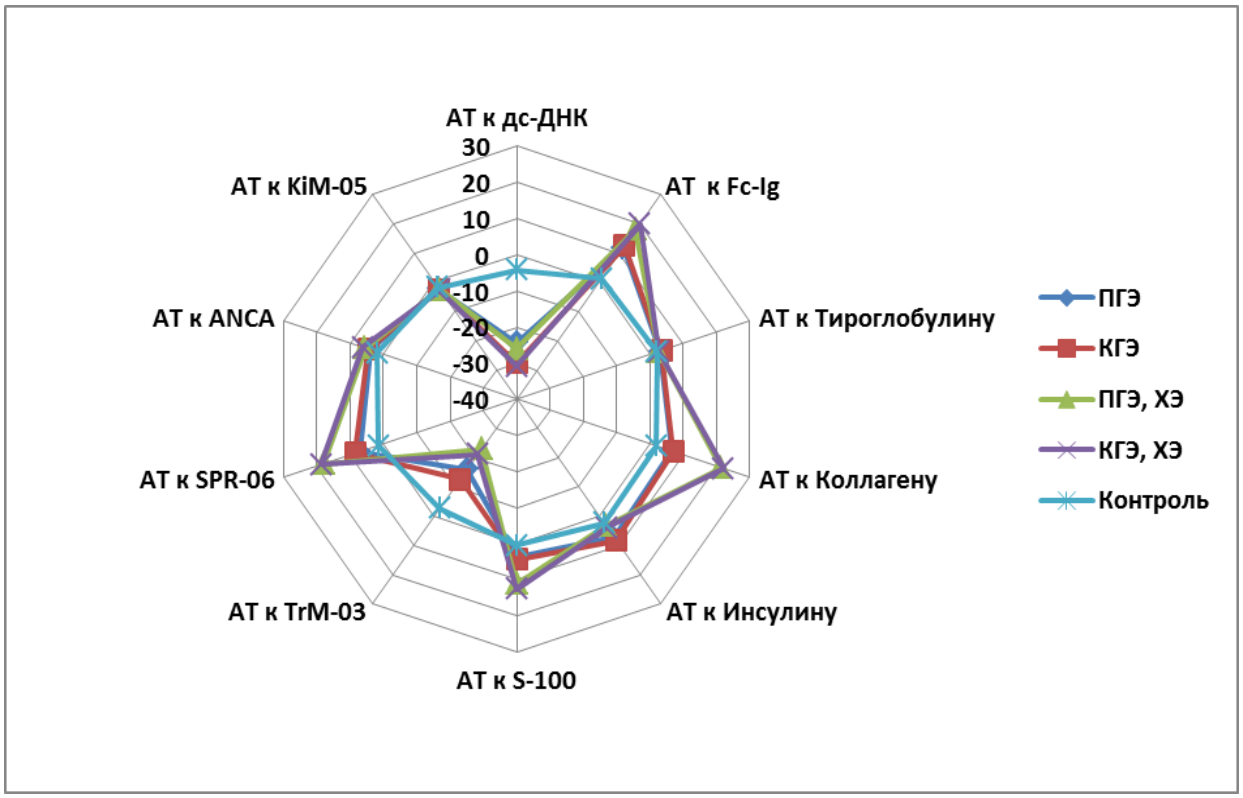


Рис. 4.4 Показатели аутоиммунитета у пациенток основной группы

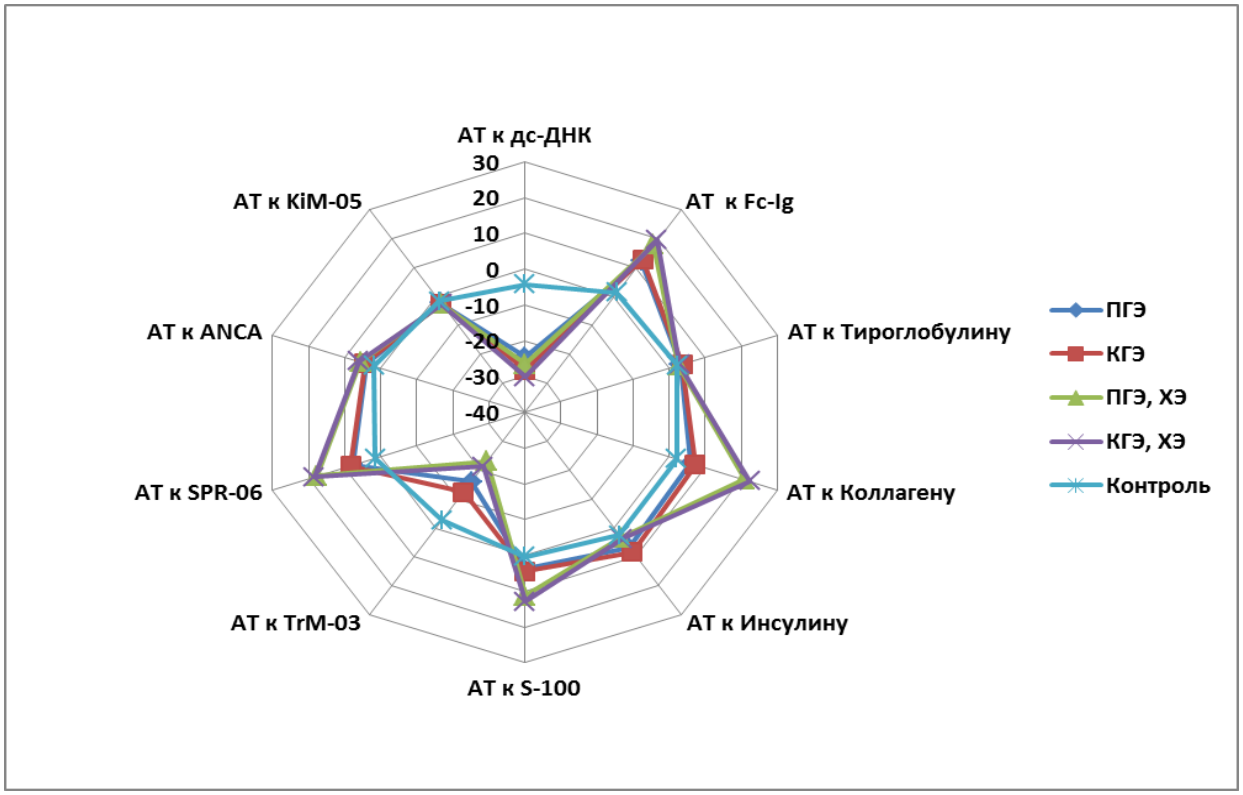


Рис. 4.5 Показатели аутоиммунитета у пациенток группы сравнения

Кроме того, у пациенток с неатипическими формами ГЭ отмечено достоверное снижение профилей аутоАТ к антигенам тромбоцитов TrM-03 ($p<0,05$), что могло явиться патогенетическим фактором возникновения АМК. При этом, средний уровень ауто-АТ к антигенам тромбоцитов TrM-03 был в 1,4 раза ниже в подгруппе пациенток с ПГЭ в сочетании с ХЭ и в 1,3 раза меньше в когорте больных, имеющих сочетание КГЭ и ХЭ в сравнении с показателем I подгруппы (Рис. 4.4, Рис. 4.5).

Обращает на себя внимание тот факт, что наиболее низким показателем содержания ауто-АТ к антигенам тромбоцитов TrM-03 были отмечены пациентки, имеющие НМЦ по типу ОМК или ММК (-22,87±3,12% и -23,06±2,84% соответственно). Так, умеренное отклонение уровня ауто-АТ к антигенам тромбоцитов TrM-03 диагностировано у каждой третьей больной (38,4% и 37,% соответственно) с ПГЭ без атипии, в 9,5% и 11,1% случаев соответственно у женщин с КГЭ без атипии, и практически у всех пациенток, имеющих сочетании ПГЭ или КГЭ с ХЭ (94,3% и 92,1% для обследуемых основной группы соответственно; 96,2% и 94,1% для пациенток группы сравнения). Снижение профиля ауто-АТ к TrM-03 у данных пациенток коррелировало с повышением среднего содержания ауто-АТ к коллагену. Нами установлены корреляционные связи между уровнем содержания ауто-АТ к антигенам тромбоцитов TrM-03 и длительностью кровотечения (бисериальный коэффициент корреляции $r=-0,732$, $t=8,932$, $p<0,01$), а также уровнем содержания аутоантител к коллагену и длительностью кровотечения (бисериальный коэффициент корреляции $r=0,882$, $t=15,553$, $p<0,01$). Полученные результаты дают основание использовать определение содержания профилей ауто-АТ к антигенам тромбоцитов TrM-03 и к коллагену в сыворотке крови методом ЭЛИ-П тест в качестве биомолекулярных маркеров развития АМК (по типу ОМК или ММК) у пациенток с ГПЭ.

Выявлено значительное повышение уровня профилей ауто-АТ к Fc-фрагменту, являющегося маркером хронических воспалительных процессов в организме, а также достоверное повышение ($p<0,05$) среднего содержания уровня ауто-АТ к SPR-06, который свидетельствует о наличии хронических

воспалительных процессов в органах малого таза. Следует отметить, что его показатели в подгруппах больных, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ с ХЭ, в 2,5 раза превышали уровень ауто-АТ к SPR-06 у пациенток I и II подгрупп обеих групп (Рис. 4.4, Рис. 4.5).

В ходе исследования установлено достоверное повышение уровня профилей ауто-АТ к антигену нейтрофилов и эндотелия ANCA у больных с неатипическими формами ГПЭ обеих групп ($p<0,05$) по сравнению с пациентками контрольной группы.

Отмечено статистически значимое повышение среднего содержания профилей ауто-АТ к инсулину в группах больных с ПГЭ и КГЭ без атипии ($p<0,05$), имеющих нейробменно-эндокринные нарушения. При этом у пациенток с ПГЭ или КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ, достоверных различий в этом показателе в сравнении с пациентками контрольной группы выявить не удалось ($p>0,05$). Полученные данные свидетельствуют о важной роли метаболических нарушений в генезе ГПЭ.

Кроме того, состояние аутоиммунитета пациенток с неатипическими формами ГПЭ характеризовалось наличием дисбаланса профилей ауто-АТ к белку S-100 и антигенам KiM-05, что могло явиться одним из факторов риска развития ГПЭ.

Таким образом, в ходе настоящего исследования установлено выраженное гипореактивное состояние аутоиммунитета у пациенток с неатипическими формами ГЭ, которое характеризовалось дисбалансом его показателей (снижение профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК и к антигенам TrM-03; повышение профилей ауто-АТ к Fc- фрагменту, коллагену, инсулину, SPR-06 и антигенам ANCA, а также дисбаланс профилей аутоантител к белку S-100 и антигенам KiM-05), что могло служить одним из пусковых механизмов развития данной патологии.

Выявленные особенности аутоиммунитета у женщин с ГПЭ, обосновывают возможность применения их в качестве биомолекулярных маркеров

прогнозирования развития ГЭ, риска ее рецидивирования, а также дифференцированного подхода к лечению.

4.7 Клинические данные специальных методов исследования

Специальные методы исследования включали: ультразвуковое исследование органов малого таза и молочных желез, гистероскопию, морфологическое исследование соскобов эндометрия и цервикального канала, иммуногистохимическое исследование эндометрия, цитологическое исследование мазков с экто- и эндоцервикса, а также маммографию.

4.7.1. Эхографические параметры органов малого таза и молочных желез у обследованных пациенток

В ходе ультразвукового исследования органов малого таза оценивали размеры матки, структурные особенности миометрия, эндометрия, яичников; особое внимание обращали на величину и структуру срединного М-эха (Табл. 4.29, Табл. 4.30).

При выполнении эхографии у 267 (83,4%) пациенток основной группы и в 81,5% случаев больных группы сравнения, ультразвуковое исследование которых было выполнено на фоне кровотечения длительностью от 8 до 40 дней, М-эхо варьировало от 10 мм до 18 мм и от 10 мм до 20 мм соответственно. В 5,6% случаев пациенток основной группы и у 13 (5,0%) женщин группы сравнения, при трансвагинальной эхографии, выполненной в первую фазу менструального цикла (5-7 день), М-эхо варьировало от 11 мм до 16 мм и от 10 мм до 15 мм соответственно. У 35 (11,0%) больных основной группы и в 13,5% случаев пациенток группы сравнения, УЗИ выполнено на фоне задержки менструации от 10 до 60 дней, при этом, толщина М-эха была от 16 мм до 20 мм и от 15 до 20 мм соответственно. Средняя толщина М-эхо у обследованных пациенток представлена в Табл. 4.29, Табл. 4.30.

Таблица 4.29

Результаты ультразвукового исследования органов малого таза у пациенток основной группы

Параметры ультразвуковой диагностики	Группы обследованных женщин				
	Контрольная группа (n=60)	Пациентки основной группы (n= 320)			
		I подгруппа (n=138)	II подгруппа (n=74)	III подгруппа (n=70)	IV подгруппа (n=38)
Параметры тела матки (мм)					
Длина Ширина Передне-задний	54,80±4,52 42,74±2,12 28,68±0,94	58,70±4,32 45,86±2,02 32,48±1,06	60,05±3,84 46,74±2,21 36,6±1,10	62,46±4,54 58,18±2,42 50,35±1,08* **	65,68±5,46 58,64±2,35 52,44±1,15* **
Толщина эндометрия, мм	4,60±1,82	15,11±3,21	16,24±3,10	17,60±2,41	18,22±2,34 *
Неоднородная структура М-эхо	-	111 (80,4%)*	61 (82,4%)*	67 (95,7%)*	37 (97,4%)*
Повышение эхогенности и неровный контур эндометрия	-	36 (26,1%)*	21 (28,4%)*	70 (100%)* **	38 (100%) * **
Неровность линии смыкания эндометрия	-	14 (10,1%)*	8 (10,8%)*	22 (31,4%)* **	13 (34,2%) * **
Гиперэхогенные включения в проекции базального слоя эндометрия	-	30 (21,7%)*	18 (24,3%)*	39 (55,7%)*	21 (55,3%)*
Неравномерная эхогенность миометрия	-	31 (22,5%)*	18 (24,3%)*	36 (51,4%)* **	20 (52,6%)* **
Расширение вен миометрия (> 3мм), параметрия (>5мм)	-	17 (12,3%)*	10 (13,5%)*	27 (38,6%)* **	15 (39,5%)
Ультразвуковые признаки миомы	-	54 (39,1%)*	33 (44,6%)*	12 (17,1%)* **	7 (18,4%)* **
Параметры правого яичника:					
V яичника, см^3 Колич. антр. фолл.	3,42±0,07 1,27±0,08	6,68±0,43* 4,20±0,23*	6,77±0,52* 4,86±0,21*	6,92±0,56* 4,32±0,26*	7,78±0,60* 4,79±0,28*
Параметры левого яичника:					
V яичника, см^3	3,06±0,09	5,95±0,47*	6,01±0,55*	6,18±0,58*	6,91±0,62*
Колич. антр. фолл.	1,13±0,06	3,73±0,21*	3,83±0,23*	3,91±0,25*	4,30±0,30*

Функциональные образования яичников:	-	49 (35,5%)*	27 (36,5%)*	26 (37,1%)*	14 (36,8%)*
Персистирующие фолликулы	-	20 (14,5%)	12 (16,2%)	8 (11,4%)	4 (10,5%)
Кисты яичников	-	29 (21,0%)*	15 (20,3%)*	18 (25,7%)*	10 (26,3%)*

***** достоверные различия по сравнению с пациентками контрольной ($p < 0,05$)

****** достоверные различия по сравнению с пациентками I подгруппы ($p < 0,05$)

Повышение эхогенности и неровный контур эндометрия выявлено у всех пациенток III и IV подгрупп обеих групп, в то время как неравномерная эхогенность субэндометриальной зоны миометрия (в виде диффузно-очаговых и кистозных изменений) диагностирована более, чем у половины обследованных, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ без атипии с ХЭ, что было достоверно чаще по сравнению с пациентками I подгруппы ($p < 0,05$) (Табл. 4.29, Табл. 4.30).

В ходе эхографического исследования у каждой пятой обследуемой I и II подгрупп обеих групп, а также каждой четвертой пациентки III и IV подгрупп, выявлены функциональные образования, диаметром от 3 см до 5 см, верифицированные как кисты яичников (Табл. 4.29, Табл. 4.30).

Таблица 4.30

Результаты ультразвукового исследования органов малого таза у пациенток группы сравнения

Параметры ультразвуковой диагностики	**Группы обследованных женщин**				
	Контрольная группа (n=60)	**Пациентки группы сравнения (n= 260)**			
		I подгруппа (n=120)	**II подгруппа (n=54)**	**III подгруппа (n=52)**	**IV подгруппа (n=34)**
Параметры тела матки (мм)					
Длина Ширина Передне-задний	54,80±4,52 42,74±2,12 28,68±0,94	59,38±3,74 45,42±2,41 34,18±1,12	62,14±3,22 45,81±2,51 36,20±2,01	64,26±3,84 58,31±2,35 50,06±1,45* **	66,82±5,24 57,08±2,15 52,61±2,01* **
Толщина эндометрия, мм	4,6±1,82	15,60±3,62	15,82±3,08	17,82±2,41	18,01±2,17*
Неоднородная структура М-эхо	-	97 (80,8%)*	46 (85,2%)*	50 (96,2%)*	33 (97,1%)*

Повышение эхогенности, неровный контур эндометрия	-	31 (25,8%)*	16 (29,6%)*	52 (100%)* **	34 (100%) * **
Неровность линии смыкания эндометрия	-	12 (10,0%)*	6 (11,1%)*	17 (32,6%)* **	12 (35,3%) * **
Гиперэхогенные включения в проекции базального слоя эндометрия	-	27 (22,5%)*	13 (24,1%)*	28 (53,8%)*	19 (55,9%)*
Неравномерная эхогенность миометрия	-	28 (23,3%)*	13 (24,1%)*	26 (50,0%)* **	18 (52,9%)* **
Расширение вен миометрия (>3мм), параметрия (>5мм)	-	14 (11,7%)*	8 (14,8%)*	20 (38,5%)* **	13 (38,2%)* **
Ультразвуковые признаки миомы	-	46 (38,3%)*	25 (46,3%)*	9 (17,3%)* **	6 (17,6%)* **
Параметры правого яичника:					
V яичника, $см^3$ Колич. антр. фолл.	3,42±0,07 1,27±0,08	6,71±0,46* 4,12±0,15*	6,92±0,55* 4,23±0,22*	7,27±0,57* 4,48±0,25*	8,04±0,76* 5,28±0,35*
Параметры левого яичника:					
V яичника, $см^3$ Колич. антр. фолл.	3,06±0,09 1,13±0,06	6,02±0,51* 3,59±0,20*	6,14±0,58* 3,68±0,23*	6,50±0,61* 3,90±0,25*	7,20±0,78* 4,41±0,32*
Функциональные образования яичников: Персистирующие фолликулы Кисты яичников	- - -	43 (35,8%)* 18 (15,0%) 25 (20,8%)*	21 (38,9%)* 9 (16,7%) 12 (22,2%)*	19 (36,5%)* 6 (11,5%) 13 (25,0%)*	13 (35,3%)* 4 (11,8%) 8 (23,5%)*

***** достоверные различия по сравнению с пациентками контрольной группы ($p < 0,05$)

****** достоверные различия по сравнению с пациентками I подгруппы ($p < 0,05$)

Утолщение стенки матки выявлено у всех пациенток III и IV подгрупп обеих групп, в то время как неравномерная эхогенность миометрия диагностирована более, чем у половины обследованных, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ без атипии с ХЭ, что было достоверно чаще по сравнению с пациентками I подгруппы ($p < 0,05$) (Табл. 4.29, Табл. 4.30).

В ходе эхографического исследования у каждой пятой обследуемой I и II подгрупп обеих групп, а также каждой четвертой пациентки III и IV подгрупп,

выявлены функциональные образования, диаметром от 3 см до 5 см, верифицированные как кисты яичников (Табл. 4.29, Табл. 4.30).

На эхограммах молочных желез у 108 (33,8%) пациенток основной группы и у 89 (34,2%) женщин группы сравнения выявлены патологические изменения.

Обращает на себя внимание тот факт, что у каждой четвертой пациентки в обеих группах диагностирована фиброзно-кистозная болезнь. При этом, в подавляющем большинстве случаев (29 (9,1%) и 25 (9,6%) соответственно) встречалась диффузная фиброзно-кистозная болезнь с преобладанием железистого компонента. У этих пациенток при ультразвуковом сканировании молочных желез выявлялось увеличение просвета протоков, неровность их контуров, карманообразные расширения гипоэхогенных зон по ходу главной оси протока; паренхима высокой эхогенности за счет чередования гиперэхогеных соединительнотканных элементов среди менее эхогенных железистых структур.

Диффузная фиброзно-кистозная болезнь с преобладанием кистозного компонента установлена у 23 (7,2%) женщин основной группы и в 6,9% случаев в группе сравнения. При ультразвуковом сканировании молочных желез выявлялись эхопозитивные образования округлой формы различного диаметра (от 3 мм до 60 мм). Смешанная форма фиброзно-кистозной болезни диагностирована у 3,1% пациенток основной группы и в 3,4% случаев обследуемых группы сравнения.

Диффузная фиброзно-кистозная болезнь с преобладанием фиброзного компонента характеризовалась наличием участков значительного фиброза на фоне пониженной эхогенности. Данная патология выявлена у 7 (2,2%) женщин основной группы и у 8 (3,1%) пациенток группы сравнения.

Узловая форма фиброзно-кистозной болезни установлена в 1,9 % случаев как у больных основной группы, так и у пациенток группы сравнения. Ультразвуковая картина характеризовалась выраженным фиброзом на фоне сниженной эхогенности.

В ходе ультразвукового сканирования фиброаденома молочных желез диагностирована у 33 (10,3%) женщин основной группы и у 24 (9,2%) пациенток группы сравнения.

4.7.2 Данные гистероскопического исследования пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия

Гистероскопическое исследование в сочетании с раздельным диагностическим выскабливанием стенок полости матки и цервикального канала проведено 700 пациенткам, поступившим в гинекологические отделения как в экстренном, так и в плановом порядке.

Гистероскопическая картина ПГЭ без атипии диагностирована у 138 (43,1%) пациенток основной группы и у 120 (46,2%) обследуемых группы сравнения. При этом, обращает на себя внимание тот факт, что среди обследуемых с ПГЭ без атипии в 24,6% и в 24,2% случаев соответственно выявлена бледно-розовая слизистая, имеющая неровную поверхность с многочисленными складками. Эндометрий отечный, высотой 10-15 мм, при этом просматривается большое количество выводных протоков желез, расположенных равномерно; сосудистый рисунок резко выражен. У 104 (75,4%) женщин основной группы и 91 (75,8%) пациенток группы сравнения в виду наличия длительного кровотечения гистероскопическая картина характеризовалась наличием многочисленных бахромчатых обрывков эндометрия в области дна матки и трубно-маточных углов, при этом на остальном протяжении эндометрий был тонким и бледным.

При проведении гистероскопии у пациенток с КГЭ без атипии в обеих группах (17,6% и 16,7%) выявлено наличие розовой, иногда ярко-красной слизистой с многочисленными складками, толщиной 10-15 мм. Обращает на себя внимание резко выраженная сосудистая сеть, с сосудами неодинаковой толщины. Кроме того, в ходе исследования выявлены множественные кистозные полости, расположенные в проекции поверхностных сосудов. У 61 (82,4%) пациентки основной группы и у 45 (83,3%) женщин группы сравнения, поступивших в стационар с маточным кровотечением, гистероскопическая картина характеризовалась наличием многочисленных бахромчатых обрывков эндометрия в области дна матки и трубно-маточных углов, при этом на остальном протяжении эндометрий был тонким и бледным или определялись очаги гиперплазированного эндометрия неравномерной толщины с многочисленными складками.

Гистероскопическая картина ПГЭ в сочетании с ХЭ у 3 (4,3%) больных основной группы и в 3,8 % случаев в группе сравнения, характеризовалась наличием гиперемированной, ярко-красного цвета слизистой неравномерной толщины – участки гиперплазированного эндометрия с многочисленными складками чередовались с участками истонченного эндометрия с выраженным сосудистым рисунком. В подавляющем большинстве случаев (95,7% и 96,2 % соответственно), в виду длительного кровотечения выявлена истонченная, гиперпемированная, ярко-красного цвета слизистая, с выраженной инъекцией сосудов, кровоточащая при малейшем прикосновении, при этом определяются островки белесоватого или желтоватого цвета - участки гипертрофированной отечной слизистой оболочки матки.

Лишь у одной пациентки основной группы и у двух женщин группы сравнения с КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ определялось чередование участков гиперплазированного эндометрия с многочисленными складками и резко выраженной сосудистой сетью с множественными кистозными полостями, расположенными в проекции поверхностных сосудов слизистой с у участками истонченного эндометрия с выраженным сосудистым рисунком. У большинства пациенток (97,2% и 94,1% соответственно) определялась истонченная, гиперпемированная, ярко-красного цвета слизистая, легко ранимая, с выраженной инъекцией сосудов.

4.7.3 Особенности морфологического исследования соскобов эндометрия и цервикального канала у обследованных пациенток

Данные морфологического исследования эндометрия пациенток контрольной группы, полученные путем аспирационной биопсии, свидетельствовали о наличии признаков, характерных для эндометрия фазы пролиферации.

В результате гистологического исследования, все больные как основной группы, так и группы сравнения были разделены на 4 подгруппы: I подгруппа – пациентки с ПГЭ без атипии; II подгруппа – пациентки с КГЭ без атипии; III

подгруппа – пациентки с ПГЭ без атипии в сочетании с ХЭ; IV подгруппа – пациентки с КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ.

ПГЭ без атипии характеризовалась повышением количества железистых и стромальных элементов без структурной перестройки эндометрия. Выявлялись неравномерно распределенные, многочисленные, часто кистозно расширенные железы различной величины. Эпителий желез – пролиферативного типа, без признаков атипии. Строма со слабовыраженной инфильтрацией лимфоцитами, лейкоцитами, единичными плазмацитами. Нередко наблюдались разные варианты метаплазии желез: трубная, эозинофильная и др. В части наблюдений было особенно выражено полнокровие сосудов, в отдельных из них встречались гиалиновые тромбы, выявлялись обширные кровоизлияния с участками некрозов, однако без выраженной воспалительной реакции.

КГЭ без атипии характеризовалась изменением расположения желез, изменением их формы и размера, уменьшение выраженности стромального компонента. Данный вид ГЭ отличался многочисленными «ветвящимися» железами с эпителием пролиферативного типа без клеточной атипии. Встречались очаги трубной и эозинофильной метаплазии эпителия желез. Строма отечная, богатая клеточными элементами, со слабовыраженной диффузной инфильтрацией лимфоцитами и лейкоцитами, единичными плазмоцитами. Обращает на себя внимание хорошо развитая сосудистая сеть с выраженным полнокровием, и местами – кровоизлияниями, в отдельных сосудах – фибриновые тромбы.

У всех пациенток с морфологически верифицированной ПГЭ или КГЭ в сочетании с ХЭ, выявлены характерные изменения в строме эндометрия (Табл. 4.31).

Обращает на себя внимание тот факт, что альтерация эпителиоцитов и клеток желез, некроз стромы эндометрия и явления тромбоваскулита с признаками организации тромбов встречались достоверно чаще у пациенток IV подгруппы обеих групп.

Таблица 4.31

Морфологические изменения эндометрия у пациенток с ПГЭ и КГЭ в сочетании с хроническим эндометритом

Морфологические изменения эндометрия	Основная группа		Группа сравнения	
	III подгруппа (n=70)	IV подгруппа (n=38)	III подгруппа (n=52)	IV подгруппа (n=34)
Отек стромы эндометрия	138 (100%)	38 (100%)	120 (100%)	34 (100%)
Инфильтрация стромы эндометрия: - плазмоцитами - плазмоцитами с гистиоцитами	64 (91,4%) 45 (64,3%) 19 (27,1%)	36 (94,3%) 24 (63,2%) 12 (31,1%)	47 (90,4%) 33 (63,5%) 14 (26,9%)	32 (94,1%) 22 (64,7%) 10 (29,4%)
Альтерация эпителиоцитов и клеток желез	20 (28,6%)	16 (42,1%)*	14 (26,9%)	14 (41,2%)**
Некроз стромы эндометрия	3 (4,3%)	3 (7,9%)*	3 (5,8%)	3 (8,8%)**
Явления тромбоваскулита с признаками организации тромбов	7 (10,0%)	7 (18,4%)*	5 (9,6%)	6 (17,6%)**
Умеренный фиброз волокнистых структур стромы эндометрия	50 (71,4%)	28 (73,7%)	37 (71,2%)	21 (73,5%)
Выраженная фибропластическая трансформация стромы эндометрия	22 (31,4%)	12 (31,6%)	16 (30,8%)	11 (32,4%)
Стромальные кальцификаты	21 (17,2%)	6 (15,8%)	9 (17,3%)	6 (17,6%)

***** достоверные различия по сравнению с пациентками III подгруппы основной группы ($p < 0,05$)
****** достоверные различия по сравнению с пациентками III подгруппы группы сравнения ($p < 0,05$)

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что у всех пациенток контрольной группы патологические изменения в цервикальном канале отсутствовали, в то время как в соскобах из цервикального канала пациенток основной группы и группы сравнения установлена высокая частота встречаемости воспалительных процессов, обусловленных бактериальной, вирусной, и микст-инфекцией, а также очаговых пролиферативных процессов в цилиндрическом эпителии (Табл. 4.32).

Атипические морфологические признаки в цилиндрическом эпителии практически в два раза чаще встречались у пациенток III и IV подгрупп обеих групп в сравнении с больными I и II подгрупп (Табл. 4.32).

Таблица 4.32

Морфологические особенности соскобов из цервикального канала у обследуемых пациенток

Морфологические особенности	Контрольная группа (n=60)	Основная группа (n=320)				Группа сравнения (n=260)			
		I подгруппа (n=138)	II подгруппа (n=74)	III подгруппа (n=70)	IV подгруппа (n=38)	I подгруппа (n=120)	II подгруппа (n=54)	III подгруппа (n=52)	IV подгруппа (n=34)
Железистая гиперплазия цилиндрического эптелия	-	21 (15,2%)	12 (16,2%)	17 (24,3%)*	9 (23,7%)*	19 (15,8%)	9 (16,7%)	12 (23,1%)**	8 (23,5%)**
Резервно-клеточная гиперплазия железистого эпителия	-	10 (7,2%)	6 (8,1%)	9 (12,9%)*	5 (13,2%)*	9 (7,5%)	4 (7,4%)	7 (13,5%)**	5 (14,7%)**
Плоскоклеточная метаплазия	-	12 (8,7%)	6 (8,1%)	6 (8,6%)	4 (10,5%)	10 (8,3%)	5 (9,3%)	5 (9,6%)	3 (8,9%)
Железисто-фиброзный полип с воспалительной инфильтрацией	-	19 (13,8%)	10 (13,5%)	15 (21,4%)*	8 (21,1%)*	17 (14,2%)	8 (14,8%)	11 (21,2%)**	7 (20,6%)**
Железисто-фиброзный полип с эпидермизацией	-	12 (8,7%)	6 (8,1%)	6 (8,6%)	4 (10,5%)	10 (8,3%)	5 (9,3%)	5 (9,6%)	3 (8,9%)
Койлоцитраная трансформация эпителиоцитов	-	4 (2,9%)	3 (4,1%)	4 (5,7%)*	2 (5,3%)*	3 (2,5%)	2 (3,7%)	3 (5,8%)**	2 (5,9%)**
Патологические изменения отсутствовали	60 (100%)	60 (43,5%)	31 (41,9%)	13 (18,6%)*	6 (15,8%)*	52 (43,3%)	21 (38,9%)	9 (17,3%)**	6 (17,6%)**

***** достоверные различия по сравнению с пациентками I подгруппы основной группы ($p < 0,05$)

****** достоверные различия по сравнению с пациентками I подгруппы группы сравнения ($p < 0,05$)

Достоверных различий между пациентками соответствующих подгрупп основной группы и группы сравнения не выявлено ($p > 0,05$)

4.7.4 Результаты иммуногистохимических методов исследования

Иммуногистохимическое исследование позволило установить особенности плазмоцитарной инфильтрации стромы эндометрия, экспрессии ER-α, PR, маркеров клеточной пролиферации (Ki-67, PCNA), а также выявить особенности процессов апоптоза у пациенток с ГПЭ.

Оценка уровня экспрессии рецепторов, маркеров клеточной пролиферации и апоптоза проводилась как в эпителии желез, так и строме эндометрия.

4.7.4.1 Особенности плазмоцитарной инфильтрации стромы эндометрия у обследованных пациенток

В ходе иммуногистохимического исследования было установлено, что в неизменном эндометрии в фазу пролиферации выявлялись единичные, диффузно рассеянные в строме плазмоциты, продуцирующие преимущественно IgM (Табл. 4.35). Достоверных различий в степени плазмоцитарной инфильтрации стромы эндометрия между пациентками основной группы и группы сравнения в соответствующих подгруппах выявлено не было ($p>0,05$) (Табл. 4.33).

В группах пациенток с ПГЭ и КГЭ без атипии отмечено наличие единичных клеток, диффузно рассеянных в строме эндометрия продуцирующих как IgM, так и IgG (Табл. 4.33).

Обращает на себя внимание наличие небольших очаговых скоплений плазмоцитов, вырабатывающих IgM, на фоне диффузной инфильтрации стромы с умеренным количеством плазмоцитов, продуцирующих IgG у женщин с ПГЭ без атипии в сочетании с ХЭ (Табл. 4.33).

Установлено, что для пациенток с КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ характерна диффузная плазмоцитарная инфильтрация стромы с умеренным числом плазмоцитов, вырабатывающих IgM и со значительным преобладанием в инфильтрате плазмоцитов, продуцирующих IgG (Табл. 4.33).

В группах пациенток с ПГЭ и КГЭ без атипии отмечено наличие единичных клеток, диффузно рассеянных в строме эндометрия продуцирующих как IgM, так и IgG (Табл. 4.33).

Таблица 4.33

Плазмоцитарная инфильтрация стромы эндометрия у обследованных пациенток

Показатели	Степень плазмоцитарной инфильтрации стромы эндометрия (баллы)	
	Плазмоциты, продуцирующие, Ig M	**Плазмоциты, продуцирующие Ig G**
Эндометрий фазы пролиферации (n=10)	0	0
Основная группа		
ПГЭ без атипии (n=15)	0	0
КГЭ без атипии (n=15)	0	0
ПГЭ без атипии, ХЭ (n=15)	1	2
КГЭ без атипии, ХЭ (n=15)	2	3
Группа сравнения		
ПГЭ без атипии (n=15)	0	0
КГЭ без атипии (n=15)	0	0
ПГЭ без атипии, ХЭ (n=15)	1	2
КГЭ без атипии, ХЭ (n=15)	2	3

Примечание: степень плазмоцитарной инфильтрации выражена в баллах (от 0 до 3):
0 – единичные клетки; 1 – небольшие очаговые инфильтраты; 2 – умеренное число клеток, диффузная инфильтрация; 3 – большое число клеток, выраженная диффузная инфильтрация

Обращает на себя внимание наличие небольших очаговых скоплений плазмоцитов, вырабатывающих IgM, на фоне диффузной инфильтрации стромы с умеренным количеством плазмоцитов, продуцирующих IgG у женщин с ПГЭ без атипии в сочетании с ХЭ (Табл. 4.33).

Установлено, что для пациенток с КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ характерна диффузная плазмоцитарная инфильтрация стромы с умеренным числом плазмоцитов, вырабатывающих IgM и со значительным преобладанием в инфильтрате плазмоцитов, продуцирующих IgG (Табл. 4.33).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациенток III и IV подгрупп, гиперпластический процесс в эндометрии потенцируется длительно текущими воспалительными изменениями. Это диктует необходимость дифференцированного подхода к лечению пациенток с данной патологией.

4.7.4.2 *Особенности экспрессии рецепторов эндометрия к половым стероидным гормонам у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в период менопаузального перехода*

Согласно полученным результатам иммуногистохимического анализа, наиболее высокий уровень экспрессии рецепторов ER-α отмечался в неизменном эндометрии в фазу пролиферации, как в эпителии желез, так и в строме (Табл. 4.36). Отмечено достоверное снижение ($p<0,05$) экспрессии ER-α в эпителии желез и строме эндометрия при ПГЭ и КГЭ без атипии у пациенток обеих групп.

Установлено, что средний уровень экспрессии ER-α в эпителии желез у пациенток с ПГЭ в сочетании с ХЭ составил 74,13±11,41 балла для пациенток основной группы и 71,64±11,22 балла – для обследуемых группы сравнения был достоверно ниже ($p<0,05$), чем в неизменном эндометрии. В данной подгруппе пациенток обеих групп, показатели экспрессии ER-α в строме эндометрия достоверно отличались от выявленных не только в эндометрии фазы пролиферации, но и при ПГЭ без атипии ($p<0,05$) (Табл. 4.34).

В подгруппе пациенток с КГЭ в сочетании с ХЭ средний уровень экспрессии ER-α в эпителии желез составил 64,64±9,20 балла и 61,52±8,81 балла соответственно, что также статистически достоверно различалось с показателями экспрессии в неизменном эндометрии ($p<0,05$) (Табл. 4.34).

Обращает на себя внимание тот факт, что независимо от формы гиперплазии эндометрия, в обеих группах более низкая экспрессия ER-α выявлена в стромальных клетках эндометрия, по сравнению с железистыми, при этом максимальное снижение уровня экспрессия ER-α отмечено в строме эндометрия у пациенток с КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ (Табл. 4.34).

Таким образом, результаты иммуногистохимического исследования эндометрия выявили снижение экспрессии ER-α при различных формах ГЭ, как в эпителии желез, так и в строме эндометрия. Независимо от формы ГПЭ, более низкая экспрессия ER-α выявлена в стромальных клетках эндометрия, по сравнению с железистыми. Достоверных различий между уровнем экспрессии в соответствующих подгруппах исследуемых групп выявлено не было ($p>0,05$).

Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении экспрессии рецепторов PR (Табл. 4.34). Наиболее высокий уровень экспрессии PR в обеих группах выявлен в неизменном эндометрии в фазу пролиферации, как в эпителии желез, так и в строме. Обращает на себя внимание снижение экспрессии PR при всех формах гиперплазии эндометрия в сравнении с неизменным эндометрием, более выраженное в строме.

Таблица 4.34

Экспрессия рецепторов к половым стероидным гормонам у обследуемых пациенток

Показатели	**ER-α**			**PR**		
	эпителий желез эндометрия	**строма эндометрия**	**ER-α / PR в эпителии желез**	**эпителий желез эндометрия**	**строма эндометрия**	**ER-α / PR в строме эндометрия**
Эндометрий фазы пролиферации (n=10)	268,80±22,51	206,92±18,5	0,95	282,78±24,12	235,11±22,10	0,88
Основная группа (n=60)						
ПГЭ без атипии (n=15)	98,32±15,14*	78,12±14,40*	0,72	137,13±19,60*	118,23±20,8*	0,66
КГЭ без атипии (n=15)	81,80±13,14*	58,90±7,23*	0,70	116,84±18,41*	92,14±15,32*	0,64
ПГЭ без атипии, ХЭ (n=15)	74,13±11,41*	32,31±4,80*	0,68	108,90±15,63*	55,72±8,21*	0,58
КГЭ без атипии, ХЭ (n=15)	64,62±9,20*	22,61±6,14*	0,65	99,40±14,24*	41,82±8,30*	0,54
Группа сравнения (n=60)						
ПГЭ без атипии (n=15)	103,71±15,82*	73,22±12,65*	0,74	140,24±20,52*	112,42±19,36*	0,65
КГЭ без атипии (n=15)	85,32±12,51*	61,03±8,12*	0,71	120,12±18,86*	95,35±16,40*	0,64
ПГЭ без атипии, ХЭ (n=15)	71,64±11,22*	28,84±4,12*	0,68	105,32±14,14*	51,45±6,72*	0,56
КГЭ без атипии, ХЭ (n=15)	61,52±8,81*	23,92±5,40*	0,64	96,22±12,86*	43,51±7,21*	0,55

***** достоверные различия по сравнению с пациентками контрольной группы ($p<0,05$)

Таким образом, результаты иммуногистохимического исследования эндометрия выявили снижение экспрессии PR при различных формах гиперплазии эндометрия, как в эпителии желез, так и в строме эндометрия, при этом

максимальное снижение уровня экспрессия PR отмечено в строме эндометрия у пациенток с КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ (Табл. 4.34).

При оценке равномерности распределения рецепторов в эпителии желез эндометрия выявлено, что у 34,3% пациенток основной группы и у 32,7% женщин группы сравнения с ПГЭ в сочетании с ХЭ, а также в 52,6% случаев и 55,8% случаев соответственно с КГЭ в сочетании с ХЭ имело место нерегулярное распределение ER-α и/или PR, вплоть до их полного исчезновения. При этом, наибольшее число «рецептор-негативных» зон в обеих группах приходилось на ER-α как при ПГЭ, так и при КГЭ.

При сравнительном анализе уровня рецепторов в эпителии желез и клетках стромы эндометрия у пациенток с различными формами ГЭ в обеих группах установлено, что экспрессия PR статистически значимо превышала экспрессию ER-α. При этом, соотношение стероидных рецепторов ER-α / PR в группе пациенток с неизменным эндометрием было достоверно выше ($p<0,05$) в сравнении с обследуемыми IV подгруппы обеих групп как в эпителии желез, так и в строме эндометрия.

Результаты иммуногистохимического исследования эндометрия у пациенток с неатипическими формами ГЭ в ПМП свидетельствуют о наличии дисбаланса стероидных рецепторов в железах и строме эндометрия по сравнению с нормальным эндометрием фазы пролиферации.

Различный уровень экспрессии PR у пациенток ГПЭ обосновывает необходимость дифференцированного подхода к выбору методов терапии, что позволит оптимизировать тактику ведения больных путем создания адекватных комплексных методов профилактики и лечения данной патологии.

4.7.4.3 Особенности экспрессии маркеров клеточной пролиферации у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузе

Проведено иммуногистохимическое исследование маркеров клеточной пролиферации Ki - 67 и PCNA в эпителии желез и строме эндометрия.

Согласно полученным результатам, наиболее высокий уровень экспрессии Ki -67 определялся в неизменном эндометрии в фазу пролиферации, как в эпителии желез, так и в строме эндометрия (Табл. 4.35).

Обращает на себя внимание достоверное снижение уровня экспрессии Ki - 67 при ПГЭ без атипии по сравнению с неизменным эндометрием у обследуемых обеих групп ($p<0,05$), что согласуется с данными других исследований [49,81,167].

Следует отметить, что у пациенток как основной группы, так и группы сравнения, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ без атипии и ХЭ, уровень экспрессии в эпителии желез превышал соответствующий показатель больных I и II подгруппы в среднем 1,4 раза, а в строме эндометрия – в 1,5 раза соответственно, при этом статистически значимо не отличался от уровня экспрессии данного маркера в эндометрии фазы пролиферации ($p>0,05$) (Табл. 4.35). Полученные данные свидетельствуют о том, что воспалительный процесс в эндометрии стимулирует пролиферативные изменения, в большей степени, выраженные в строме эндометрия.

Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении экспрессии маркера клеточной пролиферации PCNA (Табл. 4.35). Наиболее высокий уровень экспрессии PCNA определялся в неизменном эндометрии в фазу пролиферации, как в эпителии желез, так и в строме эндометрия (Табл. 4.35).

Оценка экспрессии PCNA свидетельствует о том, что ее уровень при ПГЭ без атипии в эпителии желез, а также в случае ПГЭ или КГЭ без атипии в строме эндометрия у пациенток обеих групп был достоверно ниже, чем в неизменном эндометрии фазы пролиферации ($p<0,05$).

У пациенток с КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ как в основной группе, так и в группе сравнения, уровень экспрессии PCNA в эпителии желез превышал соответствующий показатель больных II подгруппы в среднем в 1,3 раза, в то время как в строме эндометрия – практически в 2 раза соответственно, при этом статистически значимо не отличался от уровня экспрессии данного маркера в эндометрии фазы пролиферации ($p>0,05$) (Табл. 4.35).

Таким образом, результаты ИГХ исследования маркеров клеточной пролиферации Ki - 67 и PCNA свидетельствуют об их более низком уровне

экспрессии как в эпителии желез, так и строме по сравнению с неизменным эндометрием. При этом, независимо от формы ГПЭ, наиболее высокая экспрессия Ki 67 и PCNA отмечена в железах эндометрия по сравнению со стромой.

Воспалительные изменения в эндометрии потенцируют его пролиферативную активность, преимущественно в строме эндометрия, что является фактором риска рецидивирования ГПЭ и развития эндометриальной интраэпителиальной неоплазии.

Таблица 4.35

Экспрессия Ki - 67 и PCNA у обследованных пациенток

Показатели	**Ki 67**		**PCNA**	
	эпителий желез эндометрия	**строма эндометрия**	**эпителий желез эндометрия**	**строма эндометрия**
Эндометрий фазы пролиферации (n=10)	26,68±6,12	20,85±5,14	49,92±10,08	40,06±10,80
Основная группа (n=60)				
ПГЭ без атипии (n=15)	10,61±4,74*	9,18±2,24*	24,32±7,04*	9,84±2,94*
КГЭ без атипии (n=15)	13,94±6,53	11,20±4,38	27,84±9,68	14,78±3,46*
ПГЭ без атипии, ХЭ (n=15)	14,52±5,36	13,40±5,08	30,06±8,12	20,61±5,12
КГЭ без атипии, ХЭ (n=15)	19,65±6,12	16,35±4,21	36,87±7,81	28,44±6,21
Группа сравнения (n=60)				
ПГЭ без атипии (n=15)	11,03±4,18*	9,22±2,26*	24,26±7,18*	9,46±2,02*
КГЭ без атипии (n=15)	13,15±5,92	11,54±4,02	27,08±9,32	15,12±4,21*
ПГЭ без атипии, ХЭ (n=15)	14,86±4,22	13,65±4,75	31,15±9,54	19,84±9,06
КГЭ без атипии, ХЭ (n=15)	19,04±5,14	16,85±5,01	36,24±7,81	29,35±5,33

***** достоверные различия по сравнению с пациентками контрольной группы ($p<0,05$)

Оценка экспрессии PCNA свидетельствует о том, что ее уровень при ПГЭ без атипии в эпителии желез, а также в случае ПГЭ или КГЭ без атипии в строме эндометрия у пациенток обеих групп был достоверно ниже, чем в неизменном эндометрии фазы пролиферации ($p<0,05$). У пациенток с КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ как в основной группе, так и в группе сравнения, уровень экспрессии PCNA в эпителии желез превышал соответствующий показатель больных II подгруппы в среднем в 1,3 раза, в то время как в строме эндометрия – практически в 2 раза соответственно, при этом статистически значимо не отличался

от уровня экспрессии данного маркера в эндометрии фазы пролиферации (p>0,05) (Табл. 4.35).

Таким образом, результаты иммуногистохимического исследования маркеров клеточной пролиферации Ki - 67 и PCNA свидетельствуют об их более низком уровне экспрессии как в эпителии желез, так и строме по сравнению с неизменным эндометрием. При этом, независимо от формы гиперпластического процесса, наиболее высокая экспрессия Ki 67 и PCNA отмечена в железах эндометрия по сравнению со стромой.

Воспалительные изменения в эндометрии потенцируют его пролиферативную активность, преимущественно в строме эндометрия, что является фактором риска рецидивирования ГПЭ и развития эндометриальной интраэпителиальной неоплазии.

4.7.4.4 Особенности процессов апоптоза при гиперпластических процессах эндометрия в перименопаузальном периоде

Проведено иммуногистохимическое исследование экспрессии белков, регулирующих апоптоз: антиапоптотического фактора BCL-2 и проапоптотического фактора BAX в эпителии и строме эндометрия (Табл. 4.36).

Согласно полученным результатам иммуногистохимического анализа, наиболее низкий уровень экспрессии BCL-2 отмечался в неизменном эндометрии в фазу пролиферации, как в эпителии желез, так и в строме (Табл. 4.36).

Анализ данных, представленных в Табл. 4.36, свидетельствует о наличии достоверных различий в показателях уровня экспрессии антиапоптотического фактора BCL-2 в эпителии желез и в строме эндометрия во всех изучаемых подгруппах обеих групп по сравнению с неизменным эндометрием фазы пролиферации (p<0,05). При этом, наиболее выраженное угнетение процессов апоптоза отмечено в эпителии желез пациенток, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ без атипии с ХЭ. Полученные данные коррелируют со снижением среднего содержания профилей аутоантител к двуспиральной ДНК, являющейся маркером процессов апоптоза у данной когорты пациенток.

Обращает на себя внимание тот факт, что наиболее высокий уровень экспрессии проапоптотического фактора BAX отмечался в неизменном эндометрии в фазу пролиферации как в эпителии желез, так и в строме эндометрия (Табл. 4.36).

Таблица 4.36

Уровень экспрессии BCL-2 и BAX в эндометрии у обследованных пациенток

Показатели	BCL-2		BAX	
	эпителий желез эндометрия	строма эндометрия	эпителий желез эндометрия	строма эндометрия
Эндометрий фазы пролиферации (n=10)	0,46±0,03	0,84±0,02	0,95±0,04	0,54±0,04
Основная группа (n=60)				
ПГЭ без атипии (n=15)	1,56±0,03*	0,92±0,03*	0,56±0,06*	0,31±0,03*
КГЭ без атипии (n=15)	1,68±0,05*	0,98±0,06*	0,52±0,08*	0,27±0,02*
ПГЭ без атипии, ХЭ (n=15)	1,72±0,04*	1,02±0,08*	0,41±0,05*	0,26±0,02*
КГЭ без атипии, ХЭ (n=15)	1,84±0,06*	1,08±0,05*	0,26±0,03*	0,22±0,01*
Группа сравнения (n=60)				
ПГЭ без атипии (n=15)	1,54±0,02*	0,95±0,03*	0,60±0,05*	0,34±0,05*
КГЭ без атипии (n=15)	1,70±0,04*	0,99±0,04*	0,55±0,04*	0,26±0,03*
ПГЭ без атипии, ХЭ (n=15)	1,75±0,05*	1,05±0,07*	0,38±0,06*	0,24±0,04*
КГЭ без атипии, ХЭ (n=15)	1,88±0,05*	1,12±0,06*	0,25±0,04*	0,20±0,03*

***** достоверные различия по сравнению с пациентками контрольной группы ($p<0,05$)

Таким образом, проведенные иммуногистохимические исследования свидетельствуют о том, что развитие гиперпластических процессов в эндометрии характеризуется выраженным дисбалансом процессов пролиферации и апоптоза. Изучение биомолекулярных маркеров ГПЭ позволяет не только определить риск возникновения ГПЭ и направленность их последующего развития, но и обосновывает необходимость дифференцированного подхода к выбору методов лечения.

4.7.5 Данные цитологического исследования мазков с экто- и эндоцервикса

Исследование мазков с экто- и эндоцервикса включало традиционную и жидкостную цитологию. Критерием правильно взятого материала считалось присутствие в мазках с поверхности шейки матки клеток многослойного плоского эпителия, а из цервикального канала – клеток цилиндрического эпителия. Неинформативным также считалось отсутствие клеточных элементов или значительного числа разрушенных клеток.

Обращает на себя внимание тот факт, что у пациенток с ПГЭ и КГЭ без атипии при цитологическом исследовании преобладал «воспалительный» тип мазка (56,5% и 57,5% для больных I подгруппы соответственно; 58,1% и 59,3% для женщин II подгруппы соответственно). Следует отметить, что CIN I – III диагностированы практически у каждой четвертой пациентки I и II подгрупп обеих групп.

У больных, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ, в подавляющем большинстве случаев определялась цитограмма воспаления (61,4% и 61,5% для пациенток III подгруппы обеих групп соответственно; 63,1% и 64,7% для обследуемых IV подгруппы соответственно). При этом у каждой третьей пациетки III и IV подгрупп обеих групп установлены внутриэпителиальные поражения различной степени выраженности. Цитологических мазков, соответствующих норме, у пациенток данных подгрупп выявлено не было.

4.8 Обоснование дифференцированного подхода к лечению гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузальном периоде.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые за последнее десятилетие в лечении ГПЭ, результаты проводимой терапии нельзя признать высокоэффективными [26, 57, 151, 154, 161, 174, 212].

Выявленные особенности анамнестических данных, а также патогенетические аспекты данной патологии, позволяют с уверенностью говорить о том, что развитие ГПЭ обусловлено сложными патофизиологическими процессами, реализующимися

на центральном и периферическом уровнях на фоне нейроэндокринных, иммунологических и метаболических нарушений.

Согласно многочисленным литературным данным, ГПЭ в ПМП встречаются на фоне повышения уровня ФСГ, отражающего снижение эстрогенпродуцирующей функции яичников [57, 74, 140, 212, 214].

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о том, что у 122 (38,1%) пациенток основной группы и 100 (38,5%) больных группы сравнения средний уровень эстрадиола составил 132,61±8,40 пг/мл и 138,28±8,06 пг/мл соответственно; уровни ФСГ и ЛГ не отличались от нормативных значений ($p>0,05$), характерных для первой фазы менструального цикла, и составили соответственно 6,34±0,21 мМЕ/мл и 6,76±0,18 мМЕ/мл для ФСГ и 9,16±0,42 мМЕ/мл и 8,54±0,33 мМЕ/мл для ЛГ ($p>0,05$).

Установлено, что у подавляющего большинства пациенток основной группы (61,9%) и группы сравнения (61,5%) выявлено монотонное снижение уровня эстрадиола (30,06±6,84 пг/мл и 28,54±6,31 пг/мл соответственно) на фоне повышенного уровня ФСГ (51,04±8,22 ММЕ/мл и 52,12±8,08 ММЕ/мл соответственно) и ЛГ (34,28±1,75 мМЕ/мл и 35,16±1,45 ММЕ/мл) ($p<0,05$), отражающего снижение эстрогенпродуцирующей функции яичников на фоне истощения фолликулярного аппарата.

Таким образом, выявленные гормональные нарушения у пациенток с ГПЭ, подтверждают значение длительности «неприкрытых» эстрогенных воздействий в формировании патологии эндометрия и требуют дифференцированного подхода как в назначении медикаментозной терапии, так и выборе объема оперативного вмешательства.

Известно, что реализация влияния метаболических нарушений на формирование патологии эндометрия представляет собой многогранный процесс [26, 33, 57, 127, 140]. Комплекс эндокринно-метаболических сдвигов, свойственных ожирению, создает условия для развития первично-множественных опухолей (в том числе, рака эндометрия) увеличивает смертность от интеркурентных заболеваний.

Нами установлена четкая корреляционная зависимость между степенью ожирения и морфологическим видом ГПЭ. Так, ожирение I степени выявлено у каждой четвертой пациентки с ПГЭ без атипии и у каждой третьей больной со КГЭ без атипии. Кроме того, обращает на себя внимание тот факт, что ожирение II степени в 1,6 раза чаще встречалось у женщин II подгруппы в сравнении с пациентками I подгруппы обеих групп. Таким образом, четко прослеживается зависимость между степенью метаболических нарушений и тяжестью пролиферативных изменений в эндометрии.

В настоящее время установлено, что висцеральному ожирению часто сопутствуют и другие метаболические нарушения в виде выраженной ИР, ГИ, дислипидемии и АГ, которые в совокупности составляют МС [127]. Известно, что пусковым моментом развития МС является первичная ИР и компенсаторная ГИ.

В ходе исследования у пациенток с ГПЭ и ожирением выявлено двукратное увеличение содержания уровня ИРИ в сыворотке крови по сравнению с пациентками с ГПЭ, имеющими нормальную массу тела. При этом уровень базальной ГИ у женщин с ГПЭ, имеющих нормальную массу тела был в 1,5 раза выше, чем у пациенток контрольной группы. Корреляционный анализ показал, что имеется прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем базального ИРИ и степенью ожирения у пациенток с ГПЭ как основной группы, так и группы сравнения. Увеличение уровня ИРИ крови при росте ИМТ свидетельствует о нарастании ИР и развитии выраженных нарушений углеводного обмена у пациенток с ГПЭ, что подтверждает роль метаболических нарушений в развитии пролиферативных изменений в эндометрии.

Известно, что в ПМП ХЭ является одним из важных патогенетических звеньев развития ГПЭ. Длительная персистенция микробных агентов в эндометрии вызывает функциональную перегрузку иммунокомпетентной системы, приводя к истощению и развитию аутоиммунных реакций, вызывающих дополнительное повреждение ткани, инициируя хроническое течение воспалительного процесса. Длительное течение ХЭ сопряжено с развитием вторичных морфофункциональных изменений эндометрия, заключающихся в активации склеротических процессов с

повреждением экстрацеллюлярного матрикса, нарушением медиаторных межклеточных взаимодействий, изменением ангиоархитектоники ткани и ее ишемии, а также развитием дисбаланса стероидных рецепторов в железах и строме эндометрия.

При изучении инфицированности половых органов условно-патогенная микрофлора в высоких КОЕ выявлена у всех пациенток с ГПЭ в сочетании с ХЭ как в основной группе, так и в группе сравнения; у больных с ПГЭ без атипии – в 91,3 % и 92,5% случаев соответственно, при этом, у пациенток с КГЭ без атипии, она диагностирована в 95,9% и 96,3% случаев соответственно. При бактериологическом исследовании аспирата из полости матки ПВИ выявлена практически у каждой второй пациентки III и IV подгрупп, как основной группы, так и группы сравнения и у каждой четвертой женщины I и II подгрупп. При изучении параметров специфического иммунитета методом иммуноферментного анализа, нами обнаружено повышение уровня Ig G у пациенток III и IV подгрупп к Chlamydia trachomatis (12,9% и 13,2% для пациенток основной группы; 13,5% и 14,7% для пациенток группы сравнения), к Ureaplasma urealiticum (18,6% и 18,4% для пациенток основной группы; 17,3% и 17,6% для пациенток группы сравнения) и Herpes simplex virus I, II (21,4% и 21,1% для больных основной группы; 19,2% и 20,6% для пациенток группы сравнения). Выявление увеличение уровня Ig G к специфическим возбудителям может служить маркером длительно текущего хронического процесса.

Таким образом, у пациенток с ГПЭ на фоне высокого уровня инфицированности условно-патогенной флоры выявлен широкий спектр специфической инфекции – бактериальной и вирусной, среди которой ведущее значение занимает ПВИ, персистирующая в эндометрии у каждой четвертой пациентки с ПГЭ или КГЭ без атипии, и у каждой второй больной, имеющей сочетание гиперпластического процесса с ХЭ. Полученные данные свидетельствуют об участии ВПЧ в патогенезе ГПЭ и дают основание утверждать, что инфицирование эндометрия ВПЧ играет важную роль в запуске в нем морфологических изменений.

Известно, что состояние клеточного и гуморального иммунитета является одним из основных факторов, определяющих течение заболеваний, в том числе гиперпластических процессов репродуктивных органов [Гомболевская Н.А., 2013, Кондрашова Е.А, 2013, Лысенко О.В., 2011, Somasunderam A., 2010, Wolny P.M., 2010]. В ходе проведенного нами исследования выявлены выраженные дисфункциональные изменений Th-1 –клеточного иммунитета на локальном уровне у пациенток с ГПЭ в ПМП. Обращает на себя внимание тот факт, что концентрация уровня как провоспалительных циокинов ИЛ-1β, ИЛ- 2, ИЛ- 6, ФНО-α и γ-ИНФ, так и противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в аспиратах из полости матки была достоверно выше в сравнении с их уровнем в периферической крови у обследованных пациенток. Полученные данные свидетельствуют о том, что иммунные изменения при ГПЭ происходят преимущественно на локальном уровне.

В ходе настоящего исследования установлено выраженное гипореактивное состояние аутоиммунитета у пациенток с неатипическими формами ГЭ, которое характеризовалось дисбалансом его показателей (снижение профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК и к антигенам TrM-03; повышение профилей ауто-АТ к Fc-фрагменту, коллагену, инсулину, SPR-06 и антигенам ANCA, а также дисбаланс профилей ауто-АТ к белку S-100 и антигенам KiM-05), что могло служить одним из пусковых механизмов развития данной патологии. Дефицит профилей ауто-АТ к антигенам тромбоцитов TrM-03, а также избыток среднего содержания профилей ауто-АТ к коллагену служат фактором риска развития АМК (по типу ОМК или ММК) у пациенток с ГПЭ в ПМП. Снижение показателей уровня ауто-АТ к двухспиральной ДНК является предиктором возникновения рецидивов ГЭ в ПМП, что обосновывает дифференцированный подход к лечению и профилактике ГПЭ.

У всех пациенток с морфологически подтвержденной ПГЭ или КГЭ в сочетании с ХЭ, выявлены характерные изменения в строме эндометрия: у всех обследованных диагностирован отек стромы эндометрия, альтерация эпителиоцитов и клеток желез (28,6% и 42,1% соответственно у пациенток III подгруппы; 26,8% и 41,2% соответственно у пациенток IV подгруппы), умеренный фиброз волокнистых структур стромы эндометрия диагностирован у подавляющего большинства

пациенток III и IV подгрупп обеих групп; в то время как выраженная фибропластическая трансформация стромы эндометрия выявлена у каждой третьей пациентки.

Данные морфологического исследования эндометрия были дополнены результатами иммуногистохимического исследования, позволившего изучить особенности плазмоцитарной инфильтрации стромы слизистой оболочки матки и экспрессии рецепторов эндометрия к половым стероидным гормонам у пациенток с ГПЭ. Обращает на себя внимание наличие небольших очаговых скоплений плазмоцитов, вырабатывающих IgM, на фоне диффузной инфильтрации стромы с умеренным количеством плазмоцитов, продуцирующих IgG у женщин с ПГЭ без атипии в сочетании с ХЭ. Установлено, что для пациенток с КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ характерна диффузная плазмоцитарная инфильтрация стромы с умеренным числом плазмоцитов, вырабатывающих IgM и со значительным преобладанием в инфильтрате плазмоцитов, продуцирующих IgG.

Результаты иммуногистохимического исследования эндометрия у пациенток с неатипическими формами ГЭ в ПМП свидетельствуют о наличии дисбаланса стероидных рецепторов в железах и строме эндометрия по сравнению с нормальным эндометрием фазы пролиферации. Выявлено снижение экспрессии PR при различных формах ГЭ, как в эпителии желез, так и в строме эндометрия, при этом максимальное снижение уровня экспрессия PR отмечено в строме эндометрия у пациенток с КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ. Различный уровень экспрессии PR у пациенток ГПЭ обосновывает необходимость дифференцированного подхода к выбору методов терапии, что позволит оптимизировать тактику ведения больных путем создания адекватных комплексных методов профилактики и лечения данной патологии.

Проведенные иммуногистохимические исследования свидетельствуют о том, что развитие гиперпластических процессов в эндометрии характеризуется выраженным дисбалансом процессов пролиферации и апоптоза. Изучение биомолекулярных маркеров ГПЭ позволяет не только определить риск возникновения ГПЭ и направленность их последующего развития, но и

обосновывает необходимость дифференцированного подхода к выбору методов лечения.

Подводя итог вышесказанному, можно сделать вывод, что патогенез ГПЭ характеризуется сложным взаимодействием системных процессов (нейроэндокринных, метаболических) и локальных изменений (морфологических, иммунных нарушений; дисбаланса стероидных рецепторов, процессов пролиферации и апоптоза). Следовательно, развитие ГПЭ в ПМП обусловлено формированием патологической функциональной системы, характеризующейся сложными патофизиологическими процессами, реализующимися на центральном и переферическом уровнях, обладающих взаимоусугубляемыми свойствами, образуя замкнутый «порочный круг».

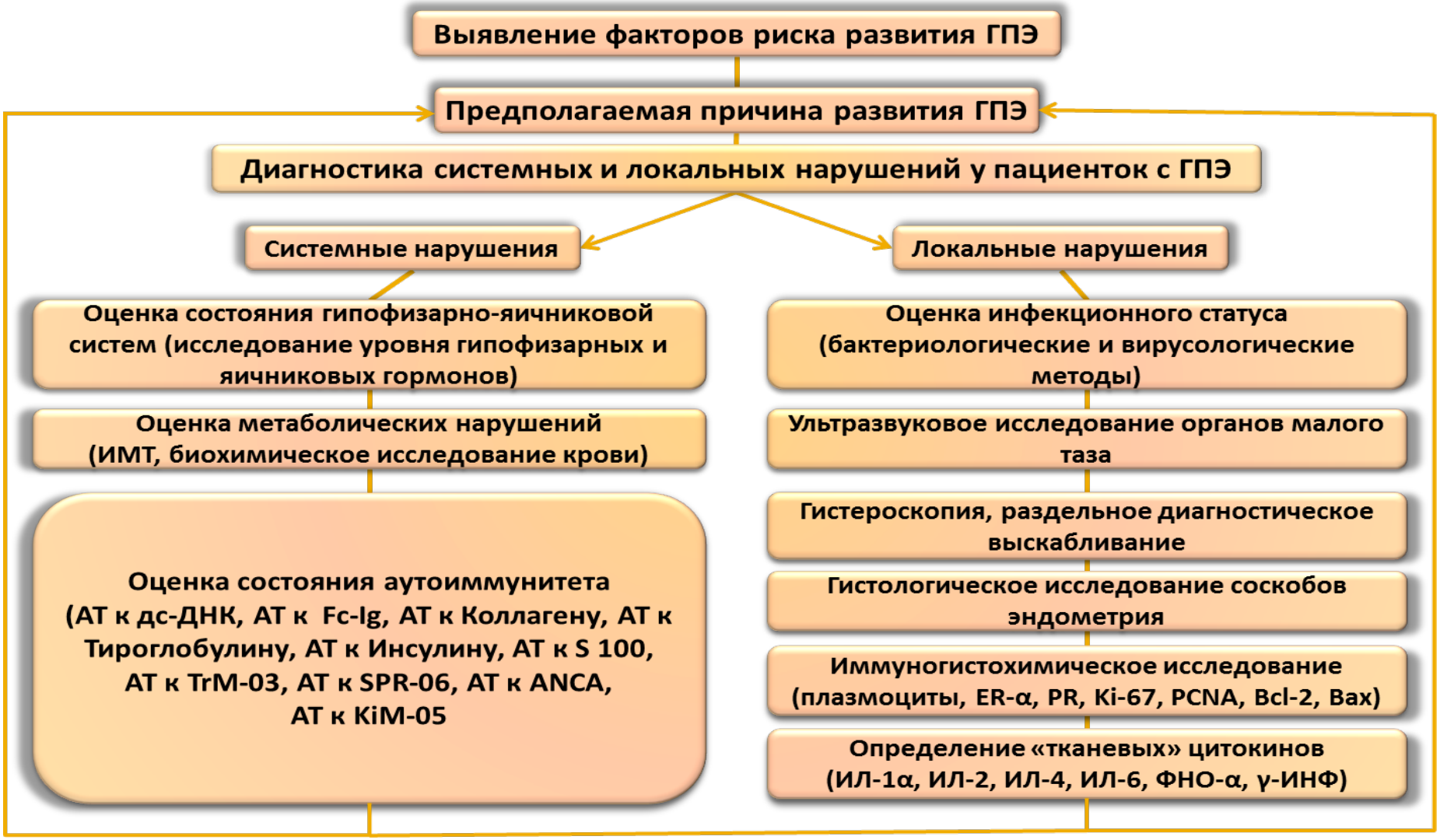
Анализ полученных данных явился основанием для разработки алгоритма обследования больных с ГПЭ в ПМП (Схема 4.1).

Сложность этиопатогенеза ГПЭ в ПМП создает значительные трудности в выборе методов лечения. В связи с этим до настоящего времени отсутствуют единые клинические рекомендации по выбору лекарственного средства, дозе и оптимальной длительности его применения, которая часто является неадекватной, в связи с чем, приходится сталкиваться с рецидивами ГЭ.

Многочисленные исследования отечественных и зарубежных авторов посвящены гормональной терапии ГПЭ, как наиболее эффективной и патогенетически обоснованной [19, 35, 45, 110, 155, 159, 160, 177, 205, 210, 284, 274]. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в разработке принципов медикаментозной терапии ГПЭ, приходится признать, что гормональная терапия, направленная на коррекцию менструального цикла, устранение неприкрытых эстрогенных влияний и профилактику рецидивов ГЭ оказывается не всегда эффективной.

Схема 4.1

Алгоритм обследования больных с гиперпластическими процессами эндометрия в период менопаузального перехода



Учитывая результаты проведенного исследования, логически следует вывод о том, что тактика лечения больных с ГПЭ в ПМП должна определяться с позиции целостного организма, учитывающей изменения, возникающие на системном и локальном уровнях.

В подобной ситуации поиск новых решений оптимизации комплексного подхода к ведению пациенток с ГПЭ в ПМП является актуальным. Выявленные нарушения у женщин с неатипическими формами ГЭ диктуют необходимость разработки дифференцированного подхода с целью проведения этиопатогенетически обоснованной терапии с воздействием на системном и локальном уровнях поражения.

Важное значение при проведении комплексной терапии ГПЭ должно придаваться лечению морфологически верифицированного ХЭ. Это позволит не только элиминировать повреждающий агент и/или снизить его активность посредством проведения этиотропной терапии; а также восстановить морфофункциональный потенциал эндометрия на фоне коррекции локальных иммунологических нарушений путем устранения результатов вторичных повреждений ткани – коррекция фиброзирующих и склеротических процессов, последствий ишемии, восстановлении гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия.

Нами разработан двухэтапный способ лечения ХЭ. Для этого на первом этапе наряду с системной противовоспалительной терапией (по показаниям), проводится комплексное лечение, включающее локальную терапию с внутриматочным введением Катеджеля с лидокаином. На втором этапе осуществляется введение полифункционального ферментного препарата пролонгированного действия Лонгидаза в виде вагинальных свечей.

Катеджель с лидокаином - комбинированный препарат, оказывающий антимикробное и местноанестезирующее действие. Представляет собой гидрофильный, стерильный гель, содержащий два активных компонента: Лидокаина гидрохлорид и Хлоргексидина гидрохлорида, что обеспечивает высокую терапевтическую эффективность. Хлоргексидин действует бактерицидно

на широкий спектр грамположительной и грамотрицательной флоры - - Treponema spp., Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis., Chlamydia trachomatis, Ureaplasma spp. Сохраняет активность в присутствии крови, гноя, различных секретов и органических веществ. Противомикробное действие и адекватная анестезия развиваются через 5-10 мин после применения препарата. Лидокаин оказывает быстрое интенсивное и продолжительное анестезирующее действие, начинающееся через 3–5 мин после применения препарата и длящееся 30–50 мин. Смазывающие свойства препарата обеспечиваются его гелевой основой. Применение Катеджеля с лидокаином, обладающего выраженной антимикробной активностью, местным анестетическим действием, не вызывающим развитие дисбактериоза, а также имеющим низкий аллергенный потенциал, позволило нам использовать препарат для первого этапа лечения хронического эндометрита.

На втором этапе лечения ХЭ назначали полифункциональный ферментный препарат Лонгидаза. Лонгидаза представляет собой коньюгат гиалуронидазы с высокополимерным носителем – азоксимера бромидом (сополимер N-оксида 1,4 этиленпиперазина и (N- карбоксиметил) -1,4 – этиленпиперазиний бромида, благодаря чему препарат становится защищенным от действия ингибиторов, образующихся в воспалительном очаге, в течение длительного времени сохраняется его ферментативная активность, а также уменьшается число побочных реакций. Лонгидаза инактивирует цитотоксические свойства химических агентов, защищая тем самым клетки от повреждения. Положительное действие Лонгидазы заключается в прямой инактивации активных форм кислорода и других свободных радикалов, повреждающих клетки и ткани; хелатировании и удалении из очага воспаления активных ионов железа, самых мощных стимуляторов радикальных реакций. Входящий в состав Лонгидазы Азоксимера бромид, обуславливает ее иммуномодулирующую активность. Основой механизма иммуномодулирующего действия Лонгидазы является повышение способности лейкоцитов фагоцитировать микробы, снижать избыточный синтез провоспалительных цитокинов (ФНО-α), усиливать антителообразование, что способствует более быстрой элиминации возбудителя из организма при наличии очага инфекции. Применение Лонгидазы

увеличивает резистентность организма в отношении бактериальных, грибковых и вирусных инфекций. Оказывая выраженный антифиброзирующий, антиоксидантный эффект, Лонгидаза не обладает антигенными свойствами, митогенной, поликлональной активностью, не оказывает аллергизирующего, мутагенного, эмбриотоксического и канцерогенного действия.

Проведение локальной терапии ХЭ способствует восстановлению морфофункционального потенциала эндометрия, важной составляющей которого является рецепторный аппарат.

Полученные в результате исследования данные, свидетельствуют о наличии выраженных дисфункциональных изменений Th-1 – клеточного иммунного ответа на местном уровне у пациенток с неатипическими формами ГПЭ в переходном периоде, что диктует необходимость включения локальной иммуномодулирующей терапии. С этой целью назначали препарат Полиоксидоний, который обладает иммуномодулирующим действием, повышая устойчивость организма к локальным инфекциям. Полиоксидоний напрямую воздействует на естественные киллеры и фагоцитирующие клетки, а также стимулирует образование антител.

Выявленные особенности экспрессии рецепторов к половым стероидным гормонам (в первую очередь экспрессия PR) у пациенток с ПГЭ и КГЭ без атипии с учетом параметров аутоиммунитета диктует необходимость дифференцированного подхода к назначению гормональной терапии. Наличие высокой (201-300 баллов) или умеренной (101 – 200 баллов) экспрессии рецепторов к половым стероидным гормонам у больных с ГПЭ обосновывает рациональность гормонотерапии прогестагенами. Наличие слабой (11-100 баллов) экспрессии или ее отсутствие (0-10 баллов), а также наличие дефектов распределения PR с зонами низкого уровня, вплоть до их отсутствия, преимущественно в железах эндометрия является фактором риска развития резистентности к вводимым прогестагенам. В данном случае, вероятно, оправдана терапия агонистами ГнРГ. Выявление у данной когорты пациенток дефицита профилей аутоантител к двухспиральной ДНК, являющейся предиктором возникновения рецидивов ГПЭ, диктует необходимость отказаться от

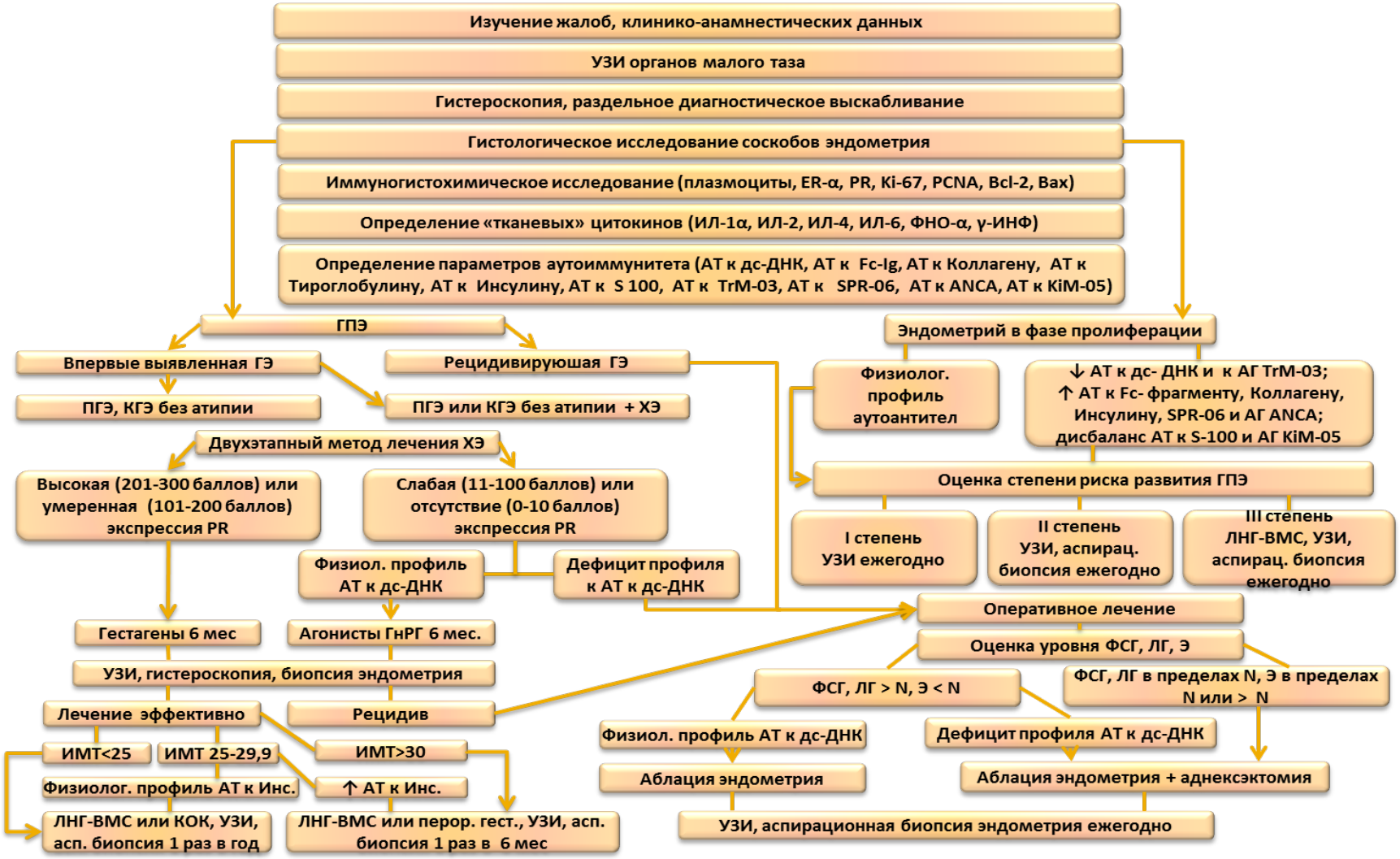
гормональной терапии в пользу оперативного лечения. При рецидивирующей гиперплазии эндометрия в ПМП показана аблации эндометрия или гистерэктомии.

Результаты функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы в совокупности с выявленными особенностями профилей ауто-АТ к двухспиральной ДНК у обследованных пациенток позволили обосновать дифференцированный подход к выбору объема хирургического вмешательства. При выявлении монотонного снижения уровня эстрадиола, отражающего снижение эстрогенпродуцирующей функции яичников в виду истощения фолликулярного аппарата, на фоне повышенного уровня ФСГ и физиологического уровня ауто-АТ к двухспиральной ДНК, обосновано проведение аблации эндометрия. При обнаружении у данной когорты пациенток дефицита профилей аутоАТ к двухспиральной ДНК, показано проведение выполнение аблации эндометрия с двусторонней аднексэктомией лапароскопическим доступом. В случае обнаружения повышенной концентрации эстрадиола на фоне нормального уровня ФСГ для устранения патологического стимула, способствующего рецидивированию заболевания, патогенетически обосновано выполнение аблации эндометрия с двусторонней аднексэктомией.

Таким образом, анализ данных, полученных в результате проведенного исследования, позволил нам разработать алгоритм дифференцированного подхода к лечению и профилактике ГПЭ в ПМП (Схема 4.2).

Схема 4.2

Алгоритм дифференцированного подхода к лечению и профилактике гиперпластических процессов эндометрия в период менопаузального перехода



ГЛАВА 5

РЕЗУЛЬТАТЫ, ПОЛУЧЕННЫЕ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ И ГРУППЫ СРАВНЕНИЯ

Для решения поставленных задач все больные основной группы и группы сравнения были разделены на две подгруппы: пациентки с впервые выявленной ГЭ, получавшие консервативную терапию; и пациентки с рецидивирующей ГЭ, которым проведено оперативное лечение (Схема 2.2, 2.3):

1) ***Основная группа (n= 320):***

I подгруппа (n=244) – пациентки с впервые выявленной ГЭ

II подгруппа (n=76) – пациентки с рецидивирующей ГЭ

2) ***Группа сравнения (n = 260):***

I подгруппа (n=196) – пациентки с впервые выявленной ГЭ

IIподгруппа (n=64) – пациентки с рецидивирующей ГЭ.

Контрольную группу составили 60 здоровых женщин, обратившихся для подбора контрацепции.

Лечение пациенток основной группы и группы сравнения проводилось в стационарных и амбулаторных условиях с тщательным систематическим контролем за состоянием их организма. Оценка эффективности традиционной терапии и разработанного дифференцированного подхода к лечению ГПЭ в ПМП проводилась с учетом клинических проявлений заболевания, лабораторных, эхографических, гистероскопических, морфологических и иммуногистохимических методов исследования, а также оценки параметров аутоиммунитета.

Комплексный метод консервативного лечения у 196 больных группы сравнения включал:

1. Гормональную терапию: всем пациенткам были назначены гормональные препараты длительностью 6 месяцев без учета особенностей рецепторного статуса эндометрия и состояния параметров аутоиммунитета:

- I А подгруппа - ПГЭ без атипии (n=88):

все пациентки получали терапию ЛНГ-ВМС Мирена

- II А подгруппа – КГЭ без атипии (n=40):

  лечение ЛНГ-ВМС получали 29 (72,5%) пациенток; терапия агонистом ГнРГ Бусерилин-депо (3,75 мг в/м) проводилась 11 (27,5%) обследованным

- III А подгруппа – ПГЭ в сочетании с ХЭ (n=36):

  Терапию МПА 150 мг в/м 1 раз в неделю в непрерывном режиме получали 22 (61,1%) больных, лечение агонистами ГнРГ проводилось 14 (38,9%) пациенткам

- IVА подгруппа – КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ (n=32):

  Лечение МПА проводилось 19 (59,3%) пациенткам, в то время как терапию агонистами ГнРГ получали 13 (40,7%) обследованных

2. Комплексную противовоспалительную терапию (по показаниям), которая включала: антибактериальную терапию (Клинические рекомендации «Ведение больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями», Москва 2012 г.); по показаниям – противовирусную терапию.
3. Диетотерапию (по показаниям): сбалансированное рациональное питание (гипокалорийное в период снижения массы тела и эукалорийное в период поддержания результатов);

Хирургическое лечение 64 пациенток группы сравнения с рецидивирующей ГЭ проводилось в объеме гистерорезекции, аблации эндометрия с последующим динамическим наблюдением в течение одного года.

В основной группе, которую составили 320 женщин, применялся разработанный нами дифференцированный подход к лечению ГПЭ в ПМП.

В подгруппе пациенток с впервые выявленной ГЭ (n=244), у 20 (8,2%) женщин (КГЭ без атипии (n=7); ПГЭ без атипии в сочетании с ХЭ (n=5); КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ (n=8)), в результате иммуногистохимического исследования выявлено наличие слабой (11-100 баллов) экспрессии или ее отсутствие (0-10 баллов), а также наличие дефектов распределения PR с зонами низкого уровня, вплоть до их отсутствия, преимущественно в железах

эндометрия, на фоне достоверного снижения ($p<0,05$) среднего содержания профилей ауто-АТ к двухспиральной ДНК, свидетельствующего о выраженном угнетении процессов апоптоза. Учитывая высокий риск рецидивирования ГПЭ у данной когорты пациенток, несмотря на впервые выявленный гиперпластический процесс в эндометрии, обоснован выбор тактики ведения в пользу хирургического лечения.

Таким образом, консервативную терапию в основной группе получали 224 пациентки с впервые выявленной ГЭ, дифференцированный подход к которой заключался в следующем:

1. Гормональная терапия с учетом клинико-лабораторных, эхографических, гистероскопических, морфологических и иммуногистохимических особенностей. Особое внимание уделялось уровню экспрессии рецепторов к половым стероидным гормонам. При высокой (201-300 баллов) или умеренной (101 – 200 баллов) экспрессии рецепторов назначалась гормонотерапии прогестагенами. Наличие слабой (11-100 баллов) экспрессии или ее отсутствие (0-10 баллов), а также наличие дефектов распределения PR с зонами низкого уровня, вплоть до их отсутствия, преимущественно в железах эндометрия является фактором риска развития резистентности к вводимым прогестагенам. В данном случае, проводилась терапия агонистами ГнРГ:

- I А подгруппа - ПГЭ без атипии (n=102):
  терапию ЛНГ-ВМС получали 96 (94,1%) больных, лечение агонистом ГнРГ Бусерилин-депо (3,75 мг в/м) проводилось у 6 (5,9%) пациенток
- II А подгруппа – КГЭ без атипии (n=49):
  лечение ЛНГ-ВМС получали 38 (77,6%) пациенток; терапия агонистом ГнРГ Бусерилин-депо проводилась 11 (22,4%) обследованным
- III А подгруппа – ПГЭ в сочетании с ХЭ (n=47):
  Терапию МПА 150 мг в/м по схеме получали 28 (59,6%) больных, лечение агонистами ГнРГ проводилось 19 (40,4%) пациенток
- IVА подгруппа – КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ (n=26):

Лечение МПА проводилось 16 (61,5%) пациенткам, в то время как терапию агонистами ГнРГ получали 10 (38,5%) обследованных

4. Комплексная противовоспалительная терапия

У всех пациенток IIIA и IVАлечение ХЭ проводилось в два этапа.

На первом этапе наряду с вышеизложенной системной противовоспалительной (антибактериальной и противовирусной) терапией, проводилась локальная терапия с внутриматочным введением Катеджеля (Патент Российской Федерации № 2607590 «Способ лечения хронического эндометрита» (заявка № 2015122833, зарегистрирована в государственном реестре 10.01.2017 г.).

Целью второго этапа лечения ХЭ явилось восстановление морфофункционального потенциала эндометрия путем устранения результатов вторичных повреждений ткани. Назначали антифиброзирующий препарат Лонгидаза в виде вагинальных свечей по 1 суппозиторию 1 раз в 3 дня (10 суппозиториев на курс лечения).

3. Локальная иммуномодулирующая терапия

Полученные в результате исследования данные, свидетельствуют о наличии выраженных дисфункциональных изменений Th-1 – клеточного иммунного ответа на местном уровне у пациенток с неатипическими формами ГПЭ в переходном периоде, что диктует необходимость включения локальной иммуномодулирующей терапии. С этой целью назначали препарат Полиоксидоний, который обладает иммуномодулирующим действием, повышая устойчивость организма к локальным инфекциям. Полиоксидоний напрямую воздействует на естественные киллеры и фагоцитирующие клетки, а также стимулирует образование антител. Назначали в виде ректальных свечей по 1 суппозиторию (12 мг) в течение 3 дней, затем оставшееся суппозитории вводили с интервалом 1 раз в 3 дня (10 суппозиториев на курс лечения).

4.Терапия метаболического синдрома (по показаниям) согласно клиническим рекомендациям «Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом» (2013 г.):

1) сбалансированное рациональное питание (гипокалорийное в период снижения массы тела и эукалорийное в период поддержания результатов);
2) Физические нагрузки умеренной интенсивности по 30-45 минут не менее 3-5 раз в неделю.
3) медикаментозная терапия: Метформин по 500-850 мг 1-3 раза в сутки в течение 6 месяцев.

Результаты функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы, а также выявленные особенности показателей аутоиммунитета у 96 пациенток основной группы (76 больных с рецидивирующей ГЭ и 20 женщин с впервые выявленной ГЭ), позволили обосновать дифференцированный подход к выбору объема хирургического вмешательства:

1. При выявлении монотонного снижения уровня эстрадиола, отражающего снижение эстрогенпродуцирующей функции яичников в виду истощения фолликулярного аппарата, на фоне повышенного или нормального уровня ФСГ в сочетании с физиологическим уровня ауто-АТ к двухспиральной ДНК, являющейся маркером процессов апоптоза, обосновано проведение гистерорезекции, аблации эндометрия. При обнаружении у данной когорты пациенток дефицита профилей ауто-АТ к двухспиральной ДНК, показано выполнение гистерорезекции, аблации эндометрия в сочетании с двусторонней аднексэктомией лапароскопическим доступом.

2. В случае обнаружения повышенной концентрации эстрадиола на фоне нормального уровня ФСГ для устранения патологического стимула, способствующего рецидивированию заболевания, патогенетически обосновано проведениегистерорезекции, аблации эндометрия в сочетании с двусторонней аднексэктомией лапароскопическим доступом.

Таким образом, все пациентки, которым было проведено хирургическое лечение лечение, были разделены на две подгруппы:

- I В подгруппа (n=60) – выполнена гистерорезекция, аблация эндометрия
- IIВ подгруппа (n=36) - выполнена гистерорезекция, аблация эндометрия в сочетании с аднексэктомией лапароскопическим доступом.

Наблюдение за пациентками, получавшими консервативную терапию, проводилось в течение 6 месяцев основного курса лечения и 6 месяцев противорецидивной терапии. Наблюдение пациенток с рецидивирующей ГЭ, которым проведено хирургическое лечение, осуществлялось в течение одного года после операции.

5.1. Клиническая характеристика обследуемых пациенток после проведенного лечения.

5.1.1.Клиническая характеристика пациенток группы сравнения после консервативного лечения.

У подавляющего числа пациенток IA подгруппы, на фоне ЛНГ-ВМС, отмечались ациклические кровянистые выделения из половых путей: в первый месяц лечения их частота составила 90,9%, к шестому месяцу она снизилась до 30,7%.

В подгруппе больных с КГЭ без атипии, ациклинические кровянистые выделения из половых путей в первый месяц лечения выявлены в 92,5% случаев, в то время как через 6 месяцев от начала лечения они отмечались у каждой третьей пациентки на фоне ЛНГ-ВМС. У всех обследованных данной подгруппы, получавших терапию агонистом ГнРГ Бусерилин-депо, к шестому месяцу лечения диагностирована стойкая аменорея.

Частота выявления ациклических кровянистых выделений в первый месяц лечения у пациенток IIIA и IVA подгрупп составила 94,4% и 96,9% соответственно. Через 6 месяцев от начала лечения у пациенток, получавших МПА, она снизилась до 31,8% в подгруппе больных с ПГЭ без атипии в сочетании с ХЭ и до 36,8% у обследованных с КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ. У всех пациенток IIIA и IVA подгрупп, получавших терапию Бусерилин-депо, к шестому месяцу лечения отмечена медикаментозная аменорея.

Среднее количество дней с кровянистыми выделениями за шестимесячный период наблюдения без применения какой-либо гемостатической терапии снизилось с 19,23±8,16 до 8,84±4,56.

Уменьшение болевого синдрома, как одного из основных клинических проявлений ХЭ, а затем и полное его исчезновение наблюдалось через 1месяц от начала лечения у большинства пациенток обеих подгрупп, имеющих сочетание ГПЭ с ХЭ (39,0% и 37,8% соответственно) , при этом у 5 (13,8%) больных IIIA подгруппы и в 15,6% случаев у обследуемых IV A подгруппы сохранялись периодические тянущие боли внизу живота, усиливающиеся при влагалищном исследовании. Одновременно с регрессом субъективных проявлений заболевания, отмечена положительная динамика при влагалищном исследовании (Табл. 5.1).

Таким образом, проведенная традиционная терапия пациенткам группы сравнения не оказала значительного влияния на клинические проявления заболевания.

5.1.2. Клиническая характеристика пациенток основной группы после консервативного лечения.

В подавляющем большинстве случаев у больных I A подгруппы, на фоне проведения гормональной терапии, отмечались ациклические кровянистые выделения из половых путей: в первый месяц лечения их частота составила 80,4%, к шестому месяцу она снизилась до 20,6%, что было в 1,5 раза реже, чем в группе сравнения.

В подгруппе больных с КГЭ без атипии, ациклинические кровянистые выделения из половых путей в первый месяц лечения выявлены в 81,6% случаев, в то время как через 6 месяцев от начала лечения они отмечались лишь у каждой четвертой пациентки на фоне ЛНГ-ВМС. У всех обследованных данной подгруппы, получавших терапию агонистом ГнРГ Бусерилин-депо, к шестому месяцу лечения диагностирована стойкая аменорея.

Частота выявления ациклических кровянистых выделений в первый месяц лечения у пациенток IIIA и IVA подгрупп составила 82,9% и 84,6% соответственно. Через 6 месяцев от начала лечения у пациенток, получавших МПА, она снизилась до 21,8% в подгруппе больных с ПГЭ без атипии в сочетании с ХЭ и до 25,0 % у обследованных с КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ, что было

достоверно реже ($p<0,05$) по отношению к пациенткам группы сравнения. У всех пациенток IIIA и IVA подгрупп, получавших терапию Бусерилин-депо, к шестому месяцу лечения отмечена медикаментозная аменорея.

Среднее количество дней с кровянистыми выделениями за этот период наблюдения без применения какой-либо гемостатической терапии снизилось с 14,79±6,25 до 6,84±3,52.

Проведение разработанного нами двухэтапного метода лечения ХЭ способствовало уменьшению болевого синдрома, а затем и его исчезновению у 42,6% пациенток IIIA подгруппы и у 46,1% женщин IV A подгруппы. Лишь у 3 пациенток, имеющих сочетание ПГЭ и ХЭ, и в 7,7% случаев у обследованных IVA подгруппы, после окончания лечения сохранялись периодические, незначительные тянущие боли внизу живота, что было достоверно реже ($p<0,05$), чем в группе сравнения (Табл. 5.1). Регресс субъективных проявлений заболевания был подтвержден данными влагалищного исследования, которые свидетельствовали о достоверной эффективности ($p<0,05$).

Таким образом, полученные данные убедительно демонстрируют опережение регресса клинических проявлений ХЭ у пациенток основной группы в сравнении с больными группы сравнения. Это свидетельствует о целесообразности проведения двухэтапной терапии ХЭ у пациенток с ГПЭ в ПМП.

Таблица 5.1

Выраженность клинических проявлений хронического эндометрита у пациенток основной группы и группы сравнения до и после лечения

Клинические проявления хронического эндометрита	Основная группа						Группа сравнения					
	III А подгруппа (n=47)			IV А подгруппа (n=26)			III А подгруппа (n=36)			IV А подгруппа (n=32)		
	До лечения	Через 1 неделю	Через 1 месяц	До лечения	Через 1 неделю	Через 1 месяц	До лечения	Через 1 неделю	Через 1 месяц	До лечения	Через 1 неделю	Через 1 месяц
Периодические тянущие боли внизу живота	24(51,1%)	10(21,3%)* χ^2=9,03•; φ=0,31	4 (8,5%)* χ^2=20,35•; φ=0,47	14(53,8%)	6(23,1%)* χ^2=5,20•; φ=0,32	2(7,7%)* χ^2=13,00•; φ=0,50	19(52,8%)	15 (41,7%) ** χ^2=0,89; φ=0,11	5(13,8%) *,** χ^2=12,25•; φ=0,41	17(53,1%)	14 (43,8%) ** χ^2=0,56; φ=0,09	5(15,6%) *,** χ^2=9,97•; φ=0,39
Значимость различий основной группы и группы сравнения							χ^2=0,02; φ=0,02	χ^2=4,03••; φ=0,22	χ^2=0,61; φ=0,09	χ^2=0,002; φ=0,01	χ^2=2,71; φ=0,22	χ^2=0,85; φ=0,12
Данные бимануального исследования:												
Увеличение размеров матки	36(76,6%)	13 (27,7%)* χ^2=22,55•; φ=0,49	5(10,6%)* χ^2=41,57•; φ=0,66	20(76,9%)	8 (30,8%)* χ^2=11,14•; φ=0,46	3(11,5%)* χ^2=22,53•; φ=0,66	28(77,8%)	19(52,8%) χ^2=4,96•; φ=0,26	12(33,3%)*,** χ^2=14,40•; φ=0,45	25(78,1%)	17 (53,1%)*,** χ^2=4,43•; φ=0,26	11(34,4%)*,** χ^2=12,44•; φ=0,44
Значимость различий основной группы и группы сравнения							χ^2=0,02; φ=0,01	χ^2=5,43••; φ=0,26	χ^2=6,45••; φ=0,28	χ^2=0,01; φ=0,01	χ^2=2,92; φ=0,22	χ^2=4,08••; φ=0,26
Неравномерность консистенции матки	36(76,6%)	13 (27,7%)* χ^2=22,55•; φ=0,49	5(10,6%)* χ^2=41,57•; φ=0,66	20(76,9%)	8 (30,8%)* χ^2=11,14•; φ=0,46	3(11,5%)* χ^2=22,53•; φ=0,66	28(77,8%)	19(52,8%)*,** χ^2=4,96•; φ=0,26	12(33,3%)*,** χ^2=14,40•; φ=0,45	25(78,1%)	17 (53,1%)*,** χ^2=4,4•3; φ=0,26	11(34,4%)*,** χ^2=12,44•; φ=0,44
Значимость различий основной группы и группы сравнения							χ^2=0,02; φ=0,01	χ^2=5,43••; φ=0,26	χ^2=6,45••; φ=0,28	χ^2=0,01; φ=0,01	χ^2=2,92; φ=0,22	χ^2=4,08••; φ=0,26
Болезненность при пальпации	24(51,1%)	- χ^2=32,22•; φ=0,56	- χ^2=32,22•; φ=0,56	14(53,8%)	- χ^2=19,16•; φ=0,61	- χ^2=19,16•; φ=0,61	19(52,8%)	13(36,1%)*,** χ^2=2,03; φ=0,17	7(19,4%)** χ^2=8,67•; φ=0,35	17(53,1%)	12 (37,5%)** χ^2=0,25; φ=0,06	7(21,9%)*,** χ^2=6,67•; φ=0,32
Значимость различий основной группы и группы сравнения							χ^2=0,02; φ=0,02	χ^2=20,1••; φ=0,49	χ^2=9,98••; φ=0,35	χ^2=0,00; φ=0,01	χ^2=12,29••; φ=0,46	χ^2=6,47••; φ=0,33
Чувствительность при пальпации	17 (36,2%)	8 (17,0%)* χ^2=4,41•; φ=0,22	4 (8,5%)* χ^2=10,36•; φ=0,33	10(38,4%)	5 (19,2%)* χ^2=2,34; φ=0,21	2 (7,7%)* χ^2=6,93•; φ=0,56	13(36,1%)	8 (22,2%) χ^2=1,68; φ=0,15	5(13,8%)*,** χ^2=4,74•; φ=0,26	12(37,5%)	8 (25,0%)* χ^2=1,16; φ=0,13	5(15,6%)*,** χ^2=3,92•; φ=0,25
Значимость различий основной группы и группы сравнения							χ^2=0,00; φ=0,00	χ^2=0,35; φ=0,07	χ^2=0,61; φ=0,09	χ^2=0,01; φ=0,01	χ^2=0,27; φ=0,07	χ^2=0,85; φ=0,12

* - достоверные различия в сравнении с показателями до лечения согласно t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$)

** - достоверные различия при сравнении основной группы и группы сравнения после лечени согласно t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$)

• - достоверные различия в сравнении с показателями до лечения согласно критерию χ^2 ($p < 0,05$)

•• - достоверные различия при сравнении основной группы и группы сравнения после лечени согласно критерию χ^2 ($p < 0,05$)

5.1.3 Клиническая характеристика пациенток основной группы и группы сравнения после проведенного хирургического лечения.

Через 6 месяцев после гистерорезекции, аблации эндометрия, жалобы на ациклические кровянистые выделения из половых путей предьявляли 17 (26,6%) пациенток I В подгруппы группы сравнения, в 73,4% случаев диагностирована стойкая аменорея.

У 2 (3,3%) больных I В подгруппы основной группы спустя 6 месяцев после проведенного оперативного лечения в объеме гистерорезекции, аблации эндометрия были отмечены ациклические кровянистые выделения из половых путей, что было достоверно реже, чем в соответствующей подгруппе группы сравнения ($p<0,05$).

Через 3 месяца после гистерорезекции, аблации эндометрия в сочетании с аднексэктомией, у всех пациенток II В подгруппы основной группы диагностирована стойкая аменорея, которая сохранялась на протяжении всего периода наблюдения за больными.

Пученные данные свидетельствуют об эффективности дифференцированного подхода к выбору объема оперативного вмешательства у женщин с ГПЭ в ПМП.

5.2 Особенности метаболических процессов у обследованных пациенток после проведенного лечения.

5.2.1 Особенности метаболических процессов у пациенток группы сравнения после консервативного лечения

При объективном исследовании пациенток группы сравнения во всех подгруппах через 6 месяцев от начала проведения гормональной терапии отмечено увеличение индекса массы тела (Табл. 5.2). Так, в I А подгруппе выявлено повышение ИМТ, составившее 5,9%; во II А подгруппе диагностировано увеличение ИМТ на 6,5%, а в III А и IV А подгруппах - на 4,5% и 6,3% соответственно на фоне неизменных показателей ОТ/ОБ (средний показатель ОТ/ОБ по группе составил

0,87±0,03), что свидетельствует о равномерном увеличение массы тела у обследуемых пациенток на фоне нарастающих метаболических нарушений (Рис 5.1).

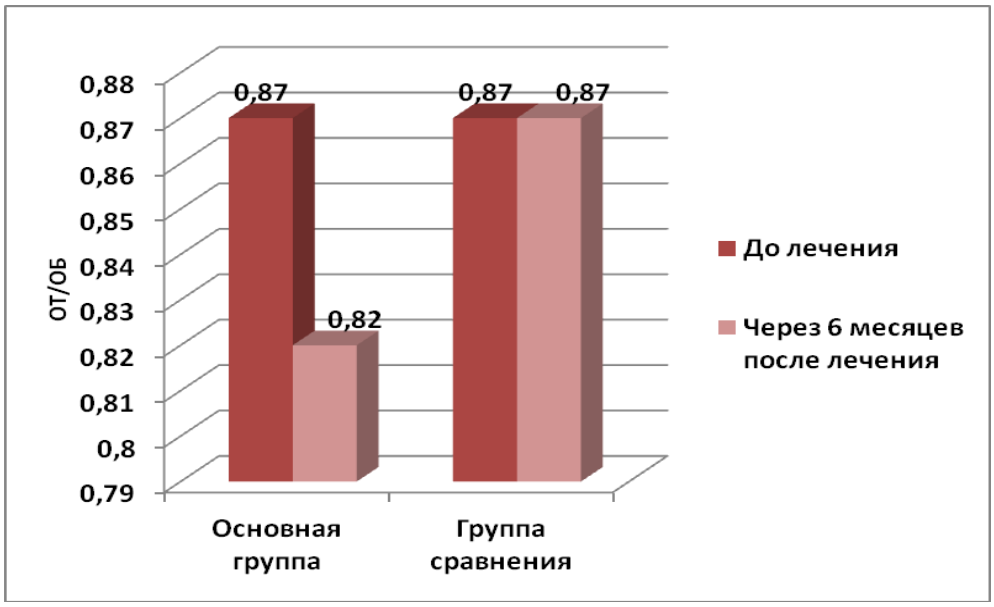


Рис. 5.1 Динамика показателей ОТ/ОБ у обследованных пациенток после консервативного лечения

У пациенток группы сравнения изменения показателей липидного спектра крови носили статистически не значимый характер (p>0,05), при этом, уровень общего холестерина крови и ХС ЛПНП, был достоверно выше (p<0,05), чем в основной группе (Табл. 5.3).

Следует отметить, что концентрация гликированного гемоглобина достоверно значимо не изменилась в сравнении с исходными показателями, что свидетельствовало о сохраняющихся метаболических нарушениях в данной когорте пациенток (Табл. 5.3).

Сравнительный анализ уровня глюкозы в плазме крови выявил статистически незначимое повышение гликемии натощак (Табл. 5.4). Обращает на себя внимание тот факт, что показатели уровня глюкозы натощак у пациенток группы сравнения, имеющих избыточную массу тела или ожирение, достоверно превышали соответствующие показатели женщин основной группы (p<0,05).

Таблица 5.2

Динамика индекса массы тела у обследованных пациенток после консервативного лечения

Показатель	Основная группа (n=224)								Группа сравнения (n=196)							
	I А подгруппа (n=102)		II А подгруппа (n=49)		III А подгруппа (n=47)		IV А подгруппа (n=26)		I А подгруппа (n=88)		II А подгруппа (n=40)		III А подгруппа (n=36)		IV А подгруппа (n=32)	
	До лечения	Через 6 мес.	До лечения	Через 6 мес.	До лечения	Через 6 мес.	До лечения	Через 6 мес.	До лечения	Через 6 мес.	До лечения	Через 6 мес.	До лечения	Через 6 мес.	До лечения	Через 6 мес.
Нормальная масса тела (ИМТ 18,5 – 24,9 кг/м^2)	28 (27,5%)	54 (52,9%) *	9 (18,4%)	16 (32,7)% *	19 (40,4%)	35 (74,5%) *	8 (30,8%)	13 (50,0%) *	24 (27,3%)	18 (20,5%) **	7 (17,5%)	5 (12,5%) **	15 (41,7%)	11 (30,6%) **	10 (31,2%)	6 (18,8%) *,**
Избыточная масса тела (ИМТ 25-29,9 кг/м^2)	27 (26,5%)	24 (23,5%)	11 (22,4%)	16 (32,7%) *	13 (27,7%)	4 (8,5%) *	7 (26,9%)	6 (23,1%)	23 (26,1%)	27 (30,7%)	8 (20,0%)	7 (17,5%) **	10 (27,8%)	13 (36,1%) **	9 (28,2%)	10 (31,2%)
Ожирение (ИМТ 30 и болеекг/м^2**)**	**47 (46,1%)**	**24 (23,5%)** *	**29 (59,2%)**	**17 (34.8%)** *	**15 (31,9%)**	**8 (14,0%)** *	**11 (42,3%)**	**7 (26,9%)** *	**41 (46,6%)**	**43 (48,9%)** **	**25 (62,5%)**	**28 (70,0%)** **	**11 (30,6%)**	**12 (33,3%)** **	**13 (40,6%)**	**16 (50%)*** *
Ожирение I степени (ИМТ 30-34,9 кг/м^2)	26 (25,5%)	16 (15,7%) *	14 (28,6%)	10 (20,4%)	9 (19,1%)	6 (12.8%) *	7 (26,9%)	6 (23,1%)	24 (27,3%)	18 (20,5%)	12 (30,0%)	9 (22,5%)	7 (19,4%)	5 (13,2%)	7 (21,9%)	8 (25,0%)
Ожирение II степени (ИМТ 35-39,9 кг/м^2)	15 (14,7%)	8 (7,8%)*	12 (24,5%)	6 (12,2%) *	4 (8,5%)	2 (2,2%)*	3 (11,5%)	1 (3,8%)*	13 (14,8%)	20 (22,7%) *, **	10 (25,0%)	14 (35,0%) **	3 (8,3%)	5 (13,2%) *, **	5 (15,6%)	5 (15,6%) **
Ожирение III степени (ИМТ более 40 кг/м^2)	6 (5.9%)	-	3 (6,1%)	1 (2,0%)*	2 (4,3%)	-	1 (3,8%)	-	4 (4,5%)	5 (5,7%) **	3 (7,5%)	5 (12,5%) *, **	1 (2,8%)	2 (5,6%) *, **	1 (3,1%)	3 (9,4%)* , **
ИМТ, кг/м^2 (среднее значение)	32,84± 0,61	23,16± 0,40	34,76± 0,91	26,42± 0,73	28,56± 0,98	22,48± 0,84	30,54± 1,12	24,36± 0,82	32,26± 0,65	34,16± 0,58**	34,62± 1,03	36,88± 0,91	28,24± 1,01	29,51± 1,10	30,14± 1,08	32,03± 1,14

***** - достоверные различия в сравнении с показателями до лечения ($p < 0,05$)

Таблица 5.3

Динамика биохимических показателей крови у обследованных пациенток после консервативного лечения

Показатель	Основная группа (n=224)		Сравнение до и после лечения r;t	Группа сравнения (n=196)		Сравнение до и после лечения r; t	Сравнение леч. с основной группой r; t
	До лечения	Через 6 месяцев		До лечения	Через 6 месяцев		
Общий холестерин, ммоль/л	6,08±0,07	5,12±0,07*	0,417;9,70*	6,10±0,04	6,02±0,04**	0,001;0,24	0,466;10,56**
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	0,72±0,06	0,85±0,03	0,091;1,94	0,76±0,07	0,78±0,06	0,001;0,22	0,053;1,08
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	5,08±0,08	4,33±0,06*	0,335;7,50*	5,03±0,05	4,96±0,04**	0,055;1,09	0,383;8,48**
Триглицериды, ммоль/л	1,94±0,04	1,75±0,08*	0,100;2,12*	1,98±0,07	1,89±0,06	0,025;0,5	0,067;1,37
ALAT, Ед/л	26,29±1,04	27,38±1,09	0,034;0,72	24,60±1,08	26,42±0,85	0,067;1,32	0,033;0,68
ASAT, Ед/л	21,84±0,87	23,06±0,64	0,053;1,13	20,11±0,52	21,68±0,74	0,080;1,65	0,069;1,42
Щелочная фосфатаза, Ед/л	150,08±6,11	141,18±5,32	0,052;1,10	145,22±6,06	141,67±5,14	0,023;0,45	0,003;0,07
Билирубин общий, мколь/л	10,72±1,06	11,04±0,46	0,013;0,28	10,24±1,05	12,08±0,68	0,074;1,47	0,063;1,29
Билирубин прямой, мколь/л	1,76±0,12	1,87±0,16	0,026;0,55	1,62±0,07	1,90±0,14	0,090;1,79	0,007;0,14
Общий белок, г/л	68,93±3,72	68,82±4,06	0,001;0,02	68,14±3,44	69,02±3,20	0,009;0,19	0,002;0,04
Креатинин, мкмоль/л	47,95±2,05	48,04±3,02	0,001;0,02	48,82±1,88	51,05±3,12	0,015;0,31	0,034;0,69
Мочевина, ммоль/л	3,85±0,10	3,92±0,05	0,030;0,63	3,12±0,04	3,24±0,06	0,084;1,66	0,394;8,77**
Гликированный гемоглобин (HbA1c, %)	6,48±0,05	6,02±0,04*	0,322;7,18*	6,54±0,04	6,60±0,03	0,045;0,92	0,485;11,34**

***** - достоверные различия в сравнении с показателями до лечения согласно t-критерию Стьюдента (для r либо разности частот) ($p < 0,05$)

****** - достоверные различия в сравнении с пациентками основной группы согласно t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$)

Таблица 5.4

Динамика исходных уровней глюкозы и инсулина у обследованных пациенток до и после консервативного лечения

Группа больных	Глюкоза крови натощак, моль/л		ИРИ натощак, мкЕД/мл		Индекс ИР (HOMA)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Основная группа (n=224)						
Нормальная масса тела (n=64)	4,56±0,24	4,42±0,21 t=0,44;r=0,039	10,02±1,86	9,64±1,65 t=0,15;r=0,014	2,03±0,18	1,89±0,15 t=0,60;r=0,053
Избыточная масса тела (n=58)	6,03±0,34	4,84±0,22* t=2,07;r=0,19*	13,67±2,28	10,54±1,14 t=1,235;r=0,114	3,66±0,26	2,26±0,11* t=4,96;r=0,421*
Ожирение (n=102)	6,69±0,40	5,62±0,32* t=2,09;r=0,145*	18,80±1,45	15,28±0,93* t=2,04;r=0,142*	5,59±0,33	3,82±0,24* t=4,34;r=0,292*
Группа сравнения (n=196)						
Нормальная масса тела (n=56)	4,60±0,20	4,62±0,18 t=0,78;r=0,072 **t** с осн=0,15; **r** с осн =0,014	10,18±1,60	10,19±1,42 t=0,001;r=0,0004 **t** с осн=0,25; **r** с осн =0,023	2,08±0,15	2,09±0,13 t=0,05;r=0,005 **t** с осн=0,99; **r** с осн =0,091
Избыточная масса тела (n=50)	6,18±0,28	6,46±0,21** t=0,56;r=0,057 **t** с осн=3,73; **r** с осн =0,341**	13,76±2,22	15,15±2,18 t=0,45;r=0,045 **t** с осн=1,95; **r** с осн =0,186	3,78±0,24	4,35±0,21** t=1,79;r=0,178 **t** с осн=9,16; **r** с осн =0,665**
Ожирение (n=90)	6,68±0,50	6,84±0,23** t=0,56;r=0,022 **t** с осн=3,02; **r** с осн =0,214**	19,29±1,44	21,34±1,25** t=1,08;r=0,080 **t** с осн=3,95; **r** с осн =0,275**	5,73±0,29	6,49±0,25*,** t=1,98;r=0,147* **t** с осн=7,69; **r** с осн =0,487**

***** - достоверные различия в сравнении с показателями до лечения ($p < 0,05$)

****** - достоверные различия в сравнении с пациентками основной группы ($p < 0,05$)

Динамика показателей уровней гликемии в ходе ПГТТ также свидетельствовала о тенденции к их повышению (Табл. 5.5). Изучение динамики уровней ИРИ в ходе проведения ПГТТ выявило закономерности, схожие с показателями гликемии (Табл. 5.4, Табл. 5.5).

С целью оценки степени резистентности к инсулину, в ходе проводимого исследования мы оценивали показатель HOMA. Нами установлено достоверно значимое увеличение данного показателя у женщин группы сравнения, имеющих ИМТ > 30 кг/м^2 ($p<0,05$) (Табл. 5.4).

Таблица 5.5

Динамика показателей гликемии и инсулина в ходе ПГТТ у обследованных пациенток до и после консервативного лечения

Группа больных	Глюкоза крови через 2 часа после нагрузки, моль/л		ИРИ через 2 часа после нагрузки, мкЕД/мл	
Основная группа (n=224)				
Нормальная масса тела (n=64)	6,53±0,11	6,22±0,07 r=0,207**; t=2,38	27,31±1,68	25,76±1,14 r=0,068; t=0,76
Избыточная масса тела (n=58)	7,80±0,43	7,24±0,26 r=0,104; t=1,11	47,02±2,48	43,86±1,24 r=0,106; t=1,14
Ожирение (n=102)	10,23±0,74	8,56±0,70 r=0,115; t=1,64	68,06±3,76	60,66±2,01 r=0,121; t=1,74
Группа сравнения (n=196)				
Нормальная масса тела (n=56)	6,56±0,15	6,61±0,10* r=0,026; t=0,28	29,04±1,84	29,76±1,23 r=0,031; t=0,33
Характеристика связи между типом группы и значением признака	r=0,015; t=0,16	r=0,287*; t=3,26	r=0,064; t=0,70	r=0,215*; t=2,39
Избыточная масса тела (n=50)	7,92±0,28	8,02±0,16* r=0,031; t=0,31	49,06±2,42	49,82±1,62* r=0,026; t=0,26
Характеристика связи между типом группы и значением признака	r=0,022; t=0,23	r=0,232*; t=2,46	r=0,057; t=0,58	r=0,277*; t=2,96
Ожирение (n=90)	10,33±0,62	10,60±0,34* r=0,029; t=0,38	69,85±3,61	70,24±2,54 r=0,007; t=0,09
Характеристика связи между типом группы и значением признака	r=0,007; t=0,10	r=0,180*; t=2,52	r=0,025; t=0,34	r=0,212; t=2,99

* - достоверные различия в сравнении с пациентками основной группы, на основе t-критерия Стьюдента для бисериального коэффициента корреляции r и разности средних ($p < 0,05$).

** - достоверные различия в сравнении пациенток до и после лечения, на основе t-критерия Стьюдента для бисериального коэффициента корреляции r и разности средних ($p < 0,05$).

5.2.2 Особенности метаболических процессов у пациенток основной группы после консервативного лечения

Сравнительный анализ показателей ИМТ и ОТ/ОБ на фоне проводимой дифференцированной консервативной терапии выявил значимое снижение ИМТ у пациенток IA подгруппы в 1,4 раза; во II A, III A и IVA подгруппах основной группы – в 1,3 раза, что было достоверно ниже, чем в группе сравнения (Табл. 5.2). При этом, обращает на себя внимание достоверно значимое снижение коэффициента ОТ/ОБ через 6 месяцев от начала лечения на 6,4% (Рис. 5.1).

Через 6 месяцев после проведенного лечения у пациенток основной группы отмечено улучшение показателей липидного спектра крови, которое

характеризовалось достоверным снижением уровней общего холестерина, ХС ЛПНП и ТГ ($p<0,05$) (Табл. 5.3). Концентрация общего холестерина снизилась на 15,8% в сравнении с исходным показателем. Снижение уровня ХС ЛПНП и ТГ составило 14,8% и 9,8% соответственно. Показатели ХС ЛПВП достоверно значимо не изменились, при этом его концентрация в крови была в 1,2 раза выше, чем в группе сравнения.

Обращает на себя внимание достоверное снижение уровня гликированного гемоглобина на 7,1% ($p<0,05$), в то время как в группе сравнения данный показатель достоверно значимо не изменялся (Табл. 5.3).

Изучение динамики исходных показателей гликемии натощак свидетельствовало о достоверном снижении ее уровня у женщин, имеющих избыточную массу тела и ожирение, при этом уровень глюкозы в ходе ПГТТ статистически значимо не изменялся (Табл. 5.4, Табл. 5.5). Аналогичная тенденция выявлена и в отношении уровней ИРИ (Табл. 5.4, Табл. 5.5).

Установлено достоверно значимое снижение индекса HOMA в подгруппах пациенток с избыточной массой тела и ожирением в сравнении с исходными показателями и его значениями в соответствующих подгруппах пациенток группы сравнения ($p<0,05$) (Табл. 5.4).

Полученные данные свидетельствуют о выраженном влиянии разработанного дифференцированного подхода к консервативной терапии на нормализацию обменно-эндокринных процессов у женщин с ГПЭ в ПМП.

5.2.3 Особенности метаболических процессов у пациенток основной группы и группы сравнения после проведенного хирургического лечения.

В результате проведенного исследования установлено, что у всех обследуемых пациенток основной группы независимо от объема оперативного вмешательства, через 6 месяцев после операции отмечена тенденция к снижению ИМТ (Табл. 5.6).

Обращает на себя внимание тот факт, что у больных основной группы II В подгруппы после проведенной гистерорезекции, аблации эндометрия в сочетании с двухсторонней аднексэктомией диагностировано статистически незначимое снижение ИМТ на 3,60 кг/м^2 в рамках ожирения I-II степени, при этом у пациенток I В подгруппы основной группы отмечено снижние ИМТ на 2,67 кг/м^2, которое колебалось в пределах ожирения I степени (Табл. 5.6).

Через 6 месяцев в группе сравнения, где было выполнено оперативное вмешательство в объеме гистерорезекции, аблации эндометрия диагностировано увеличение ИМТ на 2,58 кг/м^{2}в рамках ожирения II–III степени, что было достоверно выше ($p<0,05$), чем в основной группе (Табл. 5.6). При этом нормальная масса тела у данной когорты пациенток диагностирована лищь в 18,8% случаев, в то время как ожирение разных степеней - у подавляющего большинства пациенток (65,6%).

Следует отметить, что увеличение массы тела у пациенток группы сравнения происходило равномерно, о чем свидетельствовало соотношение ОТ/ОБ, которое сохранялось на прежнем уровне в сравнении с данными показателями до лечения (Табл. 5.6).

Изучение липидного спектра крови у больных основной группы обеих подгрупп выявил статистически не значимое снижение уровней общего холестерина крови, ХС ЛПНП, ТГ и повышение концентрации ХС ЛПВП ($p>0,05$),что свидетельствовало об отсутствии негативного влияния хирургического лечения на параметры обменных процессов (Табл. 5.7).

В группе сравнения изменения показателей липидного спектра крови также носили достоверно не значимый характер в сравнении с исходными данными, при этом их уровень статистически значимо отличался от показателей пациенток I В подгруппы, что свидетельствует о необходимости дифференцированного подхода к выбору объема оперативного лечения (Табл. 5.7).

Таблица 5.6

Динамика показателей ИМТ и ОТ/ОБ до и после хирургического лечения

Показатель	Основная группа (n=96)				Группа сравнения (n=64)	
	I В подгруппа (n=60)		II В подгруппа (n=36)			
	До лечения	Через 6 месяцев	До лечения	Через 6 месяцев	До лечения	Через 6 месяцев
Нормальная масса тела (ИМТ 18,5 – 24,9 кг/м^2)	22 (36,7%)	19 (31,7%)	5 (13,8%)	4 (11,1%)	18 (28,1%)	12 (18,8%)*, **,***
Избыточная масса тела (ИМТ 25-29,9 кг/м^2)	14 (23,3%)	9 (15,0%)*	12 (33,4%)	10 (27,8%)	16 (25,0%)	10 (15,6%)*, ***
Ожирение (ИМТ 30 и более кг/м^2**)**	**24 (40,0%)**	**21 (35%)**	**19 (52,8%)**	**15 (44,4%)**	**30 (46,9%)**	**42 (65,6%)**, *****
Ожирение I степени (ИМТ 30-34,9 кг/м^2)	13 (21,7%)	12 (20,0%)	8 (22,2%)	10 (27,8%)	14 (21,9%)	20 (31,3%)**
Ожирение II степени (ИМТ 35-39,9 кг/м^2)	8 (13,4%)	7 (11,7%)	8 (22,2%)	4 (11,1%)*	11 (17,2%)	15 (23,4%)**,***
Ожирение III степени (ИМТ более 40 кг/м^2)	3 (5,0%)	2 (3,3%)*	3 (8,4%)	1 (2,8%*)	5 (7,8%)	7 (10,9%)**, ***
ИМТ, кг/м^2 (среднее значение)	35,78±0,76	33,41±0,74	37,88±0,82	34,28±0,94	36,40±0,64	38,96±0,87**,***
ОТ/ОБ (среднее значение)	0,86±0,03	0,86±0,02	0,88±0,04	0,88±0,02	0,87±0,03	0,87±0,04

***-** достоверные различия в сравнении с показателями до лечения ($p < 0,05$)

****-** достоверные различия в сравнении с пациентками основной группы IB подгруппы ($p < 0,05$)

***** -** достоверные различия в сравнении с пациентками основной группы IIB подгруппы ($p < 0,05$)

Таблица 5.7

Динамика биохимических показателей крови у обследованных пациенток после хирургического лечения

Показатель	Основная группа (n=96)				Группа сравнения (n=64)	
	I В подгруппа (n=60)		II В подгруппа (n=36)			
	До лечения	Через 6 месяцев	До лечения	Через 6 месяцев	До лечения	Через 6 месяцев
Общий холестерин, ммоль/л	5,83±0,05	5,80±0,04	6,24±0,06	6,22±0,04	6,14±0,06	6,28±0,05*
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	0,85±0,04	0,86±0,05	0,63±0,08	0,65±0,08	0,84±0,09	0,62±0,07*
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	5,02±0,08	5,01±0,04	5,32±0,05	5,30±0,03	5,07±0,07	5,24±0,06*
Триглицериды, ммоль/л	1,89±0,05	1,87±0,03	2,11±0,03	2,08±0,02	2,04±0,05	2,18±0,05*
ALAT, Ед/л	23,42±1,24	20,26±1,09	27,21±1,08	25,44±1,01	25,04±1,09	22,96±0,95
ASAT, Ед/л	20,02±0,76	19,80±0,80	25,52±0,92	23,18±0,81	24,37±0,78	21,82±0,64
Щелочная фосфатаза, Ед/л	142,48±5,26	139,68±4,84	152,16±7,08	148,18±6,52	148,50±6,38	146,74±6,04
Билирубин общий, мколь/л	9,24±0,98	9,86±0,82	11,12±1,08	11,64±0,96	11,18±1,07	12,04±0,88
Билирубин прямой, мколь/л	1,64±0,10	1,70±0,08	1,82±0,14	1,85±0,09	1,74±0,09	1,82±0,07
Общий белок, г/л	70,08±4,01	72,05±4,21	65,14±3,01	68,28±3,44	71,88±2,80	72,06±2,64
Креатинин, мкмоль/л	47,25±2,01	46,22±1,86	49,16±2,06	47,94±1,98	51,34±2,04	51,20±1,92
Мочевина, ммоль/л	3,64±0,09	3,58±0,06	3,94±0,14	3,75±0,10	3,60±0,06	3,61±0,09
Гликированный гемоглобин (HbA1c, %)	6,43±0,04	6,45±0,03	6,65±0,09	6,68±0,08	6,68±0,06	6,82±0,05*

***-** достоверные различия в сравнении с пациентками основной группы IB подгруппы ($p < 0,05$)

Таблица 5.8

Динамика исходных уровней глюкозы и инсулина у обследованных пациенток до и после хирургического лечения

Группа больных	Глюкоза крови натощак, моль/л		ИРИ натощак, мкЕД/мл		Индекс ИР (HOMA)	
	До лечения	Через 6 месяцев	До лечения	Через 6 месяцев	До лечения	Через 6 месяцев
Основная группа (n=96)						
I В подгруппа (n=60)	5,69±0,36	5,61±0,26 t=0,18;r=0,017	14,05±1,80	13,94±1,35 t=0,05;r=0,005	3,55±0,23	3,48±0,15 t=0,04;r=0,004
II В подгруппа (n=36)	5,85±0,36	5,64±0,30 t=0,45;r=0,053	14,43±1,94	14,30±1,63 t=0,05;r=0,006	3,75±0,28	3,58±0,17 t=0,52;r=0,062
Группа сравнения (n=64)	5,83±0,34	5,97±0,28 t=0,32;r=0,028	14,40±1,77	14,82±1,52 t=0,18;r=0,016	3,73±0,20	3,93±0,18 t=0,74;r=0,066

Достоверных различий между изучаемыми показателями не выявлено (p>0,05)

Таблица 5.9

Динамика показателей гликемии и инсулина в ходе ПГТТ у обследованных пациенток до и после хирургического лечения

Группа больных	Глюкоза крови через 2 часа после нагрузки, моль/л		ИРИ через 2 часа после нагрузки, мкЕД/мл	
	До лечения	Через 6 месяцев	До лечения	Через 6 месяцев
Основная группа (n=96)				
I В подгруппа (n=60)	8,13±0,45	8,04±0,31 t=0,16;r=0,015	47,25±2,55	42,72±1,58 t=0,81;r=0,074
II В подгруппа (n=36)	8,26±0,50	7,78±0,42 t=0,74;r=0,088	47,82±2,68	45,14±1,47 t=0,88;r=0,104
Группа сравнения (n=64)	8,24±0,41	8,46±0,35 t=0,41;r=0,036	48,10±2,62	50,02±1,33 t=0,65;r=0,058

Достоверных различий между изучаемыми показателями не выявлено (p>0,05)

Анализ показателей гликемии и ИРИ натощак выявил статистически не значимое снижение (p>0,05) их уровней у пациенток основной группы обеих подгрупп и достоверно незначимое повышение этих показателей в группе сравнения по отношению к исходным значениям (p>0,05) (Табл. 5.8).

Аналогичная тенденция отмечена при изучении динамики показателей гликемии и инсулина в ходе ПГТТ (Табл. 5.9).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о сохраняющихся обменно-эндокринных нарушениях у пациенток группы сравнения после хирургического лечения. Данный факт, вероятно, можно объяснить продолжающимся эстрогенным влиянием в данной когорте больных.

5.3 Динамика функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы у обследованных пациенток после лечения

5.3.1 Динамика функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы у пациенток группы сравнения после консервативного лечения

Результаты проведенного исследования свидетельствуют об отсутствии динамики сывороточных уровней гонадотропных гормонов у пациенток группы сравнения ($p>0,05$), при этом уровень ЛГ и ФСГ во всех изучаемых подгруппах достоверно превышал аналогичные показатели женщин контрольной группы ($p<0,05$) (Табл. 5.10).

При изучении концентрации яичниковых гормонов установлено, что на фоне воздействия ЛНГ-ВМС у пациенток I А подгруппы происходило достоверно снижение уровня эстрадиола ($p<0,05$) в сравнении с исходным показателем, в то время как в остальных подгруппах статистически значимой разницы выявлено не было ($p>0,05$). Обращает на себя внимание тот факт, что уровень эстрадиола во всех изучаемых подгруппах группы сравнения достоверно превышал соответствующие показатели у больных основной группы ($p<0,05$), что свидетельствовало о сохраняющемся эстрогенном влиянии у пациенток группы сравнения (Табл. 5.10).

В ходе изучения динамики концентрации прогестерона в сыворотке крови у пациенток группы сравнения статистически знамых изменений выявлено не было ($p>0,05$) (Табл. 5.10). При этом уровень прогестерона у больных с ПГЭ и КГЭ без атипии был достоверно ниже в сравнении с соответствующими показателями пациенток основной группы ($p<0,05$).

Таблица 5.10

Динамика содержания уровня гонадотропных и яичниковых гормонов в сыворотке крови у обследованных пациенток после консервативного лечения

Группы пациенток	ЛГ, мМЕ/мл		ФСГ, мМЕ/мл		Эстрадиол, пг/мл		Прогестерон, нмоль/л	
	До лечения	Через 6 месяцев	До лечения	Через 6 месяцев	До лечения	Через 6 месяцев	До лечения	Через 6 месяцев
Основная группа (n=224)								
I А подгруппа (n=102)	28,25±1,28	29,08±1,20	42,26±3,08	43,11±2,85	54,24±4,70	38,74±1,23*	3,08±0,14	4,32±0,05*
IIАподгруппа (n=49)	32,94±1,45	33,96±1,34	47,15±2,74	48,16±2,60	38,46±1,82	31,24±1,18*	2,61±0,09	2,84±0,12
IIIАподгруппа (n=47)	28,62±1,86	29,53±1,51	44,02±3,25	44,48±2,74	54,51±4,23	39,22±1,30*	3,55±0,22	4,12±0,24
IVАподгруппа (n=26)	30,75±1,23	31,74±1,28	46,21±2,94	47,23±2,78	52,92±4,16	39,49±1,28*	3,28±0,18	3,84±0,20
Группа сравнения (n=196)								
I А подгруппа (n=88)	28,78±1,32	29,67±1,25	41,37±3,01	42,23±2,98	54,78±4,36	45,16±2,08*,**	3,29±0,18	3,82±0,24**
II А подгруппа (n=40)	31,82±1,44	32,84±1,32	48,26±3,11	49,32±3,05	38,15±1,63	36,33±1,14**	2,42±0,06	2,50±0,08**
III А подгруппа (n=36)	27,24±1,95	28,11±1,47	44,15±3,60	45,17±2,65	54,20±4,09	45,83±2,36**	3,76±0,31	3,80±0,26
IV А подгруппа (n=32)	30,86±1,09	31,78±1,12	46,42±2,81	47,48±2,72	52,64±4,25	47,65±2,44**	3,38±0,20	3,54±0,18
Контрольная группа (n=60)	10,26±0,81		18,05±1,14		65,63±4,04		8,06±0,24	

***** - достоверные различия в сравнении с показателями до лечения ($p < 0,05$)

****** - достоверные различия в сравнении с пациентками основной группы ($p < 0,05$)

Таким образом, результаты лечения больных группы сравнения показывают, что на фоне проводимой гормональной терапии сохраняются высокие уровня эстрадиола, отражающие эстрогенпродуцирующую функцию яичников. Это сопряжено с метаболическими нарушениями, приводящими к функциональным и морфологическим нарушениям у женщин в ПМП, и как следствие, недостаточной эффективностью традиционной терапии и высоким процентом прогрессирования и рецидивирования ГПЭ.

5.3.2 Динамика функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы у пациенток основной группы после консервативного лечения

При изучении концентрации гонадотропных гормонов после проводимой терапии установлено отсутствие выраженной динамики их сывороточных уровней у пациенток данной когорты (Табл. 5.10).

Исследования показали, что использование дифференцированного подхода к проведению гормональной терапии приводит к достоверному снижению исходно высоких уровней эстрадиола у пациенток во всех изучаемых подгруппах основной группы ($p<0,05$) (Табл. 5.10). Так, в I А и III А подгруппах отмечено снижение концентрации эстрадиола в 1,4 раза, а в подгруппах с КГЭ и КГЭ в сочетании с ХЭ – в 1,2 и 1,3 раза соответственно. При этом, содержание эстрадиола в сыворотке крови во всех подгруппах основной группы было достоверно ниже в сравнении с соответствующими показателями у пациенток группы сравнения ($p<0,05$). Данный факт свидетельствует о выраженном снижении эстрогенпродуцирующей функции яичников на фоне проводимой терапии.

Анализ показателей уровня прогестерона в динамике выявил достоверно значимое его увеличение у пациенток I А подгруппы ($p<0,05$), в то время как в остальных подгруппах статистически значимых изменений его концентрации не выявлено ($p>0,05$), при этом уровень прогестерона в подгруппах больных с ПГЭ и КГЭ без атипии был достоверно выше, чем в соответствующих подгруппах группы сравнения ($p<0,05$) (Табл. 5.10).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности проведения дифференцированного подхода к терапии ГПЭ и патогенетической обоснованности предлагаемого метода лечения.

5.3.3 Динамика функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы у пациенток основной группы и группы сравнения после проведенного хирургического лечения

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о достоверно значимом повышении ($p<0,05$) уровня гонадотропных гормонов в сыворотке крови у пациенток II В подгруппы через 6 месяцев после оперативного лечения в объеме гистерорезекции, аблации эндометрия в сочетании с аднексэктомией (Табл. 5.11). Так, уровень ЛГ у данной когорты пациенток повысился в 3,3 раза, и был достоверно выше в сравнении с аналогичным показателем больных группы сравнения ($p<0,05$) (Табл. 5.11).

Обращает на себя внимание тот факт, что концентрация ФСГ у пациенток II В подгруппы увеличилась в 4,5 раза, в то время как уровень ФСГ в группе сравнения статистически значимо не изменялся, что свидетельствовало о продолжающемся эстрогенном влиянии у женщин данной группы.

Установлено отсутствие выраженной динамики сывороточных уровней ФСГ и ЛГ у пациенток I В подгруппы основной группы, при этом их концентрация достоверно значимо превышала соответствующие показатели группы сравнения ($p<0,05$) (Табл. 5.11).

При изучении концентрации яичниковых гормонов установлено, что через 6 месяцев после операции у больных II В подгруппы отмечено закономерное достоверное снижение уровня эстрадиола в 2,5 раза ($p<0,05$), который составил 52.38±3,11 мМЕ/мл, в то время как в I В подгруппе основной группы и в группе сравнения, снижение концентрации данного гормона было статистически не значимо ($p>0,05$). При этом следует отметить, что уровень эстрадиола у больных группы сравнения достоверно превышал его показатель в обеих подгруппах основной группы (Табл. 5.11).

Таблица 5.11

Динамика содержания уровня гонадотропных и яичниковых гормонов в сыворотке крови у обследованных пациенток после хирургического лечения

Группы пациенток	ЛГ, мМЕ/мл		ФСГ, мМЕ/мл		Эстрадиол, пг/мл		Прогестерон, нмоль/л	
	До лечения	Через 6 месяцев	До лечения	Через 6 месяцев	До лечения	Через 6 месяцев	До лечения	Через 6 месяцев
Основная группа (n=96)								
I Б подгруппа (n=102)	35,17±2,01	37,96±2,25	50,28±2,98	54,72±3,02	30,33±1,74	28,86±1,14	3,88±0,38	4,18±0,24
II Б подгруппа (n=49)	9,25±0,62	30,78±1,88*	6,31±0,47	28,45±0,96*	128,36±7,76	52,38±3,11*	1,67±0,07	1,44±0,36
Группа сравнения (n=64)	18,91±1,28	19,86±1,42 **,***	23,06±1,70	24,21±1,83**	89,20±5,29	76,48±4,10 **,***	2,80±0,41	3,15±0,28 **,***
Контрольная группа (n=60)	10,26±0,81		18,05±1,14		65,63±4,04		8,06±0,24	

*** -** достоверные различия в сравнении с показателями до лечения ($p < 0,05$)

**** -** достоверные различия в сравнении с пациентками основной группы I В подгруппы ($p < 0,05$)

*****-** достоверные различия в сравнении с пациентками основной группы II В подгруппы ($p < 0,05$)

При изучении концентрации яичниковых гормонов установлено, что через 6 месяцев после операции у больных II В подгруппы отмечено закономерное достоверное снижение уровня эстрадиола в 2,5 раза ($p<0,05$), в то время как в I В подгруппе основной группы и в группе сравнения, снижение концентрации данного гормона было статистически не значимо ($p>0,05$). При этом следует отметить, что уровень эстрадиолау больных группы сравнения достоверно превышал его показатель в обеих подгруппах основной группы (Табл. 5.11).

В ходе исследования статистически значимых изменений уровня прогестерона крови в динамике у больных изучаемых групп выявлено не было ($p>0,05$), при этом его концентрации у пациенток группы сравнения достоверно отличалась от соответствующих показателей обеих подгрупп основной группы ($p<0,05$) (Табл. 5.11).

Таким образом, результаты, полученные в ходе исследования, позволяют считать необходимым проведение дифференцированного подхода к выбору оперативного вмешательства у больных с ГПЭ в ПМП.

5.4 Оценка инфицированности половых органов у пациенток основной группы и группы сравнения после лечения

5.4.1 Оценка инфицированности половых органов у пациенток группы сравнения после лечения

Оценка инфицированности половых органов у женщин группы сравнения проводилась через месяц после окончания, включающего противовоспалительную терапию антибактериальными препаратами, на основании данных комплексного микробиологического исследования.

При бактериологическом исследовании материала, полученного из цервикального канала у пациенток группы сравнения, выявлено незначительное снижение частоты встречаемости условно-патогенной флоры (Табл. 5.12). Так, бактерии семейства Staphylococcacea высевались у 38,4% женщин, что практически не отличалось от числа выделенных культур до лечения (50,4%), при этом в основной группе они высевались в 1,5 раза реже.

Таблица 5.12

Бактериологическое исследование содержимого цервикального канала у пациенток до и после лечения

Микроорганизмы	Основная группа (n=320)					Группа сравнения (n=260)					
	Частота выявления, %		Сравнение до и после лечения χ^2;φ	Степень обсемененности (КОЕ/мл)		Частота выявления, %		Сравнение до и после лечения χ^2;φ	Сравнение с основной группой χ^2;φ	Степень обсемененности (КОЕ/мл)	
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения			До лечения	После лечения
Бактериисемейства Staphylococcacea:	163 (50,9%)	82 (25,6%)*	43,39•;0,26	10^4-10^6	10^2-10^3	131(50,4%)	100 (38,4%)**	7,49•;0,12	10,98••;0,14	10^4-10^6	10^3-10^5
Staphylococcus epidermidis	114 (35,6%)	57 (17,8%)*	25,93•;0,20	10^5-10^6	10^2-10^3	94 (36,2%)	72 (27,7%)**	4,28•;0,09	8,10••;0,12	10^5-10^6	10^4-10^5 10^3-10^4
Staphylococcus saprofiticus	49 (15,3%)	28 (8,8%)*	6,51•;0,10	10^4-10^5	10^2-10^3	37 (14,2%)	28 (10,7%)	1,42;0,05	0,67;0,03	10^4-10^5	
Бактериисемейства Enterobacteriaceae:	49 (15,3%)	27 (8,4%)*	7,23•;0,11	10^4-10^5	10^1-10^2	39 (15,2%)	28 (10,8%)	2,07;0,06	0,91;0,04	10^4-10^5	10^3-10^4
Escherihia coli	31 (9,7%)	19 (5,9%)*	3,12;0,07	10^4-10^5	10^1-10^2	26 (10,7%)	18 (6,9%)*	1,59;0,06	3,12;0,07	10^4-10^5	10^3-10^4
Proteus vulgaris	18 (5,6%)	8 (2,5%)*	4,01•;0, 08	10^4-10^5	10^1-10^2	13 (5,2%)	10 (3,9%)	0,41;0, 03	0,23;0,02	10^4-10^5	10^3-10^4
Бактериисемейства Enterococcaceae:	37 (11,6%)	15 (4,7%)*	7,23•;0,11	10^4-10^6	10^1-10^2	29 (11,2%)	23 (8,8%)**	0,77;0,04	4,05••;0,08	10^4-10^6	10^3-10^4
Enterococcus faecalis	37 (11,6%)	15 (4,7%)*	3,12;0,07	10^4-10^6	10^1-10^2	29 (11,2%)	23 (8,8%)**	0,77;0,04	4,05••;0,08	10^4-10^6	10^3-10^4
Corinebacterium spp.	18 (5,6%)	8 (2,5%)*	4,09•;0,08	10^4-10^6	10^2-10^3	16 (6,2%)	11 (4,%)*,**	0,98;0,04	1,35;0,05	10^4-10^6	10^3-10^4
КлассMollicutes:	110 (34,4%)	3 (0,94%)*	123,04•;0,44	$>10^4$	10^1-10^2	87 (33,5%)	28(10,8%)*,**	38,86•;0,27	27,41••;0,22	$>10^4$	10^2-10^3
Ureaplasma urealiticum	61 (19,1%)	3 (0,94%)*	58,40•;0,30	$>10^4$	10^1-10^2	50 (19,2%)	15 (5,8%)*	21,54•;0,20	11,14••;0,14	$>10^4$	10^2-10^3
Mycoplasma hominis	49 (15,3%)	-	53,06•;0, 29	$>10^4$	10^1-10^2	37 (14,2%)	37 (14,2%)*	0,00;0,00	48,64••;0,29	$>10^4$	10^2-10^3

* - достоверные различия в сравнении с показателями до лечения согласно t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$)

** - достоверные различия при сравнении основной группы и группы сравнения после лечени согласно t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$)

• - достоверные различия в сравнении с показателями до лечения согласно критерию χ^2 ($p < 0,05$)

•• - достоверные различия при сравнении основной группы и группы сравнения после лечени согласно критерию χ^2 ($p < 0,05$)

Бактерии семейства Enterobacteriaceae после проведенного лечения были выделены у 10,8% женщин, в то время как в основной группе они высевались у 8,4% пациенток. Кроме того, отмечено достоверное снижение частоты встречаемости микроорганизмов класса Mollicutes ($p<0,05$): Ureaplasma urealiticum высевалась в 3,3 раза реже в сравнении с показателями до лечения, а Mycoplasma hominis – в 2,8 раза (Табл. 5.12).

При анализе данных, приведенных в Табл. 5.13, обращает на себя внимание тот факт, что у пациенток, с ПГЭ или КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ выявлено незначительное снижение частоты встречаемости условно-патогенной микрофлоры, в то время как в I и II подгруппах частота инфицированности была достоверно ниже ($p<0,05$) в сравнении с исходными данными.

При изучении спектра генитальной инфекции, выявляемой при иммунофлюоресцентной диагностике отделяемого из цервикального канала после проводимой терапии, установлено достоверное снижение ($p<0,05$) частоты встречаемости бактериальной и вирусной инфекции у пациенток I и II подгрупп (Табл. 5.14). Так, Chlamydia trachomatis встречалась в 2,5 и 2,3 раза реже (соответственно) в сравнении с показателями до лечения, а частота выявления Mycoplasma genitalium – в 2,3 и 2 раза.. Обращает на себя внимание незначительное снижение частоты встречаемости генитальной инфекции у больных, имеющих сочетание ГПЭ и ХЭ. При этом, статистически значимое снижение ($p<0,05$) диагностировано лишь в отношении уровня антигенов Mycoplasma genitalium, и было в 1,5 раза выше, чем в соответствующих подгруппах основной группы и Ureaplasma urealiticum, частота встречаемости которой после проведенной терапии превышала аналогичный показатель у женщин III и IVподгрупп основной группы в 4,7 и 5,6 раза соответственно (Табл. 5.14).

Тенденция, выявленная при микробиологическом исследовании отделяемого из цервикального канала, отмечена и при бактериологическом исследовании отделяемого из влагалища (Табл. 5.15).

Таблица 5.13

Бактериологическое исследование содержимого цервикального канала у пациенток группы сравнения до и после лечения

Микроорганизмы	Частота выявления, %											
	I подгруппа (n=120)		Сравнение до и после лечения χ^2;φ	II подгруппа (n=54)		Сравнение до и после лечения χ^2;φ	III подгруппа (n=52)		Сравнение до и после лечения χ^2;φ	IV подгруппа (n=34)		Сравнение до и после лечения χ^2;φ
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения		До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
Бактериисемейства Staphylococcacea:	51 (42,5%)	34(28,3%)*	5,26•;0,15	25 (46,3%)	16 (29,6%)*	3,19•;0,17	33 (63,5%)	30 (57,7%)	0,36;0,06	22 (64,7%)	20 (58,8%)	0,25;0,06
Staphylococcus epidermidis	39 (32,5%)	25(20,8%)*	4,17•;0,13	17 (31,5%)	12(22,2%)*	1,18;0,10	22 (42,3%)	20 (38,5%)	0,16;0,04	16 (47,1%)	15 (44,1%)	0,06;0,03
Staphylococcus saprofiticus	12 (10,0%)	9 (7,5%)*	0,47;0,04	8 (14,8%)	4 (7,4%)*	1,50;1,12	11 (21,2%)	10 (19,2%)	0,06;0,02	6 (17,6%)	5 (14,7%)	0,11;0,04
Бактериисемейства Enterobacteriaceae:	16 (13,3%)	10 (8,3%)*	1,55;0,08	8 (14,8%)	5 (9,3%)*	0,79;0,09	9 (17,3%)	8 (15,4%)	0,07;0,03	6 (17,6%)	5 (14,7%)	0,11;0,04
Escherihia coli	10 (8,3%)	6 (5,0%)*	1,07;0,07	6 (11,1%)	4 (7,4%)*	0,44;0,63	6 (11,5%)	5 (9,6%)	0,44;0,63	4 (11,8%)	3 (8,9%)	0,16;0,05
Proteus vulgaris	6 (5,0%)	4 (3,3%)*	0,41;0,04	2 (3,7%)	1 (1,9%)*	0,34;0,05	3 (5,8%)	3 (5,8%)	0,10;0,03	2 (5,8%)	2 (5,8%)	0,00;0,00
Бактериисемейства Enterococcaceae:	11 (9,2%)	9 (7,5%)	0,21;0,03	6 (11,1%)	4 (7,4%)*	0,44;0,06	7 (13,5%)	6 (11,5%)	0,44;0,06	5 (14,7%)	4 (11,8%)	0,13;0,04
Enterococcus faecalis	11 (9,2%)	9 (7,5%)	0,21;0,03	6 (11,1%)	4(7,4%)*	0,44;0,06	7 (13,5%)	6 (11,5%)	0,09;0,03	5 (14,7%)	4 (11,8%)	0,13;0,04
Corinebacterium spp.	6 (5,0%)	4 (3,3%)*	0,41;0,04	3 (5,6%)	2 (3,7)*	0,21;0,04	4 (7,7%)	3 (5,8%)	0,15;0,04	3 (8,8%)	2 (5,9%)	0,22;0,06
Класс Mollicutes:	35 (29,2%)	2 (1,7%)*	34,8•;0,38	17 (31,5%)	1 (1,9%)*	17,1•;0,40	21 (40,4%)	15 (28,9%)	1,53;0,12	14 (41,2%)	10 (29,4%)	1,03;0,12
Ureaplasmaurealiticum	21 (17,5%)	2 (1,7%)*	17,4•;0,27	10 (18,5%)	1 (1,9%)*	8,20•;0,28	12 (21,3%)	7 (13,5%)*	1,61;0,12	8 (23,5%)	5 (14,7%)*	0,86;0,11
Mycoplasma hominis	15 (11,7%)	-	16,0•;0,26	7 (13,0%)	-	7,49•;0,26	9 (17,3%)	8 (15,4%)	0,07;0,03	6 (17,7%)	5 (14,7%)	0,11;0,04

* - достоверные различия в сравнении с показателями до лечения согласно t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$)

● - достоверные различия в сравнении с показателями до лечения согласно критерию χ^2 ($p < 0,05$)

Таблица 5.14

Данные иммунофлюоресцентной диагностикиотделяемого из цервикального канала у пациенток группы сравнения до и после лечения

Микроорганизмы	Частота выявления, %											
	I подгруппа (n=120)		Сравнение до и после лечения χ^2;φ	II подгруппа (n=54)		Сравнение до и после лечения χ^2;φ	III подгруппа (n=52)		Сравнение до и после лечения χ^2;φ	IV подгруппа (n=34)		Сравне-ние до и после лечения χ^2;φ
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения		До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
Chlamydia trachomatis	15 (12,5%)	6 (5,0%)*	4,23•;0,13	7 (13,0%)	3 (5,6%)*	1,76;0,13	8 (15,4%)	6 (11,5%)*	0,33;0,06	6 (17,6%)	4 (11,8%)*	0,47;0,08
Mycoplasma hominis	15 (12,5%)	-	16,0•;0,25	8 (14,8%)	-	8,64•;0,29	9 (17,3%)	8 (15,4%)	0,07;0,03	6 (17,6%)	5 (14,7%)	0,11;0,04
Mycoplasma genitalium	16 (13,3%)	7 (5,8%)*	3,40•;0,13	6 (11,1%)	3 (5,6%)*	1,01;0,10	9 (17,3%)	6 (11,5%)*	0,70;0,08	7 (20,6%)	4 (11,8%)*	0,98;0,12
Ureaplasmaurealiticum	21 (17,5%)	2 (1,7%)*	17,4•;0,27	10 (18,5%)	1 (1,9%)*	8,20•;0,28	12(21,3%)	7 (13,5%)*	1,61;0,12	8 (23,5%)	5 (14,7%)*	0,86;0,11
Papillomavirus (высокоонкогенныетипы)	26 (21,7%)	12(10,0%)*	6,13•;0,16	13 (24,1%)	6 (11,1%) *	6,13•;0,16	19(36,5%)	15 (28,8%)	0,70;0,08	13(38,2%)	10(29,4%)	0,59;0,09
Papillomavirus (низкоонкогенные типы)	24 (20,0%)	10 (8,3%)*	6,72•;0,17	11 (20,4%)	5 (9,3%)*	3,13;0,17	16(30,8%)	12 (23,1%)	0,78;0,09	10(29,4%)	7 (20,6%)	0,71;0,10
Herpes simplex virus I, II	21 (17,5%)	8 (6,7%)*	6,63•;0,17	10 (18,5%)	4 (7,4%)*	2,95;0,17	13(25,0%)	13 (25,0%)	0,00;0,00	9 (26,5%)	6(17,76%)*	0,77;0,11
Cytomegalovirus	10 (8,3%)	5 (4,2%)*	1,78;0,09	5 (9,3%)	5 (9,3%)*	0,00;0,00	5 (9,6%)	5 (9,6%)	0,00;0,00	4 (11,8%)	3 (8,8%)	0,16;0,05

* - достоверные различия в сравнении с показателями до лечения согласно t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$)

● - достоверные различия в сравнении с показателями до лечения согласно критерию χ^2 ($p < 0,05$)

Обращает на себя внимание незначительное снижение титров условно-патогенной микрофлоры, частота встречаемости которой после проведенного лечения была достоверно выше, чем в основной группе (Табл. 5.15). Так, бактерии семейства Staphylococcacea высевались у 34,2% женщин, что было в 1,8 раза чаще, чем в основной группе. Бактерии семейства Enterobacteriaceae после проведенной терапии были выделены у 7,7% женщин, в то время как в основной группе они высевались у 5,3% пациенток.

При анализе данных, приведенных в Табл. 5.16, установлено, что у пациенток, с ПГЭ или КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ выявлено статистически незначимое ($p>0,05$) снижение частоты встречаемости условно-патогенной микрофлоры, в то время как в I и II подгруппах частота инфицированности была достоверно ниже ($p<0,05$) в сравнении с исходными данными.

Проведение бактериологического исследования аспирата из полости матки в динамике показало отсутствие у пациенток I и II подгрупп условно-патогенной микрофлоры и статистически значимое ($p<0,05$) снижение частоты встречаемости патогенных бактериально-вирусных ассоциаций (Табл. 5.17). Обращает на себя внимание незначительное снижение частоты выявления условно-патогенной микрофлоры в эндометрии у женщин, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ с ХЭ (Табл. 5.17). Так, бактерии семейства Staphylococcacea высевались у 41,4% женщин III подгруппы и 41,2% пациенток IV подгруппы, что было в 3,6 и 3,9 раза чаще, чем в соответствующих подгруппах основной группы. Аналогичная тенденция отмечена и в отношении бактерий семейства Enterobacteriaceae. Следует отметить, что наличие ВПЧ в аспиратах из полости матки сохранялось у каждой третьей пациентки III и IV подгрупп (Табл. 5.17), что было достоверно чаще ($p<0,05$) , чем в соответствующих основной группы.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о недостаточной эффективности традиционного метода лечения для восстановления нормального биоценоза полости матки и влагалища, что может служить в последующем фактором риска прогрессирования и рецидивирования пролиферативных процессов в эндометрии.

Таблица 5.15

Данные бактериологического исследования влагалищного содержимого у обследованных пациенток до и после лечения

Микроорганизмы	Основная группа (n=320)					Группа сравнения (n=260)					
	Частота выявления, %		Сравнение до и после лечения $\chi^2;\varphi$	Степень обсемененности (КОЕ/мл)		Частота выявления, %		Сравнение до и после лечения $\chi^2;\varphi$	Сравнение леч. с основной группой $\chi^2;\varphi$	Степень обсемененности (КОЕ/мл)	
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения			До лечения	После лечения
Бактериисемейства Staphylococcacea:	212(66,3%)	60(18,8%)*	147,7•;0,48	10^4-10^6	10^2-10^3	172(66,2%)	89(34,2%)*,**	52,99•;0,32	18,00••;0,18	10^4-10^6	10^3-10^5
Staphylococcus epidermidis	128(40,0%)	40(12,5%)*	62,5•;0,31	10^5-10^6	10^2-10^3	103 (39,6%)	56(21,5%)*,**	20,0•;0,20	8,48••;0,12	10^5-10^6	10^4-10^5
Staphylococcus saprofiticus	84 (26,3%)	20 (6,3%)*	47,03•;0,27	10^4-10^5	10^2-10^3	69 (26,6%)	33(12,7%)*,**	15,81•;0,17	7,17••;0,11	10^4-10^5	10^3-10^4
Бактериисемейства Enterobacteriaceae:	43 (13,4%)	17 (5,3%)*	12,4•;0,14	10^4-10^5	10^1-10^2	34 (13,1%)	20(7,7%)*,**	4,05•;0,09	1,36;0,05	10^4-10^5	10^3-10^4
Escherihia coli	30 (9,4%)	12 (3,8%)*	8,26•;0,11	10^4-10^5	10^1-10^2	26 (10,0%)	15(5,8%)*,**	3,20;0,08	1,32;0,05	10^4-10^5	10^3-10^4
Proteus vulgaris	13 (4,0%)	5 (1,5%)*	3,66;0, 08	10^4-10^5	10^1-10^2	8 (3,1%)	5 (1,9%)*	0,71;0,04	0,11;0,01	10^4-10^5	10^3-10^4
Бактериисемейства Enterococcaceae:	29 (9,1%)	14 (4,4%)*	5,61•;0,09	10^4-10^6	10^1-10^2	24 (9,2%)	18(6,9%)*,**	0,93;0,04	1,79;0,06	10^4-10^6	10^3-10^4
Enterococcus faecalis	29 (9,1%)	14 (4,4%)*	5,61•;0,09	10^4-10^6	10^1-10^2	24 (9,2%)	18(6,9%)*,**	0,93;0,04	1,79;0,06	10^4-10^6	10^3-10^4
Candida albicans	82 (25,6%)	-	94,1•;0,38	10^2-10^3	-	64 (24,6%)	8(3,1%)*,**	50,6•;0,31	9,98••;0,13	10^2-10^3	10^1-10^2
Gardnerella vaginalis	47 (14,7%)	-	50,73•;0,28	10^2-10^3	-	37 (14,2%)	15(5,8%)*,**	10,3•;0,14	18,95••;0,18	10^2-10^3	10^1-10^2

* - достоверные различия в сравнении с показателями до лечения согласно t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$)

** - достоверные различия в сравнении с пациентками основной группы согласно t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$)

• - достоверные различия в сравнении с показателями до лечения согласно критерию χ^2 ($p < 0,05$)

•• - достоверные различия в сравнении с пациентками основной группы согласно критерию χ^2 ($p < 0,05$)

Таблица 5.16

Данные бактериологического исследования влагалищного содержимого у обследованных пациенток группы сравнения до и после лечения

Микроорганизмы	Частота выявления, %											
	I подгруппа (n=120)		Сравнение до и после лечения χ^2;φ	II подгруппа (n=54)		Сравнение до и после лечения χ^2;φ	III подгруппа (n=52)		Сравнение до и после лечения χ^2;φ	IV подгруппа (n=34)		Сравнение до и после лечения χ^2;φ
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения		До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
Бактериисемейства Staphylococcacea:	74 (61,7%)	28(23,3%)*	36,1•;0,39	36 (66,7%)	12(22,2%)*	21,6•;0,45	37(71,2%)	29 (55,8%)	2,65;0,16	25(73,5%)	20(58,8%)	1,64;0,16
Staphylococcus epidermidis	44 (36,7%)	17(14,2%)*	16,0•;0,26	21 (38,9%)	8(14,8%)*	7,97•;0,27	22(42,3%)	18 (34,6%)	0,65;0,08	16(47,1%)	13(38,2%)	0,54;0,09
Staphylococcus saprofiticus	30 (25,0%)	11 (9,1%)*	10,6•;0,21	15 (27,8%)	4 (7,4%)*	7,23•;0,26	15(28,9%)	11 (21,2%)	0,82;0,09	9 (26,4%)	7 (20,6%)	0,32;0,07
Бактериисемейства Enterobacteriaceae:	14 (11,7%)	7 (5,8%)*	2,56;0,10	6 (11,1%)	3 (5,6%)*	1,09;0,10	8 (15,4%)	6 (11,5%)	0,33;0,06	6 (17,6%)	4 (11,8%)	0,47;0,08
Escherihia coli	11 (9,2%)	5 (4,2%)*	2,41;0,10	5 (9,3%)	2 (3,7%)*	1,37;0,11	6 (11,5%)	5 (9,6%)	0,10;0,03	4 (11,8%)	3 (8,8%)	0,16;0,05
Proteus vulgaris	3 (2,5%)	2 (1,6%)*	0,20;0,03	1 (1,8%)	1 (1,9%)*	0,00;0,00	2 (3,9%)	1 (1,9%)*	0,34;0,06	2 (5,8%)	1 (2,9%)*	0,35;0,07
Бактериисемейства Enterococcaceae:	9 (7,5%)	6 (5,0%)*	0,64;0,05	4 (7,4%)	6 (5,0%)*	0,44;0,06	6 (11,5%)	5 (9,6%)	0,10;0,03	5 (14,7%)	4 (11,8%)	0,13;0,04
Enterococcus faecalis	9 (7,5%)	6 (5,0%)*	0,64;0,05	4 (7,4%)	6 (5,0%)*	0,44;0,06	6 (11,5%)	5 (9,6%)	0,10;0,03	5 (14,7%)	4 (11,8%)	0,13;0,04
Candida albicans	25 (20,8%)	-	27,9•;0,34	11 (20,4%)	-	12,2•;0,34	16(30,8%)	5 (9,6%)*	7,22•;0,26	12(35,3%)	3 (8,8%)	6,93•;0,32
Gardnerella vaginalis	16 (13,3%)	3 (2,5%)*	9,66•;0,20	8 (14,8%)	3 (2,5%)*	2,53;0,15	8 (15,4%)	6 (11,5%)	0,33;0,06	5 (14,7%)	4 (11,8%)	0,13;0,04

* - достоверные различия в сравнении с показателями до лечения согласно t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$)

• - достоверные различия в сравнении с показателями до лечения согласно критерию χ^2 ($p < 0,05$)

Таблица 5.17

Данные бактериологического исследования аспирата из полости матки у пациенток группы сравнения до и после лечения

Микроорганизмы	Частота выявления, %											
	I подгруппа (n=120)		Сравнение до и после лечения χ^2;φ	II подгруппа (n=54)		Сравнение до и после лечения χ^2;φ	III подгруппа (n=52)		Сравнение до и после лечения χ^2;φ	IV подгруппа (n=34)		Сравнение до и после лечения χ^2;φ
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения		До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
Бактериисемейства Staphylococcacea	44 (36,7%)	-	53,9•;0,47	21 (38,9%)	-	26,1•;0,49	30(57,7%)	29 (41,4%)	0,04;0,02	20 58,8%)	14(41,2%)	2,13;0,18
Бактериисемейства Enterobacteriaceae	11 (9,2%)	-	11,5•;0,22	5 (9,3%)	-	5,24•;0,22	21(40,4%)	15 (28,8%)	1,53;0,12	15(44,1%)	10(29,4%)	1,58;0,15
Mycoplasma hominis	5 (4,2%)	-	5,11•;0,16	3 (5,6%)	-	3,09;0,17	4 (7,6%)	3 (5,7%)	0,15;0,04	3 (8,8%)	2 (5,9%)	0,22;0,06
Mycoplasma genitalium	11 (9,2%)	2 (1,7%)*	6,59•;0,17	4 (7,4%)	1 (1,9%)*	1,89;0,13	5 (9,6%)	4 (7,6%)	0,12;0,03	4 (11,8%)	3 (8,8%)	0,16;0,05
Ureaplasmaurea-liticum	19 (15,8%)	-	20,6•;0,29	9 (16,7%)	-	9,82•;0,30	9 (17,3%)	7 (13,4%)	0,30;0,05	6 (17,6%)	5 (14,7%)	0,11;0,04
Chlamydia trachomatis	8 (6,7%)	3 (2,5%)*	2,38;0,10	4 (7,4%)	1 (1,9%)*	1,89;0,13	7 (13,5%)	5 (9,6%)	0,38;0,06	5 (14,7%)	4 (11,7%)	0,13;0,04
Papillomavirus (6,11,16,18)	32 (26,7%)	14 (11,7%)*	8,71•;0,19	15 (27,8%)	6 (11,1%)*	4,79•;0,21	24(46,2%)	17 (32,7%)	1,97;0,14	16(47,1%)	11(32,3%)*	1,54;0,15
Herpes simplex virus I, II	15 (12,5%)	6 (5,0%)*	4,23•;0,13	7 (13,0%)	3 (5,6%)*	1,76;0,13	10(19,2%)	7 (13,5%)	0,63;0,08	7 (20,6%)	5 (14,7%)	0,40;0,08
Cytomegalovirus	7 (5,8%)	4 (3,3%)	0,86;0,06	3 (5,6%)	2 (3,7%)	0,21;0,04	5 (9,6%)	4 (7,6%)	0,12;0,03	3 (8,8%)	2 (5,9%)	0,22;0,06

* - достоверные различия в сравнении с показателями до лечения согласно t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$)

• - достоверные различия в сравнении с показателями до лечения согласно критерию χ^2 ($p < 0,05$)

5.4.2 Оценка инфицированности половых органов у пациенток основной группы после лечения

Верификацию инфицированности половых органов проводили через месяц после окончания комплексной противовоспалительной терапии у пациенток I и II подгрупп, или завершения двухэтапного метода лечения ХЭ у женщин III и IV подгрупп на основании комплексного микробиологического исследования.

При бактериологическом исследовании материала, полученного из цервикального канала, выявлено статистически значимое снижение частоты высеваемости бактерий семейства Staphylococcacea в 2 раза, что было достоверно ниже ($p<0,05$), чем в группе сравнения (Табл. 5.12). Бактерии семейства Enterobacteriaceae после проведенного лечения встречались лишь у 8,4% пациенток, а Enterococcusfaecalis – в 4,7% случаев, что было в 2,5 раза реже, чем до лечения.

Сравнительное исследование посевов до и после лечения у пациенток III и IV подгрупп выявило значительный дезинфицирующий эффект половых путей препаратом Катеджель с Лидокаином (Табл. 5.18). Так, частота встречаемости бактерий семейства Staphylococcacea снизилась в 1,8 раза в группе больных с ПГЭ в сочетании с ХЭ, и в 1,9 раза – у пациенток, имеющих сочетание КГЭ и ХЭ. Статистически значимые различия между показателями до и после проведенного лечения установлены также по частоте выделенных культур семейства Enterobacteriaceae, бактерий семейства Enterococcaceae, Corinebacteriumspp., а также микроорганизмами класса Mollicutes. Микрофлора высевалась в титрах, характерных для здорового человеческого биотопа.

Иммунофлюоресцентная диагностика отделяемого из цервикального канала выявила статистически значимое ($p<0,05$) снижение уровня антигенов изучаемого спектра генитальной инфекции, который достоверно превышал аналогичный показатель у пациенток, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ без атипии и ХЭ, что свидетельствовало об эффективности разработанного нами метода (Табл. 5.19).

Таблица 5.18

Бактериологическое исследование содержимого цервикального канала у пациенток основной группы до и после лечения

Микроорганизмы	Частота выявления, %											
	I подгруппа (n=138)		Сравнение до и после лечения χ^2;φ	II подгруппа (n=74)		Сравнение до и после лечения χ^2;φ	III подгруппа (n=70)		Сравнение до и после лечения χ^2;φ	IV подгруппа (n=38)		Сравне-ние до и после лечения χ^2;φ
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения		До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
БактериисемействаStaphylococcacea:	60 (43,8%)	28 (20,3%)*	17,08; 0,24	33 (44,6%)	16 (21,6%)*	8,82•;0,24	45 (64,3%)	25 (35,7%)*	11,4•; 0,29	25 (65,8%)	13 (34,2%)*	0,02; 0,02
Staphylococcus epidermidis	43 (31,2%)	22 (15,9%)*	8,87•; 0,17	24 (32,4%)	12 (16,2%)*	5,29•; 0,18	30 (42,9%)	15 (21,4%)*	7,37•; 0,23	17 (44,7%)	8 (21,1%)*	4,83•; 0,25
Staphylococcus saprofiticus	17 (12,6%)	9 (6,6%)*	2,72; 0,17	9 (12,2%)	4 (5,4%)*	2,11; 0,12	15 (21,4%)	10 (14,3%)*	1,22; 0,09	8 (21,1%)	5 (13,1%)*	0,84; 0,1
БактериисемействаEnterobacteriaceae:	19 (13,8%)	10 (7,2%)*	3,12; 0,11	11 (14,9%)	6 (8,1%)*	1,66; 0,12	12 (17,1%)	7 (10,0%)*	1,52; 0,1	7 (18,4%)	4 (10,5%)*	0,007; 0,01
Escherihia coli	12 (8,7%)	7 (5,1%)*	1,41; 0,07	7 (9,5%)	4 (5,4%)*	0,88; 0,08	8 (11,4%)	5 (7,1%)*	0,76; 0,073	4 (10,5%)	3 (7,9%)	0,16; 0,05
Proteus vulgaris	7 (5,1%)	3 (2,1%)*	1,67; 0,08	4 (5,4%)	2 (2,7%)*	0,69; 0,07	3 (5,8%)	2 (2,9%)*	0,21; 0,04	3 (7,9%)	1 (2,6%)*	1,06; 0,12
БактериисемействаEnterococcaceae:	13 (9,4%)	6 (4,3%)*	2,77; 0,1	8 (10,8%)	3 (4,1%)*	2,45; 0,13	10 (14,3%)	4 (5,7%)*	2,86; 0,14	6 (15,8%)	2 (5,3%)*	2,24; 0,17
Enterococcus faecalis	13 (9,4%)	6 (4,3%)*	2,77; 0,1	8 (10,8%)	3 (4,1%)*	2,45; 0,13	10 (14,3%)	4 (5,7%)*	2,86; 0,14	6 (15,8%)	2 (5,3%)*	2,24; 0,17
Corinebacterium spp.	6 (4,3%)	3 (2,2%)*	1,03; 0,06	4 (5,4%)	2 (2,7%)*	0,69; 0,07	5 (7,1%)	2 (2,9%)*	1,35; 0,1	3 (7,9%)	1 (2,6%)*	1,06; 0,12
КлассMollicutes:	41 (29,7%)	-	48,15•; 0,42	24 (32,4%)	-	28,7•; 0,44	29 (41,4%)	2 (2,9%)*	30,2•; 0,46	16 (42,1%)	1 (2,6%)*	1,97; 0,19
Ureaplasmaurealiticum	23 (16,7%)	-	25,1•; 0,3	14 (18,9%)	-	15,5•; 0,32	15 (21,4%)	2 (2,7%)*	11,3•;0,28	9 (23,7%)	1 (2,6%)*	7,37; 0,31
Mycoplasma hominis	18 (13,0%)	-	19,3•; 0,26	10 (13,5%)	-	3,47•; 0,15	14 (20,0%)	-	15,6•; 0,33	7 (18,4%)	-	7,71•; 0,32

* - достоверные различия в сравнении с показателями до лечения согласно t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$)

• - достоверные различия в сравнении с показателями до лечения согласно критерию χ^2 ($p < 0,05$)

При этом, обращает на себя внимание отсутствие антигенов Mycoplasma hominis в отделяемом из цервикального канала у больных всех подгрупп основной группы, в тот время как у женщин III и IV подгрупп группы сравнения частота выявления Mycoplasma hominis достоверно не снижалась ($p>0,05$) в сравнении с показателями до лечения.

При бактериологическом исследовании отделяемого из влагалища отмечена аналогичная тенденция к снижению уровня инфицированности половых путей и снижению титров высеваемой микрофлоры. При этом во влагалищном содержимом после проводимой терапии отсутствовали мицелии грибов и ключевые клетки (Табл. 5.20).

Сравнительное исследование посевов до и после лечения у пациенток всех изучаемых подгрупп выявило статистически значимое ($p<0,05$) снижение частоты встречаемости условно-патогенной флоры (Табл. 5.20).Так, бактерии семейства Staphylococcacea в подгруппах пациенток, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ с ХЭ, выделены у 22,9% и 23,7% соответственно, что было достоверно ниже, чем у больных группы сравнения в соответствующих подгруппах. Статистически значимые различия между показателями основной группы и группы сравнения после проведенного лечения установлены также по частоте выделенных культур семейства Enterobacteriaceae и бактерий семейства Enterococcaceae.

В ходе бактериологического исследования аспирата из полости матки в динамике установлено отсутствие у пациенток I и II подгрупп условно-патогенной и патогенной бактериальной микрофлоры, а также статистически значимое ($p<0,05$) снижение частоты встречаемости вирусной инфекции: ВПЧ - в 2,7 и 2,5 раза соответственно; Herpes simplexvirusI, II – в 3,2 и 3 раза соответственно; Cytomegalovirus – в 2,2 и 2,5 раза (Табл. 5.21).

Обращает на себя внимание достоверно значимое ($p<0,05$) снижение частоты выявляемости условно-патогенной и патогенной бактериальной, а также вирусной инфекции у женщин, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ с ХЭ (Табл.5.21).

Таблица 5.19

Данные иммунофлюоресцентной диагностики отделяемого из цервикального канала у пациенток основной группы до и после лечения

Микроорганизмы	Частота выявления, %											
	I подгруппа (n=138)		Сравнение до и после лечения χ^2;φ	II подгруппа (n=74)		Сравнение до и после лечения χ^2;φ	III подгруппа (n=70)		Сравнение до и после лечения χ^2;φ	IV подгруппа (n=38)		Сравнение до и после лечения χ^2;φ
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения		До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
Chlamydia trachomatis	17 (12,3%)	6 (4,3%)*	5,74•; 0,14	10 (13,5%)	4 (5,4%)*	2,84; 0,14	11 (15,7%)	5 (7,1%)*	2,54; 0,13	7 (18,4%)	3 (7,9%)*	0,02; 0,02
Mycoplasma hominis	18 (13,0%)	-	19,26•; 0,26	10 (13,5%)	-	10,72•; 0,27	14 (20,0%)	-	15,56•; 0,33	7 (18,4%)	-	7,71•; 0,32
Mycoplasma genitalium	18 (13,0%)	6 (4,3%)*	6,57•;0,15	9 (12,2%)	3 (4,1%)*	3,26; 0,15	12 (17,1%)	5 (7,1%)*	3,28; 0,15	8 (21,1%)	3 (7,9%)*	2,66; 0,19
Ureaplasmaurealiticum	23 (16,7%)	-	25,09•; 0,3	14 (18,9%)	-	15,5•; 0,32	15 (21,4%)	2 (2,9%)*	11,32•; 0,28	9 (23,7%)	1 (2,6%)*	13,97•; 0,43
Papillomavirus (высокоонкогенныетипы)	32 (23,2%)	13 (9,4%)*	9,58•; 0,18	17 (23,0%)	7 (9,5%)*	4,97•;0,18	25 (35,7%)	12 (17,1%)	6,21•; 0,21	14 (36,8%)	7 (18,4%)*	0,003; 0,007
Papillomavirus (низкоонкогенные типы)	28 (20,3%)	10 (7,2%)*	9,89•;0,19	14 (18,9%)	5 (6,6%)*	4,89•;0,18	22 (31,4%)	9 (12,9%)*	7•; 0,22	11 (28,9%)	5 (13,2%)*	2,85; 0,19
Herpes simplex virus I, II	23 (16,7%)	7 (5,1%)*	9,57•; 0,19	14 (18,9%)	4 (5,4%)*	6,32•;0,21	17 (24,3%)	6 (8,6%)*	6,3•; 0,21	10 (26,3%)	3 (7,9%)*	0,22; 0,07
Cytomegalovirus	12 (8,7%)	5 (3,6%)*	1,41; 0,07	7 (9,5%)	3 (4,1%)*	1,72; 0,11	7 (10,0%)	3 (4,3%)*	1,72; 0,11	5 (13,2%)	2 (5,3%)*	1,42; 0,14

* - достоверные различия в сравнении с показателями до лечения согласно t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$)

• - достоверные различия в сравнении с показателями до лечения согласно критерию χ^2 ($p < 0,05$)

Таблица 5.20

Данные бактериологического исследования влагалищного содержимого у обследованных пациенток основной группы до и после лечения

Микроорганизмы	Частота выявления, %											
	I подгруппа (n=138)		Сравнение до и после лечения χ^2;φ	II подгруппа (n=74)		Сравнение до и после лечения χ^2;φ	III подгруппа (n=70)		Сравнение до и после лечения χ^2;φ	IV подгруппа (n=38)		Сравнение до и после лечения χ^2;φ
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения		До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
БактериисемействаStaphylococcacea:	86 (62,3%)	23 (16,7%)*	60,18•; 0,47	48 (64,9%)	12 (16,2%)*	36,33•; 0,5	50 (71,4%)	16 (22,9%)*	33,1•; 0,49	28 (73,7%)	9 (23,7%)*	0,71; 0,1
Staphylococcus epidermidis	53 (38,4%)	16 (11,6%)*	26,5•; 0,31	28 (37,8%)	8 (10,8%)*	14,7•; 0,31	29 (41,4%)	10 (14,3%)*	12,8; 0,3	18 (47,4%)	6 (15,8%)*	8,77•; 0,33
Staphylococcus saprofiticus	33 (23,9%)	7 (5,1%)*	19,8•; 0,27	20 (27,1%)	4 (5,4%)*	12,73; 0,29	21 (30,0%)	6 (8,6%)*	10,3•; 0,27	10 (26,3%)	3 (7,9%)*	4,55•; 0,24
БактериисемействаEnterobacteriaceae:	17 (12,3%)	6 (4,3%)*	5,74•; 0,14	9 (12,2%)	3 (4,1%)*	3,26; 0,15	11 (15,7%)	5 (7,1%)*	2,54; 0,13	6 (15,8%)	3 (7,9%)*	0,0008; 0,004
Escherihia coli	12 (8,7%)	4 (2,9%)*	4,25; 0,12	6 (8,1%)	2 (2,7%)*	2,11; 0,12	8 (11,4%)	(5,7%)*	0,76; 0,07	4 (10,5%)	2 (5,3%)*	0,72; 0,1
Proteus vulgaris	5 (3,6%)	2 (1,4%)*	1,32; 0,25	3 (4,1%)	1 (1,4%)*	1,03; 0,83	3 (4,3%)	1 (1,4%)*	1,03; 0,09	2 (5,3%)	1 (2,6%)*	0,35; 0,07
БактериисемействаEnterococcaceae:	10 (7,3%)	5 (3,6%)	1,77; 0,08	6 (8,1%)	3 (4,1%)*	1,065; 0,09	8 (11,4%)	4 (5,7%)*	1,46; 0,1	5 (13,2%)	2 (5,3%)*	1,42; 0,14
Enterococcus faecalis	10 (7,3%)	5 (3,6%)	1,77; 0,08	6 (8,1%)	3 (4,1%)*	1,065; 0,09	8 (11,4%)	4 (5,7%)*	1,46; 0,1	5 (13,2%)	2 (5,3%)*	1,42; 0,14
Candida albicans	30 (21,7%)	-	33,66•; 0,35	16 (21,6%)	-	17,9•; 0,35	23 (32,9%)	-	27,5•; 0,44	13 (34,2%)	-	**2,04; 0,2**
Gardnerella vaginalis	19 (13,8%)	-	20,4; 0,27	11 (14,9%)	-	11,9•;0,28	11 (15,7%)	-	11,9•; 0,29	6 (15,8%)	-	**6,51•; 0,29**

* - достоверные различия в сравнении с показателями до лечения согласно t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$)

• - достоверные различия в сравнении с показателями до лечения согласно критерию χ^2 ($p < 0,05$)

Таблица 5.21

Данные бактериологического исследования аспирата из полости матки у пациенток основной группы до и после лечения

Микроорганизмы	Частота выявления, %											
	I подгруппа (n=138)		Сравне-ние до и после лечения χ^2;φ	II подгруппа (n=74)		Сравне-ние до и после лечения χ^2;φ	III подгруппа (n=70)		Сравне-ние до и после лечения χ^2;φ	IV подгруппа (n=38)		Сравне-ние до и после лечения χ^2;φ
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения		До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
Бактериисемейства Staphylococcacea	52 (37,7%)	-	64,1•; 0,48	29 (39,2%)	-	36,1•; 0,49	40 (57,1%)	8 (11,4%)*	32,4; 0,48	23 (60,5%)	4 (10,5%)*	1,74; 0,16
БактериисемействаEnterobacteriaceae	13 (9,4%)	-	13,6•; 0,22	7 (9,5%)	-	7,35•; 0,22	29 (41,4%)	4 (5,7%)*	24,8•; 0,42	16 (42,1%)	2 (5,2%)*	14,3•; 0,43
Mycoplasma hominis	6 (4,3%)	-	6,13•; 0,15	3 (4,1%)	-	3,06; 0,14	5 (7,1%)	-	5,18•; 0,19	3 (7,9%)	-	3,12; 0,2
Mycoplasma genitalium	12 (8,7%)	-	12,5•; 0,21	6 (8,1%)	-	6,25•; 0,21	7 (10,0%)	3 (4,3%)*	1,72•; 0,11	4 (10,5%)	2 (5,2%)*	0,001; 0,003
Ureaplasmaurealiticum	21 (15,2%)	-	22,7•; 0,29	12 (16,2%)	-	13,1•; 0,29	13 (18,6%)	2 (2,9%)*	9,03; 0,25	7 (18,4%)	1 (2,6%)*	5,03•; 0,26
Chlamydia trachomatis	9 (6,5%)	-	9,3•; 0,18	5 (6,8%)	-	5,17•; 0,19	9 (12,9%)	2 (2,9%)*	4,83•; 0,18	5 (13,2%)	1 (2,6%)*	2,89; 0,2
Papillomavirus(6,11,16,18)	37 (26,8%)	14 (10,1%)*	12,7•; 0,21	20 (27,0%)	8 (10,8%)*	6,34•; 0,21	33 (47,1%)	15 (21,4%)*	10,3•; 0,27	18 (47,4%)	8 (21,1%)*	0,05; 0,03
Herpes simplex virus I, II	16 (11,6%)	5 (3,6%)*	6,23•; 0,15	9 (12,2%)	3 (4,1%)*	3,26; 0,15	15 (21,4%)	6 (8,6%)*	4,54•; 0,18	8 (21,1%)	3 (7,9%)*	2,66; 0,18
Cytomegalovirus	9 (6,5%)	4 (2,9%)*	2,01; 0,08	5 (6,8%)	2 (2,7%)*	1,35; 0,1	6 (8,6%)	3 (4,3%)*	1,07; 0,09	4 (10,5%)	2 (5,2%)*	0,72; 0,1

* - достоверные различия в сравнении с показателями до лечения согласно t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$)

• - достоверные различия в сравнении с показателями до лечения согласно критерию χ^2 ($p < 0,05$)

Так, бактерии семейства Staphylococcacea высевались у 11,4% женщин III подгруппы и 10,5% пациенток IV подгруппы, что было в 5 раз и 5,8 раза реже в сравнении с показателями до лечения. Аналогичная тенденция отмечена и в отношении бактерий семейства Enterobacteriaceae.

Следует отметить, что наличие ВПЧ в аспиратах из полости матки сохранялось лишь у каждой четвертой пациентки, имеющей сочетание ГЭ и ХЭ (Табл. 5.17), что было в 2,2 раза меньше, чем до лечения (Табл. 5.21).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что разработанный нами двухэтапный метод лечения ХЭ у пациенток с ГПЭ в ПМП является патогенетически обоснованным и высокоэффективным, способствуя восстановлению микробиоценоза половых органов.

5.5. Динамика показателей цитокинового статуса у обследованных пациенток после проведенного лечения

Учитывая тот факт,что иммунные изменения при гиперпластических процессах эндометрия происходят преимущественно на локальном уровне, нами проведена оценка динамики показателей цитокинового профиля в аспиратах из полости матки у пациенток основной группы и группы сравнения через 6 месяцев от начала проведения гормональной терапии.

5.5.1. Динамика показателей цитокинового статуса у пациенток группы сравнения после консервативного лечения

Результаты проведенного исследования, свидетельствуют о незначительной динамике снижения секреции ИЛ-1 в аспиратах из полости матки у пациенток группы сравнения ($p>0,05$), при этом его концентрация во всех изучаемых подгруппах достоверно превышала аналогичный показатель женщин контрольной группы ($p<0,05$) (Табл. 5.22).

При изучении концентрации ИЛ-2 установлено статистически незначимое повышение его секреции ($p>0,05$) во всех изучаемых подгруппах в сравнении с

показателями до лечения (Табл. 5.22). Обращает на себя внимание тот факт, что уровень данного цитокина в аспирате из полости матки после общепринятой терапии был достоверно выше в сравнении с соответствующими показателями пациенток основной группы ($p<0,05$).

Оценка показателей уровня ИЛ-4 не выявила достоверных изменений в сравнении с исходными данными ($p>0,05$) (Табл. 5.22).

В ходе проведенного исследования в динамике после проводимой терапии установлена незначительная динамика снижения концентрации ИЛ-6 в аспиратах из полости матки у больных с ГПЭ ($p>0,05$) (Табл. 5.22), при этом его уровень в IIIи IV подгруппах достоверно превышал аналогичный показатель пациенток контрольной группы ($p>0,05$). Как известно, ИЛ-6 является одним из маркеров тканевого повреждения. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о сохраняющихся локальных нарушениях, в большей степени выраженных у больных, имеющих сочетание пролиферативных изменений в эндометрии с хроническими воспалительными процессами.

Исследования секреции ФНО-α в динамике не выявили достоверных изменений его концентрации в аспирате из полости матки у пациенток группы сравнения во всех изучаемых подгруппах. Обращает на себя внимание тот факт, что его уровень больных, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ с ХЭ достоверно превышал аналогичный показатель женщин основной группы соответствующих подгрупп ($p<0,05$), что свидетельствует о недостаточной эффективности общепринятой терапии ГПЭ (Табл. 5.22).

Результаты проведенного исследования выявили незначительную динамику снижения секреции γ-ИФН в аспиратах из полости матки у пациенток группы сравнения ($p>0,05$), при этом его концентрация в оII, III и IV подгруппах достоверно превышала аналогичный показатель женщин контрольной группы ($p<0,05$) (Табл. 5.22).

Таблица 5.22

Концентрация цитокинов в аспиратах из полости матки у пациенток группы сравнения до и после консервативного лечения

Группы пациенток		Исследуемый показатель, пг/мл					
		ИЛ - 1β	ИЛ - 2	ИЛ - 4	ИЛ - 6	ФНО - α	γ - ИНФ
Группа сравнения:							
Iподгруппа (n=20)	**До лечения**	178,52±10,04	96,68±10,82	70,04±8,24	108,38±7,12	114,67±12,56	168,10±10,32
	После лечения	158,77±9.41**	128,54±11,78**	63,67±8,01	85,84±5,68	84,89±9,06	146,25±9,05
IIподгруппа (n=20)	**До лечения**	186,74±12,21	94,56±9,65	75,20±8,16	110,24±9,85	125,34±12,70	184,22±11,40
	После лечения	165,26±10,37**	117,68±10,44**	69,34±7,65	95,18±8,12	93,54±9,28	160,03±10,12**
IIIподгруппа (n=20)	**До лечения**	251,71±16,68	75,16±9,76	80,24±9,04	122,41±9,45	224,78±15,02	205,04±12,11
	После лечения	180,62±12,54**	96,24±10,51**	76,92±8,22	109,28±8,34**	188,56±13,16**	178,35±11,08**
IVподгруппа (n=20)	**До лечения**	265,17±19,08	72,08±9,35	82,08±9,12	130,05±9,04	230,08±14,20	220,85±14,06
	После лечения	196,92±13,76**	89,37±8,62**	79,14±8,45	116,11±8,08**	198,34±13,75**	190,04±12,40**
Контрольная группа(n=30)		127,80 ±10,14	160,61±14,25	61,35±8,02	81,68±10,21	76,56±9,02	120,09±12,07

***** - достоверные различия в сравнении с показателями до лечения ($p < 0,05$)

****** - достоверные различия в сравнении с пациентками контрольной группы ($p < 0,05$)

Таким образом, результаты лечения больных группы сравнения показывают, что на фоне проводимой общепринятой гормональной терапии сохраняется исходный дисбаланс Th-1 – клеточного иммунного ответа на локальном уровне. Данный факт свидетельствует о ее недостаточной эффективности и, как следствие этого, высокий риск дальнейшего прогрессирования ГПЭ.

5.5.2. Динамика показателей цитокинового статуса у пациенток основной группы после консервативного лечения

Изучение секреции ИЛ-1 в динамике выявило статистически значимое ($p<0,05$) снижение его уровня у пациенток IAи IIA подгрупп в 1,7 и 1,6 раз соответственно; а в подгруппах, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ с ХЭ – в 1,9 раз (Табл. 5.23).

Результаты проведенного исследования, свидетельствуют о выраженной динамике секреции ИЛ-2 после проведенной дифференцированной терапии в аспиратах из полости матки у пациенток основной группы во всех изучаемых подгруппах ($p<0,05$) (Табл. 5.23). Отмечен рост данного показателя у женщин с ПГЭ и КГЭ в 1,8 раза, в IIIA подгруппе – с 75,52±10,38 пг/мл до 140,05±11,15пг/мл; а в IVA подгруппе –с 70,04± 11,52 пг/мл до 132,24± 10,25 пг/мл(Табл. 5.23). Известно, что ИЛ-2 является основным индуктором цитотоксической активности практически всех клонов-эффекторов – Т-лимфоцитов-хелперов, опухолеспецифических цитотоксических Т-лимфоцитов, NK-клеток и их потомков – неспецифических лимфокинактивированных киллеров и макрофагов, что обуславливает противоопухолевую активность данного провоспалительного цитокина и обеспечивает подавление пролиферативного потенциала эндометрия.

Изучение содержания ИЛ-4 выявило статистически незначимое снижение его концентрации в аспиратах из полости матки у больных основной группы ($p>0,05$) (Табл. 5.22).

Таблица 5.23

Концентрация цитокинов в аспиратах из полости матки у пациенток основной группы до и после консервативного лечения

Группы пациенток		Исследуемый показатель, пг/мл					
		ИЛ - 1β	ИЛ - 2	ИЛ - 4	ИЛ - 6	ФНО - α	γ - ИНФ
Основная группа:							
IA подгруппа (n=20)	**До лечения**	186,58±10,82	95,50±10,41	74,22±8,11	109,82±7,01	112,58±11,34	174,12±10,64
	После лечения	113,07±9,65*	171,91±12,36*	61,85±7,13	114,62±8,65	70,36±8,58*	108,48±9,48*
IIA подгруппа (n=20)	**До лечения**	194,36±12,74	92,68±9,29	78,13±9,01	52,36±6,65	124,07±11,86	180,14±11,75
	После лечения	120,72±10,62*	163,12±11,04*	65,12±8,22	70,75±6,09*	82,71±9,17*	112,58±10,24*
IIIA подгруппа (n=20)	**До лечения**	261,21±16,86	75,52±10,38	80,65±9,22	120,08±9,31	228,93±14,46	199,48±12,04
	После лечения	137,17±11,01*	140,05±11,15	73,31±8,56	78,48±6,55*	97,41±12,05*	123,22±11,18*
IVA подгруппа (n=20)	**До лечения**	270,16±18,12	70,04±11,52	84,12±8,17	127,42±9,42	236,30±13,22	213,76±14,20
	После лечения	141,08±13,16*	132,24±10,23*	75,11±6,78	84,95±4,11**	107,40±12,92*	134,85±12,31*
Контрольная группа(n=30)		127,80 ±10,14	160,61±14,25	61,35±8,02	81,68±10,21	76,56±9,02	120,09±12,07

***** - достоверные различия в сравнении с показателями до лечения ($p < 0,05$)

****** - достоверные различия в сравнении с пациентками контрольной группы ($p < 0,05$)

При анализе полученных данных установлено достоверное снижение уровня ИЛ-6 по сравнению с исходными показателями в 1,6 раза в подгруппах с ПГЭ и КГЭ, а в III А и IVА подгруппах – в 1,5 раза ($p<0,05$) (Табл. 5.23).

При изучении концентрации ФНО-α в динамике установлено, что на фоне проводимой терапии у пациенток IА и IIА подгруппы происходило достоверно снижение его уровня ($p<0,05$) в 1,6 и 1,5 раза соответственно в сравнении с исходными показателями, в то время как в подгруппах больных, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ с ХЭ – в 2,4 и 2,2 раза соответственно(Табл. 5.23).

Изучение динамики уровней γ-ИФН в аспиратах из полости матки у обследуемых пациенток выявило достоверное снижение его концентрации во всех изучаемых подгруппах ($p<0,05$) (Табл. 5.23). Обращает на себя внимание тот факт, что его содержание у больных III А и IVА подгрупп было в 1,4 раза ниже в сравнении с соответствующими показателями пациенток группы сравнения, что свидетельствует об эффективности локальной иммуномодулирующей терапии и необходимости ее включения в комплекс лечения больных с ГПЭ.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об устранении исходных дисфункциональных нарушений Th-1 – клеточного звена иммуннитета на локальном уровне, характеризующееся достоверным повышением концентрации ИЛ-2 и снижением ИЛ - 1β, ИЛ - 6, ФНО-α и γ-ИНФ.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод о целесообразности проведения дифференцированного подхода к терапии гиперпластических процессов эндометрия с включением локальной иммуномодулирующей терапии и патогенетической обоснованности предлагаемого метода лечения.

5.6 Динамика состояния аутоиммунитета у обследованных пациенток

5.6.1.Динамика профилей аутоантител у пациенток группы сравнения после консервативного лечения

Проведение традиционной терапии ГПЭ у обследуемых пациенток группы сравнения привело к нормализации содержания ауто-АТ в 40,2% случаев, статистически значимому улучшению показателей ($p<0,05$) - у 38,9% пациенток,

в то время как у каждой пятой пациентки (21,7%) достоверно значимого изменения показателей иммунореактивности достичь не удалось (p>0,05).

Результаты проведенного исследования после окончания гормональной терапии выявили статистически не значимое повышение (p<0,05) среднего содержания профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК во II А, IIIА и IVА подгруппах, и лишь в подгруппе больных с ПГЭ без атипии отмечено достоверное повышение среднего значения данного показателя на 58,3% (p=0,024) (Рис. 5.1, Рис. 5.2, Рис 5.3, Рис 5.4). Полученные данные свидетельствуют о сохраняющихся нарушениях процессов апоптоза, приводящих к прогрессированию и рецидивированию ГПЭ.

Кроме того, у пациенток с ПГЭ без атипии выявлено статистически значимое повышение среднего содержания профилей ауто-АТ к антигенам тромбоцитов TrM-03 (p=0,001), в то время как в остальных подгруппах достоверных изменений среднего значений уровня ауто-АТ выявлено не было (p>0,05) (Рис. 5.1, Рис. 5.2, Рис 5.3, Рис 5.4). Данные изменения уровня профилей ауто-АТ к антигенам тромбоцитов TrM-03 коррелировали со снижением среднего содержания профилей ауто-АТ к Коллагену (Рис. 5.1, Рис. 5.2, Рис 5.3, Рис 5.4), при этом наибольшее снижение без достоверной разницы (на 49,3%) отмечено в подгруппе больных с ПГЭ без атипии(p=0,234).

Состояние аутоиммунитета больных группы сравнения в динамике характеризовалось достоверным снижением среднего содержания профилей ауто-АТ к Fc-фрагменту в подгруппах с ПГЭ и КГЭ без атипии, при этом у пациенток, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ без атипии с ХЭ, выявлено статистически не значимое снижение уровня профилей ауто-АТ (p=0,56; p=0,69) (Рис. 5.1, Рис. 5.2, Рис 5.3, Рис 5.4). Аналогичные изменения выявлены в отношении среднего содержания профилей аутоАТ к SPR-06 (Рис. 5.1, Рис. 5.2, Рис 5.3, Рис 5.4).

Полученные данные свидетельствуют о сохраняющихся локальных воспалительных изменениях у данной когорты пациенток вследствие недостаточной эффективности проводимой терапии.

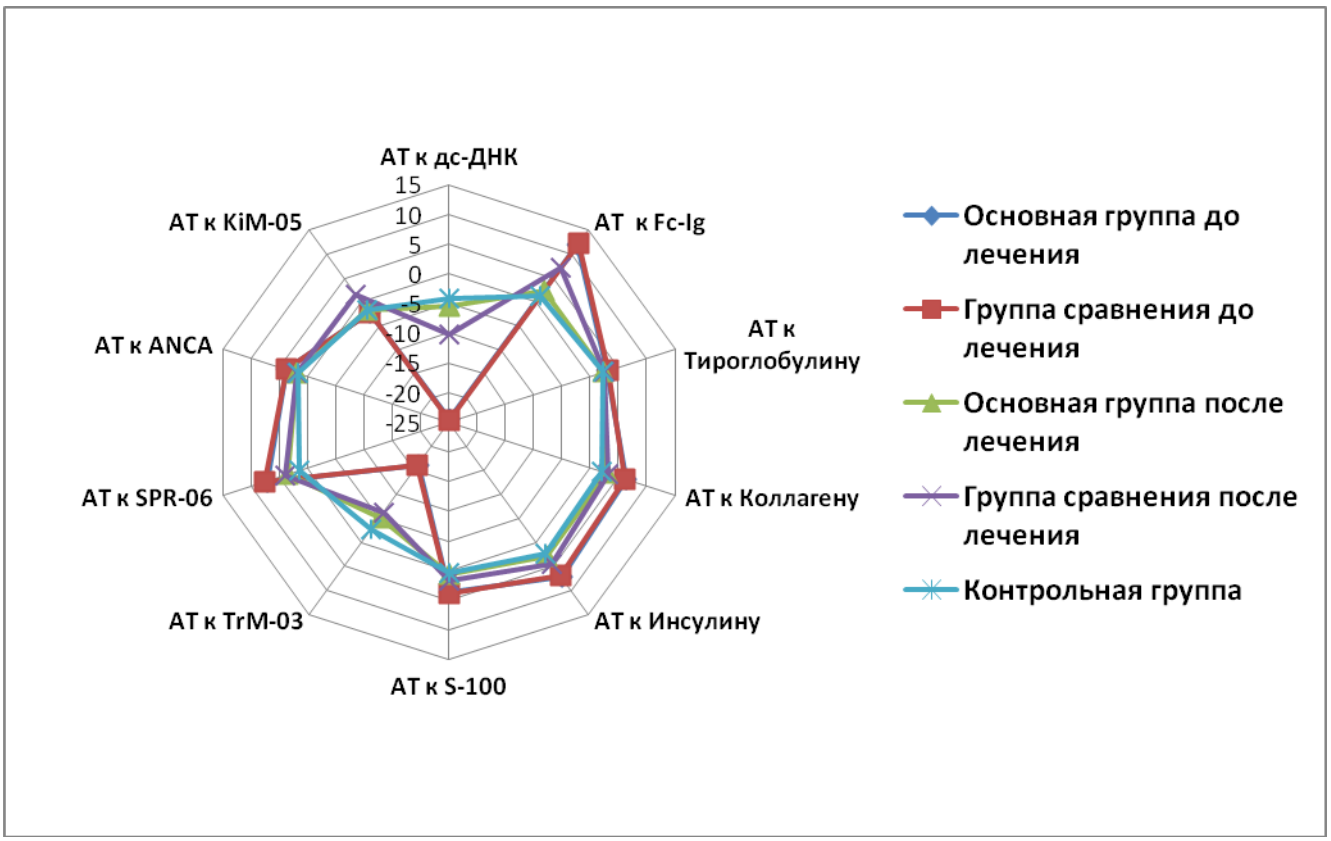


Рис. 5.1 Динамика содержания профилей аутоантител у пациенток с ПГЭ без атипии до и после консервативного лечения.

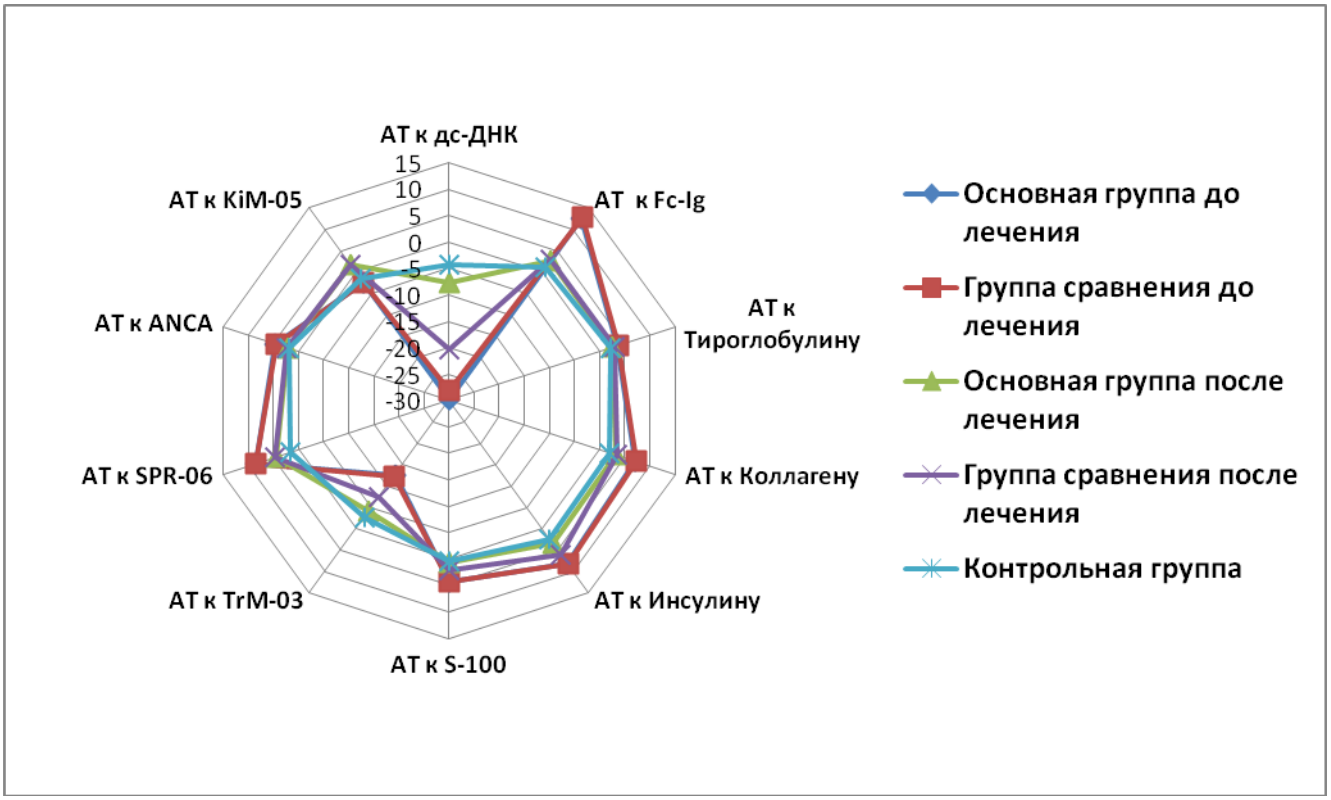


Рис. 5.2 Динамика содержания профилей аутоантител у пациенток с КГЭ без атипии до и после консервативного лечения.

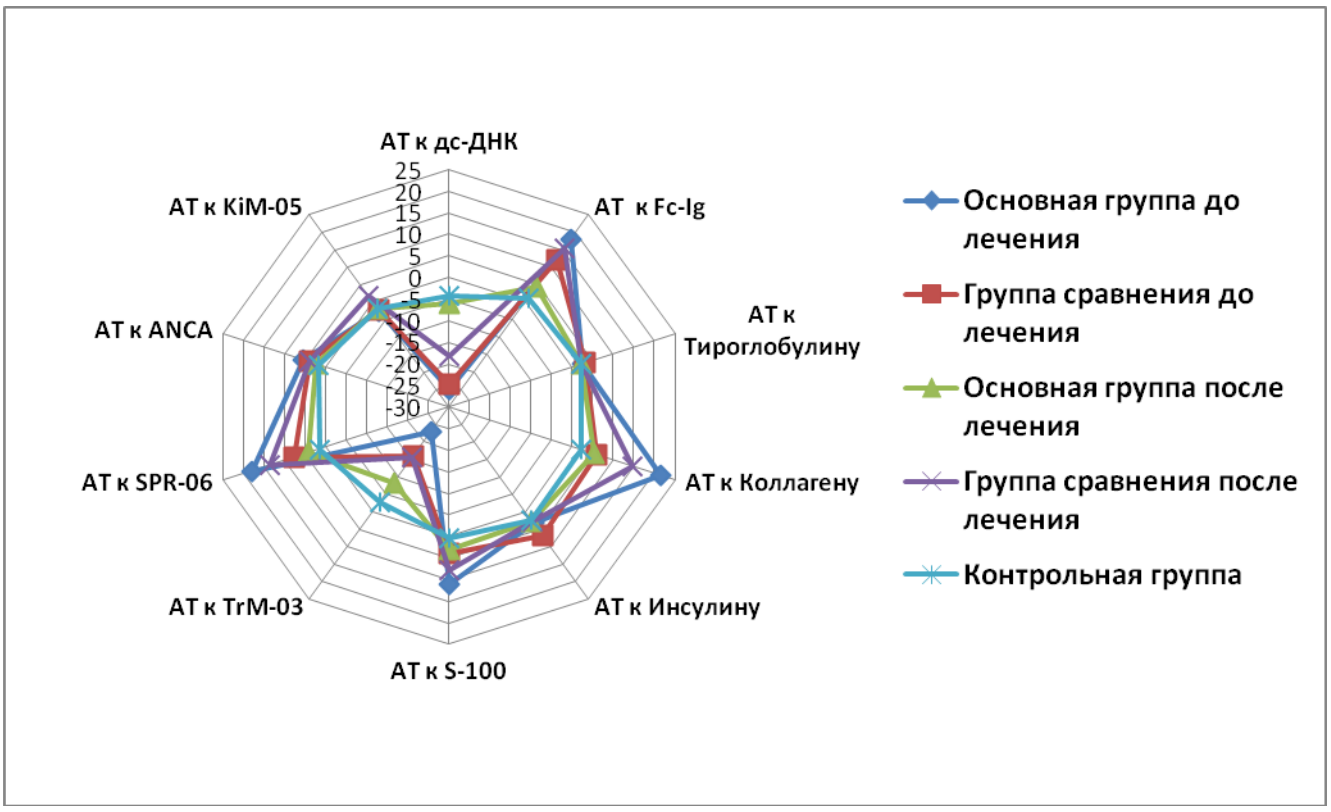


Рис. 5.3 Динамика содержания профилей аутоантител у пациенток с ПГЭ без атипии в сочетании с ХЭ до и после консервативного лечения.

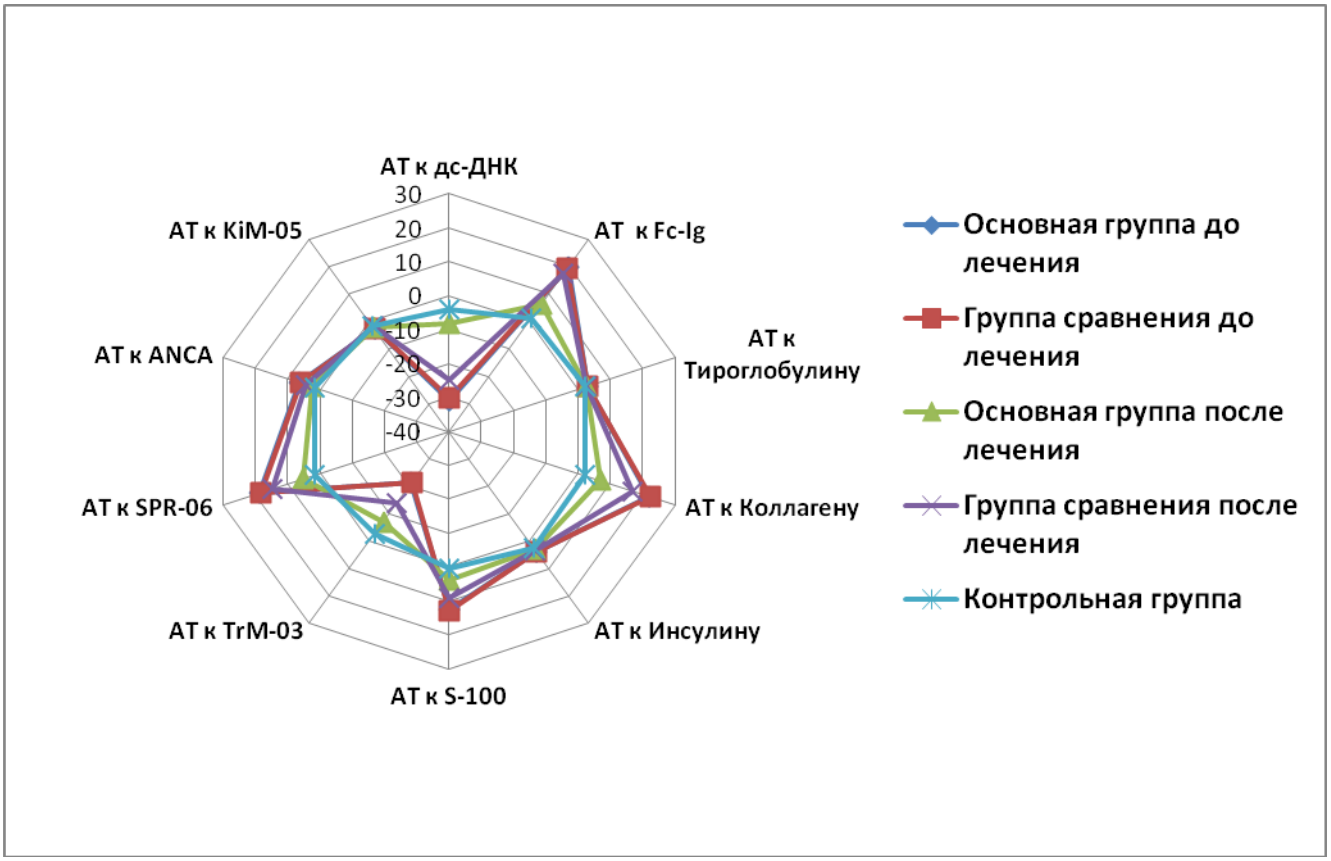


Рис. 5.4 Динамика содержания профилей аутоантител у пациенток с КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ до и после консервативного лечения.

Рис. 5.5 Динамика содержания профилей аутоантител у пациенток I В группы после оперативного лечения.

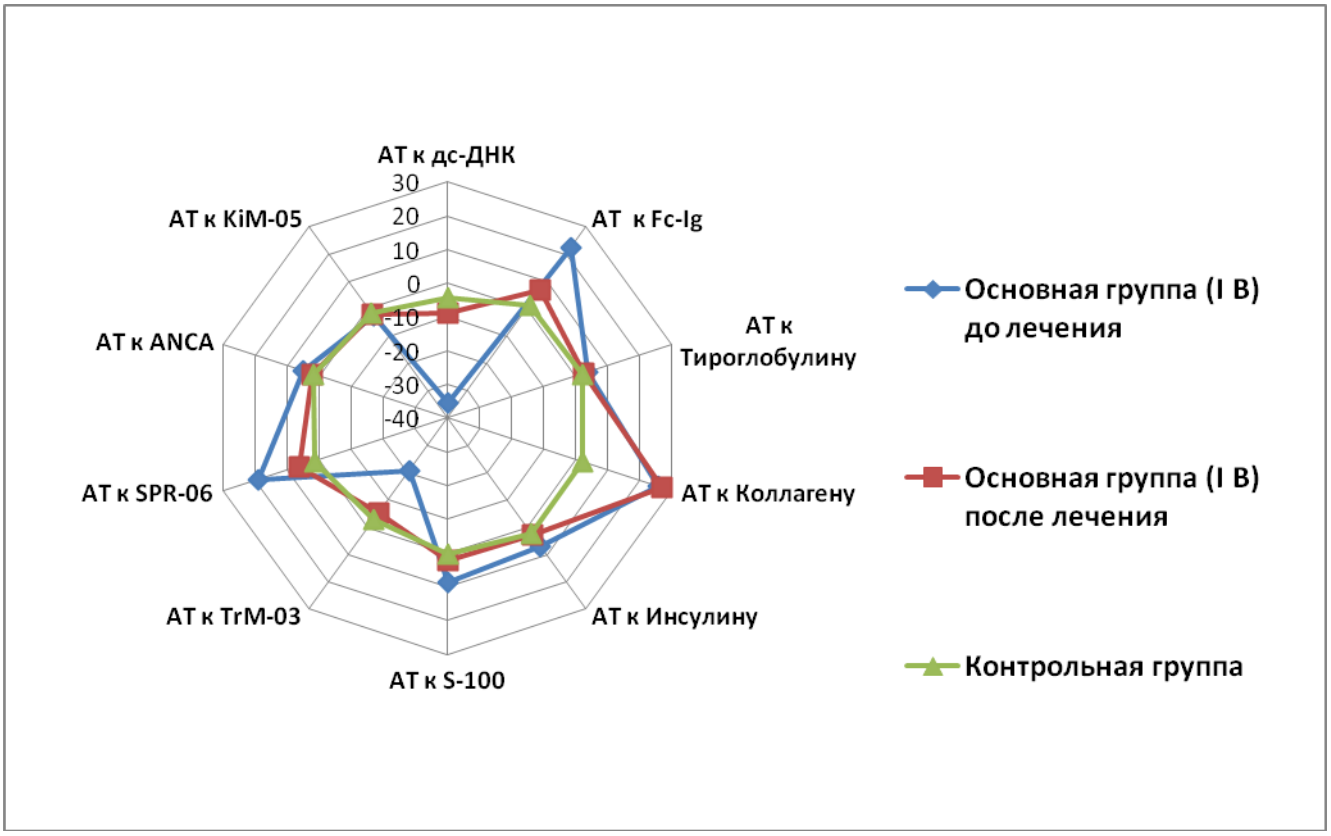


Рис. 5.6 Динамика содержания профилей аутоантител у пациенток II В группы после оперативного лечения.

Проведение традиционной терапии ГПЭ способствовало снижению среднего содержания профилей ауто-АТ к антигену нейтрофилов и эндотелия ANCA без достоверной разницы в сравнении с показателями до лечения (p>0,05) (Рис. 5.1, Рис. 5.2, Рис 5.3, Рис 5.4).

Отмечено статистически не значимое снижение среднего содержания профилей аутоантител к инсулину во всех изучаемых подгруппах(p>0,05) (Рис. 5.1, Рис. 5.2, Рис 5.3, Рис 5.4), что свидетельствовало о сохраняющихся метаболических нарушениях в данной когортепациенток.

Кроме того, состояние ауто-АТ пациенток группы сравнения в динамике после проведенной традиционной терапии свидетельствовало о сохраняющемся дисбалансе профилей ауто-АТ к белку S-100 и антигенам KiM-05 (Рис. 5.1, Рис. 5.2, Рис 5.3, Рис 5.4)

Таким образом, результаты лечения больных группы сравнения показывают, что на фоне проводимой общепринятой терапии сохраняется умеренное снижение профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК в подгруппах больных с КГЭ без атипии, а также ПГЭ или КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ; статистически значимое в сравнении с показателями контрольной группы снижение профилей ауто-АТ антигенам TrM-03, коррелирующее с умеренным повышением содержания профилей ауто-АТ к коллагену на фоне умеренного отклонения профилей ауто-АТ к Fc- фрагменту и SPR-06 в подгруппах больных, имеющих сочетание пролиферативных изменений эндометрия и ХЭ; а также сохраняется исходный дисбаланс профилей ауто-АТ к белку S-100 и антигенам KiM-05 сопровождающийся статистически не значимым снижением среднего содержания профилей ауто-АТ к инсулину во всех изучаемых подгруппах.

Данный факт свидетельствует о недостаточной эффективности проводимой терапии, и как следствие этого, высокий риск дальнейшего прогрессирования и рецидивирования ГПЭ.

5.6.2. Динамика профилей аутоантител у пациенток основной группы после консервативного лечения

Проведение дифференцированного подхода к лечению ГПЭ у обследуемых женщин основной группы способствовало нормализации содержания профилей ауто-АТ в 64,4% случаев, статистически значимому улучшения показателей аутоиммунитета - у 28,9% пациенток ($p<0,05$). И лишь в 6,7 % случаев в динамике после окончания терапии не выявлено достоверных изменений иммунореактивности ($p>0,05$).

Изучение показателей аутоиммунитета в динамике после окончания гормональной терапии выявило достоверное повышение среднего содержания профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК во всех подгруппах исследуемой когорты пациенток ($p<0,01$) (Рис. 5.1, Рис. 5.2, Рис 5.3, Рис 5.4), при этом наиболее значимое повышение уровня ауто-АТ (на 77,3%) выявлено в подгруппе больных с ПГЭ без атипии ($p=0,002$). Обращает на себя внимание тот

факт, что средние показатели профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК у больных изучаемых подгрупп основной группы и группы контроля были сопоставимы (p>0,05).

Снижение частоты АМК у пациенток основной группы коррелировало с повышением среднего уровня профилей ауто-АТ к антигенам TrM-03 в сыворотке крови. Среднее содержание профилей ауто-АТ к антигенам TrM-03 после окончания гормональной терапии достоверно повысилось: в I А подгруппе - на 68,0% (p=0,001), во II А подгруппе – на 68,2% (p=0,005), в III А подгруппе – на 64,4% (p=0,007), а в IVA подгруппе – на 66,5% (p=0,009) соответственно (Рис. 5.1, Рис. 5.2, Рис. 5.3, Рис 5.4).

Наряду с повышением среднего уровня профилей ауто-АТ к антигенам TrM-03, отмечена нормализация содержания профилей ауто-АТ к Колагену, характеризующаяся достоверным снижением его средних показателей в подгруппах больных с ПГЭ или КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ (p= 0,0002, p=0,0006) (Рис. 5.1, Рис. 5.2, Рис 5.3, Рис 5.4).

Состояние аутоиммунитета больных основной группы характеризовалось достоверным снижением (p<0,05) среднего содержания профилей ауто-АТ к Fc-фрагменту и к SPR-06, являющихся маркерами хронических воспалительных процессов органов малого таза (Рис. 5.1, Рис. 5.2, Рис 5.3, Рис 5.4). Обращает на себя внимание тот факт, что средний уровень профилей ауто-АТ к Fc-фрагментуу пациенток, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ без атипии и ХЭ был в 3,5 раза и 2,8 раза ниже аналогичных показателей соответствующих подгрупп группы сравнения, а среднее содержание профилей ауто-АТ к SPR-06 в IIIA и IVA подгруппах – в 3,2 и 2,9 раза ниже, чем в соответствующих подгруппах группы сравнения. Данный факт свидетельствует о высокой эффективности дифференцированного подхода в лечении больных с ГПЭ.

Анализ динамики изменения профилей ауто-АТ к антигену нейтрофилов и эндотелия ANCA выявил статистически не значимое снижение среднего содержания его профилей у пациенток основной группы (Рис. 5.1, Рис. 5.2, Рис 5.3, Рис 5.4), при этом в подгруппе больных с ПГЭ без атипии в сочетании с ХЭ

отмечено снижение профилей ауто-АТ к ANCA на 58,4% (p=0,090), а у больных IVАподгруппы – на 57,8% (p=0.098), что было в 2 раза больше, чем в соответствующих подгруппах группы сравнения.

Изучение показателей аутоиммунитета в динамике после окончания проводимой терапии выявило статистически значимое снижение среднего содержания профилей ауто-АТ к Инсулину в подгруппе больных с ПГЭ без атипии на 60,6% (p=0,049) и у пациенток с КГЭ без атипии - на 59,5% (p=0,050) (Рис. 5.1, Рис. 5.2), что свидетельствовало о тенденции к нормализации метаболических нарушений в данной когорте пациенток.

Кроме того, в ходе исследования установлено, что средние уровни профилей ауто-АТ к белку S-100 и антигенам KiM-05 во всех изучаемых подгруппах были сопоставимы с показателями контрольной группы (p>0,05) (Рис. 5.1, Рис. 5.2, Рис 5.3, Рис 5.4).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об устранении исходного дисбаланса показателей иммунореактивности, характеризующегося нормализацией среднего содержания профилей ауто-АТ: достоверным повышением(p<0,05) профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК и к антигенам TrM-03; снижением профилей ауто-АТ к Fc- фрагменту, коллагену, инсулину, SPR-06 и антигенам ANCA, а также восстановление профилей ауто-АТ к белку S-100 и антигенам KiM-05 до значений, сопоставимых с показателями контрольной группы.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод об эффективности предложенного дифференцированного подхода к лечению ГПЭ.

5.6.3. Динамика профилей аутоантител у обследованных пациенток после хирургического лечения

Проведение дифференцированного подхода к выбору объема оперативного вмешательства у обследуемых женщин основной группы способствовало нормализации содержания профилей ауто-АТ в 62,5% случаев, что было в 1,4 раза чаще (45,3%), чем в группе сравнения; статистически значимому улучшению

показателей аутоиммунитета - у 33,3% больных (p<0,05), в то время как в группе сравнения – у 28,2% пациенток.У каждой четвертой (26,6%) больной группы сравнения и лишь у 4,2 % женщин основной группы в динамике через 6 месяцев после операции не выявлено достоверных изменений иммунореактивности (p>0,05).

Изучение показателей аутоиммунитета в динамике выявило достоверное повышение среднего содержания профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК в I В и II В подгруппах основной группы (p<0,001) (Рис. 5.5, Рис. 5.6), в то время как в группе сравнения сохранялось умеренное отклонение уровня ауто-АТ, статистически значимо превышающее показатели контрольной группы (p<0,001) (Рис. 5.7). Данный факт свидетельствует о высоком риске рецидивирования ГПЭ у данной когорты пациенток.

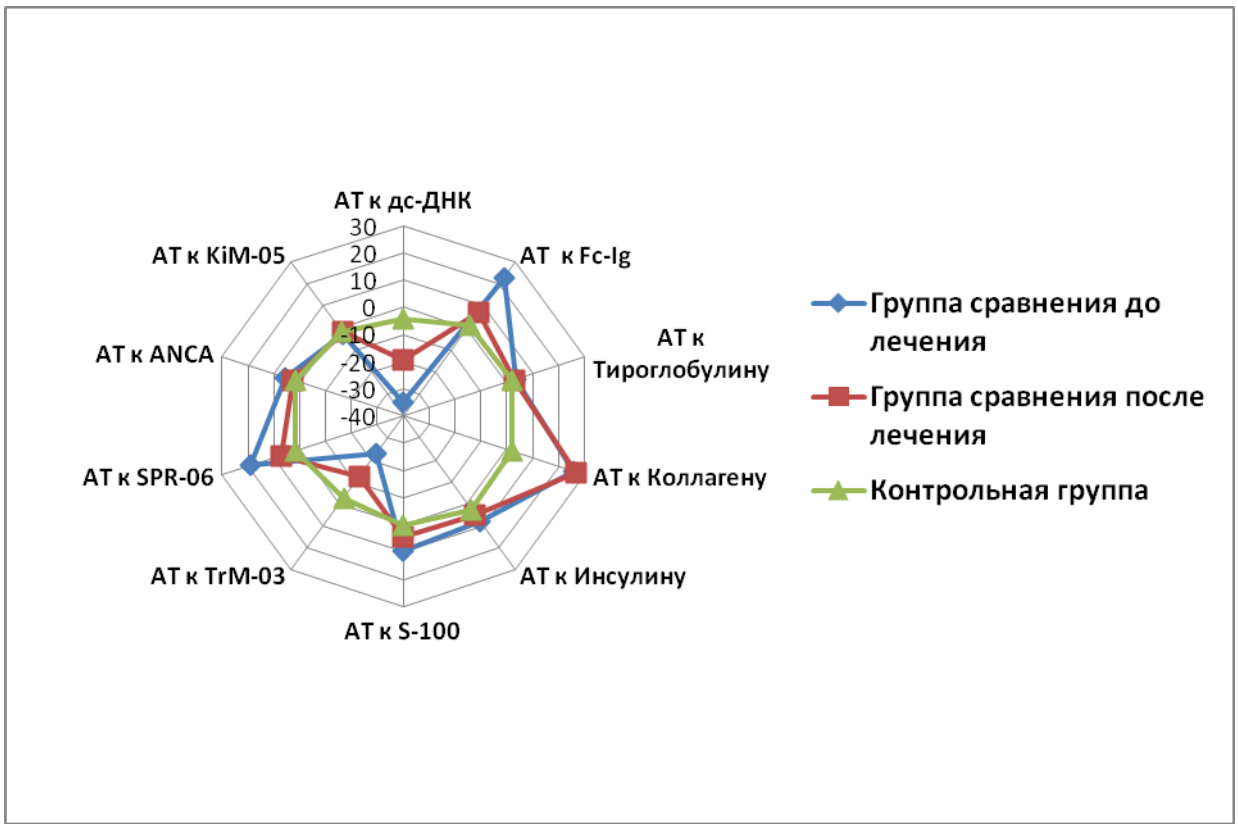


Рис. 5.7 Динамика профилей аутоантител у пациенток группы сравнения после оперативного лечения.

Среднее содержание профилей ауто-АТ к антигенам TrM-03 через 6 месяцев после оперативного лечения достоверно повысилось: в I В подгруппе основной

группы - на 74,6% (p=0,003), во II В подгруппе – на 71,2% (p=0,002). При этом, статистически значимых изменений уровня ауто-АТ к антигенам TrM-03 у пациенток группы сравнения нами не было выявлено (Рис 5.5., Рис. 5.6., Рис 5.7).

Обращает на себя внимание статистически незначимое повышение среднего уровня профилей ауто-АТ к Колагену у пациенток обеих групп в динамике после оперативного вмешательства (p>0,05), что, вероятно, обусловлено развитием рубцово-спаечных изменений в полости матки вследствие гистерорезекции, аблации эндометрия (Рис 5.5., Рис. 5.6., Рис 5.7).

Состояние аутоиммунитета больных основной группы и группы сравнения характеризовалось достоверным снижением (p<0,05) среднего содержания профилей ауто-АТ к Fc-фрагменту и к SPR-06, являющихся маркерами хронических воспалительных процессов органов малого таза (Рис. 5.5, Рис. 5.6, Рис 5.7).

Анализ динамики изменения профилей аутоАТ к антигену нейтрофилов и эндотелия ANCA выявил статистически значимое снижение среднего содержания его профилей у пациенток обеих групп: на 58,3% в подгруппе I В основной группы (p=0,038); в подгруппе II В – на 60,1% соответственно (p=0,026), а в группе сравнения - на 55,0% (p=0,044) (Рис. 5.5, Рис. 5.6, Рис 5.7).

Изучение показателей аутоиммунитета в динамике выявило статистически незначимое снижение среднего содержания профилей ауто к Инсулину в обеих изучаемых группах (p>0,05), при этом следует отметить, что уровень данных аутоантител у пациенток I В подгруппы был в 1,3 ниже, чем во II В подгруппе и в 1,7 раза ниже, чем в группе сравнения.

Полученные результаты свидетельствуют о сохраняющихся обменно-эндокринных нарушениях у пациенток с группы сравнения после оперативного лечения. Данный факт, вероятно, можно объяснить продолжающимся эстрогенным влиянием в данной когорте больных (Рис. 5.5, Рис. 5.6, Рис 5.7).

Кроме того, в ходе исследования установлено устранение дисбаланса профилей ауто-АТ к белку S-100 у пациенток обеих групп (Рис. 5.5, Рис. 5.6, Рис 5.7).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об эффективности разработанного нами дифференцированного подхода к выбору объема хирургического вмешательства у больных с ГПЭ.

5.7 Динамика эхографических параметров органов малого таза у обследованных пациенток

Для оценки эффективности проводимой гормональной терапии всем пациенткам через 6 месяцев от начала лечения и на фоне 6 - месячной экспозиции ЛНГ-ВМС, введенной после окончания лечения с целью профилактики рецидивирования ГПЭ, выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза. Больным, подвергшимся оперативному вмешательству, эхографический мониторинг выполнялся через 6 и 12 месяцев после операции.

5.7.1. Динамика зхографических параметров органов малого таза у пациенток группы сравнения после консервативного лечения

Выявленные изменения ультразвуковых параметров матки, эндометрия и яичников в динамике представлены в Табл. 5.24, Табл. 5.25, Табл. 5.26.

В ходе исследования установлено уменьшение размеров тела матки у каждой четвертой пациентки I А подгруппы (26,1%) и каждой пятой женщины (22,5%) во II А подгруппе. В то время как в подгруппах больных, имеющих сочетание ГПЭ и ХЭ, данные изменения отмечены практически у каждой второй пациентки (47,2% - для IIIА подгруппы и 43, 8% - для IVА подгруппы).

Ультразвуковые признаки хронического эндометрита выявлены у 23 (63,9%) пациенток III А подгруппы и в 65,6% случаев IV А подгруппы, что было в 2,5 и 2,2 раза чаще, чем в соответствующих подгруппах основной группы ($p<0,05$) (Табл. 5.24). У 58,3% больных с ПГЭ в сочетании с ХЭ и 59,4% женщин IVА подгруппы установлено наличие участков повышенной эхогенности в зоне срединного М-эха, а также неровный контур эндометрия, что было достоверно выше, чем в основной группе ($p<0,05$).

Таблица 5.24

Динамика ультразвуковых критериев хронического эндометрита в динамике до и после проведенного консервативного лечения у обследованных пациенток

Параметры ультразвуковой диагностики	Основная группа				Группа сравнения			
	III А подгруппа (n=47)		IV А подгруппа (n=26)		III А подгруппа (n=36)		IV А подгруппа (n=32)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Повышение эхогенности, неровный контур эндометрия	47 (100%)	11 (23,1%)*	26 (100%)	7 (26,9%)*	36 (100%)	21 (58,3%) * **	26 (100%)	7 (26,9%) * **
Неровность линии смыкания эндометрия	22 (31,4%)	2 (4,3%)*	13 (34,2%)	1(3,8%)*	17 (32,6%)	3 (8,3%) * **	12 (35,3%)	3 (9,4%) * **
Гиперэхогенные включения в проекции базального слоя эндометрия	26 (55,3%)	9 (19,1%)*	15 (57,7%)	6(23,3%)*	20 (55,6%)	9 (25,0%)*	18 (56,2%)	9 (28,1%)*
Неравномерная эхогенность миометрия	24 (51,1%)	5 (10,6%)*	14 (53,8%)	3(11,5%)*	18 (50,0%)	8 (22,2%) * **	17 (53,1%)	8 (25,0%) * **
Расширение вен миометрия (>3мм), параметрия (>5мм)	18 (38,3%)	3 (6,4%)*	10 (38,5%)	2(7,7%)*	14 (38,9%)	6 (16,7%) * **	12 (37,5%)	6 (18,8%) * **

***** - достоверные различия в сравнении с показателями до лечения ($p < 0,05$)

****** - достоверные различия в сравнении с пациентками основной группы ($p < 0,05$)

Таблица 5.25

Оценка состояния эндометрия у обследованных пациенток после проведенного консервативного лечения

Группы больных	Толщина эндометрия, мм	Структура эндометрия	Доля обследованных, %
Основная группа (n=224)			
I A (n=102)	3,84±0,26	однородный	99 (97,1%)
	4,67±0,41	неоднородный	3 (2,9%)
II A (n=49)	3,75±0,22	однородный	47 (95,9%)
	6,50±0,71	неоднородный	2 (4,1%)
III A (n=47)	3,66±0,18	однородный	44 (93,6%)
	8,33±0,41	неоднородный	3 (6,4%)
IV A (n=26)	3,58±0,14	однородный	24 (92,3%)
	9,50±0,71	неоднородный	2 (7,7%)
Группа сравнения (n=196)			
I A (n=88)	4,18±0,32	однородный	74 (84,1%)
	5,08±0,13	неоднородный	14 (15,9%)
II A (n=40)	3,82±0,21	однородный	32 (80,0%)
	8,63±0,20*	неоднородный	8 (20,0%)
III A (n=36)	3,78±0,17	однородный	27 (75,0%)
	11,67±0,18*	неоднородный	9 (25,0%)
IV A (n=32)	3,65±0,12	однородный	23 (71,9%)
	12,44±0,19*	неоднородный	9 (28,1%)
Контрольная группа (n=60)	4,60±1,82	однородный	60 (100%)

***-** достоверные различия в сравнении с пациентками основной группы соответствующей подгруппы ($p < 0,05$)

Обращает на себя внимание сохраняющиеся гиперэхогенные включения в виде участков фиброза, склероза и кальциоза в проекции базального слоя эндометрия (22,2% и 25,0% соответственно). Полученные результаты свидетельствуют о недостаточной эффективности традиционной терапии ХЭ.

Через 6 месяцев применения гормональной терапии отмечена положительная динамика уменьшения срединного М-эхо, при этом его среднее значение достоверно снизилось по отношению к исходному во всех изучаемых подгруппах у пациенток, имеющих однородную структуру эндометрия ($p<0,05$) (Табл. 5.25).

Таблица 5.26

Оценка ультразвуковых параметров яичников в динамике до и после проведенного консервативного лечения у пациенток группы сравнения

Параметры ультразвуковой диагностики	Контрольная группа (n=60)	I А подгруппа (n=88)		II А подгруппа (n=40)		III А подгруппа (n=36)		IV А подгруппа (n=32)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Параметры правого яичника									
V яичника, см ^{3}	3,43±0,07	6,44±0,56	3,96±0,16* t=4,26*;r=0,307	6,72±0,68	5,24±0,32 t=1,97*;r=0,218	7,18±0,74	6,02±0,38 t=1,39;r=0,164	8,08±0,80	6,84±0,52 t=1,30;r=0,163
Количество антр. фолликулов	1,27±0,08	4,03±0,24	1,73±0,14* t=8,28*;r=0,532	4,18±0,24	3,56±0,20 t=1,98*;r=0,219	4,45±0,29	3,80±0,22 t=1,79;r=0,209	5,02±0,36	4,25±0,26 t=1,73;r=0,215
Параметры левого яичника									
V яичника, см ^{3}	3,06±0,09	5,78±0,60	3,52±0,10* t=3,72*;r=0,271	5,95±0,71	4,62±0,28 t=1,74;r=0,194	6,42±0,77	5,37±0,31 t=1,26;r=0,149	7,24±0,82	6,07±0,45 t=1,25;r=0,157
Количество антр. фолликулов	1,13±0,06	3,51±0,19	1,49±0,15* t=8,34*;r=0,535	3,63±0,22	3,08±0,17 t=1,98*;r=0,219	3,94±0,26	3,38±0,19 t=1,74;r=0,204	4,45±0,33	3,78±0,21 t=1,71;r=0,213
Функц. образования яичников	-	31 (35,2%)	28 (31,8%) (χ^2=0,23; φ=0,036)	15 (37,5%)	13 (32,56%) (χ^2=0,22; φ=0,052)	13 (36,1%)	11 (30,6%) (χ^2=0,25; φ=0,059)	12 (37,5%)	10 (31,3%) (χ^2=0,27; φ=0,066)
Персист. фолликулы	-	13 (14,7%)	15 (17,0%) (χ^2=0,17; φ=0,031)	6 (15,0%)	7 (17,5%) (χ^2=0,09; φ=0,034)	4 (11,1%)	7 (19,4%) (χ^2=0,97; φ=0,116)	4 (12,5%)	6 (18,8%) (χ^2=0,474; φ=0,086)
Кисты яичников	-	18 (20,5%)	13 (14,8%)* (χ^2=0,99; φ=0,075)	9 (22,5%)	6 (15,0%)* (χ^2=0,74; φ=0,390)	9 (25,0%)	4 (11,2%)* (χ^2=2,35; φ=0,181)	8 (25,0%)	5 (12,5%)* (χ^2=0,87; φ=0,117)

*** -** достоверные различия в сравнении с показателями до лечения t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$)

Достоверной разницы между номинальными признаками у пациентов до и после лечения согласно критерию χ^2 нет ($p > 0,05$).

Обращает на себя внимание от факт, что неоднородная структура эндометрия сохранялась у 14 (15,9%) пациенток с ПГЭ без атипии, в 20% случаев у женщин с КГЭ без атипии, у каждой четвертой (25,0%) и практически каждой третьей обследуемой (28,1%) в III А и IVA подгруппах соответственно, что достоверно значимо превышало соответствующие показатели у пациенток основной группы ($p<0,05$) (Табл. 5.25).

Несмотря на проводимую противорецидивную терапии ЛНГ- ВМС через 12 месяцев от начала лечения у 16 пациенток сохранялась неравномерная эхогенность срединного М-эхо, в последующем верифицированная морфологически как ПГЭ без атипии.

Проведение гормональной терапии в течение 6 месяцев не привело к статистически значимому снижению частоты встречаемости функциональных образований яичников, выявляемых у каждой третьей пациентки изучаемых подгрупп ($p > 0,05$) (Табл. 5.26).

Следует отметить, что кисты яичников диагностированы у 13 (14,8%) женщин с ПГЭ без атипии, у 6 (15%) пациенток с КГЭ, в 11,2% случаев и 12,5% случае у обследованных IIIA и IVA подгрупп соответственно, что было достоверно выше, чем в соответствующих подгруппах основной группы ($p<0,05$) (Табл. 5.26).

Таким образом, полученные данные дают основание утверждать о недостаточной эффективности проводимой терапии у пациенток группы сравнения, о чем свидетельствуют сохраняющиеся ультразвуковые критерии ХЭ более чем у половины пациенток III А и IVA подгрупп, высокая частота встречаемости функциональных образований яичников, что привело к прогрессированию ГПЭ в 20,4% случаев.

5.7.2. Динамика эхографических параметров органов малого таза у пациенток основной группы после консервативного лечения

Проведение дифференцированной терапии больным с ГПЭ привело к уменьшению размеров тела матки у каждой четвертой пациентки I А и II А

подгрупп (27,5% и 24,5% соответственно), при этом, в подгруппах больных, имеющих сочетание ГПЭ с ХЭ, - более чем у половины обследованных (68,1% и 65,4% соответственно), что было достоверно чаще, чем в соответствующих подгруппах группы сравнения ($p<0,05$).

Ультразвуковые признаки ХЭ после окончания лечения диагностированы лишь у 12 (25,5%) пациенток III А подгруппы и в 30,8% случаев IV А подгруппы, что свидетельствовало об эффективности проводимой у них локальной терапии. Так, повышенная эхогенность и неровный контур эндометрия отмечены у каждой четвертой пациентки исследуемых подгрупп, что было достоверно реже, чем в соответствующих подгруппах группы сравнения ($p<0,05$) (Табл. 5.24). Неравномерная эхогенность миометрия выявлена у каждой десятой пациентки изучаемых подгрупп, что было в 2,2 раза реже, чем в группе сравнения.

Таким образом, ультразвуковые критерии ХЭ у пациенток основной группы носят обратимый характер при проведении патогенетически обоснованной терапии. Полученные данные свидетельствуют об эффективности разработанного нами двухэтапного метода лечения ХЭ.

Эхографический мониторинг через 6 месяцев проведения гормональной терапии выявил достоверное уменьшение срединного М-хо по сравнению с исходными показателями у больных во всех изучаемых подгруппах ($p<0,05$). Неоднородная структура эндометрия отмечена лишь у 10 (4,5%) больных, при этом обращает на себя внимание тот факт, что средняя толщина М-хо у данной когорты пациенток в II А, III А и IV А подгруппах статистически значимо превышала соответствующий показатель в группе сравнения ($p<0,05$) (Табл. 5.25).

Проведение 12-месячной противорецидивной терапии ЛНГ-ВМС не выявило ультразвуковых критериев изменений структуры эндометрия ни у одной пациентки. Среднее значение срединного М-эха составило 3,3±0,2 мм.

Функциональные образования яичников, выявленные у обследованных пациенток до начала лечения, протекали бессимптомно и самостоятельно регрессировали через 3 месяца на фоне проведения гормональной терапии у 176 (78,6%) пациенток, а через 6 месяцев – в 100% случаев. Однако, уменьшение и

затем полное исчезновение кист у одних больных, сопровождалось их появлением у других пациенток. В связи с этим, статистически значимого снижения частота встречаемости функциональных образований яичников у обследованных основной группы выявить не удалось ($p > 0,05$).

Обращает на себя внимание тот факт, что в структуре функциональных образований яичников после проведенной гормональной терапии в сравнении с показателями до лечения преобладали персистирующие фолликулы, диагностируемые у каждой пятой пациентки изучаемых подгрупп, в то время как частота встречаемости кист яичников достоверно снизилась в сравнении с исходными показателями ($p<0,05$) (Табл. 5.27).

Таким образом, дифференцированный подход к терапии ГПЭ с включением двухэтапного метода лечения ХЭ у пациенток, имеющих сочетание пролиферативного процесса с хроническими воспалительными изменениями в эндометрии, приводит к значительному регрессу эхографических критериев ХЭ, а также достоверному снижению частоты встречаемости кист яичников, что способствует нормализации состояния эндометрия в 96,4% случаев.

5.7.3. Динамика зхографических параметров органов малого тазау обследованных пациенток после хирургического лечения

Через 6 месяцев после проведенного оперативного лечения уменьшение размеров матки выявлено у всех пациенток II В подгруппы, в 96,7% случаев больных I В подгруппы, и у 47 (73,4%) женщин группы сравнения. При этом, ультразвуковая картина характеризовалась атрофией эндометрия с единичными внутриматочными синехиями (Табл. 5.28).

Очаговая ГЭ по данным эхографического мониторинга диагностирована лишь у 2 (3,3%) пациенток основной группы (впоследствии верифицирована как КГЭ без атипии), которым проводилось оперативное лечение в объеме гистерорезекции, аблации эндометрия, что было достоверно реже, чем в группе сравнения ($p<0,05$) (Табл. 5.28).

Таблица 5.27

Оценка ультразвуковых параметров яичников в динамике до и после проведенного консервативного лечения у пациенток основной группы

Параметры ультразвуковой диагностики	Контрольная группа (n=60)	I А подгруппа (n=102)		II А подгруппа (n=49)		III А подгруппа (n=47)		IV А подгруппа (n=26)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Параметры правого яичника									
V яичника, см ^{3}	3,43±0,07	6,50±0,53	3,44±0,12* r=0,368*;t=5,63	6,64±0,72	3,58±0,17* r=0,389*;t=4,14	7,72±0,68	3,94±0,24* r=0,480*;t=5,24	8,04±0,81	4,36±0,29* r=0,518*;t=4,28
Количество антр. фолликулов	1,27±0,08	4,12±0,24	1,65±0,14* r=0,530*;t=8,89	4,23±0,26	1,84±0,12* r=0,648*;t=8,35	4,48±0,30	1,95±0,17* r=0,608*;t=7,34	4,96±0,38	2,06±0,20* r=0,691*;t=6,75
Параметры левого яичника									
V яичника, см ^{3}	3,06±0,09	5,81±0,58	3,19±0,08* r=0,300*;t=4,47	5,88±0,75	3,26±0,70* r=0,252*;t=2,55	6,46±0,70	3,51±0,21* r=0,388*;t=4,04	7,14±0,84	3,86±0,24* r=0,469*;t=3,75
Количество антр. фолликулов	1,13±0,06	3,63±0,20	1,45±0,11* r=0,558*;t=9,55	3,74±0,23	1,70±0,16* r=0,596*;t=7,28	4,01±0,27	1,77±0,19* r=0,577*;t=6,78	4,42±0,34	1,95±0,18* r=0,672*;t=6,42
Функц. образования яичников	-	36 (35,3%)	27 (26,5%) χ^2=1,86; φ=0,10	17 (34,6%)	14 (28,6%) χ^2=0,42; φ=0,07	17 (36,2%)	13 (27,7%) χ^2=0,78; φ=0,09	10 (38,5%)	7 (26,9%) χ^2=0,79; φ=0,12
Персист. фолликулы	-	15 (14,7%)	19 (18,7%) χ^2=0,56; φ=0,05	7 (14,2%)	10 (20,4%) χ^2=0,64; φ=0,08	5 (10,7%)	9 (19,2%) χ^2=1,34; φ=0,12	3 (11,6%)	5 (19,2%) χ^2=0,59; φ=0,10
Кисты яичников	-	21 (20,6%)	8 (7,8%)* χ^2=6,79•; φ=0,18	10 (20,4%)	4 (8,2%)* χ^2=3,00; φ=0,17	12 (25,5%)	4 (8,5%)* χ^2=4,82•; φ=0,23	7 (26,9%)	2 (7,7%)* χ^2=3,56; φ=0,25 p-value=0,07

***** - достоверные различия в сравнении с показателями до лечения на основе t-критерия Стьюдента для бисериального коэффициента корреляции r и разности средних ($p < 0,05$).

● - достоверные различия в сравнении с показателями до лечения согласно критерию χ^2 ($p < 0,05$)

У каждой четвертой пациентки группы сравнения (26,6%) сохранялись очаги гиперплазированного эндометрия, классифицированные впоследствии морфологически у 12 (18,8%) женщин как ПГЭ без атипии, а у 5 (7,8%) больных как КГЭ без атипии.

Через 6 месяцев после хирургического лечения у пациенток группы сравнения не выявлено статистически значимых изменений ультразвуковых параметров яичников (p>0,05) (Табл. 5.29). Средние размеры яичников, достоверно превышающие соответствующие показатели больных I B подгруппы основной группы (p<0,05), а также количество антральных фолликулов, свидетельствовали о сохраненном овариальном резерве, что обусловило невысокую эффективность оперативного лечения в данной когорте пациенток.

Таблица 5.28

Оценка состояния эндометрия у обследованных пациенток через 6 месяцев после проведенного хирургического лечения

Группы больных	Толщина эндометрия, мм	Структура эндометрия	Доля обследованных, %
Основная группа (n=96)			
I B (n=60)	2,24±0,18*	атрофия	58 (96,7%)
	8,50±0,71	неоднородный	2 (3,3%)
II B (n=36)	2,12±0,14*	атрофия	36 (100,0%)
	-	неоднородный	-
Группа сравнения (n=64)	2,36±0,12*	атрофия	47 (73,4%)
	11,82±0,20**	неоднородный	17 (26,6%)**
Контрольная группа (n=60)	4,60±1,82	однородный	60 (100%)

*** -** достоверные различия в сравнении с пациентками контрольной группы (p < 0,05)

****** - достоверные различия в сравнении с соответствующими показателями I B подгруппы (p < 0,05)

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что дифференцированный подход к выбору хирургического вмешательства у женщин с рецидивирующей ГЭ в ПМП позволяет повысить эффективность проводимого лечения, избегая радикальных хирургических операций, и предупредить развитие рецидивов.

Таблица 5.29

Оценка ультразвуковых параметров яичников в динамике до и после хирургического лечения у обследованных больных

Параметры ультразвуковой диагностики	Контрольная группа (n=60)	Основная группа (n=96)					Группа сравнения (n=64)			r, t,(χ^2, φ) связи параметров с типом лечения
		I В подгруппа (n=60)			II В подгруппа (n=32)					
		До лечения	После лечения	r, t связи параметров и лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	r, t,(χ^2, φ) связи параметров и лечения	
Параметры правого яичника										
V яичника, см ^{3}	3,43±0,07	4,81±0,04	3,54±0,03*	r=0,919*;t=25,40	10,36±0,28	-	7,48±0,19	7,32±0,24**	r=0,047;t=0,52	r=0,808**;t=15,14
Количество антр. фолликулов	1,27±0,08	3,24±0,153	1,48±0,12*	r=0,640*;t=9,05	6,11±0,25	-	4,36±0,16	4,25±0,11**	r=0,050;t=0,57	r=0,839**;t=17,05
Параметры левого яичника										
V яичника, см ^{3}	3,06±0,09	4,16±0,05	3,054±0,08*	r=0,734*;t=11,72	9,45±0,31	-	6,67±0,22	6,54±0,20**	r=0,039;t=0,44	r=0,820**;t=15,08
Количество антр. фолликулов	1,13±0,06	2,96±0,17	1,98±0,09*	r=0,425*;t=5,09	5,58±0,30	-	3,82±0,24	3,76±0,22*	r=0,016;t=0,18	r=0,552**;t=7,31
Функц. образования яичников	-	-	-		36 (100%)	-	25 (39,1%)	17 (26,6%)*	χ^2=2,26; φ=0,13	X
Персист. фолликулы	-	-	-		12 (33,3%)	-	7 (11%)	6 (9,4%)	χ^2=0,09; φ=0,03	X
Кисты яичников	-	-	-		24 (66,7%)	-	18 (28,1%)	11 (17,2%)*	χ^2=2,18; φ=0,13	X

*** -** достоверные различия в сравнении с показателями до лечения ($p < 0,05$)

**** -** достоверные различия в сравнении с показателями основной группы ($p < 0,05$)

Значимых различий в значениях номинальных признаков нет ($p > 0,05$)

5.8 Данные гистероскопического исследования у обследованных пациенток после проведенного лечения

Для оценки эффективности проведенной консервативной терапии, а также оперативного лечения ГПЭ по истечении 6 месяцев гормональной терапии и через 6 месяцев после операции проведена гистероскопия с прицельной биопсией эндометрия.

5.8.1 Данные гистероскопического исследования у обследованных пациенток после проведенного консервативного лечения

Гистероскопическое исследование было проведено всем пациенткам основной группы и группы сравнения по окончании гормональной терапии.

В подавляющем большинстве случаев у обследованных больных как основной группы, так и группы сравнения во всех изучаемых подгруппах выявлена гистероскопическая картина индуцированной атрофии эндометрия, которая характеризовалась наличием неровной «булыжникообразной» поверхности слизистой полости матки желто-бурого цвета, с толщиной функционального слоя эндометрия 1-2 мм и свободными, но суженными устьями маточных труб (Рис. 5.8).

Островки гиперплазированного эндометрия, расположенные преимущественно в области трубно-маточных углов и дна матки, диагностированы лишь 3 (2,9%) пациенток I А подгруппы основной группы и у 2 (4,1%) больных IIА подгруппы, что было достоверно реже, чем в соответствующих подгруппах группы сравнения ($p<0,05$) (Рис. 5.8).

Гистероскопические признаки ХЭ сохранялись у 23 (63,9%) больных IIIА подгруппы группы сравнения и в 65,6% случаев больных, имеющих сочетание КГЭ и ХЭ, что было достоверно чаще ($p<0,05$), чем в соответствующих подгруппах основной группы (25,5% и 30,8% соответственно). Слизистая полости матки у данной когорты пациенток представляла собой участки истонченного эндометрия с выраженным сосудистым рисунком, чередующиеся с

участками атрофичного эндометрия с единичными просвечивающимися глубокими стромальными сосудами.

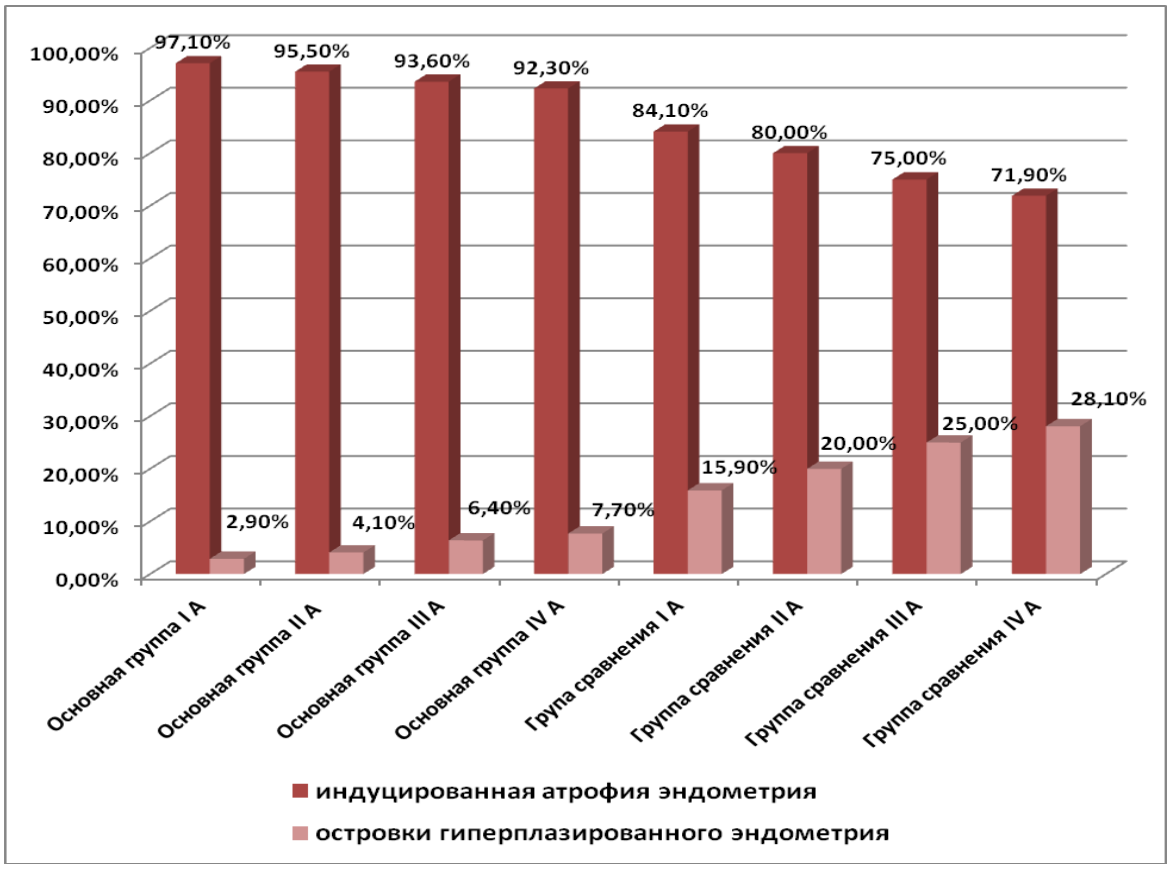


Рис. 5.8 Гистероскопическая картина состояния эндометрия у обследованных пациенток после консервативного лечения

Таким образом, выявленные изменения эндометрия после проведенной гормональной терапии у пациенток с ГПЭ свидетельствуют о патогенетической обоснованности и высокой эффективности дифференцированного подхода к лечению ГЭ с включением двухэтапного метода лечения ХЭ у больных, имеющих сочетание пролиферативных изменений в эндометрии с хроническим воспалительным процессом.

5.8.2 Данные гистероскопического исследования у обследованных пациенток после хирургического лечения

При гистероскопии, выполненной через 6 месяцев после гистерорезекции, аблации эндометрия в сочетании с аднексэктомией лапароскопическим доступом, у всех пациенток II В подгруппы основной группы диагностирована картина атрофии эндометрия (Рис. 5.9). Обращает на себя внимание отсутствие функционального слоя эндометрия; бледно-розовая окраска слизистой полости матки; сужение полости матки разной степени выраженности в виду наличия нежных и грубых синехий в дне матки, в области трубно-маточных углов и по боковым стенкам полости матки; склерозирование или выраженное сужение устьев маточных труб.

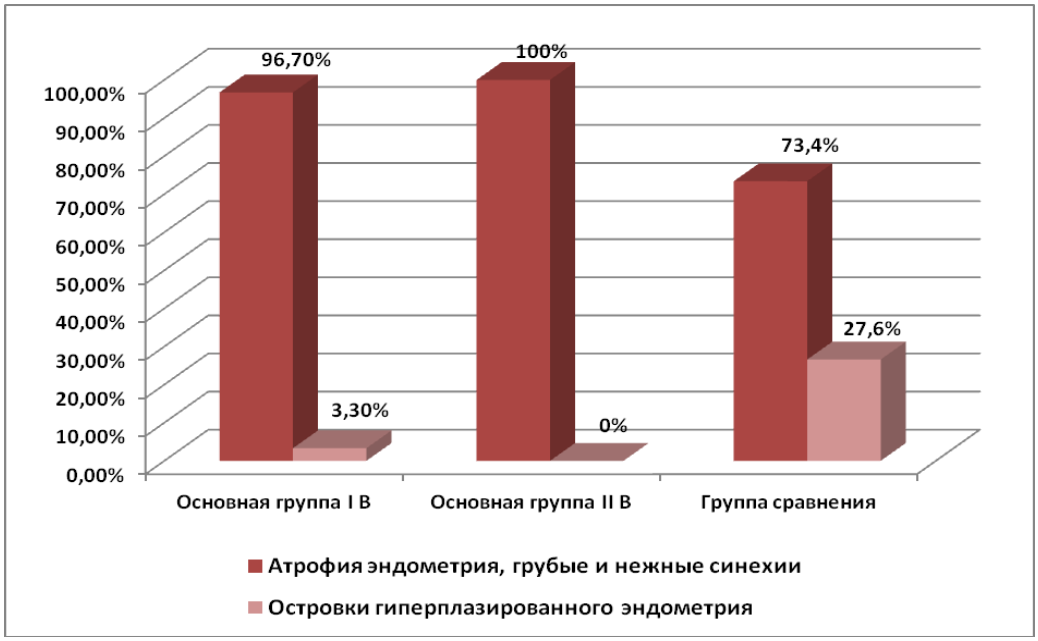


Рис. 5.9 Гистероскопическая картина состояния эндометрия у обследованных пациенток после оперативного лечения

При проведении гистероскопического исследования у больных, которым была выполнена операция в объеме гистерорезекции, аблации эндометрия, только у 2 (3,3%) пациенток I В подгруппы основной группы и практически у каждой третьей пациентки группы сравнения (27,6%) на фоне атрофии эндометрия и рубцово-спаечных изменений в полости матки, выявлены очаги регенерирующего

эндометрия в виде островков ярко-розового цвета, расположенных преимущественно в области трубно-маточных углов (Рис. 5.9). Наличие пролиферирующего эндометрия впоследствии было подтверждено морфологически (ПГЭ или КГЭ без атипии).

5.9 Данные морфологического исследования эндометрия у обследованных пациенток после лечения.

Для оценки эффективности проводимой гормональной терапии и оперативного лечения ГПЭ через 6 месяцев выполнено морфологическое исследование эндометрия, полученного путем гистероскопии, раздельного диагностического выскабливания стенок полости матки и цервикального канала. Кроме того, через 12 месяцев выполнялась аспирационная биопсия эндометрия с последующим гистологическим исследованием, позволяющим оценить эффективность противорецидивной терапии и отдаленные результаты аблации, гистерорезекции эндометрия.

5.9.1 Данные морфологического исследования эндометрия у обследованных пациенток после консервативного лечения.

Через 6 месяцев применения гормональной терапии у подавляющего большинства пациенток основной группы во всех изучаемых подгруппах при морфологическом исследовании признаки ГЭ отсутствовали (Рис. 5.10). И лишь у 10 (4,5%) женщин основной группы сохранялись очаги гиперплазированного эндометрия, верифицированные как ПГЭ без атипии (Рис.5.10).

Обращает на себя внимание тот факт, что у 14 (15,9%) больных I А подгруппы группы сравнения, у каждой пятой пациентки II А подгруппы и каждой четвертой женщины III А подгруппы, а также в 28,1% случаев в IV А подгруппе данной когорты пациенток в ходе гистологического исследования выявлены очаги гиперплазированного эндометрия, что было достоверно чаще ($p<0,05$), чем в соответствующих подгруппах основной группы (Рис. 5.10). При этом, из 40 больных группы сравнения с выявленной очаговой ГЭ, в 13,3%

случаев диагностирована ПГЭ без атипии, а у 14 (7,1%) женщин морфологические изменения эндометрия были классифицированы как КГЭ без атипии.

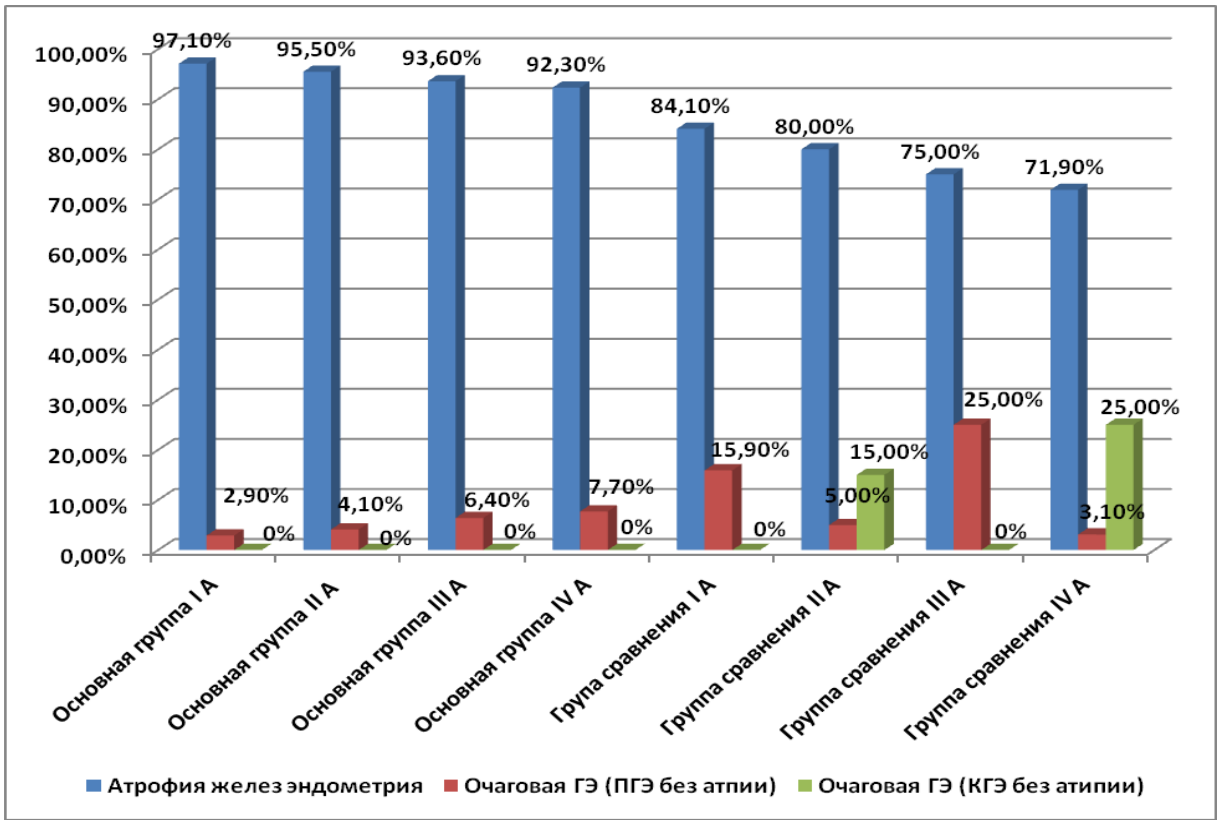


Рис. 5.10 Морфологическая структура эндометрия у обследуемых пациенток после проведенной консервативной терапии

Проведение противорецидивной терапии в течение 6 месяцев с использованием ЛНГ-ВМС не выявило морфологических признаков ГПЭ ни у одной пациентки основной группы, в то время как у 16 (8,2%) женщин группы сравнения диагностирована ПГЭ без атипии.

Динамика морфологических изменений эндометрия у пациенток, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ без атипии с ХЭ, свидетельствует о патогенетической обоснованности и высокой эффективности предложенного нами двухэтапного метода лечения ХЭ (Табл. 5.30).

Таким образом, результаты, полученные в ходе морфологического исследования позволяют считать необходимым проведение дифференцированного подхода к лечению и профилактике рецидивирования ГПЭ у женщин в ПМП.

Табл. 5.30

Динамика морфологических изменений эндометрия у пациенток с ПГЭ и КГЭ без атипии в сочетании с хроническим эндометритом

Морфологические изменения эндометрия	Основная группа				Группа сравнения			
	III А подгруппа (n=47)		IVA подгруппа (n=26)		III А подгруппа (n=36)		IVA подгруппа (n=32)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Отек стромы эндометрия	47 (100%)	7 (14,9%)*	26 (100%)	4 (15,4%)*	36 (100%)	9 (25,0%)*, **	32 (100%)	9 (28,1%)*,**
Инфильтрация стромы эндометрия:	43 (91,5%)	15 (34,0%)*	25 (96,2%)	9 (34,6%)*	33 (91,7%)	19 (52,8%)*,**	31 (96,9%)	18 (56,3%)*,**
- лимфоцитами	30 (63,8%)	11 (23,4%)*	16 (61,5%)	6 (23,1%)*	23 (63,9%)	13 (36,1%)*,**	20 (62,5%)	12 (37,5%)*,**
- лимфоцитами с гистиоцитами	13 (27,7%)	4 (10,6%)*	9 (34,7%)	3 (11,5%)*	10 (27,8%)	6 (16,7%)*,**	11 (34,4%)	6 (18,8%)
Альтерация эпителиоцитов и клеток желез	14 (29,8%)	6 (12,8%)*	11 (42,3%)	4 (15,4%)*	10 (27,8%)	6 (16,6%)*	14 (43,8%)	6 (18,8%)*
Некроз стромы эндометрия	2 (4,3%)	-	2 (7,7%)	-	2 (5,6%)	1 (2,8%)*,**	3 (9,4%)	2 (6,3%)*,**
Явления тромбоваскулита с признаками организации тромбов	5 (10,6%)	2 (4,3%)*	5 (19,2%)	2 (7,7%)*	4 (11,1%)	2 (5,6%)*	6 (18,8%)	3 (9,4%)*,**
Умеренный фиброз волокнистых структур стромы эндометрия	34 (72,3%)	8 (17,0%)*	19 (73,1%)	5 (19,2%)*	26 (72,2%)	10 (27,8%)*,**	23 (71,9%)	10 (31,3%)*,**
Выраженная фибропластическая трансформация стромы эндометрия	15 (31,9%)	6 (12,8%)*	8 (30,8%)	3 (11,5%)*	11 (30,6%)	7 (19,4%)*,**	10 (31,3%)	6 (18,8%)*,**
Стромальные кальцификаты	8 (17,0%)	3 (6,4%)*	4 (15,4%)	2 (7,7%)*	6 (16,7%)	3 (8,3%)*	5 (15,6%)	3 (9,4%)*

*** -** достоверные различия в сравнении с показателями до лечения ($p < 0,05$)

**** -** достоверные различия в сравнении с показателями основной группы ($p < 0,05$)

5.9.2 Данные морфологического исследования эндометрия у обследованных пациенток после хирургического лечения.

При морфологическом исследовании, выполненном через 6 месяцев после гистерорезекции, аблации эндометрия в сочетании с аднексэктомией лапароскопическим доступом, у всех пациенток II В подгруппы основной группы диагностирована атрофии эндометрия (Рис. 5.11).

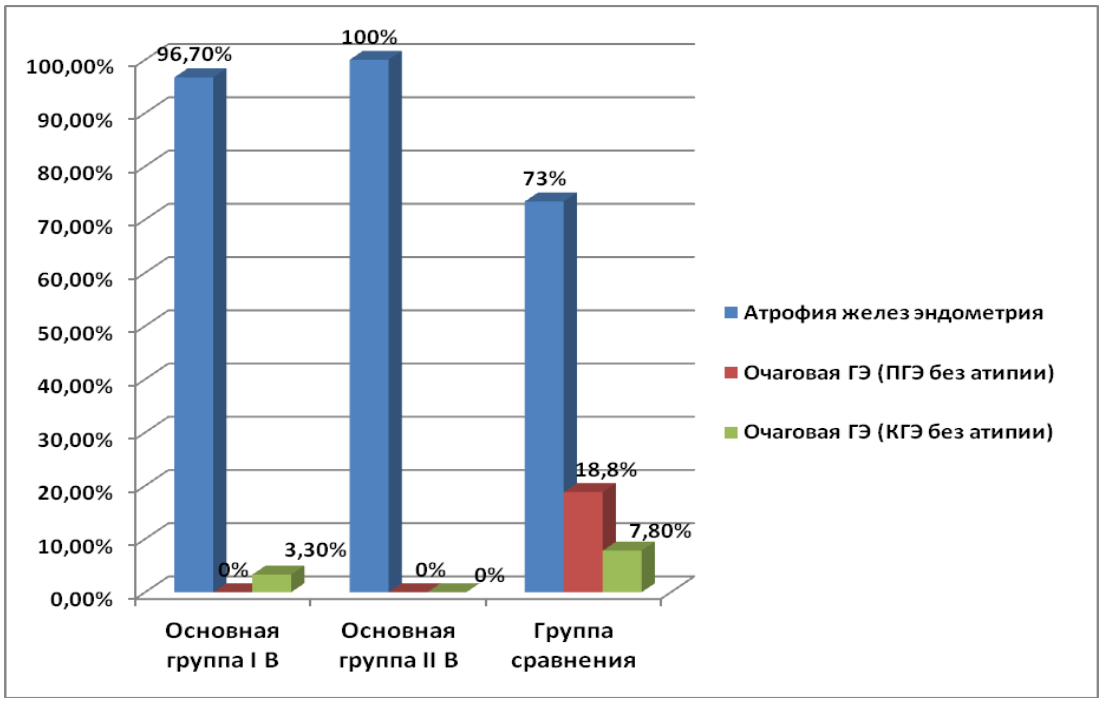


Рис. 5.11 Морфологическая структура эндометрия у обследуемых пациенток после оперативного лечения

Результаты гистологического исследования больных I В подгруппы свидетельствовали об отсутствии пролиферативных изменений в эндометрии у 58 (96,7%) женщин, и лишь у 2 (3,3%) пациенток установлена КГЭ без атипии (Рис. 5.9), диагностируемая на фоне выраженных, не поддающихся коррекции метаболических нарушений.

Обращает на себя внимание тот факт, что у каждой пятой обследуемой группы сравнения (26,6%) через 6 месяцев после проведенной аблации эндометрия выявлены изменения, морфологически верифицированные как ПГЭ без атипии у 12 (18,8%) и КГЭ без атипии в 7,8% случаев, что было достоверно чаще, чем в I В подгруппе основной группы ($p<0,05$) (Рис. 5.11).

Через 12 месяцев после проведенного хирургического лечения ГПЭ у пациенток основной группы, ни в одном образце ткани, взятой на морфологическое исследование, признаков ГЭ не было обнаружено. В то время как у 4 (6,3%) больных группы сравнения диагностирована КГЭ без атипии.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности дифференцированного подхода к выбору объема оперативного вмешательства у женщин с ГПЭ в ПМП.

5.10 Результаты иммуногистохимических методов исследования после проведенного консервативного лечения

Для оценки эффективности дифференцированного подхода к лечению ГПЭ по истечении 6 месяцев гормональной терапии нами проведено иммуногистохимическое исследование эндометрия, которое позволило оценить динамику изменения плазмоцитарной инфильтрации стромы эндометрия, экспрессии ER-α, PR, маркеров клеточной пролиферации (Ki-67, PCNA), а также процессов апоптоза у пациенток с ГПЭ.

Оценка уровня экспрессии рецепторов, маркеров клеточной пролиферации и апоптоза после окончания основного курса терапии проводилась как в эпителии желез, так и строме эндометрия.

5.10.1 Оценка плазмоцитарной инфильтрации стромы эндометрия у обследованных пациенток после проведенной терапии

В ходе исследования установлено, что у пациенток с ПГЭ и КГЭ без атипии как в основной группе, так и в группе сравнения отмечено наличие единичных клеток, диффузно рассеянных в строме эндометрия продуцирующих IgM в сочетании с небольшими очаговыми скоплениями плазмоцитов, вырабатывающих IgG (Табл. 5.31).

Выявленные иммуногистохимические особенности стромы эндометрия у данной когорты пациенток, можно объяснить длительным локальным воздействием ЛНГ-ВМС.

Таблица 5.31

Плазмоцитарная инфильтрация стромы эндометрия у обследованных пациенток после лечения

Показатели	Степень плазмоцитарной инфильтрации стромы эндометрия (баллы)			
	Плазмоциты, продуцирующие, Ig M		Плазмоциты, продуцирующие Ig G	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Основная группа				
ПГЭ без атипии (n=15)	0	0	0	1
КГЭ без атипии (n=15)	0	0	0	1
ПГЭ без атипии, ХЭ (n=15)	1	0	2	1
КГЭ без атипии, ХЭ (n=15)	2	0	3	1
Группа сравнения				
ПГЭ без атипии (n=15)	0	0	0	1
КГЭ без атипии (n=15)	0	0	0	1
ПГЭ без атипии, ХЭ (n=15)	1	0	2	2
КГЭ без атипии, ХЭ (n=15)	2	1	3	2
Эндометрий фазы пролиферации (n=10)	0		0	

Примечание: степень плазмоцитарной инфильтрации выражена в баллах (от 0 до 3):
0 – единичные клетки; 1 – небольшие очаговые инфильтраты; 2 – умеренное число клеток, диффузная инфильтрация; 3 – большое число клеток, выраженная диффузная инфильтрация

Аналогичные изменения выявлены в строме эндометрия больных основной группы, имеющих сочетание ГПЭ (ПГЭ или КГЭ без атипии) и ХЭ (Табл. 5.31). В то время как у пациенток группы сравнения в соответствующих подгруппах, установлено наличие небольших очаговых скоплений плазмоцитов, вырабатывающих IgM, на фоне диффузной инфильтрации стромы с умеренным количеством плазмоцитов, продуцирующих IgG (Табл. 5.31).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что проведение двухэтапного метода лечения ХЭ способствует значительному снижению плазмоцитарной инфильтрации стромы эндометрия у пациенток с ГПЭ в сочетании с ХЭ.

Недостаточная эффективность терапии ХЭ у больных группы сравнения влечет за собой потенцирование гиперпластического процесса в эндометрии длительно текущими воспалительными изменениями, и как следствие рецидивирование заболевания.

5.10.2 Оценка уровня экспрессии рецепторов эндометрия к половым стероидным гормонам у обследованных пациенток после лечения.

Согласно полученным результатам иммуногистохимического анализа, наибольший эффект от проводимой терапии гестагенами, наблюдался среди пациенток с ПГЭ без атипии и характеризовался практически полной блокадой ER-α как в эпителии желез, так и в строме эндометрия (Табл. 5.32). Так, экспрессия ER-α в данной когорте пациенток снизилась на 97,5% в эпителии желез и на 97% в строме эндометрия, что было достоверно выше, чем в соответствующей подгруппе группы сравнения (85,3% и 84,8% соответственно) ($p<0,05$).

При КГЭ без атипии экспресия ER-α как в эпителии желез, так и в строме эндометрия статистически значимо снижалась у пациенток обеих групп, сохраняясь на низком уровне (Табл. 5.32). При этом, ее уровень в строме эндометрия у больных основной группы был достоверно ниже, чем в соответствующей подгруппе у женщин группы сравнения ($p<0,05$).

В подгруппах больных, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ без атипии с ХЭ, экспрессия ER-α как в эпителии желез, так и в строме эндометрия объективно сохранялась на статистически более низком уровне в сравнении с исходными показателями у пациенток основной группы ($p<0,05$), при отсутствии достоверной разницы с показателями до лечения у больных группы сравнения ($p>0,05$) (Табл. 5.32). Так, экспрессия ER-α в IVA подгруппе основной группы снизилась на 22,5% в эпителии желез и на 29,1% в строме эндометрия, в то время как в в IVA подгруппе группы сравнения на 8,2% и 12 % соответственно.

Таблица 5.32

Динамика экспрессии рецепторов к половым стероидным гормонам у обследуемых пациенток до и после лечения

Группы больных	ER-α				PR			
	эпителий желез эндометрия		строма эндометрия		эпителий желез эндометрия		строма эндометрия	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Основная группа (n=60)								
ПГЭ без атипии (n=15)	98,32±15,14	2,42±0,44*	78,12±14,40	2,38±0,46*	137,13±19,60	1,37±0,36*	118,23±20,8	8,73±0,58*
КГЭ без атипии (n=15)	81,80±13,14	47,40±3,57*	58,90±7,23	13,80±2,16*	116,84±18,41	2,27±0,49*	92,14±15,32	8,93±0,53*
ПГЭ без атипии, ХЭ (n=15)	74,13±11,41	48,02±3,84*	32,31±4,80	14,84±2,08*	108,90±15,63	11,34±1,02*	55,72±8,21	12,24±1,04*
КГЭ без атипии, ХЭ (n=15)	64,62±9,20	50,07±4,27	22,61±6,14	16,02±2,21	99,40±14,24	11,73±1,17*	41,82±8,30	12,50±1,06*
Группа сравнения (n=60)								
ПГЭ без атипии (n=15)	103,71±15,82	15,27±1,33*,**	73,22±12,65	11,08±1,24*,**	140,24±20,52	22,46±3,32*,**	112,42±19,36	26,53±2,99*,**
КГЭ без атипии (n=15)	85,32±12,51	53,92±4,58*	61,03±8,12	20,63±2,52*	120,12±18,86	23,78±2,96*,**	95,35±16,40	26,77±3,04*,**
ПГЭ без атипии, ХЭ (n=15)	71,64±11,22	54,24±3,50	28,84±4,12	20,96±2,14**	105,32±14,14	29,73±3,52*,**	51,45±6,72	28,05±3,21*,**
КГЭ без атипии, ХЭ (n=15)	61,52±8,81	56,48±5,75	23,92±5,40	21,04±1,81**	96,22±12,86	30,21±3,54*,**	43,51±7,21	28,36±3,34*,**
Эндометрий фазы пролиферации (n=10)	268,80±22,51		206,92±18,5		282,78±24,12		235,11±22,10	

***** - достоверные различия в сравнении с показателями до лечения ($p < 0,05$)

****** - достоверные различия в сравнении с показателями основной группы ($p < 0,05$)

Обращает на себя внимание тот факт, что при ПГЭ без атипии воздействие гормональной терапии на уровень экспрессии ER-α было сопоставимым в эпителии желез и строме эндометрия (Табл. 5.32), в то время как при КГЭ без атипии или сочетании ПГЭ или КГЭ с ХЭ, отмечено более выраженное воздействие на уровень экспрессии ER-α в строме эндометрия.

В ходе исследования установлено, что проведение как локальной, так и системной терапии гестагенами в течение 6 месяцев влечет за собой выраженное снижение уровня экспресии PR (Табл. 5.32). У пациенток основной группы с ПГЭ и КГЭ без атипии экспрессия PR отсутствовала, как в эпителии желез, так и в строме эндометрия, в то время как в соответствующих подгруппах группы сравнения сохранялась слабая экспрессия PR на статистически значимом уровне ($p<0,05$).

В подгруппах больных основной группы и группы сравнения, имеющих сочетание ГПЭ с ХЭ, выявлено достоверное снижение уровня экспрессии PR как эпителии желез, так и в строме эндометрия в сравнении с исходными показателями (Табл. 5.32). При этом уровень экспрессии PR у данной когорты пациенток основной группы сохранялся на статистически значимом более низком уровне ($p<0,05$).

Обращает на себя внимание тот факт, что независимо от формы ГЭ, во всех изучаемых подгруппах обеих групп выявлено более выраженное воздействие на экспрессию PR в железах эндометрия в сравнении со стромой (Табл. 5.32).

Таким образом, воздействие гестагенами в течение 6 месяцев терапии при неатипических формах ГПЭ влечет за собой снижение или полную блокаду экспрессии ER-α и PR рецепторов как в эпителии желез, так и в строме эндометрия. Следует отметить, что степень ее снижения находится в обратной зависимости от выраженности морфофункциональных изменений эндометрия.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности дифференцированного подхода к выбору терапии ГПЭ, а проведение двухэтапного метода лечения ХЭ, позволяющего повысить морфофункциональный потенциал эндометрия, патогенетически обоснованным.

5.10.3 Оценка уровня экспрессии маркеров клеточной пролиферации у обследованных пациенток после лечения.

Анализ уровня экспрессии маркеров клеточной пролиферации Ki-67 и PCNA в динамике выявил, что проведение гормональной терапии в течение 6 месяцев сопровождается снижением пролиферативной активности эндометрия как в эпителии желез, так и в строме (Табл. 5.33).

Установлено, что наибольший эффект от проводимой терапии наблюдался среди пациенток с ПГЭ без атипии и характеризовался статистически значимым снижением уровня экспрессии Ki-67 в строме эндометрия у пациенток обеих групп ($p<0,05$), при этом уровень пролиферативной активности у пациенток группы сравнения был в 1,4 раза выше, чем у больных основной группы (Табл. 5.33).

При КГЭ без атипии статистически значимого снижения уровня экспрессии Ki-67 у пациенток обеих групп выявить не удалось ($p>0,05$) (Табл. 5.33). Следует отметить, что ее уровень в эпителии желез пациенток основной группы снизился на 40,4%, а в строме эндометрия – на 46,7%, в то время как в группе сравнения – на 32,4% и 41,1% соответственно.

Проведение шестимесячного курса гормональной терапии с предшествующим двухэтапным методом лечения ХЭ у пациенток, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ без атипии с ХЭ, привело к подавлению пролиферативной активности эндометрия, характеризующейся снижением экспрессии Ki-67 у больных III подгруппы в 1,9 раза, а у женщин IV подгруппы в 1,7 раза, при этом снижение соответствующих показателей у пациенток группы сравнения составило – в 1,5 и 1,3 раза. Данный факт свидетельствует о патогенетической обоснованности разработанного нами дифференцированного подхода к лечению ГПЭ.

Аналогичные изменения отмечены при изучении экспрессии маркера пролиферативной активности PCNA в динамике после окончания проводимой гормональной терапии (Табл. 5.33).

Таблица 5.33

Динамика экспрессия Ki - 67 и PCNA у обследуемых пациенток до и после лечения

Группы больных	Ki 67				PCNA			
	эпителий желез эндометрия		**строма эндометрия**		**эпителий желез эндометрия**		**строма эндометрия**	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Основная группа (n=60)								
ПГЭ без атипии (n=15)	10,61±4,74	4,86±0,79	9,18±2,24	3,47±0,50*	24,32±7,04	9,57±1,16*	9,84±2,94	2,52±0,31*
КГЭ без атипии (n=15)	13,94±6,53	8,31±0,82	11,20±4,38	5,51±0,68	27,84±9,68	14,37±2,42	14,78±3,46	5,70±0,94*
ПГЭ без атипии, ХЭ (n=15)	14,52±5,36	8,93±1,21	13,40±5,08	6,86±0,84	30,06±8,12	16,96±2,60	20,61±5,12	9,83±1,12*
КГЭ без атипии, ХЭ (n=15)	19,65±6,12	11,87±1,24	16,35±4,21	9,07±0,92	36,87±7,81	21,72±2,25	28,44±6,21	14,45±1,80*
Группа сравнения (n=60)								
ПГЭ без атипии (n=15)	11,03±4,18	6,15±0,65	9,22±2,26	4,67±0,47	24,26±7,18	15,56±2,44**	9,46±2,02	5,04±0,55*,**
КГЭ без атипии (n=15)	13,15±5,92	8,89±0,72	11,54±4,02	6,80±0,68	27,08±9,32	19,55±2,67	15,12±4,21	9,90±1,05**
ПГЭ без атипии, ХЭ (n=15)	14,86±4,22	10,76±1,18	13,65±4,75	8,45±0,43	31,15±9,54	23,18±2,73	19,84±9,06	13,73±1,92
КГЭ без атипии, ХЭ (n=15)	19,04±5,14	15,82±1,32	16,85±5,01	12,94±1,01	36,24±7,81	27,76±3,18	29,35±5,33	21,07±3,14
Эндометрий фазы пролиферации (n=10)	26,68±6,12		20,85±5,14		49,92±12,18		40,06±10,80	

***** - достоверные различия в сравнении с показателями до лечения ($p < 0,05$)

****** - достоверные различия в сравнении с показателями основной группы ($p < 0,05$)

Выявлено достоверное снижение уровня экспрессии PCNA в строме эндометрия у пациенток всех изучаемых подгрупп основной группы ($p<0,05$), в то время как в группе сравнения статистические значимое снижение данного маркера выявлено лишь у больных с ПГЭ без атипии ($p<0,05$) (Табл. 5.33). Так, снижение уровня экспрессии PCNA в строме эндометрия у больных основной группы с ПГЭ без атипии в сочетании с ХЭ составило 52,3%, а с КГЭ без атипии с ХЭ – 49,2%, в то время как в группе сравнения – лишь на 30,8% и 28,2% соответственно.

Таким образом, проведение дифференцированной гормональной терапии неатипических форм ГПЭ приводит к выраженному снижению пролиферативной активности эндометрия, характеризующегося уменьшением экспрессии Ki-67 и PCNA преимущественно в строме эндометрия. Следует отметить, что степень ее снижения находится в обратной зависимости от выраженности морфофункциональных изменений эндометрия.

Включение в комплексную терапию ГПЭ двухэтапного метода лечения ХЭ приводит к достоверному снижению пролиферативной активности эндометрия, и как следствие, дальнейшему прогрессированию ГЭ и профилактике ее рецидивирования.

5.10.4 Оценка экспрессии маркеров апоптоза у обследованных пациенток после лечения

Анализ уровня экспрессии белков, регулирующих апоптоз: антиапоптотического фактора BCL-2 и проапоптотического фактора BAX в эпителии и строме эндометрия в динамике свидетельствовал об активации процессов апоптоза после проводимой гормональной терапии (Табл. 5.34).

При изучении экспрессии белка BCL-2 в эпителии желез установлено достоверное снижение его уровня у пациенток основной группы с ПГЭ или КГЭ без атипии ($p<0,05$), в то время как в соответствующих подгруппах группы сравнения статистически значимых изменений данного показателя выявлено не было ($p>0,05$). Снижение экспрессии данного маркера в подгруппах больных, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ с ХЭ было менее выраженным, при этом его уровень у пациенток

группы сравнения превышал аналогичный показатель больных основной группы ($p<0,05$) (Табл. 5.34). Полученные данные коррелируют с изменениями параметров аутоиммунитета в динамике у данной когорты пациенток.

Динамика изменений экспрессии белка BCL-2 в строме эндометрия характеризовалась статистически значимым снижением его уровня во всех изучаемых подгруппах больных основной группы ($p<0,05$), в то время как в группе сравнения достоверное снижение отмечено лишь у пациенток с ПГЭ без атипии ($p<0,05$) (Табл. 5.34).

Аналогичные изменения выявлены в отношении экспрессии проапоптотического фактора BAX (Табл. 5.34). Обращает на себя внимание тот факт, что проведение гормональной терапии привело к активации процессов апоптоза, в большей степени, выраженной в строме эндометрия.

Выявлено достоверное снижение уровня экспрессии BAX в строме эндометрия у пациенток всех изучаемых подгрупп основной группы ($p<0,05$), в то время как в группе сравнения статистические значимое снижение данного маркера выявлено лишь у больных с ПГЭ без атипии ($p<0,05$) (Табл. 5.34).

Таким образом, проведение дифференцированной терапии ГПЭ приводит к активации процессов апоптоза, характеризующейся снижением экспрессии антиапоптотического фактора BCL-2 и повышением экспрессии проапоптотического фактора BAX как в эпителии желез, так и строме эндометрия, степень которой находится в обратной зависимости от степени выраженности морфофункциональных изменений эндометрия.

Таблица 5.34

Динамика экспрессия BCL-2 и BAX в эндометрии у обследуемых пациенток до и после лечения

Группы больных	BCL-2				BAX			
	эпителий желез эндометрия		строма эндометрия		эпителий желез эндометрия		строма эндометрия	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Основная группа (n=60)								
ПГЭ без атипии (n=15)	1,56±0,03	1,41±0,04*	0,92±0,03	0,642±0,03*	0,56±0,06	0,82±0,08*	0,31±0,03	0,55±0,03*
КГЭ без атипии (n=15)	1,68±0,05	1,52±0,06*	0,98±0,06	0,71±0,03*	0,52±0,08	0,74±0,06*	0,27±0,02	0,42±0,03*
ПГЭ без атипии, ХЭ (n=15)	1,72±0,04	1,58±0,08	1,02±0,08	0,82±0,05*	0,41±0,05	0,56±0,04*	0,26±0,02	0,38±0,02*
КГЭ без атипии, ХЭ (n=15)	1,84±0,06	1,70±0,07	1,08±0,05	0,85±0,06*	0,26±0,03	0,35±0,05	0,22±0,01	0,33±0,02*
Группа сравнения (n=60)								
ПГЭ без атипии (n=15)	1,54±0,02	1,48±0,05	0,95±0,03	0,81±0,06*,**	0,60±0,05	0,63±0,04**	0,34±0,05	0,46±0,03*,**
КГЭ без атипии (n=15)	1,70±0,04	1,66±0,07	0,99±0,04	0,94±0,08**	0,55±0,04	0,58±0,05**	0,26±0,03	0,27±0,04**
ПГЭ без атипии, ХЭ (n=15)	1,75±0,05	1,72±0,04	1,05±0,07	1,02±0,06**	0,38±0,06	0,40±0,03**	0,24±0,04	0,26±0,02**
КГЭ без атипии, ХЭ (n=15)	1,88±0,05	1,84±0,03	1,12±0,06	1,07±0,05**	0,25±0,04	0,28±0,04	0,20±0,03	0,21±0,03**
Эндометрий фазы пролиферации (n=10)	1,46±0,03		0,84±0,02		0,95±0,04		0,54±0,043	

***** - достоверные различия в сравнении с показателями до лечения ($p < 0,05$)

****** - достоверные различия в сравнении с показателями основной группы ($p < 0,05$)

5.11 Оценка эффективности первичной и вторичной профилактики ГПЭ в переходном периоде.

Оценка эффективности профилактики развития ГПЭ (первичной профилактики) проводилась через 12 месяцев у пациенток, поступивших в гинекологические отделения для проведения гистероскопии и раздельного диагностического выскабливания стенок полости матки и цервикального канала, у которых впоследствии ГЭ не была подтвержена морфологически.

Оценка эффективности профилактики рецидивирования ГПЭ (вторичной профилактики) проводилась через 12 месяцев у больных основной группы и группы сравнения после окончания основного курса терапии при условии морфологически подтвержденной индуцированной атрофии эндометрия.

5.11.1 Оценка эффективности первичной профилактики ГПЭ в период менопаузального перехода.

В ходе исследования нами разработан дифференцированный подход к первичной профилактике ГПЭ, который заключается в следующем:

1. Пациентки, имеющие эпизод АМК или подозрение на патологию эндометрия (по данным УЗИ), поступившие впоследствии в стационар для проведения гистероскопии и раздельного диагностического выскабливания стенок полости матки и цервикального канала при отсутствии морфологической верификации диагноза ГЭ, составляют группу риска по развитию ГПЭ в ПМП

2. Изучение параметров аутоиммунитета у данной когорты пациенток позволяет использовать их в качестве биомолекулярных маркеров прогнозирования развития ГПЭ. В связи с этим, в случае выявления физиологического профиля ауто-АТ, показано динамическое наблюдение за пациетками – выполнение УЗИ органов малого таза ежегодно. При диагностировании выраженного гипореактивного состояния аутоиммунитета, характеризующегося дисбалансом его показателей (снижение профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК и к антигенам TrM-03; повышение профилей ауто-АТ к Fc-фрагменту, коллагену, инсулину, SPR-06 и антигенам ANCA, а также дисбаланс

профилей ауто-АТ к белку S-100 и антигенам KiM-05), показано проведение оценки степени риска развития ГПЭ по разработанному нами алгоритму.

3. Использование алгоритма прогнозирования развития ГПЭ в зависимости от суммы набранных баллов позволяет разделить пациенток группы риска на три подгруппы:

1) Низкая степень риска – 1- 6 баллов
2) Средняя степень риска – 7-13 баллов
3) Высокая степень риска - 14 и более баллов

Пациентки, имеющие низкую степень риска, подлежат динамическому наблюдению - выполнение УЗИ органов малого таза ежегодно. При установлении средней степени риска целесообразно проведение ежегодного мониторинга, включающего УЗИ органов малого таза и аспирационную биопсию эндометрия. Пациенткам, у которых установлена высокая степень риска, показано с профилактической целью введение ЛНГ – ВМС или назначение КОК, содержащего Эстралиол валерат / Диеногест на фоне ежегодного контроля ультразвукового исследования органов малого таза и аспирационной биопсии эндометрия.

4. У пациенток с ИМТ $\geq$ 30 кг/м^2, показано проведение терапии МС (клинические рекомендациям «Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом» (2013 г.), заключающейся в сбалансированном рациональном питании (гипокалорийное в период снижения массы тела и эукалорийное в период поддержания результатов); наличии физических нагрузкок умеренной интенсивности по 30-45 минут не менее 3-5 раз в неделю; и проведении медикаментозной терапия: Метформин по 500-850 мг 1-3 раза в сутки в течение 6 месяцев.

Из 120 пациенток с морфологически не верифицированной гиперплазией эндометрия, низкая степень риска выявлена у 27 (22,5%) больных; средняя степень риска - в 37,5% случаев, а высокая степень риска у 48 (40,0%) женщин. Таким образом, в подавляющем большинстве случаев (77,5%) диагностирована средняя и высокая степень риска развития ГЭ.

Все пациентки были разделены на две группы:

I группа (n=85) – пациентки, которым проводилась дифференцированная первичная профилактика ГПЭ:

I С подгруппа (n=21) - пациентки, имеющие низкую степень риска

II С подгруппа (n=30) - пациентки с умеренной степенью риска

III С подгруппа (n=34) - пациентки с высокой степенью риска

II группа (n=35) – пациентки, которым не проводилась первичная профилактика ГПЭ в виду отказа от нее:

I С подгруппа (n=6) - пациентки, имеющие низкую степень риска

II С подгруппа (n=15) - пациентки с умеренной степенью риска

III С подгруппа (n=14) - пациентки с высокой степенью риска

Через 12 месяцев в группе пациенток, получавших первичную профилактику, лишь у одной исследуемой, имеющей высокую степень риска развития ГПЭ на фоне некорригируемых метаболических нарушений, при эхографическом исследовании органов малого таза выявлена неравномерная эхогенность срединного М-эхо, в последующем верифицированная морфологически как КГЭ без атипии.

Обращает на себя внимание тот факт, что через 12 месяцев в отсутствии первичной профилактики, у каждой четвертой (26,7%) пациенток II С подгруппы и больше чем у половины (57,1%) исследуемых III С подгруппы по данным УЗИ диагностировано неравномерная эхогенность эндометрия. Проведение аспирационной биопсии эндометрия выявило наличие ПГЭ без атипии у больных, имеющих умеренную степень риска. В подгруппе пациенток с высокой степенью риска развития ГПЭ, ПГЭ без атипии морфологически верифицирована у 2 (14,3%) больных, в то время как КГЭ без атипии - у 6 (42,8%) обследуемых.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что эффективность дифференцированного подхода к первичной профилактике ГПЭ составила 98,8%, в то время как ее отсутствие привело к развитию ГПЭ у пациенток группы риска в 34,3% случаев. Таким образом, разработанный нами дифференцированный

подход к первичной профилактике ГПЭ позволяет повысить эффективность профилактики развития ГЭ в 1,5 раза.

5.11.2 Оценка эффективности вторичной профилактики ГПЭ в период менопаузального перехода.

В ходе исследования нами разработан дифференцированный подход к вторичной профилактике ГПЭ, который заключается в следующем:

1. Пациенткам с морфологически подтвержденной эффективностью гормональной терапии, проводимой в течение 6 месяцев (наличие индуцированной атрофии эндометрия), показано проведение вторичной профилактики, учитывая высокий риск рецидивирования ГПЭ в ПМП.

2. Полученные результаты исследования позволяют признать ведущим фактором рецидивирования ГПЭ в данной когорте пациенток метаболические нарушения. В связи с этим:

1) Пациенткам, имеющим ИМТ<25 кг/м^2, с целью вторичной профилактики ГЭ показано введение ЛНГ-ВМС или прием КОК, содержащего Эстрадиол валерат / Диеногест (при наличии противопоказаний к введению ВМС) на фоне ежегодного ультразвукового контроля и аспирационной биопсии эндометрия.

2) При ИМТ≥30 кг/м^2 целесообразно введение ЛНГ-ВМС или прием пероральных гестагенов в непрерывном режиме на фоне эхографического контроля и аспирационной биопсии эндометрия 1 раз в 6 месяцев.

3) У пациенток с избыточной массой тела (ИМТ 25-29,9 кг/м^2) для решения вопроса о кратности наблюдения показано изучение профиля ауто-АТ к Инсулину после окончания основного курса гормональной терапии. При наличии физиологического профиля ауто-АТ к Инсулину, вторичная профилактика ГПЭ проводится как у больных с ИМТ<25 кг/м^2. В случае повышения профиля АТ к Инсулину, комплекс мероприятий вторичной профилактики должен быть аналогичным больным с различными степенями ожирения (ИМТ≥30 кг/м^2).

4) У пациенток с ИМТ ≥ 30 кг/м^2, по показаниям показано проведение терапии МС (клинические рекомендациям «Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом», 2013 г.), заключающейся в сбалансированном рациональном питании (гипокалорийное в период снижения массы тела и эукалорийное в период поддержания результатов); наличии физических нагрузкок умеренной интенсивности по 30-45 минут не менее 3-5 раз в неделю; и проведении медикаментозной терапия: Метформин по 500-850 мг 1-3 раза в сутки в течение 6 месяцев.

Всем обследуемым основной группы, после окончания основного курса гормональной терапии с морфологически подтвержденной атрофией эндометрия проводилась дифференцированная профилактика ГПЭ. В зависимости от ИМТ все больные были разделены на три подгруппы.

Основная группа (n=214):

I D подгруппа (n=61) – пациентки с ИМТ (18,5 – 24,9 кг/м^2)

II D подгруппа (n=56) – пациентки с ИМТ (25 – 29,9 кг/м^2)

III D подгруппа (n=30) – пациентки с ИМТ ≥30 кг/м^2

Всем пациенткам группы сравнения независимо от ИМТ проводилась вторичная профилактика ГПЭ, включающая введение ЛНГ-ВМС на фоне ежегодного ультразвукового контроля и аспирационной биопсии эндометрия. В зависимости от ИМТ все больные были разделены на три подгруппы.

Группа сравнения (n=156):

I D подгруппа (n=44) – пациентки с ИМТ (18,5 – 24,9 кг/м^2)

II D подгруппа (n=40) – пациентки с ИМТ (25 – 29,9 кг/м^2)

III D подгруппа (n=72) – пациентки с ИМТ ≥30 кг/м^2

Через 6 месяцев у 6 (6,2%) пациенток основной группы III D подгруппы, с ИМТ>35 кг/м^2 на фоне некорригируемых метаболических нарушений, при эхографическом исследовании органов малого таза выявлена неравномерная эхогенность срединного М-эхо, в последующем верифицированная морфологически как КГЭ без атипии. Данный факт свидетельствует о том, что

наличие тяжелых метаболических нарушений, неподдающихся коррекции, влечет за собой ранее рецидивирование ГПЭ, несмотря на проводимую вторичную профилактику. Это диктует необходимость своевременного хирургического лечения рецидивирующей ГЭ с целью предупреждения развития неопластических процессов.

В ходе исследования установлено, что через 12 месяцев проведения вторичной профилактики в результате эхографического исследования среди пациенток III подгруппы у 6 (6,2%) выявлена неоднородная эхогенность эндометрия, морфологически верифицированная у 4 (4,1%) обследуемых как ПГЭ без атипии, а у 2 (2,1%) больных, как КГЭ без атипии.

Несмотря на проведение профилактики рецидивирования ГПЭ у больных группы сравнения в результате аспирационной биопсии эндометрия, выполненной через 12 месяцев, ПГЭ без атипии верифицирована у 9 (22,5%) пациенток II D подгруппы и у 8 (11,1%) обследуемых III D подгруппы, в то время как КГЭ без атипии – в 12,5% и 25% случаев соответственно.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что эффективность дифференцированного подхода к вторичной профилактике ГПЭ составила 94,4%, в то время как в группе сравнения – 74,4% (Рис.5.12) .

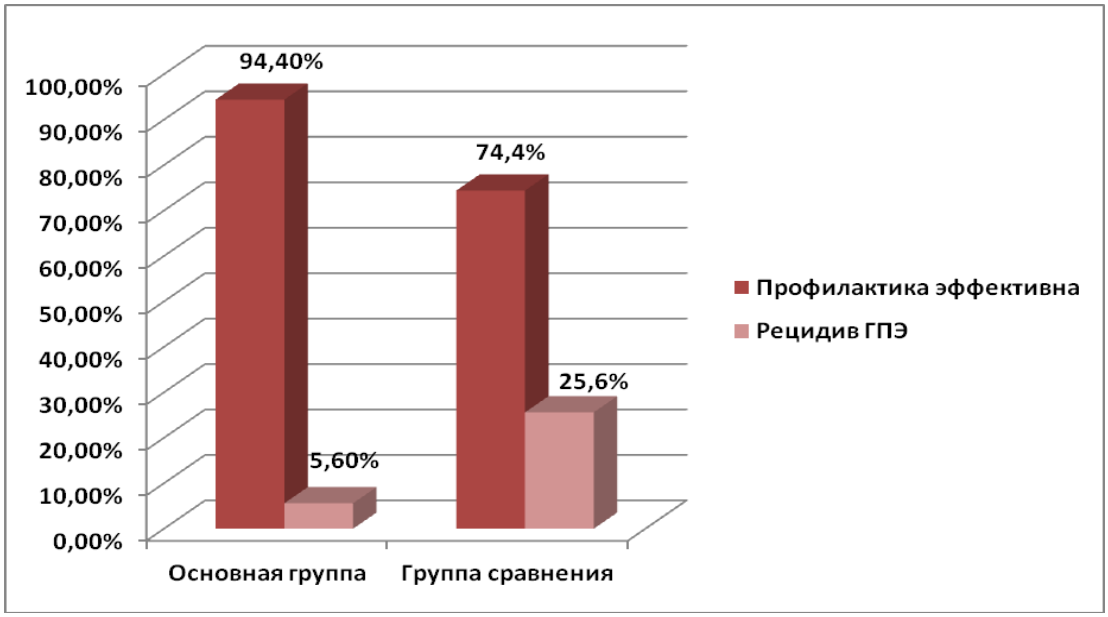


Рис. 5.12 Эффективность вторичной профилактики ГПЭ

Таким образом, разработанный нами дифференцированный подход к вторичной профилактике ГПЭ позволяет снизить число рецидивов ГЭ в 4,6 раза, а также провести своевременное оперативное лечение рецидивирующей ГЭ с целью предупреждения развития неопластических процессов.

5.12 Клиническая эффективность метода дифференцированного подхода к лечению и профилактики гиперпаластических процессов эндометрия в период менопаузального перехода.

Разработанный нами метод дифференцированного подхода к лечению ГПЭ в ПМП на фоне общего улучшения состояния и нормализации обменно-эндокринных процессов привел к снижению частоты ациклических кровянистых выделений из половых путей к шестому месяцу от начала лечения. Так, в подгруппе больных с ПГЭ без атипии она снизилась до 20,6%, что было в 1,5 раза реже, чем в соответствующей подгруппе группы сравнения (30,7%); во IIА подгруппе ациклические кровянистые выделения отмечались лишь у 23,7% пациенток на фоне ЛНГ-ВМС, в то время как в группе сравнения – у каждой третьей обследуемой (31%). Через 6 месяцев от начала лечения у пациенток основной группы, получавших МПА, она снизилась до 21,8% в подгруппе больных с ПГЭ без атипии в сочетании с ХЭ и до 25,0 % у обследованных с КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ, что было достоверно реже ($p<0,05$) по отношению к пациенткам группы сравнения. У всех пациенток, получавших терапию Бусерилин-депо, к шестому месяцу лечения отмечена медикаментозная аменорея.

Таким образом, проведение дифференцированного подхода к лечению ГПЭ позволило снизить среднее количество дней с кровянистыми выделениями без применения какой-либо гемостатической терапии за шестимесячный период наблюдения с 14,79±6,25 до 6,84±3,52, в то время как в группе сравнения - с 19,23±8,16 до 8,84±4,56.

У 2 (3,3%) больных I В подгруппы основной группы спустя 6 месяцев после проведенного хирургического лечения в объеме гистерорезекции, аблации эндометрия были отмечены ациклические кровянистые выделения из половых

путей, что было достоверно реже ($p<0,05$), чем в соответствующей подгруппе группы сравнения (26,6%). Через 3 месяца после гистерорезекции, абляции эндометрия в сочетании с аднексэктомией, у всех пациенток II В подгруппы основной группы диагностирована стойкая аменорея, которая сохранялась на протяжении всего периода наблюдения за больными.

Пученные данные свидетельствуют об эффективности дифференцированного подхода к выбору объема оперативного вмешательства у женщин с ГПЭ в ПМП.

Проведение дифференцированной консервативной терапии позволило снизить ИМТ у пациенток IA подгруппы в 1,4 раза; во IIA, IIIA и IVA подгруппах основной группы – в 1,3 раза на фоне статистически значимого ($p<0,05$) снижения коэффициента ОТ/ОБ через 6 месяцев от начала лечения на 6,4%. В то время как в группе сравнения отмечено увеличение индекса массы тела: в I А подгруппе выявлено повышение ИМТ, составившее 5,9%; во II А подгруппе - на 6,5%, а в III А и IV А подгруппах - на 4,5% и 6,3% соответственно на фоне неизменных показателей ОТ/ОБ (средний показатель ОТ/ОБ по группе составил 0,87±0,03), что свидетельствует о равномерном увеличение массы тела у обследуемых пациенток на фоне нарастающих метаболических нарушений.

Полученные данные позволяют сделать вывод о выраженном влиянии разработанного нами метода на нормализацию обменно-эндокринных процессов у женщин с ГПЭ в ПМП.

Проведение разработанного нами двухэтапного метода лечения ХЭ способствовало уменьшению болевого синдрома, а затем и его исчезновению у 42,6% пациенток IIIA подгруппы и у 46,1% женщин IV А подгруппы. Лишь у 3 (6,4%) пациенток, имеющих сочетание ПГЭ и ХЭ, и в 7,7% случаев у обследованных IVA подгруппы, после окончания лечения сохранялись периодические, незначительные тянущие боли внизу живота, что было достоверно реже ($p<0,05$), чем в группе сравнения (13,8% и 15,6% соотвественно).

Таким образом, полученные данные убедительно демонстрируют опережение регресса клинических проявлений ХЭ у пациенток основной группы

в сравнении с больными группы сравнения. Это свидетельствует о целесообразности проведения двухэтапной терапии ХЭ у пациенток с ГПЭ в ПМП.

Проведение дифференцированного подхода к консервативной терапии у пациенток с ГПЭ в ПМП привело к развитию атрофии эндометрия в 95,5% случаев, в то время как в группе сравнения – у 79,6% пациенток, что позволило повысить эффективность лечения на 15,9%. Лишь у 10 (4,5%) женщин основной группы сохранялись очаги гиперплазированного эндометрия, верифицированные как ПГЭ без атипии. При этом, из 40 больных группы сравнения с выявленной очаговой ГЭ, в 13,3% случаев диагностирована ПГЭ без атипии, а у 14 (7,1%) женщин морфологические изменения эндометрия были классифицированы как КГЭ без атипии.

Проведение дифференцированного подхода к выбору хирургического вмешательства привело к отсутствию пролиферативных изменений в эндометрии у 94 (97,9%) пациенток, при этом у каждой пятой обследуемой группы сравнения (26,6%) через 6 месяцев после аблации эндометрия выявлены изменения, морфологически верифицированные как ПГЭ без атипии в 18,8% и КГЭ без атипии в 7,8% случаев.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что эффективность дифференцированного подхода к первичной профилактике ГПЭ составила 98,8%, в то время как ее отсутствие привело к развитию ГПЭ у пациенток группы риска в 34,3% случаев. Таким образом, разработанный нами дифференцированный подход к первичной профилактике ГПЭ позволяет повысить эффективность профилактики развития ГЭ в 1,5 раза.

Анализ полученных данных позволил делать вывод о том, что эффективность дифференцированного подхода к вторичной профилактике ГПЭ составила 94,4%, в то время как в группе сравнения – 74,4% (Рис.5.12), что позволило снизить число рецидивов ГПЭ в 4,6 раза у пациенток, получавших консервативное лечение и в 6,3 раза в группе больных, подвергшихся хирургическому вмешательству, а также провести своевременное оперативное

лечение рецидивирующей ГЭ с целью предупреждения развития неопластических процессов.

Таким образом, результаты, полученные в ходе настоящего исследования позволяют считать обоснованным проведение дифференцированного подхода к профилактике и лечению ГПЭ у женщин в период менопаузального перехода.

ГЛАВА VI

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблема ГПЭ в ПМП является одной из актуальных проблем гинекологии в связи с высокой распространенностью этой патологии у женщин данного возраста [3, 10, 26, 33, 57, 151, 154, 156, 161, 174, 216, 258, 273, 283]. Неослабевающий интерес к ней определяется тенденцией ГПЭ к длительному, рецидивирующему течению, отсутствием специфических, патогномоничных симптомов, сложностью дифференциальной диагностики и выбора методов лечения [10, 25, 26, 33, 56, 75, 77, 118, 120, 151, 160, 258].

Несмотря на многочисленные исследования, молекулярно-биологические механизмы развития ГЭ до конца не ясны. В настоящее время отсутствует единство во взглядах на пусковые патогенетические моменты пролиферативных процессов в эндометрии, что обуславливает эмпиричность лечебных мероприятий и отсутствие определенной тактики в лечении ГПЭ у женщин в ПМП, что не позволяет существенно снизить частоту данной патологии.

Сложность этиопатогенеза ГПЭ в ПМП создает значительные трудности в выборе методов лечения. Этим можно объяснить отсутствие единых рекомендаций по выбору лекарственного средства, дозе и оптимальной длительности его применения, которая часто является неадекватной, в связи с чем, приходится сталкиваться с рецидивами ГЭ [57, 154]. Рецидивирующие маточные кровотечения, онкологическая настороженность при длительно существующих пролиферативных процессах на фоне сопутствующей патологии, диктуют необходимость применять более активную тактику лечения данного контингента больных [27, 64, 120, 154].

Таким образом, несмотря на успехи, достигнутые в изучении этиопатогенеза, новых методов диагностики и терапии ГПЭ, проблема лечения больных с данной патологией до настоящего времени остается далекой от своего решения. Все это диктует необходимость оптимизации тактики ведения больных с ГПЭ в ПМП, которая должна быть направлена не только на создание

адекватных комплексных подходов прогнозирования развития и рецидивирования ГЭ, но и разработки единых протоколов ведения больных с данной патологией.

В результате проведенного анализа было обнаружено, что распространенность ГПЭ в ПМП достигает максимума в возрасте 48-51 год. Средний возраст обследуемых пациенток составил 49,52±1,15 лет.

Установлено, что в структуре морфологического состояния эндометрия у женщин в ПМП преобладают воспалительные изменения слизистой оболочки матки. К ним следует отнести ХЭ, диагностированный у 625 (15%) больных, очаговую гиперплазию функционального и базального слоя эндометрия, выявленную у 418 (10,1%) пациенток, а так же плазмоцитарную инфильтрацию стромы, обнаруженную в 6,5% наблюдений. Наиболее часто встречались ПЭ – у 1717 пациенток (41,3%).

Обращает на себя внимание тот факт, что частота встречаемости ПГЭ и КГЭ без атипии у пациенток в ПМП на протяжении последних лет имеет тенденцию к постепенному снижению (критерий Фостера-Стюарта показывает наличие тренда на уровне $\alpha<0,05$; доля больных с ПКГ, КГЭ без атипии снижалась в среднем на 0,35% в год ($r=-0,676$, $p<0,05$). Это свидетельствует о появлении в гинекологической практике современных возможностей (гормональных и эндоскопических) в лечении впервые возникших ГПЭ. Однако, частота выявления сочетанных форм ГПЭ без атипии (ПГЭ или КГЭ в сочетании с ХЭ), в патогенезе которых преобладают инфекционно-воспалительные и иммунологические нарушения, в течение последних лет увеличилась в 1,7 раза (наличие тренда подтверждается критерием Фостера-Стюарта на уровне $\alpha<0,05$ для среднего; с 2010 до 2016 года происходило повышение показателя в среднем на 1,94% в год ($r=0,977$, $p<0,01$), что свидетельствует об отсутствии дифференцированных патогенетических методов лечения данной патологии у женщин в ПМП.

Таким образом, различные формы ГПЭ отличаются по распространенности и динамике выявляемости в ПМП. Это отражает их существенные различия в

этиопатогенезе и характере течения, что необходимо учитывать при планировании тактики ведения женщин с ГПЭ.

Выявленные факторы риска развития ГПЭ в период менопаузального перехода у обследованных пациенток.

При изучении условий труда пациенток с ГПЭ выявлено наличие вредных производственных факторов (производственный шум, вибрация, химические вредности, тепловое воздействие и работа с компьютером) в 34,5% случаев, в то время как в контрольной группе - у 25 (20,8%) обследованных. Обращает на себя внимание высокая частота стрессовых ситуаций, отмеченная у 192 (96%) пациенток основной группы.

Формирование репродуктивной системы происходит под воздействием как гететических, так и эпигенетических факторов. Анализ данных опроса выявил выраженные нейроэндокринные нарушения у матерей обследуемых больных основной группы. Так, ожирением страдали 70,2%, вегето-сосудистыми нарушениями – 64,9%, различные нарушения менструальной функции выявлено у 21,8% матерей обследованных пациенток основной группы, что было достоверно выше, чем у матерей больных группы контроля ($p<0,05$). Обращает на себя внимание высокий процент (46,3%) гиперпластических процессов в репродуктивных органах у матерей пациенток основной группы.

Установлено, что каждая четвертая пациентка (26%) основной группы родилась крупной, что было в два раза чаще, чем в контрольной группе. Отмечена высокая частота инфекционно- вирусных заболеваний в период от 5 до 7 лет. Среди детских инфекций у больных с ГЭ доминировали: инфекционный паротит (54%), корь (48,5%), ветряная оспа (33,5%) и краснуха (13,5%), что было достоверно выше ($p<0,05$), чем в контрольной группе. Это могло явиться повреждающими факторами ГГЯ-системы.

Полученные данные свидетельствуют о выраженном отягощенном преморбидном фоне пациенток основной группы. Высокая частота встречаемости патологии эндокринной системы: ожирения (46%), СД II типа (8,5%), а также

заболеваний щитовидной железы (7,5%), могла явиться фактором риска нарушений репродуктивного здоровья и развития ГПЭ в ПМП.

Особенностями акушерско-гинекологического анамнеза пациенток с ГПЭ в ПМП явились: длительные НМЦ, проявляющиеся у больных с ПГЭ без атипии в виде ОМК в 38,8% случаев, сочетания олигоменореи и ОМК/ММК - у 46,3% женщин, а у пациенток с КГЭ без атипии – преобладанием сочетания олигоменореи и ОМК/ММК - у 62,1% обследуемых; первичное бесплодие нейроэндокринного генеза у 22,5% женщин, высокая частота прерываний беременности (67,5%), из них 3 и более прерывания в 28% случаев, прием КОК лишь у 8,5% больных, в то время как использование внутриматочной контрацепции у 33,5% женщин, высокая частота хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, в том числе ХЭ, диагностируемого у каждой третьей пациентки с ПГЭ и КГЭ без атипии (37,3% и 27,2%), миомы матки и эндометриоза, выявляемых в 2,5 раза чаще, чем в контрольной группе, а также функциональных кист яичников у 25,2% женщин с ПГЭ без атипии и доброкачественных опухолей яичников у 25,8% больных с КГЭ без атипии и 38,8% пациенток с АГЭ. Таким образом, выявленные нарушения репродуктивной системы могли явиться факторами риска развития ГПЭ в ПМП.

Для выявления связи между факторами риска и риском развития ГПЭ, нами были рассчитаны показатели относительных рисков. Определение степени значимости каждого фактора риска в реализации развития ГПЭ на основании расчета показателей относительных рисков (шансов) позволило разработать бальную шкалу, отражающую степень риска развития и прогрессирования ГПЭ.

В зависимости от суммы набранных баллов, всех пациенток имеющих факторы риска развития ГПЭ следует разделять на три группы:

1.Низкая степень риска – 1 - 6 баллов

2.Средняя степень риска – 7-13 баллов

3.Высокая степень риска 14 и более баллов,

что диктует необходимость дифференцированного подхода к первичной профилактике ГПЭ в ПМП.

Особенности клинического течения гиперпластических процессов эндометрия у женщин в период менопаузального перехода

В ходе исследования установлено, что в подавляющем большинстве случаев пациентки основной группы (83,4%), и группы сравнения (81,5%) были госпитализированы в экстренном порядке. Основным показанием к экстренной госпитализации в стационар явилось наличие АМК различной интенсивности и длительности. При этом, эхографические признаки патологии эндометрия выявлены лишь у 16,6% пациенток основной группы и в 18,5% случаев больных группы сравнения. Следует отметить, что у каждой второй пациентки обеих груп, выявлено сочетание двух и более жалоб, при этом отсутствие жалоб диагностировано лишь у 16,3% и 15,8% больных соответственно. Длительность заболевания у пациенток обеих групп варьировала от 1 года до 8 лет.

Таким образом, пациентки с ГПЭ имели большую длительность заболевания и выраженность клинических симптомов, что определило тяжесть их течения.

В ходе исследования обнаружено, что ожирение встречалось в 1,5 раза чаще в в подгруппах больных с ПГЭ и КГЭ без атипии в сравнении с пациентками, имеющими сочетание ГПЭ с воспалительными изменениями в эндометрии. Так, в основной группе ожирение I степени выявлено у каждой четвертой пациентки (25,4%) с ПГЭ без атипии и у каждой третьей больной (29,7%) с КГЭ без атипии. Кроме того, обращает на себя внимание тот факт, что ожирение II степени в 1,6 раза чаще встречалось у женщин II подгруппы в сравнении с пациентками I подгруппы обеих групп. Таким образом, четко прослеживается зависимость между степенью метаболических нарушений и тяжестью пролиферативных изменений в эндометрии.

Биохимическое исследование крови выявило достоверно значимое ($p < 0,05$) повышение уровня общего холестерина у пациенток обеих групп с ГЭ (6,05±0,08 ммоль/л и 6,12±0,05 соответственно) относительно данного показателя женщин контрольной группы; статистически значимое ($p < 0,05$) снижение уровня холестерина ЛПВП (0,75±0,06 и 0,80±0,08 соответственно), достоверное

повышение холестерина ЛПНП ($p < 0,05$), а также повышение уровня триглицеридов в 1,5 раза, что свидетельствует о дислипидемии, являющейся важным фактором, ускоряющим развитие атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, и одним из важных критериев МС.

Обращает на себя внимание положительные корреляции между исходными уровнями глюкозы крови и ИМТ у пациенток с ГПЭ (R^2=0,036; R=0,190; F=10,4; p<0,01 для основной группы; R^2=0,026;R=0,163; F=7,57;p<0,01 для группы сравнения). У пациенток с ГПЭ и ожирением выявлено двукратное увеличение содержания уровня ИРИ в сыворотке крови по сравнению с пациентками с ГПЭ, имеющими нормальную массу тела. При этом уровень базальной ГИ у женщин с ГПЭ, имеющих нормальную массу тела был в 1,5 раза выше, чем у пациенток контрольной группы. Корреляционный анализ показал, что имеется прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем базального ИРИ и степенью ожирения у пациенток с ГПЭ (R^2=0,026; R=0,162; F=7,48; p<0,01 для основной группы; R^2=0,032;R=0,180; F=9,33; p<0,01 для группы сравнения). Увеличение уровня ИРИ крови при росте ИМТ свидетельствует о нарастании ИР и развитии выраженных нарушений углеводного обмена у пациенток с ГПЭ, что подтверждает роль метаболических нарушений в развитии пролиферативных изменений в эндометрии.

При анализе полученных данных была выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем гликемии натощак и ИРИ в обеих группах больных с ГПЭ ($r = 0,929$; $t=5,60$; $p<0,01$): чем выше уровень глюкозы в сыворотке крови натощак, тем выше уровень ИРИ.

При оценке степени резистентности к инсулину в ходе проводимого исследования отмечено, что индекс (HOMA) у пациенток с ГЭ, имеющих нормальную массу тела был в 1,5 раза выше, чем у женщин контрольной группы, в то время как у больных с ГПЭ и ожирением он превышал показатель женщин контрольной группы в 4 раза.

Полученные результаты свидетельствует о наличии положительной корреляционной связи как между уровнем гликемии через 2 часа с ИМТ у

пациенток с ГПЭ (R^2=0,031;R=0,175; F=8,83;p<0,01 для основной группы; R^2=0,035;R=0,188; F=10,20; p<0,01 для группы сравнения), так и уровнем ГИ через 2 часа после нагрузки с ИМТ (R^2=0,152; R=0,340; F=49,8; p<0,01 для основной группы; R^2=0,154; R=0,393; F=50,9;p<0,01 для группы сравнения). Полученные данные свидетельствуют о том, что величина гликемического ответа и уровень стимулированного инсулина являются важными информативными показателями для выявления имеющихся метаболических нарушений.

Высокие гликемические ответы у пациенток с ГПЭ, имеющих избыточную массу тела и ожирение свидетельствуют о нарушении толерантности к глюкозе, которая была диагностирована у 154 (48,1%) пациенток основной группы и у 127 (48,8%) больных группы сравнения. Сахарный диабет 2 типа диагностирован у 26 (8,1%) пациенток основной группы и в 8,5% случаев в группе сравнения.

Таким образом, комплекс метаболических нарушений, выявленный у пациенток с ГПЭ на фоне избыточной массы тела или ожирения создает условия для развития патологических пролиферативных изменений в эндометрии.

В ходе исследования установлено, что средний уровень гонадотропных гормонов сыворотки крови у пациенток с ГПЭ превышал нормативные значения, и был достоверно выше по сравнению с женщинами контрольной группы. Средний уровень прогестерона у женщин контрольной группы достоверно превышал аналогичные показатели пациенток всех подгрупп с ГЭ (p<0,05).

Результаты исследования свидетельствуют, что у 122 (38,1%) пациенток основной группы средний уровень эстрадиола составил 132,61±8,40 пг/мл; уровни ФСГ и ЛГ не отличались от нормативных значений (p>0,05), характерных для первой фазы менструального цикла, и составили соответственно 6,34±0,21 мМЕ/мл для ФСГ и 9,16±0,42 мМЕ/мл для ЛГ (p>0,05). При этом, у подавляющего большинства пациенток основной группы (61,9%) выявлено монотонное снижение уровня эстрадиола до 30,06±2,31 пг/мл на фоне повышенного уровня ФСГ (51,04±4,22 ММЕ/мл) и ЛГ (34,28±1,75 мМЕ/мл), отражающего снижение эстрогенпродуцирующей функции яичников на фоне истощения фолликулярного аппарата.

Это диктует необходимость дифференцированного подхода не только к назначению гормональной терапии, но и выбора объема хирургического вмешательства у женщин с данной патологией.

В ходе бактериологического и вирусологического исследования содержимого из цервикального канала выявлено, что наиболее часто выявлялись бактерии семейства Staphylococcacea – 50,9% и 50,4% случаев соответственно. На втором месте по числу выделенных культур были бактерии семейства Enterobacteriaceae (15,3% и 15,2% соответственно). Высокоонкогенные типы ВПЧ выявлены у каждой четвертой пациентки с КГЭ без атипии (23,0% и 24,1% соответственно), в то время как у женщин III и IV подгрупп обеих групп они диагностированы в 1,5 раза чаще, чем у пациенток I и II подгрупп ($p<0,05$). Установлено, что 16 и 18 серотипы встречались во всех препаратах с положительной реакцией на высокоонкогенные типы ВПЧ у пациенток обеих групп. При этом, у каждой третьей пациентки с ПГЭ без атипии (34,1% и 33,3% соответственно) и ПГЭ в сочетании с ХЭ (34,3% и 34,6% сответственно), имеющих высокоонкогенные типы ВПЧ, доминировало сочетание 31 и 33 типов, в то время как у женщин с КГЭ без атипии и КГЭ на фоне ХЭ, доминировали 16, 31 и 33 типы в 43,2% и 47,4% случаев у пациенток основной группы и в 42,6% и 50% случаев у женщин группы сравнения.

У пациенток с ГПЭ в аспиратах из полости матки на фоне высокого уровня инфицированности условно-патогенной флоры выявлен широкий спектр специфической инфекции – бактериальной и вирусной, среди которой ведущее значение занимает ПВИ, персистирующая в эндометрии у каждой четвертой пациентки с ПГЭ (26,8%) или КГЭ (27%) без атипии, и у каждой второй больной, имеющей сочетание гиперпластического процесса с ХЭ (47,1% и 47,4% соответственно). Полученные нами результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что ХЭ и ВПЧ являются потенцирующими друг друга предикторами ГПЭ.

Исследования цитокинового статуса свидетельствуют о том, что иммунные изменения при ГПЭ происходят преимущественно на локальном уровне и

характеризуются наличием выраженных дисфункциональных изменений Th-1 – клеточного иммунного ответа, обусловленных дисбалансом секреции провоспалительных цитокинов: статистически значимом снижении концентрации ИЛ-2 ($p<0,05$) и повышении ИЛ - 1β, ИЛ - 6, ФНО-α и γ-ИНФ ($p<0,05$); при отсутствии достоверных изменений концентрации противоспалительного цитокина ИЛ-4 ($p>0,05$).

В ходе настоящего исследования установлено выраженное гипореактивное состояние аутоиммунитета у пациенток с неатипическими формами ГЭ, которое характеризовалось дисбалансом его показателей (снижение профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК и к антигенам TrM-03; повышение профилей ауто-АТ к Fc-фрагменту, коллагену, инсулину, SPR-06 и антигенам ANCA, а также дисбаланс профилей аутоантител к белку S-100 и антигенам KiM-05), что могло служить одним из пусковых механизмов развития данной патологии.

У всех пациенток с ГПЭ диагностировано достоверное снижение среднего содержания профилей аутоантител к двуспиральной ДНК, являющейся маркером процессов апоптоза. В ходе исследования выявлены достоверные различия ($p<0,05$) уровня профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК в когорте пациенток с рецидивирующей ГЭ (- 35,45±3,68 % и - 34,95±3,26% для пациенток основной группы и группы сравнения соответственно) и больными, имеющими первичный эпизод заболевания (- 23,33±2,73% и – 23,50±2,08% соответственно). Нами установлена сильная корреляционная связь между средним содержанием профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК при впервые выявленной ГПЭ и уровнем профилей ауто-АТ при рецидивирующей ГЭ ($r=0,839$, $p<0,01$). Полученные данные свидетельствуют о том, что определение содержания профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК может быть использовано в качестве маркера прогнозирования рецидивирования гиперпластического процесса в эндометрии.

Отмечено достоверное снижение профилей аутоантител к антигенам тромбоцитов TrM-03 ($p<0,05$), что могло явиться патогенетическим фактором возникновения АМК. Наиболее низким показателем содержания аутоантител к

антигенам тромбоцитов TrM-03 были отмечены пациентки, имеющие НМЦ по типу ОМК или ММК (22,87±3,12% и -23,06±2,84% соответственно). Снижение профиля ауто-АТ к TrM-03 у данных пациенток коррелировало с повышением среднего содержания ауто-АТ к коллагену. Нами установлены корреляционные связи между уровнем содержания ауто-АТ к антигенам тромбоцитов TrM-03 и длительностью кровотечения (бисериальный коэффициент корреляции r=-0,732, t=8,932, p<0,01), а также уровнем содержания аутоантител к коллагену и длительностью кровотечения (бисериальный коэффициент корреляции r=0,882, t=15,553, p<0,01). Полученные результаты дают основание использовать определение содержания профилей ауто-АТ к антигенам тромбоцитов TrM-03 и к коллагену в качестве биомолекулярных предикторов развития АМК у пациенток с ГПЭ.

Выявлено статистически значимое (p<0,05) повышение уровня профилей ауто-АТ к Fc-фрагменту, а также достоверное повышение среднего содержания уровня ауто-АТ к SPR-06 (p<0,05), являющимися маркерами хронических воспалительных процессов в органах малого таза. Следует отметить, что их показатели в подгруппах больных, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ с ХЭ, в 1,5 и 2,5 раза соответственно превышали уровень ауто-АТ к Fc-фрагменту и к SPR-06 у пациенток I и II подгрупп обеих групп, что дает основание использовать определение содержания профилей ауто-АТ к Fc-фрагменту и к SPR-06 в качестве маркеров морфофункциональной недостаточности эндометрия.

Отмечено статистически значимое повышение среднего содержания профилей ауто-АТ к инсулину в группах больных с ПГЭ и КГЭ без атипии (p<0,05), имеющих нейробменно-эндокринные нарушения. При этом у пациенток с ГПЭ в сочетании с ХЭ, достоверных различий в этом показателе в сравнении с пациентками контрольной группы выявить не удалось. Полученные результаты дают основание использовать определение содержания профилей ауто-АТ к Инсулину в качестве маркера метаболических нарушений у женщин с ГПЭ в ПМП.

Таким образом, выявленные особенности аутоиммунитета у женщин с ГПЭ, обосновывают возможность применения их в качестве биомолекулярных маркеров прогнозирования развития ГЭ, риска ее рецидивирования, а также дифференцированного подхода к лечению.

При выполнении эхографии у 267 (83,4%) пациенток основной группы, ультразвуковое исследование которых было выполнено на фоне кровотечения длительностью от 8 до 40 дней, М-эхо варьировало от 10 мм до 18 мм . В 5,6% случаев при трансвагинальной эхографии, выполненной в первую фазу менструального цикла (5-7 день), М-эхо варьировало от 11 мм до 16 мм. У 35 (11,0%) больных УЗИ выполнено на фоне задержки менструации от 10 до 60 дней, при этом, толщина М-эха была от 16 мм до 20.

Повышение эхогенности и неровный контур эндометрия выявлено у всех пациенток III и IV подгрупп, в то время как неравномерная эхогенность субэндометриальной зоны миометрия в виде диффузно-очаговых и кистозных изменений диагностирована более, чем у половины обследованных, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ без атипии с ХЭ (51,4% и 52,6% соотвественно), что было достоверно чаще по сравнению с пациентками I подгруппы ($p < 0,05$).

У каждой пятой обследуемой I и II подгрупп основной группы (21% и 20,3% соответственно), а также каждой четвертой пациентки III и IV подгрупп (25,7% и 26,3% соответственно), выявлены функциональные образования, диаметром от 3 см до 5 см, верифицированные как кисты яичников

Гистероскопические картины у обследованных пациенток определялись морфологической структурой эндометрия. Результаты гистологического исследования эндометрия пациенток контрольной группы свидетельствовали о наличии признаков, характерных для эндометрия фазы пролиферации. Характерными морфологическими изменениями эндометрия у пациенток III и IV подгрупп явились: отек стромы эндометрия, диагностируемый в 100% случаев; а также высокая частота инфильтрации стромы плазмоцитами (91,4% и 94,3% соответственно) и умеренным фиброзом волокнистых структур (71,4% и 73,7% соответственно).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациенток III и IV подгрупп, гиперпластический процесс в эндометрии потенцируется длительно текущими воспалительными изменениями. Это диктует необходимость дифференцированного подхода к лечению пациенток с данной патологией.

Согласно полученным результатам иммуногистохимического исследования, наиболее высокий уровень экспрессии рецепторов ER-α отмечался в неизменном эндометрии в фазу пролиферации, как в эпителии желез, так и в строме. Обращает на себя внимание тот факт, что независимо от формы ГЭ, в обеих группах более низкая экспрессия ER-α выявлена в стромальных клетках эндометрия, по сравнению с железистыми, при этом максимальное снижение уровня экспрессия ER-α отмечено в строме эндометрия у пациенток с КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ (22,61±6,14 и 23,92±5,40). Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении экспрессии рецепторов PR.

При оценке равномерности распределения рецепторов в эпителии желез эндометрия выявлено, что у 34,3% пациенток основной группы и у 32,7% женщин группы сравнения с ПГЭ в сочетании с ХЭ, а также в 52,6% случаев и 55,8% случаев соответственно с КГЭ в сочетании с ХЭ имело место нерегулярное распределение ER-α и/или PR, вплоть до их полного исчезновения. При этом, наибольшее число «рецептор-негативных» зон в обеих группах приходилось на ER-α как при ПГЭ, так и при КГЭ.

Результаты иммуногистохимического исследования эндометрия у пациенток с неатипическими формами ГЭ в ПМП свидетельствуют о наличии дисбаланса стероидных рецепторов в железах и строме эндометрия по сравнению с нормальным эндометрием фазы пролиферации. Различный уровень экспрессии PR у пациенток ГПЭ обосновывает необходимость дифференцированного подхода к выбору методов терапии, что позволит оптимизировать тактику ведения больных путем создания адекватных комплексных методов профилактики и лечения данной патологии.

Анализ данных исследования маркеров клеточной пролиферации Ki - 67 и PCNA свидетельствуют об их более низком уровне экспрессии как в эпителии

желез, так и строме по сравнению с неизменным эндометрием. При этом, независимо от формы ГПЭ, наиболее высокая экспрессия Ki 67 и PCNA отмечена в железах эндометрия по сравнению со стромой. Установлено, что у пациенток, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ без атипии и ХЭ, уровень экспрессии Ki–6 в эпителии желез превышал соответствующий показатель больных I и II подгруппы в среднем 1,4 раза, а в строме эндометрия – в 1,5 раза соответственно, при этом статистически значимо не отличался от уровня экспрессии данного маркера в эндометрии фазы пролиферации ($p<0,05$). Полученные данные свидетельствуют о том, что воспалительные изменения в эндометрии потенцируют его пролиферативную активность, преимущественно в строме эндометрия, что является фактором риска рецидивирования ГПЭ и развития эндометриальной интраэпителиальной неоплазии.

Выявлены достоверные различия в показателях уровня экспрессии антиапоптотического фактора BCL-2 в эпителии желез и в строме эндометрия во всех изучаемых подгруппах обеих групп по сравнению с неизменным эндометрием фазы пролиферации ($p<0,05$). При этом, наиболее выраженное угнетение процессов апоптоза отмечено в эпителии желез пациенток, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ без атипии с ХЭ. Полученные данные коррелируют со снижением среднего содержания профилей аутоантител к двуспиральной ДНК, являющейся маркером процессов апоптоза у данной когорты пациенток. При этом наиболее высокий уровень экспрессии проапоптотического фактора BAX отмечался в неизменном эндометрии в фазу пролиферации как в эпителии желез, так и в строме эндометрия.

Таким образом, проведенные иммуногистохимические исследования свидетельствуют о том, что развитие гиперпластических процессов в эндометрии характеризуется выраженным дисбалансом процессов пролиферации и апоптоза. Изучение биомолекулярных маркеров ГПЭ позволяет не только определить риск возникновения ГПЭ и направленность их последующего развития, но и обосновывает необходимость дифференцированного подхода к выбору методов лечения.

Подводя итог вышесказанному, можно сделать вывод, что патогенез ГПЭ характеризуется сложным взаимодействием системных процессов (нейроэндокринных, метаболических) и локальных изменений (морфологических, иммунных нарушений; дисбаланса стероидных рецепторов, процессов пролиферации и апоптоза). Следовательно, развитие ГПЭ в ПМП обусловлено формированием патологической функциональной системы, характеризующейся сложными патофизиологическими процессами, реализующимися на центральном и переферическом уровнях, обладающих взаимоусугубляемыми свойствами, образуя замкнутый «порочный круг».

Обоснование и сравнительная оценка эффективности профилактики и лечения гиперпластических процессов эндометрия у женщин основной группы и группы сравнения

Учитывая результаты проведенного исследования, логически следует вывод о том, что тактика лечения больных с ГПЭ в ПМП должна определяться с позиции целостного организма, учитывающей изменения, возникающие на системном и локальном уровнях. В подобной ситуации поиск новых решений оптимизации комплексного подхода к ведению пациенток с ГПЭ в ПМП является актуальным.

Выявленные нарушения у женщин с неатипическими формами ГЭ диктуют необходимость разработки дифференцированного подхода с целью проведения этиопатогенетически обоснованной терапии с воздействием на системном и локальном уровнях поражения.

Нами разработан двухэтапный способ лечения ХЭ. Для этого на первом этапе наряду с системной противовоспалительной терапией (по показаниям), проводится комплексное лечение, включающее локальную терапию с внутриматочным введением Катеджеля с лидокаином (3 - 4 инстилляции по 12,5 мг через день). На втором этапе с целью восстановления морфофункционального потенциала эндометрия назначали антифиброзирующий препарат Лонгидаза в виде вагинальных свечей по 1 суппозиторию 1 раз в 3 дня (10 суппозиториев на

курс лечения) (Патент РФ № 2607590 «Способ лечения хронического эндометрита», государственная регистрация 10.01.2017 г.).

Полученные в результате исследования данные, свидетельствуют о наличии выраженных дисфункциональных изменений Th-1 – клеточного иммунного ответа на местном уровне у пациенток с неатипическими формами ГПЭ в переходном периоде, что диктует необходимость включения локальной иммуномодулирующей терапии. С этой целью назначали препарат Полиоксидоний, который обладает иммуномодулирующим действием, повышая устойчивость организма к локальным инфекциям. Полиоксидоний напрямую воздействует на естественные киллеры и фагоцитирующие клетки, а также стимулирует образование антител.

Результаты функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы в совокупности с выявленными особенностями профилей ауто-АТ к двухспиральной ДНК у обследованных пациенток позволили обосновать дифференцированный подход к выбору объема хирургического вмешательства. При выявлении монотонного снижения уровня эстрадиола, отражающего снижение эстрогенпродуцирующей функции яичников в виду истощения фолликулярного аппарата, на фоне повышенного уровня ФСГ и физиологического уровня ауто-АТ к двухспиральной ДНК, обосновано проведение аблации эндометрия. При обнаружении у данной когорты пациенток дефицита профилей аутоАТ к двухспиральной ДНК, показано проведение выполнение аблации эндометрия с двусторонней аднексэктомией лапароскопическим доступом. В случае обнаружения повышенной концентрации эстрадиола на фоне сниженного или нормального уровня ФСГ для устранения патологического стимула, способствующего рецидивированию заболевания, патогенетически обосновано выполнение аблации эндометрия с двусторонней аднексэктомией.

Комплексный метод консервативного лечения у 196 больных группы сравнения включал:

1. Гормональную терапию: назначали гестагены (ЛНГ-ВМС или МПА 150 мг в/м по схеме) или агонист ГНРГ (Бусерилин-депо 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней), длительностью 6 месяцев без учета особенностей рецепторного статуса эндометрия и состояния параметров аутоиммунитета

2. Комплексную противовоспалительную и противовирусную терапию (по показаниям с учетом результатов бактериологичнеского и вирусологического обследования)

3. Диетотерапию (по показаниям).

Хирургическое лечение 64 пациенток группы сравнения с рецидивирующей ГЭ проводилось в объеме гистерорезекции, аблации эндометрия с последующим динамическим наблюдением в течение одного года.

В основной группе, которую составили 320 женщин, применялся разработанный нами дифференцированный подход к лечению ГПЭ в ПМП. В подгруппе пациенток с впервые выявленной ГЭ (n=244), у 20 (8,2%) женщин (КГЭ без атипии (n=7); ПГЭ без атипии в сочетании с ХЭ (n=5); КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ (n=8)), в результате ИГХ исследования выявлено наличие слабой (11-100 баллов) экспрессии или ее отсутствие (0-10 баллов), а также наличие дефектов распределения PR с зонами низкого уровня, вплоть до их отсутствия, преимущественно в железах эндометрия, на фоне достоверного снижения ($p<0,05$) среднего содержания профилей ауто-АТ к двухспиральной ДНК, свидетельствующего о выраженном угнетении процессов апоптоза. Учитывая высокий риск рецидивирования ГПЭ у данной когорты пациенток, несмотря на впервые выявленный гиперпластический процесс в эндометрии, обоснован выбор тактики ведения в пользу хирургического лечения.

Таким образом, консервативную терапию в основной группе получали 224 пациентки с впервые выявленной ГЭ, дифференцированный подход к которой заключался в следующем:

1.Гормональная терапия с учетом клинико-лабораторных, эхографических, гистероскопических, морфологических и иммуногистохимических особенностей.

Назначали гестагены (ЛНГ-ВМС или МПА 150 мг в/м по схеме) или агонист ГНРГ (Бусерилин-депо 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней), длительностью 6 месяцев.

2. Комплексная противовоспалительная терапия. У всех пациенток III А и IV А лечение ХЭ проводилось в два этапа. На первом этапе наряду с системной противовоспалительной (антибактериальной и противовирусной) терапией, назначаемой по показаниям, проводилась локальная терапия с внутриматочным введением Катеджеля. На втором этапе назначали антифиброзирующий препарат Лонгидаза в виде вагинальных свечей по 1 суппозиторию 1 раз в 3 дня (10 суппозиториев на курс лечения).

3. Локальная иммуномодулирующая терапия (назначали препарат Полиоксидоний в виде ректальных свечей по 1 суппозиторию (12 мг) в течение 3 дней, затем оставшееся суппозитории вводили с интервалом 1 раз в 3 дня (10 суппозиториев на курс лечения).

4. Терапия метаболического синдрома (по показаниям) согласно клиническим рекомендациям «Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом» (2013 г.):

1)сбалансированное рациональное питание (гипокалорийное в период снижения массы тела и эукалорийное в период поддержания результатов);

2)Физические нагрузки умеренной интенсивности по 30-45 минут не менее 3-5 раз в неделю.

3) медикаментозная терапия: Метформин по 500-850 мг 1-3 раза в сутки в течение 6 месяцев.

Результаты функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы, а также выявленные особенности показателей аутоиммунитета у 96 пациенток основной группы (76 больных с рецидивирующей ГЭ и 20 женщин с впервые выявленной ГЭ), позволили обосновать дифференцированный подход к выбору объема хирургического вмешательства:

1.При выявлении монотонного снижения уровня эстрадиола, отражающего снижение эстрогенпродуцирующей функции яичников в виду истощения

фолликулярного аппарата, на фоне повышенного или нормального уровня ФСГ в сочетании с физиологическим уровня ауто-АТ к двухспиральной ДНК, являющейся маркером процессов апоптоза, обосновано проведение гистерорезекции, аблации эндометрия. При обнаружении у данной когорты пациенток дефицита профилей ауто-АТ к двухспиральной ДНК, показано выполнение гистерорезекции, аблации эндометрия в сочетании с двусторонней аднексэктомией лапароскопическим доступом.

2.В случае обнаружения повышенной концентрации эстрадиола на фоне нормального уровня ФСГ для устранения патологического стимула, способствующего рецидивированию заболевания, патогенетически обосновано проведение гистерорезекции, аблации эндометрия в сочетании с двусторонней аднексэктомией лапароскопическим доступом.

Разработанный нами метод дифференцированного подхода к лечению ГПЭ в ПМП на фоне общего улучшения состояния и нормализации обменно-эндокринных процессов привел к снижению частоты ациклических кровянистых выделений из половых путей к шестому месяцу от начала лечения, что позволило снизить среднее количество дней с кровянистыми выделениями без применения какой-либо гемостатической терапии за шестимесячный период наблюдения с 14,79±6,25 до 6,84±3,52, в то время как в группе сравнения - с 19,23±8,16 до 8,84±4,56.

Проведение двухэтапного метода лечения ХЭ способствовало уменьшению болевого синдрома, а затем и его исчезновению у 42,6% пациенток IIIA подгруппы и у 46,1% женщин IV A подгруппы, что было достоверно выше, чем в соответствующих подгруппах группы сравнения. Таким образом, полученные данные убедительно демонстрируют опережение регресса клинических проявлений ХЭ у пациенток основной группы в сравнении с больными группы сравнения.

Проведение дифференцированной консервативной терапии позволило снизить ИМТ у пациенток I A подгруппы в 1,4 раза; во II A, III A и IVA подгруппах основной группы – в 1,3 раза на фоне статистически значимого

(p<0,05) снижения коэффициента ОТ/ОБ через 6 месяцев от начала лечения на 6,4%. В то время как в группе сравнения отмечено увеличение ИМТ во всех изучаемых подгруппах на фоне неизменных показателей ОТ/ОБ, что свидетельствует о равномерном увеличение массы тела у обследуемых пациенток на фоне нарастающих метаболических нарушений.

Через 6 месяцев после проведенного консервативного лечения у пациенток основной группы отмечено улучшение показателей липидного спектра крови, которое характеризовалось достоверным снижением уровней общего холестерина, ХС ЛПНП и ТГ (p<0,05). Концентрация общего холестерина снизилась на 15,8% в сравнении с исходным показателем. Снижение уровня ХС ЛПНП и ТГ составило 14,8% и 9,8% соответственно. Обращает на себя внимание достоверное снижение уровня гликированного гемоглобина на 7,1% (p<0,05), в то время как в группе сравнения данный показатель достоверно значимо не изменялся. Изучение динамики исходных показателей гликемии натощак свидетельствовало о достоверном снижении ее уровня у женщин, имеющих избыточную массу тела и ожирение, при этом уровень глюкозы в ходе ПГТТ статистически значимо не изменялся (p>0,05). Аналогичная тенденция выявлена и в отношении уровней ИРИ. Установлено достоверно значимое снижение индекса HOMA в подгруппах пациенток с избыточной массой тела и ожирением в сравнении с исходными показателями и его значениями в соответствующих подгруппах пациенток группы сравнения (p<0,05).

Полученные данные свидетельствуют о выраженном влиянии разработанного дифференцированного подхода к консервативной терапии на нормализацию обменно-эндокринных процессов у женщин с ГПЭ в ПМП.

Через 6 месяцев в группе сравнения, где было выполнено оперативное вмешательство в объеме гистерорезекции, аблации эндометрия диагностировано увеличение ИМТ на 2,58 кг/м^{2}в рамках ожирения II–III степени, что было достоверно выше (p<0,05), чем в основной группе. При этом нормальная масса тела у данной когорты пациенток диагностирована лищь в 18,8% случаев, в то

время как ожирение разных степеней - у подавляющего большинства пациенток (65,6%). Анализ показателей гликемии и ИРИ натощак выявил статистически не значимое снижение ($p>0,05$) их уровней у пациенток основной группы обеих подгрупп и достоверно незначимое повышение этих показателей в группе сравнения по отношению к исходным значениям ($p>0,05$). Аналогичная тенденция отмечена при изучении динамики показателей гликемии и инсулина в ходе ПГТТ.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о сохраняющихся обменно-эндокринных нарушениях у пациенток группы сравнения после хирургического лечения. Данный факт, вероятно, можно объяснить продолжающимся эстрогенным влиянием в данной когорте больных.

Проведение дифференцированного подхода к проведению гормональной терапии приводит к статистически значимому снижению исходно высоких уровней эстрадиола у пациенток во всех изучаемых подгруппах основной группы ($p<0,05$), что было достоверно ниже в сравнении с соответствующими показателями у пациенток группы сравнения ($p<0,05$). Данный факт свидетельствует о выраженном снижении эстрогенпродуцирующей функции яичников на фоне проводимой терапии.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о достоверно значимом повышении уровня гонадотропных гормонов в сыворотке крови у пациенток II В подгруппы через 6 месяцев после оперативного лечения ($p<0,05$). Так, концентрация ФСГ у них увеличилась в 4,5 раза, в то время как уровень ФСГ в группе сравнения статистически значимо не изменялся ($p>0,05$), что свидетельствовало о продолжающемся эстрогенном влиянии у женщин данной группы.

При бактериологическом исследовании материала, полученного из цервикального канала, выявлено статистически значимое снижение частоты высеваемости бактерий семейства Staphylococcacea в 2 раза, что было достоверно ниже ($p<0,05$), чем в группе сравнения. Бактерии семейства Enterobacteriaceae после проведенного лечения встречались лишь у 8,4% пациенток, а

Enterococcusfaecalis – в 4,7% случаев, что было в 2,5 раза реже, чем до лечения. Обращает на себя внимание достоверно значимое ($p<0,05$) снижение частоты выявляемости условно-патогенной и патогенной бактериальной, а также вирусной инфекции у женщин, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ с ХЭ в аспиратах из полости матки. Так, бактерии семейства Staphylococcacea высевались у 11,4% женщин III подгруппы и 10,5% пациенток IV подгруппы, что было в 5 раз и 5,8 раза реже в сравнении с показателями до лечения. Аналогичная тенденция отмечена и в отношении бактерий семейства Enterobacteriaceae. Следует отметить, что частота встречаемости ВПЧ в аспиратах из полости матки у данной когорты пациенток снизилась в 2,2 раза, в то время как в группе сравнения наличие ВПЧ сохранялось у каждой третьей пациентки (32,7% и 32,3% соответственно).

Полученные данные свидетельствуют об устранении исходных дисфункциональных нарушений Th-1 – клеточного звена иммуннитета на локальном уровне, характеризующееся достоверным повышением концентрации ИЛ-2 ($p<0,05$), и снижением ИЛ - 1β, ИЛ - 6, ФНО-α и γ-ИНФ ($p<0,05$), в то время как на фоне проводимой общепринятой терапии сохраняется исходный дисбаланс Th-1 – клеточного иммунного ответа на локальном уровне.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод о том, что разработанный нами двухэтапный метод лечения ХЭ с включением локальной иммуномодулирующей терапии у пациенток с ГПЭ в ПМП является патогенетически обоснованным и высокоэффективным.

Проведение традиционной терапии ГПЭ у обследуемых пациенток группы сравнения привело к нормализации содержания ауто-АТ в 40,2% случаев, статистически значимому улучшению показателей ($p<0,05$) - у 38,9% пациенток, в то время как у каждой пятой пациентки (21,7%) достоверно значимого изменения показателей иммунореактивности достичь не удалось ($p>0,05$).

Изучение показателей аутоиммунитета в динамике после окончания гормональной терапии выявило достоверное повышение среднего содержания профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК во всех подгруппах основной группы ($p<0,01$), при этом наиболее значимое повышение уровня ауто-АТ (на 77,3%)

выявлено в подгруппе больных с ПГЭ без атипии (p=0,002). Снижение частоты АМК у пациенток основной группы коррелировало с повышением среднего уровня профилей ауто-АТ к антигенам TrM-03 в сыворотке крови. Среднее содержание профилей ауто-АТ к антигенам TrM-03 после окончания гормональной терапии достоверно повысилось: в I А подгруппе - на 68,0% (p=0,001), во II А подгруппе – на 68,2% (p=0,005), в III А подгруппе – на 64,4% (p=0,007), а в IVA подгруппе – на 66,5% (p=0,009) соответственно. Наряду с повышением среднего уровня профилей ауто-АТ к антигенам TrM-03, отмечена нормализация содержания профилей ауто-АТ к Колагену, характеризующаяся достоверным снижением его средних показателей в подгруппах больных с ПГЭ или КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ (p= 0,0002, p=0,0006). Состояние аутоиммунитета больных основной группы характеризовалось достоверным снижением (p<0,05) среднего содержания профилей ауто-АТ к Fc-фрагменту и к SPR-06. Изучение показателей аутоиммунитета в динамике после окончания проводимой терапии выявило статистически значимое снижение среднего содержания профилей ауто-АТ к Инсулину в подгруппе больных с ПГЭ без атипии на 60,6% (p=0,049) и у пациенток с КГЭ без атипии - на 59,5% (p=0,050), что свидетельствовало о тенденции к нормализации метаболических нарушений в данной когорте пациенток.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об устранении исходного дисбаланса показателей иммунореактивности, характеризующегося нормализацией среднего содержания профилей ауто-АТ: достоверным повышением(p<0,05) профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК и к антигенам TrM-03; снижением профилей ауто-АТ к Fc- фрагменту, коллагену, инсулину, SPR-06 и антигенам ANCA, а также восстановление профилей ауто-АТ к белку S-100 и антигенам KiM-05 до значений, сопоставимых с показателями контрольной группы.

Проведение дифференцированного подхода к лечению ГПЭ у обследуемых женщин основной группы способствовало нормализации содержания профилей ауто-АТ в 64,4% случаев, статистически значимому улучшения показателей

аутоиммунитета - у 28,9% пациенток ($p<0,05$). И лишь в 6,7 % случаев в динамике после окончания терапии не выявлено достоверных изменений иммунореактивности ($p>0,05$).

Проведение дифференцированного подхода к лечению ГПЭ по данным эхографического контроля через 6 месяцев способствовало нормализации состояния эндометрия в 95,5% случаев, в то время как у 20,4% женщин группы сравнения сохранялась неоднородная структура эндометрия. Ультразвуковые признаки ХЭ после окончания лечения диагностированы лишь у 12 (25,5%) пациенток III А подгруппы и в 30,8% случаев IV А подгруппы, что было в 2,5 и 2 раза реже, чем в соответствующих подгруппах группы сравнения ($p<0,05$).

Очаговая ГЭ по данным эхографического мониторинга диагностирована лишь у 2 (3,3%) пациенток основной группы, которым проводилось оперативное лечение в объеме гистерорезекции, аблации эндометрия (впоследствии верифицирована как КГЭ без атипии). У каждой четвертой пациентки группы сравнения (26,6%) сохранялись очаги гиперплазированного эндометрия, классифицированные впоследствии морфологически у 12 (18,8%) женщин как ПГЭ без атипии, а у 5 (7,8%) больных как КГЭ без атипии. Средние размеры яичников пациенток группы сравнения, достоверно превышающие соответствующие показатели больных I В подгруппы основной группы ($p<0,05$), а также количество антральных фолликулов (4,25±0,11 для правого яичника и 3,76±0,22), свидетельствовали о сохраненном овариальном резерве, что обусловило невысокую эффективность оперативного лечения в данной когорте пациенток.

Через 6 месяцев применения гормональной терапии лишь у 10 (4,5%) женщин основной группы сохранялись очаги гиперплазированного эндометрия, верифицированные как ПГЭ без атипии. При этом, из 40 (20,4%) больных группы сравнения с выявленной очаговой ГЭ, в 13,3% случаев диагностирована ПГЭ без атипии, а у 14 (7,1%) женщин морфологические изменения эндометрия были классифицированы как КГЭ без атипии. Результаты морфологического исследования через 6 месяцев после хирургического лечения больных I В

подгруппы свидетельствовали об отсутствии пролиферативных изменений в эндометрии у 58 (96,7%) женщин, и лишь у 2 (3,3%) пациенток установлена КГЭ без атипии, диагностируемая на фоне выраженных, не поддающихся коррекции метаболических нарушений. В то время как у 26,6% больных группы сравнения выявлены изменения, морфологически верифицированные как ПГЭ без атипии у 12 (18,8%) и КГЭ без атипии в 7,8% случаев. У всех пациенток II В подгруппы основной группы диагностирована атрофии эндометрия. Таким образом, результаты, полученные в ходе морфологического исследования позволяют считать необходимым проведение дифференцированного подхода к лечению и профилактике рецидивирования ГПЭ у женщин в ПМП.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что проведение двухэтапного метода лечения ХЭ способствует значительному снижению плазмоцитарной инфильтрации стромы эндометрия у пациенток с ГПЭ в сочетании с ХЭ. Недостаточная эффективность терапии ХЭ у больных группы сравнения влечет за собой потенцирование гиперпластического процесса в эндометрии длительно текущими воспалительными изменениями, и как следствие рецидивирование заболевания.

Согласно результатам ИГХ исследования, наибольший эффект от проводимой терапии гестагенами, наблюдался среди пациенток с ПГЭ без атипии и характеризовался практически полной блокадой ER-α как в эпителии желез, так и в строме эндометрия. В подгруппах больных, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ без атипии с ХЭ, экспрессия ER-α как в эпителии желез, так и в строме эндометрия объективно сохранялась на статистически более низком уровне в сравнении с исходными показателями у пациенток основной группы ($p<0,05$), при отсутствии достоверной разницы с показателями до лечения у больных группы сравнения ($p>0,05$). Обращает на себя внимание тот факт, что при ПГЭ без атипии воздействие гормональной терапии на уровень экспрессии ER-α было сопоставимым в эпителии желез и строме эндометрия, в то время как при КГЭ без атипии или сочетании ПГЭ или КГЭ с ХЭ, отмечено более выраженное воздействие на уровень экспрессии ER-α в строме эндометрия. В ходе

исследования установлено, что проведение как локальной, так и системной терапии гестагенами в течение 6 месяцев влечет за собой выраженное снижение уровня экспресии PR. Обращает на себя внимание тот факт, что независимо от формы ГЭ, во всех изучаемых подгруппах обеих групп выявлено более выраженное воздействие на экспрессию PR в железах эндометрия в сравнении со стромой.

Таким образом, воздействие гестагенами в течение 6 месяцев терапии при неатипических формах ГПЭ влечет за собой снижение или полную блокаду экспрессии ER-α и PR рецепторов как в эпителии желез, так и в строме эндометрия. Следует отметить, что степень ее снижения находится в обратной зависимости от выраженности морфофункциональных изменений эндометрия.

Анализ уровня экспрессии маркеров клеточной пролиферации Ki-67 и PCNA в динамике выявил, что проведение гормональной терапии в течение 6 месяцев сопровождается снижением пролиферативной активности эндометрия как в эпителии желез, так и в строме. Установлено, что наибольший эффект от проводимой терапии наблюдался среди пациенток с ПГЭ без атипии и характеризовался статистически значимым снижением уровня экспрессии Ki-67 в строме эндометрия у пациенток обеих групп ($p<0,05$), при этом уровень пролиферативной активности у пациенток группы сравнения был в 1,4 раза выше, чем у больных основной группы. При КГЭ без атипии статистически значимого снижения уровня экспрессии Ki-67 у пациенток обеих групп выявить не удалось ($p>0,05$). Выявлено снижение экспрессии Ki-67 у больных с ПГЭ в сочетании с ХЭ в 1,9 раза, а у женщин, имеющих сочетание КГЭ и ХЭ - в 1,7 раза, при этом снижение соответствующих показателей у пациенток группы сравнения составило – в 1,5 и 1,3 раза. Данный факт свидетельствует о патогенетической обоснованности разработанного нами дифференцированного подхода к лечению ГПЭ. Аналогичные изменения отмечены при изучении экспрессии маркера пролиферативной активности PCNA в динамике после окончания проводимой гормональной терапии.

Таким образом, проведение дифференцированной гормональной терапии неатипических форм ГПЭ приводит к выраженному снижению пролиферативной активности эндометрия, характеризующегося уменьшением экспрессии Ki-67 и PCNA преимущественно в строме эндометрия, при этом степень ее снижения находится в обратной зависимости от выраженности морфофункциональных изменений эндометрия.

Проведение дифференцированной терапии ГПЭ приводит к активации процессов апоптоза, характеризующейся статистически значимым снижением экспрессии антиапоптотического фактора BCL-2 ($p<0,05$) и достоверным повышением экспрессии проапоптотического фактора BAX ($p<0,05$) как в эпителии желез, так и строме эндометрия, степень которой находится в обратной зависимости от степени выраженности морфофункциональных изменений эндометрия.

Таким образом, в проведенном исследовании доказана высокая клинико-лабораторная, микробиологическая, иммунологическая, эхографическая, морфологическая и иммуногистохимическая эффективность разработанного дифференцированного подхода к профилактике и лечению ГПЭ в ПМП, что позволило повысить эффективность консервативного лечения на 15,9%, а хирургического лечения – на 24,5%, профилактики развития ГПЭ - в 1,5 раза, снизить число рецидивов ГЭ в 4,6 раза у пациенток, получавших консервативное лечение и в 6,3 раза в группе больных, подвергшихся хирургическому вмешательству, а также провести своевременное оперативное лечение рецидивирующей ГЭ с целью предупреждения развития неопластических процессов.

ВЫВОДЫ

1. В Волгоградском регионе на протяжении последних лет отмечена тенденция к постепенному снижению частоты встречаемости ПГЭ и КГЭ без атипии у пациенток в ПМП (r= - 0,676, p<0,05), однако, частота выявления сочетанных форм ГЭ (ПГЭ или КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ), в патогенезе которых преобладают инфекционно-воспалительные и иммунологические нарушения, увеличилась в 1,7 раза (r=0,977, p<0,01).

2. В структуре морфологического состояния эндометрия у женщин в ПМП преобладают воспалительные изменения слизистой оболочки матки: ПЭ (53,8%), ХЭ (15%), очаговая гиперплазия функционального и базального слоя эндометрия (10,1%), а так же плазмоцитарная инфильтрация стромы, обнаруженная в 6,5% наблюдений.

3. Риск развития ГПЭ выше у жительниц города (ОШ 1,68 (ДИ 1,0562-2,6710; 95%), имеющих профессиональные вредности: работа с компьютером, тепловое воздействие, производственный шум, вибрация и химические вредности (ОШ 2,00 (ДИ 1,1801-3,3947; 95%)), на фоне хронических стрессовых ситуаций (ОШ 4,50 (ДИ 1,9096-10,6745; 95%)), имеющих избыточную массу тела при рождении (ОШ 2,50 (ДИ 1,3145-4,6019; 95%)), высокую частоту встречаемости патологии эндокринной системы: ожирения (ОШ 3,00 (ДИ 1,8389-5,1580; 95%)), СД II типа (ОШ 2,30 (ДИ 0,7673-5,9493; 95%)) и заболеваний щитовидной железы (ОШ (1,60 (ДИ 0,5810-4,0847; 95%).

4. К факторам риска, обусловленным отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, следует отнести: длительные НМЦ, проявляющиеся различными вариантами АМК: олигоменорея (ОШ 2,52 (ДИ 1,0613; 95%)), олигоменорея в сочетании с ОМК/ММК (ОШ 2,50 (ДИ 1,5597; 95%)); первичное бесплодие нейроэндокринного генеза (ОШ 3,02 (ДИ 1,0772-3,8338; 95%)); высокую частоту прерываний беременности (ОШ 1,60 (ДИ 1,0307-2,6188; 95%)), из них 3 и более прерывания в 28% случаев; высокую частоту использования ВМС (ОШ 1,74 (ДИ 1,0321-2,9170; 95%)) на фоне ее длительного ношения (ОШ 6,15 (ДИ 2,1283-17,7803; 95%)); ХЭ, диагностируемый у каждой

третьей пациентки (27%) (ОШ 5,3 (ДИ 2,3683-11,3216)); миому матки (ОШ 3,3 (ДИ 1,8091-5,8834; 95%)) и эндометриоз (ОШ 1,89 (ДИ 0,7799-4,5991; 95%)), выявляемых в 2,5 раза чаще, чем в контрольной группе, а также функциональные кисты (ОШ 1,50 (ДИ 0,8220-2,7604; 95%)) и доброкачественные опухоли яичников (ОШ 2,52 (ДИ 1,3502-4,7177; 95%).

5. Нарушения менструального цикла по типу олигоменореи (21,6%) или ее сочетания с ОМК/ ММК (66,2%) характерны для КГЭ без атипии, в то время как ПГЭ без атипии (84,7%), а также сочетание ПГЭ без атипии (94,3%) или КГЭ без атипии с ХЭ (92,1%) проявляется различными вариантами аномальных маточных кровотечений.

6. Определение степени значимости каждого фактора риска в реализации развития ГПЭ на основании расчета показателей относительных рисков (шансов) позволило разработать бальную шкалу, отражающую степень риска развития и прогрессирования ГПЭ, что диктует необходимость дифференцированного подхода к первичной профилактике ГПЭ в ПМП.

7. При анализе метаболического статуса пациенток с ГПЭ в ПМП установлены положительные корреляционные связи между исходными уровнями глюкозы крови и ИМТ (R^2=0,036; R=0,190; F=10,4; p<0,01), уровнем базального ИРИ и степенью ожирения (R^2=0,026; R=0,162; F=7,48; p<0,01), а также между уровнем гликемии через 2 часа и ИМТ (R^2=0,031;R=0,175; F=8,83; p<0,01), уровнем ГИ через 2 часа после нагрузки с ИМТ (R^2=0,152; R=0,340; F=49,8; p<0,01) , что подтверждает роль метаболических нарушений в развитии пролиферативных изменений в эндометрии.

8. Функциональное состояние гипофизарно-яичниковой системы у 38,1% пациенток с ГПЭ в ПМП характеризовалось повышением концентрации эстадиола (132,61±8,40 пг/мл) на фоне нормального уровня ФСГ (6,34±0,21 мМЕ/мл), в то время как в подавляющем большинстве случаев (61,9%) установлено монотонное снижение уровня эстрадиола (30,06±2,31 пг/мл) на фоне повышенного уровня ФСГ (51,04±4,22 ММЕ/м), что позволило обосновать

дифференцированный подход к выбору объема хирургического вмешательства в зависимости от фолликулрного резерва.

9. Особенностями локального инфекционного статуса пациенток с ГПЭ в ПМП явились: наличие высокого уровня инфицированности условно-патогенной флоры, а также широкий спектр специфической инфекции – бактериальной и вирусной, среди которой ведущее значение занимает папилломавирусная инфекция, персистирующая в эндометрии у каждой четвертой пациентки с ПГЭ без атипии (26,8%), в 27% случаев у больных с КГЭ без атипии, и у каждой второй обследуемой, имеющей сочетание ПГЭ (47,1%) или КГЭ без атипии (47,6%) с ХЭ.

10.Иммунные нарушения при ГПЭ происходят преимущественно на локальном уровне и характеризуются наличием выраженных дисфункциональных изменений Th-1 – клеточного иммунного ответа, обусловленных дисбалансом секреции провоспалительных цитокинов: статистически значимом снижении концентрации ИЛ-2 ($p<0,01$) и повышении ИЛ - 1β ($p<0,01$), ИЛ – 6 ($p<0,05$), ФНО-α ($p<0,01$) и γ-ИНФ ($p<0,01$); при отсутствии достоверных изменений концентрации противоспалительного цитокина ИЛ-4 ($p>0,05$).

11. Установлено выраженное гипореактивное состояние аутоиммунитета у пациенток с неатипическими формами ГПЭ, характеризующееся дисбалансом его показателей (снижение профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК и к антигенам TrM-03; повышение профилей ауто-АТ к Fc- фрагменту, коллагену, инсулину, SPR-06 и антигенам ANCA, а также дисбаланс профилей ауто-АТ к белку S-100 и антигенам KiM-05), что может служить одним из пусковых механизмов развития данной патологии. Это позволило использовать определение статуса аутоиммунитета для прогнозирования развития ГПЭ.

12. Выявлено достоверное снижение среднего содержания профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК ($p=0,0006$ для ПГЭ без атипии; $p=0,0001$ для КГЭ без атипии; $p=0,0006$ для ПГЭ без атипии в сочетании с ХЭ; $p=0,0002$ для КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ), являющейся маркером процессов апоптоза, что

позволило использовать его в качестве маркера для дифференцированного подхода к первичной профилактике ГПЭ в ПМП.

13.Установлена сильная корреляционная связь между средним содержанием профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК при впервые выявленной ГПЭ и уровнем профилей ауто-АТ при рецидивирующей ГЭ (r=0,839, p<0,01), что может быть использовано в качестве маркера прогнозирования рецидивирования гиперпластического процесса в эндометрии, а также дифференцированного подхода к выбору тактики ведения больных с ГПЭ и объема хирургического вмешательства.

14. Установлены сильные корреляционные связи между уровнем содержания ауто-АТ к антигенам тромбоцитов TrM-03 и длительностью кровотечения (r=-0,732, t=8,932, p<0,01), а также средним содержанием профилей ауто-АТ к коллагену и длительностью кровотечения (r=0,882, t=15,553, p<0,01), что дало основание использовать определение содержания профилей ауто-АТ к антигенам тромбоцитов TrM-03 и к коллагену в качестве биомолекулярных предикторов развития АМК у пациенток с ГПЭ.

15. Выявленная гиперпродукция ауто-АТ к Fc-фрагменту (p=0,0000), также достоверное повышение среднего содержания профилей ауто-АТ к SPR-06 (p=0,0000) у пациенток, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ без атипии и ХЭ позволило нам использовать их в качестве маркеров морфофункциональной несостоятельности эндометрия.

16. Выявленное статистически значимое повышение среднего содержания профилей ауто-АТ к инсулину в группах больных с ПГЭ и КГЭ без атипии (p=0,0186 для ПГЭ без атипии, p=0,0126 для КГЭ без атипии), имеющих нейробменно-эндокринные нарушения, свидетельствует о важной роли метаболических нарушений в генезе ГПЭ, что позволило нам использовать его в качестве маркера для дифференцированного подхода к вторичной профилактике.

17. Результаты иммуногистохимического исследования эндометрия у пациенток с неатипическими формами ГЭ в ПМП свидетельствуют о наличии дисбаланса стероидных рецепторов в железах и строме эндометрия по сравнению

с нормальным эндометрием фазы пролиферации. Наиболее высокий уровень экспрессии рецепторов ER-α отмечался в неизменном эндометрии в фазу пролиферации, как в эпителии желез ($p<0,01$), так и в строме ($p<0,01$). Отмечено достоверное снижение экспрессии ER-α в эпителии желез ($p<0,01$), и строме эндометрия ($p<0,01$) во всех изучаемых подгруппах. Независимо от формы ГЭ, более низкая экспрессия ER-α выявлена в стромальных клетках эндометрия, по сравнению с железистыми, при этом максимальное снижение уровня экспрессия ER-α отмечено в строме эндометрия у пациенток с КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ ($p=0,0000$).

18. Наиболее высокий уровень экспрессии PR в обеих группах выявлен в неизменном эндометрии в фазу пролиферации, как в эпителии желез ($p<0,01$), так и в строме ($p<0,01$). Установлено достоверное снижение экспрессии PR при различных формах ГЭ, как в эпителии желез ($p<0,01$), так и в строме эндометрия ($p<0,01$), при этом максимальное снижение уровня экспрессия PR отмечено в строме эндометрия у пациенток с КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ ($p=0,0000$). Различный уровень экспрессии PR у пациенток ГПЭ обосновывает необходимость дифференцированного подхода к выбору методов терапии.

19. Развитие гиперпластических процессов в эндометрии характеризуется выраженным дисбалансом процессов пролиферации и апоптоза. Установлен более низкий уровень экспрессии маркеров клеточной пролиферации Ki - 67 и PCNA как в эпителии желез, так и строме по сравнению с неизменным эндометрием. При этом, независимо от формы ГПЭ, наиболее высокая экспрессия Ki 67 и PCNA отмечена в железах эндометрия у пациенток, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ без атипии с ХЭ. Выявлено достоверное повышение уровня экспрессии антиапоптотического фактора BCL-2 и статистически значимое снижение проапоптотического фактора BAX в эпителии желез ($p<0,01$), и в строме эндометрия ($p<0,05$), во всех изучаемых подгруппах по сравнению с неизменным эндометрием фазы пролиферации. Наиболее выраженное угнетение процессов апоптоза отмечено в эпителии желез пациенток, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ без атипии с ХЭ ($p<0,01$).

20. Разработанный нами дифференцированный подход к профилактике гиперпластических процессов эндометрия позволяет повысить эффективность профилактики развития ГЭ в 1,5 раза, снизить число рецидивов ГПЭ в 4,6 раза у пациенток, получавших консервативное лечение и в 6,3 раза в группе больных, подвергшихся хирургическому вмешательству, а также провести своевременное оперативное лечение рецидивирующей ГЭ с целью предупреждения развития неопластических процессов.

21.Проведение дифференцированного подхода к лечению ГПЭ у пациенток в ПМП способствует устранению исходного дисбаланса иммунореактивности, характеризующегося нормализацией среднего содержания профилей ауто-АТ: достоверным повышением профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК (p=0,0018 для ПГЭ без атипии; p=0,0014 для КГЭ без атипии; p=0,0029 для ПГЭ без атипии в сочетании с ХЭ; p=0,0020 для КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ) и к антигенам TrM-03(p=0,0001 для ПГЭ без атипии; p=0,0057 для КГЭ без атипии; p=0,0072 для ПГЭ без атипии в сочетании с ХЭ; p=0,0081 для КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ); статистически значимым снижением профилей ауто-АТ к Fc- фрагменту (p=0,0000 для ПГЭ или КГЭ без атипии; p=0,0003 для ПГЭ или КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ), инсулину (p=0,0490 для ПГЭ без атипии; p=0,0503 для КГЭ без атипии); SPR-06 (p=0,0002 для ПГЭ без атипии в сочетании с ХЭ; p=0,0003 для КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ); снижением без достоверной разницы к коллагену (p>0,05), антигенам ANCA (p>0,05), а также восстановление профилей ауто-АТ к белку S-100 и антигенам KiM-05 до значений, сопоставимых с показателями контрольной группы.

22. Проведение дифференцированного подхода к консервативной терапии у пациенток с ГПЭ в ПМП привело к развитию атрофии эндометрия в 95,5% случаев, что позволило повысить эффективность лечения на 15,9%. Проведение дифференцированного подхода к выбору хирургического вмешательства обеспечило отсутствие пролиферативных изменений в эндометрии у 97,9% пациенток, что было на 24,5% эффективнее, чем при традиционном подходе.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать относить к группе риска женщин, занятых интеллектуальным трудом, сопряженным с различными вредными производственными факторами (работа с компьютером, тепловое воздействие, производственный шум, вибрация и химические вредности) на фоне хронических стрессовых ситуаций, имеющих избыточную массу тела при рождении, высокий инфекционный индекс в детском возрасте; отягощенный преморбидный фон патологией эндокринной системы (ожирения, СД II типа, заболеваний щитовидной железы), сердечно-сосудистыми заболеваниями, проявляющимися в форме ГБ и НЦД по гипертоническому типу; а также имеющих отягощенный акушерско-гинекологический анамнез длительными нарушениями менструального цикла, проявляющиеся различными вариантами АМК, первичным бесплодием нейроэндокринного генеза; высокой частотой прерываний беременности, низкой частотой приема КОК, длительным ношением ВМС; высокой частотой встречаемости хронических ВЗОМТ (в первую очередь, ХЭ), миомы матки и эндометриоза, а также функциональных кист и доброкачественные опухолей яичников. При обследовании женщин, находящихся в ПМП, составляющих группу риска по развитию ГПЭ, или уже имеющих впервые выявленную ГЭ, с целью прогнозирования развития или рецидивирования ГПЭ, и повышения объективности оценки тяжести их состояния, а также проведения дифференцированного подхода к профилактике и лечения ГПЭ, целесообразно проводить изучение состояния аутоиммунитета с включением изучения следующих его показателей (обследование уровня ауто-АТ к двухспиральной ДНК, ауто-Ат к Tr-03, коллагену, ауто-АТ к Fc-фрагменту, SPR-06 и инсулину):

- Снижение среднего содержания профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК, являющейся маркером процессов апоптоза, служит предиктором развития ГПЭ. а также маркером рецидивирования ГПЭ, что позволяет использовать его для проведения дифференцированного подхода к первичной профилактике ГПЭ,

а также выбору тактики ведения больных с ГПЭ и объема хирургического вмешательства.

- Снижение среднего содержания профилей ауто-АТ к Tr-03, коррелирующее с повышением уровня ауто-АТ к Коллагену является биомолекулярным маркером возникновения АМК у пациенток с ГПЭ.
- Гиперпродукция ауто-АТ к Fc-фрагменту, а также повышение среднего содержания профилей ауто-АТ к SPR-06 и коллагену, являются маркерами морфофункциональной недостаточности эндометрия у пациенток с ПГЭ или КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ.
- Повышение среднего содержания профилей ауто-АТ к инсулину является маркером метаболических нарушений у пациенток с ГПЭ в ПМП

2. Показания для проведения гистероскопии с раздельным диагностическим выскабливанием у пациенток, находящихся в ПМП должны быть строго обоснованы. При впервые выявленной по данным УЗИ патологии эндометрия, показано выполнение УЗИ в динамике. В случае подтверждения эхографических данных патологии эндометрия, показано проведение гистероскопии.

4. Считать целесообразным проведение дифференцированного подхода к первичной профилактике ГПЭ, который заключается в следующем:

- Пациентки, имеющие эпизод АМК или подозрение на патологию эндометрия (по данным УЗИ), поступившие впоследствии в стационар для проведения гистероскопии и раздельного диагностического выскабливания стенок полости матки и цервикального канала при отсутствии морфологической верификации диагноза ГЭ, составляют группу риска по развитию ГПЭ в ПМП
- Изучение параметров аутоиммунитета у данной когорты пациенток позволяет использовать их в качестве биомолекулярных маркеров прогнозирования развития ГПЭ. В связи с этим, в случае выявления физиологического профиля ауто-АТ, показано динамическое наблюдение за пациетками – выполнение УЗИ органов малого таза ежегодно. При диагностировании выраженного гипореактивного состояния аутоиммунитета,

характеризующегося дисбалансом его показателей (снижение профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК и к антигенам TrM-03; повышение профилей ауто-АТ к Fc-фрагменту, коллагену, инсулину, SPR-06 и антигенам ANCA, а также дисбаланс профилей ауто-АТ к белку S-100 и антигенам KiM-05), показано проведение оценки степени риска развития ГПЭ по разработанному нами алгоритму.

- Использование алгоритма прогнозирования развития ГПЭ в зависимости от суммы набранных баллов позволяет разделить пациенток группы риска на три подгруппы:

4) Низкая степень риска – 1- 6 баллов
5) Средняя степень риска – 7-13 баллов
6) Высокая степень риска - 14 и более баллов

Пациентки, имеющие низкую степень риска, подлежат динамическому наблюдению - выполнение УЗИ органов малого таза ежегодно. При установлении средней степени риска целесообразно проведение ежегодного мониторинга, включающего УЗИ органов малого таза и аспирационную биопсию эндометрия. Пациенткам, у которых установлена высокая степень риска, показано с профилактической целью введение ЛНГ – ВМС или назначение КОК, содержащего Эстралиол валерат / Диеногест на фоне ежегодного контроля ультразвукового исследования органов малого таза и аспирационной биопсии эндометрия.

У пациенток с ИМТ $\geq$ 30 кг/м^2, показано проведение терапии МС заключающейся в сбалансированном рациональном питании (гипокалорийное в период снижения массы тела и эукалорийное в период поддержания результатов); наличии физических нагрузкок умеренной интенсивности по 30-45 минут не менее 3-5 раз в неделю; и проведении медикаментозной терапия: Метформин по 500-850 мг 1-3 раза в сутки в течение 6 месяцев.

5. Считать целесообразным проведение дифференцированного подхода к консервативной терапии ГПЭ, который заключается в следующем:

- Гормональная терапия с учетом клинико-лабораторных, эхографических, гистероскопических, морфологических и

иммуногистохимических особенностей. Особое внимание ненобходимо уделялять уровню экспрессии рецепторов к половым стероидным гормонам. При высокой (201-300 баллов) или умеренной (101 – 200 баллов) экспрессии рецепторов назначалась гормонотерапии прогестагенами (ЛНГ-ВМС Мирена или Депо-провера 150 мг в/м по схеме в течение 6 месяцев). Наличие слабой (11-100 баллов) экспрессии или ее отсутствие (0-10 баллов), а также наличие дефектов распределения PR с зонами низкого уровня, вплоть до их отсутствия, преимущественно в железах эндометрия является фактором риска развития резистентности к вводимым прогестагенам. В данном случае, показана терапия агонистами ГнРГ в течение 6 месяцев.

- Комплексная противовоспалительная терапия.

У всех пациенток, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ без атипии с ХЭ проводилась в два этапа. На первом этапе наряду с системной противовоспалительной (антибактериальной и противовирусной) терапией, проводилась локальная терапия с внутриматочным введением Катеджеля. Целью второго этапа лечения ХЭ явилось восстановление морфофункционального потенциала эндометрия путем устранения результатов вторичных повреждений ткани. Назначали антифиброзирующий препарат Лонгидаза в виде вагинальных свечей по 1 суппозиторию 1 раз в 3 дня (10 суппозиториев на курс лечения).

- Локальная иммуномодулирующая терапия.

Учитывая наличие выраженных дисфункциональных изменений Th-1 – клеточного иммунного ответа на местном уровне у пациенток с неатипическими формами ГПЭ в ПМП, необходимость включения локальной иммуномодулирующей терапии. С этой целью назначали препарат Полиоксидоний в виде ректальных свечей по 1 суппозиторию (12 мг) в течение 3 дней, затем оставшееся суппозитории вводили с интервалом 1 раз в 3 дня.

- Терапия метаболического синдрома (по показаниям).

6. Считаем целесообразным проведение дифференицрованного подхода к выбору объема хирургического вмешательства на основании данных

функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы, а также выявленных особенностей аутоиммунитета:

- При выявлении монотонного снижения уровня эстрадиола, отражающего снижение эстрогенпродуцирующей функции яичников в виду истощения фолликулярного аппарата, на фоне повышенного или нормального уровня ФСГ в сочетании с физиологическим уровня ауто-АТ к двухспиральной ДНК, являющейся маркером процессов апоптоза, обосновано проведение гистерорезекции, аблации эндометрия. При обнаружении у данной когорты пациенток дефицита профилей ауто-АТ к двухспиральной ДНК, показано выполнение гистерорезекции, аблации эндометрия в сочетании с двусторонней аднексэктомией лапароскопическим доступом.
- В случае обнаружения повышенной концентрации эстрадиола на фоне сниженного или нормального уровня ФСГ для устранения патологического стимула, способствующего рецидивированию заболевания, патогенетически обосновано проведение гистерорезекции, аблации эндометрия в сочетании с двусторонней аднексэктомией лапароскопическим доступом.

7. Считаем целесообразным проведение дифференцированного подхода к вторичной профилактике ГПЭ в ПМП, который заключается в следующем:

1) Пациенткам с морфологически подтвержденной эффективностью гормональной терапии, проводимой в течение 6 месяцев (наличие индуцированной атрофии эндометрия), показано проведение вторичной профилактики, учитывая высокий риск рецидивирования ГПЭ в ПМП.

2) Полученные результаты исследования позволяют признать ведущим фактором рецидивирования ГПЭ в данной когорте пациенток метаболические нарушения. В связи с этим:

- Пациенткам, имеющим ИМТ<25 кг/м^2, с целью вторичной профилактики ГЭ показано введение ЛНГ-ВМС или прием КОК, содержащего Эстрадиол валерат / Диеногест (при наличии противопоказаний к введению ВМС) на фоне ежегодного ультразвукового контроля и аспирационной биопсии эндометрия.

- При ИМТ≥30 кг/м^2 целесообразно введение ЛНГ-ВМС или прием пероральных гестагенов в непрерывном режиме на фоне эхографического контроля и аспирационной биопсии эндометрия 1 раз в 6 месяцев.
- У пациенток с избыточной массой тела (ИМТ 25-29,9 кг/м^2) для решения вопроса о кратности наблюдения показано изучение профиля ауто-АТ к Инсулину после окончания основного курса гормональной терапии. При наличии физиологического профиля ауто-АТ к Инсулину, вторичная профилактика ГПЭ проводится как у больных с ИМТ<25 кг/м^2. В случае повышения профиля АТ к Инсулину, комплекс мероприятий вторичной профилактики должен быть аналогичным больным с различными степенями ожирения (ИМТ≥30 кг/м^2).
- У пациенток с ИМТ ≥ 30 кг/м^2, по показаниям показано проведение терапии МС.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГЭ – атипическая гиперплазия эндометрия

АМГ – антимюллеров гормон

ВПЧ – вирус папилломы человека

ГБ – гипертоническая болезнь

ГИ - гиперинсулинемия

ГПЭ – гиперпластические процессы эндометрия

ДИ – доверительный интервал

ИР - инсулинорезистентность

ИФР – инсулиноподобный фактор роста

КГЭ – комплексная гиперплазия эндометрия

КОК – комбинированный оральный контрацепцептив

МС – метаболический синдром

НТГ - нарушение толерантности к глюкозе

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ОШ – отношение шансов

ПГЭ - простая гиперплазия эндометрия

ПМП – период менопаузального перехода

ПЭ – полип эндометрия

РЭ – рак эндометрия

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ХЭ – хронический эндометрит

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аганезова Н.В. Ожирение и репродуктивное здоровье женщины / Н.В. Аганезова, С.С. Аганезов // Акушерство и гинекология. – 2016. - №6. – С. 18-25.

2. Адамян Л. В. Особенности диагностики и лечения патологических процессов эндометрия у пациенток пожилого и старческого возраста /Адамян Л.В., Мельникова Н.С., Козлова О.В. // VIII Международный конгресс по репродуктивной медицине: материалы. – Москва, 2014.- С 7-9.

3. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации / под ред. Г. М. Савельевой, В. Н. Серова, Г. Т. Сухих. – 3-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1200 с.

4. Амбулаторно-поликлиническая помощь в акушерстве и гинекологии: практическое руководство / под ред. И. С. Сидоровой, Т. В. Овсянниковой, И. О. Макарова. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 720 с.

5. Андреева Е.Н. Фармакоэкономическая оценка использования различных методов лечения меноррагий / Е. Н. Андреева // Проблемы репродукции. – 2011. – №4. – С. 37-44.

6. Аномальное метилирование ряда генов при гиперплазии эндометрия на фоне хронического эндометрита / И. В. Станоевич, В. В. Землякова, И. Фен, Б. С. Аброкова и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – №1 (12). – С. 20–23.

7. Антоненко В.С. Клинико-морфологические особенности гиперпластических процессов эндометрия у женщин в позднем репродуктивном возрасте : автореф. дис. … канд. мед. наук / В. С. Антоненко. – СПб., 2011. – 28 с.

8. Асатурова А.В. Современные подходы к диагностике гиперпластических процессов эндометрия на основе молекулярно-биологических исследованиий: автореф. дис. … канд. мед. наук / А. В. Асатурова. – М., 2011. – С. 7-9.

9. Ахметова Е.С. Роль цитокинов в патогенезе и диагностике гиперпластических процессов и рака эндометрия: автореф. дис. … канд. мед. наук / Е. С. Ахметова. – Иркутск, 2008. – 26 с.

10.Ашрафян Л. А. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез) : монография / Л. А. Ашрафян, В. И. Киселев. – М., 2008. – 217 с.

11.Бантыш Б.Б. Иммуноморфологические особенности эпителиально-стромальных взаимоотношений при гиперплазии и раке эндометрия / Б.Б. Бантыш, В. С. Пауков, Е. А. Коган // Архив патологии. – 2012. – № 74 (3). – С. 22-25.

12.Басина Е.И. Характеристика естественных аутоантител у больных с миомой матки в репродуктивном возрасте: автореф. дис. … канд. мед. наук / Е.И. Басина. – Самара, 2016. – 22 с.

13.Биштави А.Х. Морфологические изменения эндометрия у больных с аномальными маточными кровотечениями /А.Х. Биштави, Ю.Ю. Табакман, А.Г. Солопова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. - №4. – С. 65-66.

14.Боровкова Л.В. Репродуктивная функция у больных с генитальным эндометриозом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л.В. Боровкова. – М., 2005.– 36 с.

15.Будыкина Т.С. Аутоиммунные аспекты патогенеза и профилактики перинатальных осложнений при сахарном диабете у матери [Электронный ресурс] / Т. С. Будыкина // Международный эндокринологический журнал. – 2010. – № 7(31). – http://www.mif-ua.com/archive/article/14609

16.Букатина С.В. Клиническое значение изменения уровня регуляторных аутоантител для оценки риска развития кровотечений в родах и послеродовом периоде: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.В. Букатина. – Казань, 2011. – 23 с.

17.Буланов М.Н. Ультразвуковая гинекология: Курс лекций в 3-х т. Т.3 / М. Н. Буланов. – М.: Издательский дом «Видар», 2011. – 296 с.

18.Буянова С.Н. Диагностика и тактика ведения больных с гиперпластическим процессом в эндометрии в постменопаузальном периоде / С.Н. Буянова, С.Н. Пучкова, Э.М. Гитинов // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2009. – Т. 9, №5. – С. 46 – 49.

19.Ведениктова М.Г. Современные аспекты патогенетически обоснованной фармакологической коррекции гиперпластических процессов в эндометрии / М. Г. Ведениктова, Ю. Э. Доброхотова, Ю.Н. Задонская // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т.1, №8. – С. 18-23.

20.Вероятность неопластической трансформации при различных типах гиперплазии эндометрия / М.Р. Думановская, Г.Е. Чернуха, О.В. Бурменская, А.Е. Донников и др. // Акушерство и гинекология. – 2013. – №8. – С. 56-62.

21.Власов В.В. Введение в доказательную медицину / В. В. Власов. – М., 2001. – 392 с.

22.Власов Р. С. Клиническое значение метилирования генов-супрессоров опухолевого роста при патологических процессах эндометрия у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. … канд. мед. наук / Р. С. Власов. – М., 2011. – 22 с.

23.Воспроизводимость диагнозов гиперплазии эндометрия по классификации ВОЗ и по модифицированной (бинарной) классификации /Н. И. Кондриков, А. В. Асатурова, О. А. Могиревская, И. В. Баринова и др. // Акушерство и гинекология. – 2011. – №3. – С. 42–46.

24.Гинекологическая заболеваемость и репродуктивные потери в России в первой декаде XXI в. / М. С. Тулупова, М. Б. Хамощина, А. С. Календжян и др. // Вестн. РУДН. – 2011. – № 5. – С. 280-283.

25. Гинекология: национальное руководство / под ред. В.И. Кулакова, И. Б. Манухина, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1120 с.

26. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика / Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л., Муйжнек Е.Л. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2011. – 468 с.

27. Гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе как маркер опухолевого роста и показание к хирургическому лечению / Н. А. Шешукова, И. О. Макаров, Е. И. Боровкова и др. // Хирург. – 2011. – №11. – С. 42-47.

28. Гиперпластические процессы эндометрия как результат нарушения равновесия между пролиферацией и апоптозом клеток / Н. А. Шешукова, И. О. Макаров, Т. В. Овсянникова и др. // Врач-аспирант. – 2011. – №1.4 (44). – С. 516-521.

29. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности клиники и терапии / И. С. Сидорова, А. Л. Унанян и др. // Врач. – 2011. – № 3. – С. 40-42.

30. Гормональный баланс и рецепторный статус у пациенток с миомой матки в сочетании с гиперплазией эндометрия после эмболизации маточных артерий / Ю.Э. Доброхотова, Н.А. Литвинова, Л.В. Сапрыкина, Т.А. Демура // Акушерство и гинекология. – 2012. – №4 (2). – С. 46-50.

31. Григорова Л.В. Восстановление репродуктивного здоровья у больных с наружным генитальным эндометриозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л. В. Григорова. – М., 2008. – 27 с.

32. Давыдов А. И. Гиперпластические процессы эндометрия: концептуальные вопросы диагностики и лечения / А. И. Давыдов, О. В. Крыжановская // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8, №2. – С. 77 – 82.

33. Давыдов М. И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2010. – № 21(2, прил. 1). – 158 с.

34. Диагностика и лечение полипов эндометрия / И. Н. Хужокова, С. Э. Саркисов, О. Г. Уланкина, М. Ю. Кучукова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – № 8(1). – С. 102–106.

35. Дисфункциональные маточные кровотечения и простая гиперплазия эндометрия в пременопаузе: возможности гормональной коррекции / И. В. Кузнецова, О. А. Могиревская, М. В. Якокутова, Р. А. Вельхиева // Российский вестник акушера – гинеколога. – 2008. – Т.8, №5. – С.70–74.

36. Зайчик А. М**.** Естественные аутоантитела, иммунологические теории и превентивная медицина / А. М. Зайчик, А. Б. Полетаев, Л. П. Чурило**в** // Вестник СПбГУ. – 2013. – Сер. 11, Вып. 2. – С. 3-16.

37. Замалеева Р. С. Новые подходы к оценке риска развития кровотечения в родах / Р. С. Замалеева, С. В. Букатина, Н. А. Черепанова // Медицинский альманах. – 2010. – № 4 (13). – С. 121-125.

38. Занько С.Н. Гиперплазия эндометрия: возможности ультразвуковой и морфологической диагностики / Занько С.Н., Лысенко О.В. // Акушерство и гинекология. – 2013. – №11. – С. 41-47.

39. Инвитро диагностика. Лабораторная диагностика / под ред. Е.А. Кондрашовой, А.Ю. Островского. – М.: Медиздат, 2012. – 840 с.

40. Карева Е.Н. Молекулярные механизмы действия гестагенов / Карева Е.Н., Шимановский Н.Л. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – № 74(4). – С. 36-42.

41. Каткова Н.Ю. Дифференцированные подходы к лечению пациенток с разными вариантами хронического эндометрита / Н.Ю. Каткова, Е.С. Купцова // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2013. – №6. – С. 25-28.

42. Качалина Т.С. Влияние иммуномодулятора Дерината на состояние клеточного и гуморального иммунитета у женщин постменопаузального возраста с доброкачественными гиперпластическими процессами эндометрия / Качалина Т.С. // Иммунология. – 2005. – Т. 26, №3. – С. 177-179.

43. Клепалова Н.В. Использование препарата Деринат в лечении доброкачественных гиперпластических процессов эндометрия у женщин в постменопаузе с ожирением: дис. … канд. мед. наук / Клепалова Н.В. – Н. Новгород, 2005.

44. Клинико-диагностическое значение изучения пульмонотропных аутоантител на модели внебольничной пневмонии у пациентов пожилого и старческого возраста / С.В. Скурыдин, Н.М. Широхова, А.А. Карабиненко, А.Н. Куприянов // Российский иммунологический журнал. – 2010. – Т. 4, № 1(13). – С. 60-67.

45. Клинико-морфологические аспекты внутриматочного воздействия левоноргестрела при гиперплазии эндометрия / Г. Е. Чернуха, О. А. Могиревская,

Т. В. Шигорева, Н. Д. Грибанова // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 56–62.

46. Клиническая гинекология: Избранные лекции / под ред. В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – С. 315–324.

47. Клиническое значение определения уровня регуляторных аутоантител для оценки риска развития гестоза / Р.С. Замалеева, Л.И. Мальцева, Н. А. Черепанова, С. В. Букатина и др. // Практическая медицина. – 2009. – № 2. – С. 68-71.

48. Клиническое значение регуляторных аутоантител в развитии плацентарной недостаточности у женщин с отягощенным акушерским анамнезом / Л. И. Мальцева, Р. С. Замалеева, А. Б. Полетаев, М.А. Нюхнин и др. // Гинекология. – 2005. – Т. 11, № 5. – С. 338-340.

49. Клинышкова Т.В. Клинико-морфологическое обоснование оптимизации лечения больных с гиперплазией эндометрия / Клинышкова Т.В., Фролова Н.Б., Мозговой С.И. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – №3. – С. 16–20.

50. Клинышкова Т.В. Современные подходы к оптимизации лечебной тактики при гиперпластических процессах эндометрия / Т.В. Клинышкова, Н.Б. Фролова, С.И. Мозговой // Вестник Уральской Медицинской Академической науки. Екатеринбург. – 2010. – №1 (28). – С. 27-31.

51. Коган Е.А. Молекулярные и морфологические аспекты нарушений рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите / Е.А. Коган, Т.А. Демура // Архив патологии. – 2012. – №3. – С. 15-17.

52. Колесник Н.А. Профилактика и лечение спаечного процесса при трубно-перитонеальном бесплодии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Колесник Н.А. – М., 2012. – 25 с.

53. Колмык В. А. Преимущества иммуногистохимического метода в диагностике хронического эндометрита / В. А. Колмык, Р. А. Насыров, Г. Ф. Кутушева // Педиатр. – 2015. – Т. 6, №1. – С. 11-15.

54. Кондриков Н. И. Гиперпластические изменения и предраковые состояния эндометрия: вопросы терминологии и классификации / Н. И. Кондриков, А. В. Силакова // Архив патологии. – 2010. – № 1. – С. 60-62.

55. Кузнецова А. В. Морфологические аспекты диагностики хронического эндометрита / А. В. Кузнецова // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2014. – №3. – С. 73-75.

56. Кузнецова И. В. Возможности терапии гиперпластических процессов эндометрия / И. В. Кузнецова // Трудный пациент. – 2010. – №1-2. – С. 18-22.

57. Кузнецова И. В. Гиперпластические процессы эндометрия / И.В. Кузнецова. – М., 2009. – 48 с.

58. Кузнецова И. В. Эндометриоз / Кузнецова И.В. – М., 2010. – С. 45.

59. Кузнецова И.В. Хронический эндометрит как исход инфекционного воспалительного заболевания матки / Кузнецова И.В., Землина М.С., Рашидов Т.Н. // Гинекология. – 2016. – №2, Т.18. – С. 44-50.

60. Кулавский В. А. Иммуногистохимическая оценка гормон-рецепторного статуса в диагностике гиперпластических процессов эндометрия у женщин в перименопаузе / В. А. Кулавский // Пермский медицинский журнал. – 2007. – Т.24, №1/2. – С. 71–76.

61. Ланг Т. А. Как описать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т. А. Ланг, М. Сесик; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – М.: Практическая медицина, 2011. – 480 с.

62. Лебедев В. А. Современные принципы терапии больных с хроническим эндометритом / В. А. Лебедев, В. М. Пашков, И. А. Клиндухов // Трудный пациент. – 2012. – №10(5). – С. 38-43.

63. Лекарственные средства в акушерстве и гинекологии / под ред. В. Н. Серова, Г. Т. Сухих. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 320 с.

64. Лечение гиперпластических процессов эндометрия в периоде постменопаузы / В.Г. Бреусенко, Г.М. Савельева, Ю.А. Голова, О.И. Мишиева // Акушерство и гинекология. – 2009. – №4. – С. 19-23.

65. Лобанова О. Г. Генетические и иммунологические аспекты внутреннего эндометриоза: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. Г. Лобанова. – М., 2003. – 24 с.
66. Лолор-мл. Г. Клиническая иммунология и аллергология : Пер. с англ. / Г. Лолор-мл., Т. Фишер, Д. Адельман. – М. : Практика, 2000. – 806 с.
67. Лысенко О.В. Гиперпластические процессы эндометрия в различные возрастные периоды: исследование цитокинового статуса и содержание SFAS-лиганда / О. В. Лысенко, С. Н. Занько // Акушерство и гинекология. – 2011. – №4. – С. 63–68.
68. Лысенко О.В. Иммуновоспалительные реакции при изолированных и сочетанных доброкачественных заболеваниях мио- и эндометрия / О. В. Лысенко // Вестник РУДН. – 2012.– № 5. – С. 287-294.
69. Лысенко О.В. Комплексная терапия гиперпластических процессов эндометрия / О. В. Лысенко // Охрана материнства и детства. – 2010.– № 1 (15). – С. 37-42.
70. Лысенко О.В. Новые подходы к терапии гиперпластических процессов и полипов эндометрия / О. В. Лысенко, С. Н. Занько // Цитокины и воспаление. – 2011.– Т.10, № 4. – С. 125-129.
71. Лысенко О.В. Факторы риска развития гиперпластических процессов эндометрия в разные возрастные периоды / О. В. Лысенко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета – 2014. – Т. 47, №3. – С. 71-75.
72. Лысенко О.В. Фактор роста эндотелия сосудов при гиперпластических процессах, полипах, раке эндометрия в различные возрастные периоды / О.В. Лысенко // Проблемы репродукции – 2014. – Т. 20, №4. – С. 15-20.
73. Макаров И.О. Молекулярные аспекты гиперпластических процессов эндометрия / И. О. Макаров, Н. А. Шешукова, А. С. Федотова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 6 (10). – С. 18–21.
74. Манухин И.Б. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции: руководство для врачей. – 3-е изд., перераб. / И. Б. Манухин, Л. Г. Тумилович, М. А. Геворкян. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 272 с.

75. Маркин Л.Б. Аномальные маточные кровотечения – изменилась не только терминология, но и концептуальный подход к проблеме / Л. Б. Маркин, С. Б. Чечуга // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. – 2015. – №3 (3-9). – С. 104-117.

76. Медицина климактерия / под ред. В. П. Сметник. – Ярославль: ООО «Издательство Литера», 2006. – 848 с.

77. Медведева Ю.А. Клинико-морфологическая характеристика рецидивирующей гиперплазии эндометрия на современном этапе: автореф. дис… канд. мед. наук / Ю. А. Медведева. – Челябинск, 2010. – 27 с.

78. Мерзлякова А. А. Показатели аутоиммунных антител и состояние системы гемостаза у беременных с рано развившимся гестозом / А. А. Мерзлякова, А. Ф. Добротина, Н. А. Егорова // Нижегород. мед. журнал. – 2002. – № 4. – С. 16–19.

79. Метельская М. А. Экспрессия предикторов неоплазий PTEN и PAX-2 в эндометрии / М. А. Метельская, Ю. И. Рогов // Здравоохранение. – 2013. – № 1. – С. 26–31.

80. Минец Ю.В. Профилактическое значение озонотерапии в развитии гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста – работниц ОАО «Автоваз» : дис. … канд. мед. наук / Ю. В. Минец. – Волгоград, 2008. – 100 с. : ил.

81. Молекулярно-биологические особенности гиперпластических процессов эндометрия / Н. А. Шешукова, Т. В. Овсянникова, И. О. Макаров, А. С. Федотова // Акушерство и гинекология. – 2013. – №8. – С. 52-55.

82. Молекулярные механизмы дидрогестерона (дюфастона). Ч.1 Исследование селективности взаимодействия дидрогестерона с рецепторами методами молекулярной механики / Г.Т. Сухих, И. Ю. Торшин, О. В. Громова и др. // Проблемы репродукции. – 2010. – № 1. – С. 14-23.

83. Молекулярные механизмы патогенеза полипов эндометрия в постменопаузе / Ш. Н. Саттаров, Е. А. Коган, С. Э. Саркисов, И. О. Мамиконян и др. // Акушерство и гинекология. – 2013. – №6. – С. 17–21.

84. Мотовилова Т.М. Альтернативный подход к лечению больных хроническим неспецифическим эндометритом / Т. М. Мотовилова, Т.А. Качалина // РМЖ. Мать и дитя. – 2013. – №14. – С. 751–756.

85. Мустафаева А.С. Оптимизация тактики ведения гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста : автореф. дис. … канд. мед. наук / А. С. Мустафаева. – Алматы : НПЦСЭЭиМ, 2010. – 21 с.

86. Нестеров И.М. Иммунокорригирующая терапия инфекционно-воспалительных заболеваний женской половой сферы: практ. пособие для практикующих акушеров-гинекологов, студентов медицинских ВУЗов, врачей-интернов и клин. ординаторов / И. М. Нестеров, А. А. Тотолян. – СПб. : [б.и.], 2007. – 56 с.

87. Нюхнин М.А. Клиническое значение оценки содержания естественных аутоантител для оптимизации тактики ведения беременных с отягощенным акушерским анамнезом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. А. Нюхнин. – Казань, 2007. – 22 с.

88. Озолиня Л. А. Современные представлния о патогенезе гиперпластических процессов эндометрия и возможности их лечения / Л. А. Озолиня, Л. И. Патрушев, Е. Б. Болдина // Лечение и профилактика. – 2013. – №2 (6). – С. 106-112.

89. Онкологические аспекты гиперпластических процессов в эндометрии / И. О. Макаров, Т. В. Овсянникова, Н. А. Шешукова, А. С. Федотова, Е. И. Боровкова и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – Т. 11, №1. – С. 13–15.

90. Опухоли женской репродуктивной системы / В. В. Баринов, А. Г. Блюменберг, В.Н. Богатырев и др.; под ред. М.И. Давыдова, В. П. Летягина, И.В. Кузнецова. – М.: МИА, 2007. – 376 с.

91. Особенности мезенхимальных стромальных клеток эндометрия в норме и при различных гинекологических заболеваниях / Т. А. Аникина, В. Е. Радзинский, К. А. Рубина, В. Ю. Сысоева // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2013. – № 5. – С. 80-87.

92. Особенности состояния эндометрия у больных с аномальными маточными кровотечениями / В.Н. Гулиева, А.Х. Биштави, А.Ю. Костин, А.Е. Иванов, А.Г. Солопова, Ю.Ю. Табакман // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. - №1. – С. 12-14.

93. Особенности спектра кардиоспецифических аутоантител у детей с аритмиями / Кантемирова М.Г., Луценко Я.В., Абросимова А.А., Кузъменко Л. Г. и др. // Российский вестник перинаталогии и педиатрии. – 2010. – Т. 55, № 2. – С. 68-72.

94. Особенности экспрессии маркеров пролиферации в гиперплазированном эндометрии / М. Р. Думановская, Г. Е. Чернуха, О. В. Бурменская, О. С. Непша и др. // Гинекология. – 2013. – Т.15, №2. – С. 4-8.

95. Оценка экспрессии мРНК генов цитокинов в эндометрии при хроническом эндометрите / Н.А. Гомболевская, О.В. Бурменская, Т.А. Демура, Л. А. Марченко и др. // Акушерство и гинекология. – 2013. – №11. – С. 35-40.

96. Патогенез и патогенетически обоснованная терапия хронического эндометрита (клиническая лекция) / И. С. Сидорова, И. О. Макаров, А. Л. Унанян, Р. С. Власов, Д. В. Карпов // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2010. – №3. – С. 21-24.

97. Патогенез полипов эндометрия у пациенток в пре- и постменопаузе. Экспрессия генов рецепторов эстрадиола и прогестерона в их ткани / Г. М. Савельева, В. Г. Бреусенко, Е. Н. Карева, Ю. А. Голова и др. // Акушерство и гинекология. – 2015 – № 3. – С. 33-39.

98. Патогенетические аспекты гиперпластических процессов в эндометрии у женщин с метаболическим синдромом / С. О. Дубровина, Н. Н. Скачков, Ю. Д. Берлим, В. И. Зинкин // Рос. Вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 8, №3. – С. 41-44.

99. Патология климактерия : Руководство для врачей / под ред. Л. В. Аккер. – М.: МИА, 2010. – 440 с.

100.Плясунова М.П. Хронический эндометрит как одна из актуальных проблем в современной гинекологии / М. П. Плясунова, С. В. Хлыбова // Вятский медицинский вестник. – 2013. – №1. – С. 44-53.

101. Подходы к прогнозированию иммунореактивности женщин репродуктивного возраста, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями матки и придатков, в зависимости от аллельного полиморфизма гена GP IIIa / Э. Р. Ткаченко, Е. В. Филатова, А. Г. Ластовецкий, В. А. Пташинская и др. // Проблемы репродукции. – 2007. – № 6. – С. 36-38.

102. Полетаев А.Б. Антитела к антигенам и патология нервной ткани / А. Б. Полетаев // Вестник «МЕДСИ». Лекции для практикующих врачей. – 2011. – № 13. – С. 14-21.

103. Полетаев А.Б. Аутоантитела к инсулиновым рецепторам как биомаркеры-предвестники сахарного диабета 2-го типа / А. Б. Полетаев // Terra Medica. Всероссийский междисциплинарный медицинский журнал (СПб.). – 2013. – №1. – С.22-26.

104.Полетаев А. Б. Иммунология беременности и эмбриотропные аутоантитела / А. Б. Полетаев // Вестник «МЕДСИ». – 2010. – № 8. – С. 38-44.

105. Полетаев А. Б. Новые подходы к раннему выявлению патологических изменений в организме человека (иммунохимический скрининг как основа стратегии перехода от лечебной к профилактической медицине): метод. рекомендации для врачей / А. Б. Полетаев. – М., 2011. – 64 с.

106. Полетаев А. Б. Молекулярная диспансеризация (Новые подходы к раннему выявлению патологических изменений в организме человека.) : введение в теорию и метод. рекомендации для врачей / А. Б. Полетаев, Л.Г. Иванова. – 7-е изд., перераб. и доп. – М., 2013.

106. Полетаев А. Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины) / А. Б. Полетаев. – М.: Миклош, 2015. – 219 с.

107. Полиморфизм ферментов метаболизма эстрогенов у женщин с гиперпластическими процессами в эндометрии в период перименопаузы / Н. В.

Артымук, Е. Л. Харенкова, Е. В. Иленко, Л. Ф. Гуляева // Российский вестник акушера – гинеколога – 2009. – Т. 9, №2. – С. 17–20.

108. Практическое руководство по клинической гинекологии / под ред. И. С. Сидоровой, Т. В. Овсянниковой. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 448 с.

110.Прилепская В. Н. Внутриматочная гормональная левоноргестрел-рилизинг система у женщин в перименопаузе / В. Н. Прилепская, П. Р. Абакарова // Фарматека. – 2010. – №1. – С. 27-31.

111.Прогнозирование рака тела матки у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в пременопаузальном возрасте /А.Л. Унанян, И.С. Сидорова, Е.А. Коган, Д.В. Бабурин // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. - №2. – С.18-24.

112.Пронин С.М. Применение рилизинг-систем и агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в лечении атипической гиперплазии и начального рака эндометрия / С. М. Пронин, О. В. Новикова, Ю. Ю. Андреева // Онкология. Журн. им. П.А. Герцена. – 2013. – №1. – С. 40-43.

113.Профилактическая нейроиммунология : монография / С. С. Коновалов, А. Н. Ильницкий, К. И. Горошаев, И. М. Кветной. – СПб.: Прайм-ЕВРОЗНАК, 2008. – 346 с.

114.Пугач Н.А. Клинико-иммунологическая характеристика больных с гиперпластическими процессами эндометрия: дис. … канд. мед. наук / Н.А. Пугач. – Челябинск, 2006. – 211 с.

115.Результаты компьютерной морфометрии при гиперплазии эндометрия / Ю.Ю. Табакман, И.Б. Манухин, А.Г. Солопова и др. // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2013. - №4. – С. 11-14.

116.Роль сочетания ВПЧ-инфекции и хронического эндометрита в патогенезе злокачественных опухолей эндометрия / А. Л. Унанян, И. С. Сидорова, Ю. М. Коссович, Е. А. Коган // StatusPraesens. – 2012. – № 8. – С. 23-26.

117.Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В. Н. Серова, Г. Т. Сухих, В. Н. Прилепской, В. Е. Радзинского. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1136 с.

118.Савельева Г.М. Гестероскопия: атлас и руководство / Г. М. Савельева, В. Г. Бреусенко, Л. М. Каппушева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 248 с.

119.Саидова Р.А. Принципы патогенетической терапии аномальных маточных кровотечений в разные периоды жизни женщины / Р. А. Саидова, А. Д. Макацария // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – Т. 8, №4. – С. 82-83.

120. Саркисов С.Э. Гистерорезектоскопические технологии в лечении гиперпластических процессов эндометрия / С. Э. Саркисов, О. Г. Уланкина, И. Н. Хужокова // Акушерство и гинекология. – 2011. – №2. – С. 2–6.

121. Серова О.Ф. Невынашивание беременности. Опыт комплексного решения проблемы. (Иммунологические, инфекционные и эндокринные аспекты): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О. Ф. Серова. – М., 2000. – 32 с.

122. Сидорова И. С. Роль антиагрегантной терапии в лечении хронического эндометрита / И. С. Сидорова, А. Л. Унанян, Р. С. Власов // Гинекология. – 2009. – № 4. – С. 33-36.

123. Система генетических и эпигенетических маркеров в диагностике онкологических заболеваний / под ред. М. А. Пальцева, Д. В. Залетаева. – М.: Медицина, 2009. – 384 с.

124. Сковородникова Н. Г. Клинические аспекты хронического эндометрита / Н. Г. Сковородникова // Сборник статей по материалам 70-й Юбилейной итоговой научной студенческой конференции им. Н.И. Пирогова / под ред. В. В. Новицкого, Л. М. Огородовой. – Томск, 2011. – 430 с.

125.Слукина Т.В. Системный анализ процессов пролиферации и апоптоза в гиперплазированном эндометрии: автореф. дис. … канд. мед. наук / Т. В. Слукина. – Тула, 2009. – 23 с.

126. Современная диагностика и лечение аномальных маточных кровотечений / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, Т.Н. Тутченко, И.Н. Капшук // Репродуктивная эндокринология. – 2012. - №1 (3). – С. 74-78.

127.Современный взгляд на проблему избыточной массы тела и ожирения / Т.В. Овсяникова, Е. И. Боровкова, Н. А. Шешукова, И. А. Куликов // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – №2 (10). – С. 72–76.

128.Сочетание гиперпластических процессов эндометрия с хроническим эндометритом» / Фэн Ин, И. С. Сидорова, И. В. Станоевич, А. Л. Унанян, Е. А. Кудрина // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2012. – №1, Т. 6. – С. 31-33.

129. Спиридонова Н. В. Естественные (физиологические) аутоантитела и регуляция гомеостаза / Н. В. Спиридонова, Е. И. Басина, В. Ю. Щукин // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. – Т. 17, № 5(3). – С. 861-868.

130. Спиридонова Н. В. Клинико-прогностические аспекты содержания аутоантител к TrM-03 у пациенток с миомой матки репродуктивного возраста / Н. В. Спиридонова, Е. И. Басина // Практическая медицина. – 2016. – № 1(93). – С. 85-91.

131. Спиридонова Н.В. Клинико-прогностические аспекты содержания аутоантител к ХГЧ у пациенток с миомой матки репродуктивного возраста / Н. В. Спиридонова, Е. И. Басина, О.В. Клыкова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – Режим доступа: http: // www.scince-education.ru/127-21303, свободный (дата обращения 12.11.2016)

132. Сравнительный анализ содержания аутоантител в сыворотке крови как инструмент диагностики воспалительных заболеваний миокарда / О. М. Моисеева, Л. Б. Митрофанова, Е. В. Накацева, Д. А. Зверев и др. // Терапевтический архив. – 2012. – Т. 84, № 9.. – С. 47-52.

133.Станоевич И. В. Дифференцированный подход к диагностике и лечению гиперплазии эндометрия у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста: дис. … канд. мед. наук / И. В. Станоевич. – М., 2007. – 157 с.

134. Структурная характеристика рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите / Е. Л. Казачков, Э. А. Казачкова, Е. Е. Воропаева и др. // Уральский медицинский журнал. – 2013. – №4. – С. 60-64.

135. Сухих Г.Т. Пролиферативная активность и апоптоз в гиперплазированном эндометрии / Г. Т. Сухих, Г. Е. Чернуха, В. П. Сметник // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 5. – С. 25-29.

136. Сухих Г.Т. Хронический эндометрит: руководство для врачей / Г.Т. Сухих, А. В. Шуршалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. – 64 с.

137. Табакман Ю. Ю. Аномальные маточные кровотечения: структура патологических изменений эндометрия, вопросы патогенеза и тактики ведения / Ю. Ю. Табакман // Проблемы репродукции. – 2013. – № 5. – С. 54-56.

138. Тананакина Е.Н. Эффективность мелатонина в комплексной терапии аномальных маточных кровотечений / Е.Н. Тананакина // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. - №4. –С. 25-30.

139. Тапильская Н.И. Хронический эндометрит - субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза / Н. И. Тапильская. С. А. Карпеев, И. В. Кузнецова // Гинекология. – 2014. – №1. – С. 104-109.

140. Тумилович Л.Г. Справочник гинеколога-эндокринолога / Л.Г. Тумилович, М. А. Геворкян. – 2-е изд., доп. и перераб. – М.: Практическая медицина, 2010. – 208 с.

141. Унанян А.Л. Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Роль антифиброзирующей терапии / А. Л. Унанян, Ю. М. Коссович // Лечащий врач. – 2012. – № 11. – С. 35-40.

142.Федоров И. В. Осложнения эндоскопической хирургии, гинекологии и урологии: Руководство для врачей / И. В. Федоров, Е. И. Сигал, М. В. Бурмистров. – М.: Триада-Х, 2012. – 288 с.

143.Фэн Ин. Гиперплазия эндометрия на фоне хронического эндометрита: Особенности патогенеза, лечения и профилактики: автореф. дис… . канд мед. наук / Фэн Ин. – М., 2013. – 24 с.

144.Хелашвили И. Г. Хронический эндометрит: клинико-морфологическая характеристика и особенности рецептивности эндометрия: автореф. дис. … канд. мед. наук / И. Г. Хелашвили. – Челябинск, 2014. – 22 с.

145.Хитрых О. В. Отдаленные результаты и оптимизация тактики лечения полипов эндометрия в постменопаузе: автореф. дис. … канд. мед. наук / О. В. Хитрых. – М., 2009. – 26 с.

146.Хронический эндометрит: от совершенствования диагностического подхода к оптимизации лечения / Е. Б. Рудакова, С. И. Мозговой, М. А. Пилипенко и др. // Лечащий врач. – 2008. – №10. – С. 6–10/

147. Хронический эндометрит – проблема и решения / А. З. Хашукоева, Н. Д. Водяник, С. А. Хлынова, Е. А. Цомаева // Лечащий врач. – 2012. – №3. – С. 42-45.

148. Хронический эндометрит: современный взгляд на диагностику и лечение / И. В. Ярема, А. И. Марченко, М. Н. Фомина и др. // Хирург. – 2013. – № 4. – С. 75-86.

149. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение / Н. В. Зароченцева, А. К. Аршакян, Н. С. Меньшикова, Ю. П. Титченко // Рос. Вестник акушера-гинеколога. – 2013. – №5. – С. 21-27.

150. Царькова М. А. Новый подход к комплексной терапии пациенток с патологией эндометрия / М. А. Царькова, Н. А. Семенцова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 5. – С. 50-53.

151. Частота выявления и структура гиперплазии эндометрия в различные возрастные периоды / М. Р. Думановская, Г. Е. Чернуха, А. В. Асатурова, Е. А. Коган // Акушерство и гинекология. – 2015. – №3. – С. 40-44.

152. Чепик О. Ф. Морфогенез гиперпластических процессов эндометрия / О. Ф. Чепик // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, №1. – С. 9–15.

153. Черепанова Н. А. Клиническое значение роли регуляторных аутоантител для прогнозирования и оценки тяжести течения гестоза: автореф. дис… . канд. мед. наук / Н. А. Черепанова. – Казань, 2007. – 24 с.

154. Чернуха Г. Е. Гиперплазия эндометрия: перспективы развития проблемы / Г. Е. Чернуха // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 4. – С. 11–16.

155. Чернуха Г. Е. Диагностика и медикаментозная терапия маточных кровотечений с позиций международных рекомендаций / Г. Е. Чернуха, Ю. И. Немова // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 2. – С. 64–69.
156. Чернуха Г. Е. Современные представления о гиперплазии эндометрия (обзор литературы) / Г. Е. Чернуха, М. Р. Думановская // Акушерство и гинекология. – 2013. – №3. – С. 26–32.
157. Чиссов В. И. Злокачественные новообразования в России в 2010 г. (Заболеваемость смертность) / В. И. Чиссов, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. – М. : ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. – 260 с. : ил.
158. Шалькова М. Ю. Рак эндометрия: метилирование генов hMLH1 и APC как факторы риска и закономерность прогрессирования: дис. … канд. мед. наук / М. Ю. Шалькова. – Киев, 2008. – 142 с.
159. Шестакова И. Г. Терапевтические возможности левоноргестрел выделяющей внутриматочной системы у женщин в перименопаузе / И. Г. Шестакова, М. Б. Хамошина // Фарматека. – 2015. – №3. – С. 66-70.
160. Шешукова Н.А. Гиперпластические процессы эндометрия. Дифференцированный подход к лечению / Н. А. Шешукова, И. О. Макаров // Гинекология. – 2012. – Т. 14, №1. – С. 20–23.
161. Шешукова Н. А. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение / Н. А. Шешукова, И. О. Макаров, М. Н. Фомина // Акушерство и гинекология. – 2011. – №4. – С. 16–21.
162.Шешукова Н. А. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности пролиферативной активности при сочетании с хроническим эндометритом / Н. А. Шешукова, И. О. Макаров, Т. В. Овсянникова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2011. – № 3. – С. 10-15.
163. Шешукова Н. А. Оценка функционального статуса слизистой оболочки тела матки у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия / Н. А. Шешукова, И. О. Макаров // Акушерство и гинекология. – 2012. – №2. – С. 72–78.

164. Шуршалина А. В. Клинико-морфологические особенности хронического эндометрита у женщин с нарушением репродуктивной функции: автореф. дис. …д-ра мед. наук / А. В. Шуршалина. – М., 2007. – 38 с.
165. Шуршалина А. В. Хронический эндометрит: современные подходы к терапии / А. В. Шуршалина // Consilium medicinum. – 2011. – Т. 13, №6. – С. 40-42.
166. Экспрессия генов, регулирующих апоптоз, при разных типах гиперплазии эндометрия и эндометриоидной карциноме / Г. Е. Чернуха, М. Р. Думановская, О. В. Бурменская, Е. С. Шубина и др. // Акушерство и гинекология. – 2013. – №1. – С. 63–69.
167. Экспрессия рецепторов к половым стероидным гормонам и клеточная пролиферация при разных формах гиперплазии эндометрия. Влияние внутриматочной левоноргестел-рилизинг системы / Г. Е. Чернуха, Т. В. Шигорева, О. А. Могиревская, А. В. Силакова и др. // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 6. – С. 64–69.
168. Abike F., Tapisiz O. L., Zergeroglu S., Dunder I., Temizkan I., Payasli A. PCNA and Ki-67 in endometrial hyperplasis and evaluation of the potential of malignancy // Eur. J. Gynaecol Oncol. – 2011. – № 32 (1). – P. 77-80.
169. Akesson E., Gallos L. D., Ganesan R. et al. Prognostic Significance of estrogen and progesterone receptor expression in LNG-IUS (Mirena) treatment of endometrial hyperplasia: immunohistochemical study // Acta Obstetricia et Gynecol. Scand. – 2010. – Vol. 89. – P. 393–398.
170. Allison K. H., Tenpenny E., Reed S. D., Swisher E.M., Garica R. L. Immunohistochemical markes in endometrial hyperplasia: is there a panel with promise? : A review. // Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol. – 2008. – Vol. 16 (4). – P. 329-343.
171. Amalinei C., Cianga C., Balan R., Cianga P., Giusca S., Caruntu I. D. Immunohistochemical analysis of steroid receptors, proliferation markers, apoptosis related molecules and gelatinases in non-neoplastic and neoplastic endometrium // Ann. Anat. – 2011. – № 193 (1). – P. 1463-1471.

172. American Association of Gynecologic Laparoscopists. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of endometrial polyps // J. Minim. Invasive Gynecol. – 2012. – N 19 (1). – P. 3-10.

173.Antunes A. Jr., Andrade L. A., Pinto G. A., Leão R., Pinto-Neto A. M., Costa-Paiva L. Is the immunohistochemical expression of proliferation (Ki-67) and apoptosis (Bcl-2) markers and cyclooxigenase-2 (COX-2) related to carcinogenesis in postmenopausal endometrial polyps? // Anal. Quant. Cytol. Histol. – 2012. – Vol. 34(5). – P. 264–272.

174. Armstrong A. J., Hurd W. W., Elguero S., Barker N. M., Zanotti K. M. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia // J. Minim. Invasive Gynecol. – 2012. – N 19(5). – P. 562–571.

175. Baiocchi G., Manci N., Pazzaglia M., Giannone L. et al. Malignancy in endometrial polyps: a 12-years experience // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 201. – P. 462-464.

176.Baker A. H., Edwards D. R., Murphy G. Metalloproteinase inhibitors: biological action and therapeutic opportunities // Cell Science. – 2002. – Vol. 115. – P. 3719–3727.

177.Banno K., Kisu I., Yanokura M., Tsuji K., Masuda K., Ueki A. et al. Progestin therapy for endometrial cancer: the potential of fourth-generation progestin (review) // Int. J. Oncol. – 2012. – N 40(6). – P. 1755–1762.

178. Berbic M., Ng C.H., Fraser I.S. Inflammation and endometrial bleeding // Climacteric. – 2014. – №17, Suppl. 2. – P. 47-53.

179. Besredka M. Les antihemolysimes naturelles // Ann. Inst. Pasteur. – 1901. – 15. – P. 758-763.

180. Bhattacharya S., Midieton L.S., Tsourapas A. Hysterectomy, endometrial ablation and Mirena fo heavy menstrual bleeding: a systematic review of clinical effectiveness and cost- effectiveness analysis // Health Technol. Assess. – 2011. – Vol. 15, (19). – P.1-252.

181. Bieber A. J., Warrington A., Pease L. R., Rodriguez M. Humoral autoimmunity as a mediator of CNS repair // TINS. – 2011. – № 24. – P. 39-44.

182. Bieging K. T., Mello S. S., Attardi L. D. Unravelling mechanisms of p53-mediated tumour suppression // Nat. Rev. Cancer. – 2014. – Vol. 14(5). – P. 359-370.

183. Boeing H. Obesity and cancer – the update 2013 // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – Apr.; 27(2).– P. 219-227.

184. Bouchard P. Current and future medical treatments for menometrorrhagia during the premenopause // Gynecol. Endocrinol. – 2011. – 27 Suppl. 2. – P. 1120-1125.

185. Bradley L.D. Diagnosis of abnormal uterine bleeding with biopsy or hysteroscopy / L.D. Bradley // Menopause. – 2011. – № 18 (4). – P. 425–433.

186. Chan Q.K., Khoo U.S., Ngan H.Y. et al. Single nucleotide polymorphism of pi-class glutathione s-transferase and susceptibility to endometrial carcinoma // Clin. Cancer Res. – 2005. – №8. – P. 2981–2985.

187. Chi C., Hug F., Kadir R. A. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for the management of heavy menstrual bleeding in women with inherited bleeding disorders: long-term follow-up // Contraception. – 2011. – Vol. 83. – P. 242-247.

188. Cicineli E., Ballini A., Marinaccio M., Poliseno A., Coscia M.F., Monno R., De Vito D. Microbiological findings in endometrial specimen: our experience // Arch. Gynecol. Obstet. – 2012. – Vol. 285(5). – P. 1325-1329.

189. Cohen I. Endometrial polyps in pre-and postmenopausal women: factors associated with malignancy // Maturitas. – 2008. – Vol. 59 (1). – P. 99-100.

190. Colman P. G., McNair P., Margaretts H., Schmidli R. et al. The Melbourne Pre-Diabetes Study: prediction of type 1 diabetes mellitus using antibody and metabolic testing // Med. J. Austral. – 1998. – Jul 20;169(2). – P. 81-84.

191. Cooper K., Lee A., Chien P. et al. Outcomes following hysterectomy orendometrial ablation for heavy menstrual bleeding: Retrospective analysis of hospital episode statistics in Scotland // BJOG. – 2011. – Sep; 118(10). – P. 1171-1179.

192. Costa-Paiva L., Godoy C. E. Jr., Antunes A. Jr., Caseiro J. D., Arthuso M., Pinto-Neto A. M. Risk of malignancy in endometrial polyps in premenopausal and postmenopausal women according to clinicopathologic characteristics // Menopause. – 2011. – Vol. 18(12). – P. 1278-1282.

193. Crujeras A. B., Casanueva F. F. Obesity and reproductive system disorders: epigenetics as a potential bridge // Hum Reprod Update. – 2014. – Vol. 34 (5). – P. 123-136.

194. Curry T.E., Osteen K.G. The matrix metalloproteinase system: changes, regulation, and impact throughout the ovarian and uterine reproductive cycle // Endocr. Rev. – 2003. – Vol. 24. – P. 428–465.

195. Daura-Oller E., Cabre M., Montero M. Specific gene hypomethylation and cancer: New insights into coding region feature trends // Bioinformation. – 2009. – Vol. 3, № 8. – P. 340-343.

196. Demura T., Zadonskaya J., Litvinova N., Dobrohotova J., Sukhikh G. MMP-1, MMP-9, TIMP-1, VEGF, Ki-67 and apoptosis in endometrial hyperplasia in premenopausal women: what is new // Folia hystochemica et cytobiologica. – 2008. – №46, S2. – P. S40.

197. Depalo R., Cavalli A. Apoptosis in normal ovaries of women with and without endometriosis // Reprod. Biomed. Online. – 2009. – Vol. 19, Issue 6. – P. 808–815.

198. Doraiswami S., Johnson T., Rao S., Rajkumar A., Vijayarahavan J., Panicker V.K. Study of endometrial pathology in abnormal uterine bleeding // J. Obstet. Gynaecol. India. – 2011. – № 61 (4). – P. 426-430.

199. Dotta F., Eisenbarth G. S. TypeI diabetes mellitus: a prediction autoimmunediseasewith interindividual variation in therateof beta-cell destruction // Clin. Immunol. and Immunopathol. – 1989. – Vol. 50. – P. 85-95.

200. Driak D., Dvorska M., Svandova I., Sehnal B., Benkova K., Spurkova Z. et. al. Changes in expression of some apoptotic markers in different types of human endometrium // Folia Biol. (Praha). – 2011. – Vol. 57(3). – P. 104-111.

201. Epplein M., Reed S. D., Voight L. F. et al. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history // Am. J. Epidemiol. – 2008. – Sep. 15; 168 (6). – P. 563-570.

202. Erdemoglu E., Güney M., Karahan N., Mungan T. Expression of cyclooxygenase-2, matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in

premenopausal and postmenopausal endometrial polyps // Maturitas. – 2008. – Vol. 59(3). – P. 268–274.

203. ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine Devices and intrauterine systems // Hum. Reprod. Update. – 2008. – Vol. 14, №3. – P. 197-208.

204. Ewies A. A. Endometrial biopsy in women with abnormal uterine bleeding: inadequate and unassessable categorization is not clinically relevant / A.A. Ewies, K.A. Shaaban, R.Merard, U. Zanetto // J. Clin. Pathol. – 2014. – № 67 (8). – P. 673-677.

205. Fraser I. S., Jensen J. T. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest: randomized, double-blind Phase III trial // Hum. Reprod. – 2011. – Vol. 26, (10). – P. 2698-2708.

206. Fraser I. S., Langham S., Uhl-Hochgraeber K. Health-related quality of life and economic burden of abnormal uterine bleeding // Expert Rev. Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 4 (2). – P. 179-189.

207. Friberg E., Orsini N., Mantzoros C. S., Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis // Diabetologia. – 2007. – Vol. 50(7). – P. 1365–1374.

208. Gallagher E.J., LeRoith D. Diabetes, cancer, and metformin: connections of metabolism and cell proliferation // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2011. – Dec. 1243. – P. 54–68.

209. Gallos I. D., Devey J., Ganesan R., Gupta J. K. Predictive ability of estrogen (ER), progesterone (PR), COX-2, Mlh1, and Bcl-2 expression for regression and relapse of endometrial hyperplasia treated with LNG-IUS: A prospective cohort study // Gynecol. Oncol. – 2013. – Vol. 130(1). – P. 58–63.

210. Gallos I. D., Krishan P., Shehmar M., Ganesan R., Gupta J. K. LNG-IUS versus oral progestogen treatment for endometrial hyperplasia: a long-term comparative cohort study // Hum. Reprod. – 2013. – Nov. 28(11) – P. 2966–2971.

211. Gallos I. D., Shehmar M., Thangaratinam S., Papapostolou T. K., Coomarasamy A., Gupta J. K. Oral progestogens vs levonorgestrel–releasing intrauterine system for

endometrial hyperplasia: a systematic review and meta–analysis // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 203. – P. 547; e1–10.

212. Gallos I. D., Ofinran O., Shehmar M., Coomarasamy A., Gupta J. K. Current management of endometrial hyperplasia – a survey of United Kingdom consultant gynaecologists // Eur. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 158(2). – P. 305–307.

213. Gkrozou F., Dimakopoulos G., Vrekoussis T., Lavasidis L., Koutlas A., Navrozoglou I., Stefos T., Paschopoulos M. Hysteroscopy in women with abnormal uterine bleeding: a meta-analysis on for major endometrial pathologies // Arch. Gynecol. Obstet. – 2015. – № 291 (6). – P. 1347-1354.

214. Goldstein S. R. Modern evaluation of the endometrium // Obstet. Gynecol. – 2010. – Jul; 116(1). – P. 168–176.

215. Gomez M. K. O., Rosa-e-Silva J. C., Garcia S. B. et al. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on cell proliferation, Fas expression and steroid receptors in endometriosis lesions and normal endometrium // Hum. Reprod. – 2009. – Vol. 24, №11. – P. 2736–2745.

216. Goncharenco V. M., Beniuk V. A., Kalenska O. V. et al. Predictive diagnosis of endometrial hyperplasia and personalized therapeutic strategy in women of fertile age // The EPMA Journal. – 2013. – Vol. 16 (3) Suppl. – P. 17-19.

217. Hadinlie K. E., Otto C. J., Constantinescu G. et al. Variable MLN1 promoter methylation patterns in endometryoid subtype lacking DNA mistatch repair // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2005. – Vol. 15, №6. – P. 1089-1096.

218. Haimovich S., Checa M. A., Mancebo G. et al. Treatment of endometrial hyperplasia without atypia in peri and postmenopausal women with a levonorgestrel intrauterine device // Menopause. – 2012. – Vol. 15, №5. – P. 1002 – 1004.

219. Hale G. E., Robertson D. M., Burger H. G. The perimenopausal woman: Endocrinology and management // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. – 2014. – 142. – P. 121–131.

220. Hannermann M. M., Alexander H. M., Cope N. J. Endometrial hyperplasia: a clinician's rewiew // Obstet. Gynecol. Reprod. Med. – 2010. – Vol. 20 (4). – P. 116–120.

221. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W., Sherman S., Sluss P.M., de Villiers T.J.; STRAW + 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging workshop+10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging // Climacteric. – 2012. – Vol. 15(2). – P. 105–114.

222. Hedderson M. M., Williams M. A., Holt V. L et al. Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus // Am. J. Obstet Gynec. – 2008. – Apr; 198(4). – P. 409.

223. Hongying Dai, Shuping Zhao, Lin Xu, Aiping Chen, Shuzhen Da. Expression of Efp, VEGF and bFGF in normal, hyperplastic and malignant endometrial tissue // Oncol. Rep. – 2010. – Vol. 23. – P. 795–799.

224. Houghton O., McCluggage W.G. The expression and diagnostic utility of p63 in the female genital tract // Adv. Anat. Pathol. – 2009. – Vol. 16 (5). – P. 316-321.

225. Horrée N, van Diest PJ, van der Groep P et al. Progressive derailment of cell cycle regulators in endometrial carcinogenesis // J. Clin. Pathol. – 2008. – Vol. 61 (1). – P. 36-42.

226. Hurskainen R., Teperi J. Clinical out and cost with the levonorgestrel-reliasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorragia: randomized trial 5-year follow-up // J.A.M.A. – 2004. – Vol. 291, №12. – P. 1456–1463.

227. Ignatov A., Bischoff J., Ignatov T. et al. APC promoter hypermethylation is an early event in endometrial tumorigenesis // Cancer Sci. – 2010. – Feb; 101(2). – P. 321–327.

228. Iram S., Musonda P., Ewies A. A. Premenopausal bleeding: When should the endometrium be investigated? A retrospective non-comparative study of 3006 women // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2010. – Vol. 148(1). – P. 86–89.

229. International collaboratios in cancer control and the Third international Cancer Control Congress // Tumori. – 2009. – Sep-Oct; 95(5). – P. 579-596.

230. Jensen J.T., Park S., Mellinger U. Effective Treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial // Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 117, №4. – P. 777-787.

231. Jerne N. K. Towards a network theory of the immune system // Ann. Immunol. (Inst. Pasteur). – 1974. – Vol. 125. – P. 373-389.

232. Kannar V., Kumar H., Lingaiah M., Sunita V. Evaluation of endometrium for chronic endometritis by using syndecan-1 in abnormal uterine bleeding // J. Lab. Physicians. – 2012. – Jul; 4(2). – P. 69-73.

233. Kapucuoglu N., Aktepe F., Kaya H., Bircan S., Karahan N., Ciriş M. Immunohistochemical expression of PTEN in normal, hyperplastic and malignant endometrium and its correlation with hormone receptors, bcl-2, bax, and apoptotic index. Pathol. Res. Pract. – 2007. – Vol. 203(3). – P. 153–162.

234. Kaunitz Inki. The levonorgestrel-rleasing intrauterine system in heavy menstrual bleeding: a benefit-risk review // Drugs. – 2012. – Vol. 72 (2). – P 193-215.

235. Kaur N., Kaul R., Kaur H., Chahal J. S., Bandlish U.; Mardi K. Correlation between cytological and histopathological examination of the endometrium in abnormal uterine bleeding //Journal of Cytology. – 2014. – Vol. 31, Issue 3. – P. 144.

236. Kim J. J., Chapman-Davis E. Role of progesterone in endometrial cancer // Semin. Reprod. Med. – 2010. – 28(1). – P. 81–90.

237. Kitaya K., Yasuo T. Inter-observer and intra-observer variability in immunohistochemical detection of endometrial stromal plasmacytes in chronic endometritis // Exp. Ther. Med. – 2013. – 5(2). – P. 485–488.

238. Konstantinidis T. G., Tsigalou C., Bisiklis A et al. Autoantibodies in patients with asthma: is there a link between asthma and autoimmunity? // Int. J. Immunological Studies. – 2012. – Vol. 1, N. 4. – P. 376-387.

239. Kumar V., Stricker T.P. Neoplasia // In: Robbins and Cotran pathologic basis of disease. – 8ht ed. – Elseviers Health Sciences, 2010. – P. 259-260.

240. Kusakabe K. et al. Spontaneous endometrial hyperplasia in the uteri of IL-2 receptor beta-chain transgenic mice // J. Reprod. Dev. – 2009. – Vol. 55, №3. – P. 273 – 277.

241. Lacey J. V. Jr., Sherman M. E., Rush B. B., Ronnett B. M., Ioffe O. B., Duggan M. A. et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among

women with endometrial hyperplasia // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 28(5). – P. 788–792.

242. Lapak K. M., Burd C. E. The molecular balancing act of p16INK4a in cancer and aging // Mol. Cancer Res. – 2013. – Oct 17.

243. Lee A. J., Cai M. X., Thomas P. E. et al. Characterization of the Oxidative Metabolites of 17β-Estradiol and Estrone Formed by 15 Selectively Expressed Human Cytochrome P450 Isoforms // Endocrinology. – 2003. – Vol. 144. – P. 3382-3398.

244. Lethaby A., Irvine G.A., Gameron I.T. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding // Cochrane Database Syst. Rev. – 2008. – 23 January.

245. Li S., Chen J., Yang Z., Lu G., Tang H., Hu H., N-myc downstream-regulated gene 1 as a downregulated target gene of PTEN in controlling of tumourigenesis in endometrioid carcinoma // Indian J. Med. Res. – 2008. – Vol. 130 (3). – P. 161-168.

246. Lu F. C. Molecular carcinogenesis of endometrial cancer // Tuwan. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 46, №1. – P. 26-32.

247. Lu X. H., Chen J. W., Zhao G., Feng Z. Z., Yang D. H., Sun W. W. et al. N-myc downstream-regulated gene 1/Cap43 may function as tumor suppressor in endometrial cancer // J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 2012. – Vol. 138(10). – P. 1703–1715.

248. Lukes A. S., Moore K. A., Muse K. N. et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial // Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 116. – P. 865-875.

249. Lysenka V. Need a dydrogesteron administration for patients with infertility and endometrial hyperplasia // Giornale Italiano di Ostrtrica e Ginecologia. – 2013. – V. XXXV, №4. – P. 607–610.

250. Lysenka V. Vaskular endothelial growth factor content end endometrial hyperplasia // Giornale Italiano di Ostrtrica e Ginecologia. – 2014. – V. XXXVI, №1. – P. 210–213.

251. Ma L. J., Li Y. G., Huang L. et al. Expression of LOX and MMP-2 in gastric cancer tissue and the effects of LOX and MMP-2 in tumor invasion and metastasis // J. Natl. Cancer. Inst. – 2011. – Vol. 33 (1). – P. 37–41.

252. Ma X., Zhao Y., Li Y., Lu H., He Y. Relevance of Bcl-x expression in different types of endometrial tissues // J. Exp. ClinCancer Res. – 2010. – Vol. 29. – P. 14.

253. Marret H. et al. Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause // European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. – 2010. – Vol. 152. – P. 133-137.

254. Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant Reproductive-Aged Women. Committee Opinion № 557 / American College of Obstetricians and Gynecologists // Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 121(4). – P. 891–896.

255. Maruo T., Matsuo H. et al. Effects of the progesterone on uterine leiomyoma growth and apoptosis // Steroids. – 2000. – Vol. 65. – P. 585–592.

256. Mesci-Haftaci S. Endometrial curettage in abnormal uterine bleeding and efficacy of progestins for control in cases of hyperplasia / S. Mesci-Haftaci, H. Ankarali, A. Yavuzcan, M. Caglar // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2014. – № 15 (8). – P. 3737 – 3740.

257. Mikhailova O.N., Gulyaeva L.F., Prudnikov A.V. et al. Estrogen-metabolizing gene polymorphism in the assessment of female hormonedepenent cancer risk // J. Pharmacogenomics. – 2006. – May-Jun; 6(3). – P. 189-193.

258. Mills A. M., Longacre T. A. Endometrial hyperplasia // Semin. Diagn. Pathol. – 2010. – Vol. 27(4). – P. 199–214.

259. Mueck A. O., Seeger H., Rabe T. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review // Endocr. Relat. Cancer. – 2010. – Vol. 17. – P. 263–271.

260. Munro M. G. Complications of hysteroscopic and uterine resectoscopic surgery // Obstet. Gynecol. Clin. North Am. – 2010. – Vol. 37(3). – P. 399–425.

261. Munro M. G., Critchley H. O., Broder M. S. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. FIGO Working Group on Menstrual Disorders // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2011. – Vol. 113. – P. 3-13.

262. Mutter G. L., Zaino R .J., Baak J. P., Bentley R. C., Robboy S. J. Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia // Int. J. Gynecol. Pathol. – 2007. – Vol. 26(2). – P. 103–114.

263. Nabilsi N. H., Broaddus R. R., McCampbell A. S., Lu K. H., Lynch H. T., Chen L. M., Loose D. S. Sex hormone regulation of surviving gene expression // J. Endocrinol. – 2010. – Vol. 207 (2). – P. 237-243.

264. Nakanishi A., Kitagishi Y., Ogura Y., Matsuda S. The tumor suppressor PTEN interacts with p53 in hereditary cancer (Review) // Int. J. Oncol. – 2014. – Vol. 44(6). – P. 1813-1819.

265. Nieminen T. T., Gylling A., Abdel-Rahman W.M. et al. Molecular analysis of endometrial tumorigenesis: importance of complex hyperplasia regardless of atypia // Clin. Cancer. Res. – 2009. – Sep. 15; 15(18). – P. 5772–5783.

266. Notkins A. L. New predictors of disease // Scientific American. – 2007. – Vol. 296, № 3. – P. 72-80.

267. Orbo A., Arnes M., Hancke C et al. Tretment results of endometrial hyperplasia after prospective D-score classification: a follow up study comparing effect of LNG IUD and oral progestins versus observation only regulated progesterone receptor A and B coinciding with successful treatment of endometrial hyperplasia by the levonorgestrel impregnated intrauterine system // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2010. – Vol. 89 (11). – P. 1438–1446.

268. Ozdemir S., Batmaz G., Ates S., Celik C., Incesu F., Peru C. Relation of metabolic syndrome with endometrial pathologies in patients with abnormal uterine bleeding // Gynecol. Endocrinol. – 2015. – № 12. – P. 1-5.

269. Pieczyńska B., Wojtylak S., Zawrocki A., Biernat W. Analysis of PTEN, estrogen receptor α and progesterone receptor expression in endometrial hyperplasia using tissue microarray // Pol. J. Pathol. – 2011. – Vol. 62(3). – P. 133–138.

270. Pijnenborg J. M. A., Dam de Veen G. C., Kisters N. et al. RassF1A methylation and K-ras and B-raf mutations and recurrent endometrial cancer // Ann. Oncol. – 2007. – Vol. 18, № 3. – P. 257-260.

271. Poletaev A., Boura P. The immune system, natural autoantibodies and general homeostasis in health and disease // HIPPOKRATIA. – 2011. – Vol. 15 (4). – P. 295−298.

272. Prior J. C., Hitchcock C. L. The endocrinology of perimenopause: need for a paradigm shift // Front Biosci. – 2011. – N 3. – P. 474–486.

273. Reed S. D., Newton K. M., Clinton W. L., Epplein M., Garcia R., Allison K. et al. Incidence of endometrial hyperplasia // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2009. – Jun. 200(6). – 678; e1–6.

274. Reed S. D., Newton K. M., Garcia R. L., Allison K. H., Voigt L. F., Jordan C. D. et al. Complex hyperplasia with and without atypia clinical outcomes and implications of progestin therapy // Obstet. Gynecol. – 2010. – 116(2, Pt 1). – P. 365–373.

275. Robbe E. J., van Kuijk S. M., de Boed E. M., Smits L. J., van der Wurff A. A., Kruitwagen R.F. et al. Predicting the coexistence of an endometrial adenocarcinoma in the presence of atypical complex hyperplasia: immunohistochemical analysis of endometrial samples // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2012. – Vol. 22(7). – P. 1264–1272.

276. Rose S., Chaudhari A., Peterson M.C. Mirena (Levonorgestrel intrauterine system): a successful novel drug delivery option in contraception // Adv. Drag. Delivery Rev. – 2009. – Vol. 61, №5. – P. 808–812.

277. Rudnicka E., Wierzba W., Radowicki S. valuation of endometrial histologic morpho logy in patients with polycystic ovary syndrome // Gynecol. pol. – 2009. – Vol. 80, №2. – P. 103–106.

278. Schüring A. N., Braun J., Wüllner S., Kiesel L., Götte M. mRNA-expression of ERα, ERβ, and PR in clonal stem cell cultures obtained from human endometrial biopsies // Scientific World Journal. – 2011. – N 11. – P. 1762-1769.

279. Semere L. G., Ko E., Johnson N. R., Vitonis A. F., Phang L. J., Cramer D. W., Mutter G. L. Endometrial intraepithelial neoplasia: clinical correlates and outcomes // Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 118(1). – P. 21-28.

280. Shfren J.L., Gass M. L. S. Working Group. Recommendations for clinical care of midlife women (The North American Menopause Society) // J. Menopause. – 2014. – Vol. 21 (10). – P. 1038-1062.

281. Siegel R., Naishadmam D., Jemal A. Cancer statistics, 2013 // CA Cancer J Clin. – 2013. – Vol. 63 (1). – P. 11-30.

282. Sincbez-Morgan N., Kirscb K. H., Trackman P, C,, Sonensbein G. E. The Lysyl oxidase propeptide interacts with the receptor-type protein tyrosine phosphatase kappa and inhibits β-catenin transcriptional activity in lung cancer cells // Mol. Cell. Biol. – 2011. – Vol. 31 (16). – P. 3286–3297.

283. Singh S., Best C., Dunn S. et al. Clinical Practice – Gynaecology Committee/ Abnormal uterine bleeding in pre-menopausal women // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2013. – Vol. 35, №5. – P. 473-475.

284. Simboeck E., Di Croce L. p16INK4a in cellular senescence // Aging (Albany NY). – 2013. – Vol. 5(8): – P. 590–591.

285. Sirimusika N., Peeyananjarassri K., Suphasynth Y., Wootipoom V., Kanjanapradit K., Geater A. Management and clinical outcomes of endometrial hyperplasia during a 13-year period in Songklanagarind Hospital // J. Med. Assoc. Thai. – 2014. – Vol. 97(3). – P. 260-266.

286. Somasunderam A., Thiviyanathan V., Tanaka T. et al. Combinatorial selection of DNA thyoaptamers targeted to the HA binding domain of human CD44 // Biochemistry. – 2010. – Oct 26; 49(42). – P. 9106-9112.

287. Somboonporn W., Panna S., Temtanakitpaisan T., Kaewrudee S., Soontrapa S. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system plus estrogen therapy in perimenopausal and postmenopausal women: systematic review and meta-analysis // Menopause. – 2011. – Vol. 18(10). – P. 1060–1066.

288. Song J. Y., Kim J. W., Lee J. K., Lee N. W. et al. BAG-1 expression in normal endometrium, endometrial hyperplasia and endometrial cancer // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2008. – Vol. 87 (8). – P. 862-867.

289. Song M.S., Salmena L., Pandolfi P.P. The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor // Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. – 2012. – Vol. 13(5). – P. 283-296.

290. Steinbakk A., Gudlaugsson E., Aasprong O. G., Skaland I., Malpica A.,et. al. Molecular biomarkers in endometrial hyperplasias predict cancer progression // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 204 (4). – P. 357; el – 12.

291. Sukhikh G. T., Dobrohotova J. E., Zadonskaya J. N., Litvinova N. A., Demura T. A., Jegova L. S. Apoptosis, angiogenesis and extracellular matrix activity in the endometrial hyperplasia (EH) without athypia in premenopausal women // Book of abstracts of the VI-th European Congress of Reproductive Immunology. – M., 2008. – P. 81.

292. Sukhikh G. T., Dobrohotova J. E., Zadonskaya J. N., Litvinova N. A., Demura T. A., Jegova L. S. Endometrial hyperplasia (EH) hormonal treatment influence on apoptosis, angiogenesis and extracellular matrix activity in premenopausal women // Book of abstracts of the VI-th European Congress of Reproductive Immunology. – M., 2008. – P. 82.

293. Tan E. M. Autoantibodies as reporters identifying aberrant cellular mechanisms in tumorigenesis // J. Clin. Invest. – 2001. – № 108. – P. 1411–1415.

294. Tao X. J., Sayegh R. A., Isaacson K. B. Increased natural killer cells and decreased regulatory T cells are seen in complex atypical endometrial hyperplasia and well-differentiated carcinoma treated with progestins // Bull. Exp. Biol. Med. – 2010. – Vol. 41, №1. – P. 26–32.

295. Uchikawa J., Shiozawa T., Shih H. C. et al. Expression of steroid receptor with relevance to steroid receptors and Ki-67 expression // Cancer. – 2003. – Vol. 98, №10. – P. 2207–2213.

296. Upson K., Allison K. H., Reed S. D., Jordan C. D., Newton K. M., Swisher E. M. et al. Biomarkers of progestin therapy resistance and endometrial hyperplasia progression // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 207(1). – P. 36; 1–8.

297. Varma R., Soneja H., Bhatia K. et al. The effectiveness of a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in the treatment of endometrial hyperplasia-a long-term follow-up study // Eur. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2008. – Vol. 139. – P. 169-175.

298. Vereide A.B., Kaino T., Sager G. et al Effect of levonorgestrel IUD and oral medroxyprogesterone acetate on glandular and stromal progesterone receptors (PRA and PRB), and estrogen receptors (ER-alfa and ER-beta) in human endometrial hyperplasia // Gynecol. Oncol. – 2006. – Vol. 101, №2. – P. 214-223.

299. Villavicencio A, Aguilar G, Argüello G et al. The effect of overweight and obesity on proliferation and activation of AKT and ERK in human endometrial // Gynecol. Oncol. – 2010. – Vol. 117 (1). – P. 96-102.

300. Vilos G.A., Marks J., Tureanu V., Abu-Rafea B. et al. The levonorgestrel intrauterine system is an effective treatment in selected obese women with abnormal uterine bleeding // J. Minim. Invasive Gynecol. – 2011. – Vol. 18, №1. – P. 75-80.

301. Waksmanski B., Dudkiewicz J., Dabrowski S. Function of insulin-like growth factor (IGF-I) and its binding protein (IGFBP-1) in pathological proliferation of endometrium // Wiad. Lek. – 2001. – Vol.54. – P. 656-661.

302. Wang S., Pudney J., Song J. et al. Mechanisms involved in the evolution of progestin resistance in human endometrial hyperplasia precursor of endometrial cancer // Gynecol. Oncol. – 2003. – Vol. 88. – P. 108-117.

303. Wolny P. M., Banerji S., Gounou C. et al. Analysis of CD44-hyaluronan interactions in an artificial membrane system: insights into the distinct binding properties of high and low molecular weight hyaluronan // J. Biol. Chem. – 2010. – 285 AND 39. – P. 30170-30180.

304. Xuebing P., TinChiu L., Enlan X., Jing L., Xiaowu H. Is endometrial polyp formation associated with increased expression of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta1? // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2011. – Vol. 159(1). – P. 198–203.

305. Yang Y. F., Liao Y. Y., Peng N. F., Li L. Q., Xie S. R., Wang R. B. Prediction of coexistent carcinomas risks by subjective EIN diagnosis and comparison with WHO classification in endometrial hyperplasias // Pathol. Res. Pract. - 2012. – Vol. 208(12). – P. 708-712.

306. Yoo H. J., Lee M. A., Ko Y. B., Yang J. B., Kang B. H., Lee K. H. The efficacy of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in perimenopausal women with menorrhagia or dysmenorrhea // Arch. Gynecol. Obstet. – 2012. – Vol. 285(1). – P. 161–166.

307. Zaichik A. Sh., Churilov L. P., Utekhin V. J. Autoimmune regulation of genetically determined cell functions in health and disease // Patophysiologi (Elsevier). – 2008. – Vol. 15 (3). – P. 191-207.

308. Zaino R. J., Kauderer J., Trimble C. L. et al. // Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study // Cancer. – 2006. – Vol. 106, N 4. – P. 804-811.

309. Zanotti K., Belinson J. Update on the diagnosis and treatment of human papillomavirus infection. Cleve Clin. J. Med. – 2012. - Vol. 69(12). - P. 951-955

310. Zhang Z. H., Su P. Y., Hao J. H., Sun Y. H. The role of preexisting diabetes mellitus on incidence and mortality of endometrial cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2013. – Vol. 23(2). – P. 294–303.

ПРИЛОЖЕНИЕ