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

Исаева Лариса Владимировна

ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИИ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Специальность 14.01.01 – Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

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

Волгоград–2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ……..……**3**
ГЛАВА I.ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ……...**8**
1.1. Современный взгляд на проблему гиперпластических процессов эндометрия.
1.2. Метаболический синдром–фактор риска для развития ГЭ……**20**
1.3. Методы лечения ГЭ……**29**
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
2.1. Материалы исследования……..**35**
2.2. Методы исследования……**39**
2.3. Методы статистической обработки материалов…….……**45**
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ ……..……**46**
3.1. Анализ эффективности традиционного метода лечения ГЭ у женщин в период менопаузального перехода на фоне метаболического синдрома.
3.1.1. Клиническая характеристика пациенток основной группы и группы сравнения……**46**
3.1.2. Клинические результаты лечения пациенток в группе сравнения……**65**
3.1.3. Обоснование дифференцированного подхода к лечению рецидивирующей ГЭ у пациенток с МС в период менопаузального перехода……...**71**
3.2. Анализ эффективности дифференцированного лечения и профилактики рецидивов ГЭ у пациенток с МС в период менопаузального перехода в зависимости от овариального резерва.
3.2.1. Клиническая характеристика подгрупп А и В основной группы……..**75**
3.2.2. Дифференцированный метод лечения рецидивирующей ГЭ в подгруппах А и В основной группы……**87**
3.2.3. Результаты лечения пациенток подгрупп А и В основной группы через 6 месяцев после операции……**90**
3.2.4. Результаты лечения пациенток подгрупп А и В основной группы через 12 месяцев после операции……..**96**
ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ……**104**
ВЫВОДЫ……**112**
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……**114**
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ……**116**
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……...**117**

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Гиперпластические процессы в эндометрии являются одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии. Частота данной патологии составляет от 6 до 17 % больных в структуре гинекологических заболеваний и возрастает к периоду менопаузального перехода [В.Н. Серов 2014; Г.Е. Чернуха, 2015; И.В. Кузнецова, 2016]. Актуальность проблемы гиперпластических процессов эндометрия определяется не только высокой распространенностью, но и другими обстоятельствами [Н.М. Подзолкова, 2015; Г.Е. Чернуха, 2015].

Во-первых, гиперплазия эндометрия (ГЭ) относится к числу пролиферативных процессов, которые при длительном течении без лечения могут служить фоном для развития злокачественных поражений слизистой оболочки матки. Во всем мире ГЭ рассматривается как основа для формирования рака эндометрия, который в последнее десятилетие занимает второе место в структуре онкологической заболеваемости у женщин после рака молочных желез [В.Н. Серов, 2014; И.Б. Манухин, 2017; С.А. Леваков, 2017].

Во-вторых, связь факторов риска гиперплазии эндометрия с метаболическим синдромом (МС) позволяет предположить общие пути патогенеза заболеваний, в основе которых лежат инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение и дислипидемия [В.Н. Прилепская, Т.В. Овсянникова, 2012; В.Е. Радзинский, 2015; А.И. Давыдов, 2015; Е.Н. Андреева, 2017]. Первый патогенетический гормонозависимый вариант рака эндометрия встречается в 60-70 % случаев на фоне абсолютной или относительной гиперэстрогении с нарушением жирового и углеводного обмена [Я.В. Бохман, 1989].

В-третьих, актуальность проблемы определяет отсутствие единого мнения о методах лечения ГЭ и их недостаточной эффективности. Лечебные методы часто или излишне радикальны, или, наоборот, необоснованно консервативны [Л.В. Адамян, 2015; И.Б. Манухин, М.А. Геворкян, 2017]. До недавнего времени при

неэффективности гормонотерапии или противопоказаниях к ней методом выбора при рецидивирующей ГЭ считалась радикальная гистерэктомия. Внедрение в клиническую практику гистерорезектоскопии позволило внести существенные коррективы в тактику лечения этих больных [Г.М. Савельева. 2014; В.Г. Бреусенко, 2014]. Однако, имеющиеся на сегодняшний день методы лечения гиперпластических процессов эндометрия недостаточно эффективны, о чем свидетельствует высокий процент рецидивов [В.Н. Серов, 2015; Г.Е. Чернуха, 2014; В.Н. Прилепская, 2012; Ю.Э. Доброхотова, 2011; Н.А. Шешукова, 2012; Л.Г. Тумилович, М.А.Геворкян, 2015].

Исходя из выше изложенного, в современных условиях высокая распространенность и рецидивирующее течение гиперпластических процессов эндометрия, особенно на фоне метаболического синдрома в период менопаузального перехода (ПМП), диктует необходимость совершенствования тактики ведения больных и оптимизации принципов лечения.

Цель исследования: улучшение результатов лечения и профилактика рецидивов гиперплазии эндометрия (ГЭ) у пациенток с метаболическим синдромом (МС) в период менопаузального перехода (ПМП) на основе дифференцированного подхода.

Задачи исследования:

1. Провести анализ частоты рецидивов гиперплазии эндометрия у пациенток в периоде менопаузального перехода.

2. Изучить факторы риска рецидивирующей гиперплазии эндометрия у пациенток в период менопаузального перехода на фоне метаболического синдрома.

3. Изучить особенности течения метаболического синдрома у женщин с рецидивирующей гиперплазией эндометрия в периоде менопаузального перехода.

4. Изучить особенности овариального резерва женщин с рецидивирующей гиперплазией эндометрия на фоне метаболического синдрома в периоде менопаузального перехода.

5. Обосновать дифференцированный подход к выбору метода эндоскопического лечения у пациенток с рецидивирующей гиперплазией эндометрия на фоне метаболического синдрома в период менопаузального перехода.

6. Оценить эффективность предлагаемого метода профилактики рецидивов гиперплазии эндометрия на фоне метаболического синдрома в период менопаузального перехода.

7. Разработать алгоритм обследования и лечения пациенток с рецидивирующей гиперплазией эндометрия на фоне метаболического синдрома в период менопаузального перехода.

8. Разработать и внедрить в практику здравоохранения практические рекомендации по дифференцированному подходу к выбору метода лечения рецидивирующей гиперплазии эндометрия у пациенток с метаболическим синдромом в период менопаузального перехода.

Научная новизна исследования

Впервые обосновано и доказано значение овариального резерва в выборе хирургического объема операции у пациенток с рецидивирующей ГЭ на фоне МС в период менопаузального перехода.

Разработан алгоритм дифференцированного подхода к лечению рецидивирующей ГЭ в зависимости от уровня овариального резерва у женщин с метаболическим синдромом в период менопаузального перехода.

Впервые с целью профилактики рецидивов заболевания у пациенток с ГЭ на фоне МС с сохраненным овариальным резервом в период менопаузального

перехода применено сочетание эндоскопических методов лечения – аблации эндометрия с лапароскопической аднексэктомией.

Практическая значимость работы

1. Обосновано и доказано включение определения уровня овариального резерва в комплекс предоперационной диагностики у пациенток с рецидивирующей ГЭ на фоне МС в период менопаузального перехода.
2. Предложен новый способ профилактики, рецидивирующей ГЭ у пациенток с метаболическим синдромом с использованием эндоскопических методов лечения.
3. Доказано, что разработанный дифференцированный подход к выбору метода эндоскопического лечения позволил снизить частоту рецидивов ГЭ у пациенток с МС в период менопаузального перехода в 6,8 раза.

Внедрение в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедре акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей ВолгГМУ и практическую работу гинекологических отделений Клиники №1 ВолгГМУ , ГБУЗ ВОКПЦ № 2 и ГУЗ КБСМП № 7.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Лечебная тактика при гиперпластических процессах эндометрия в период менопаузального перехода зависит от формы гиперплазии эндометрия, уровня гонадотропных и половых гормонов, состояния овариального резерва и выраженности метаболического синдрома.

2. Изолированная аблация эндометрия у пациенток с сохраненным овариальным резервом на фоне метаболического синдрома является недостаточным объемом хирургического вмешательства, так как влечет за собой высокий риск рецидива ГЭ, поэтому целесообразно проведение аблации эндометрия в сочетании с лапароскопической аднексэтомией.

3. Дифференцированный подход к лечению рецидивирующей гиперплазии эндометрия у женщин с метаболическим синдромом на основании овариального резерва способствует оптимизации лечебной тактики, профилактике рецидивов гиперплазии эндометрия.

Апробация работы

Результаты исследований и основные положения диссертации доложены на 68-й Открытой научно-практической конференции, посвященной 75-летию ВолгГМУ (2010), VI Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России» (Сочи, 2013), Поволжской научно-практической конференции врачей акушеров–гинекологов (Волгоград, 2010, 2012, 2015, 2016), Региональной научно-практической конференции "Традиции и инновации в сохранении здоровья женщин " (Волгоград, 2017).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 4 работы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, иллюстрирована 2 рисунками, 2 диаграммами, 40 таблицами. Библиографический указатель содержит 163 источника: 135 - отечественных и 28 - иностранных авторов.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современный взгляд на проблему гиперпластических процессов эндометрия

Актуальность проблемы

Гиперпластические процессы в эндометрии представляют большую медико-биологическую и социально-экономическую проблему. Неослабевающий интерес к ней определяется тенденцией гиперпластических процессов эндометрия к длительному, рецидивирующему течению, отсутствием специфических, патогномоничных симптомов, сложностью дифференциальной диагностики [3,5,17, 22,23,31,45,47,58,94,136,146].

По литературным данным, в структуре гинекологической заболеваемости удельный вес гиперпластических процессов эндометрия составляет до 17% [23,58,95]. Причем с возрастом частота возрастает - по данным Н.М. Подзолковой (2012), гиперплазией эндометрия страдают до 30% женщин перименопаузального возраста. Высокая частота встречаемости гиперплазии эндометрия (ГЭ), отсутствие должной эффективности от гормональной терапии, а также вероятность их озлокачествления ставит ГЭ в ряд наиболее актуальных проблем современной медицины [69, 70, 83].

Во-первых, ГЭ относится к числу пролиферативных процессов, которые при длительном течении без лечения могут служить фоном для развития злокачественных поражений слизистой оболочки матки. Во всем мире ГЭ рассматривается как основа для формирования рака эндометрия, который занимает второе место в структуре онкологической заболеваемости у женщин после рака молочных желез [14,69, 94].

Рак эндометрия (РЭ) считается «болезнью цивилизации» и наиболее распространённым онкогинекологическим заболеванием. Практически во всех странах мира заболеваемость РЭ за последние два десятилетия возросла и составляет 15.3-23 % на 100 тыс. населения. Современные исследования доказали прямую связь роста заболеваемости РЭ и возраста пациенток. В структуре

заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями РЭ занимает 2-е место в возрастной группе 55-69 лет и 3-е место в возрастной группе 40-54 года [4]. Возникновение инвазивного рака тела матки у больных с рецидивирующей формой гиперплазии эндометрия отмечено в 20-30% случаев. Результаты статистического прогнозирования свидетельствуют о дальнейшем росте заболеваемости РЭ [70, 149].

Вероятность перехода ГЭ в рак эндометрия продолжает оставаться предметом дискуссий и исследований на протяжении ни одного десятка лет [2,4, 5, 11, 14, 17, 51]. Согласно данным литературы, только 2% гиперплазии эндометрия (ГЭ) без атипии трансформируется в аденокарциному, а из атипических гиперплазий озлокачествляется 25% [149,153]. Другие исследователи утверждают, что простая и сложная гиперплазия эндометрия не обладают потенциалом к малигнизации [7]. Однако, не смотря на дискуссии, ГЭ относят к пролиферативным процессам, и, в этой связи, её рассматривают в онкологическом аспекте. До настоящего времени не существует объективных предикторов динамики развития ГЭ в направление спонтанной регрессии (20-50%) или, наоборот, прогрессирования в аденокарциному эндометрия. Поэтому цель лечения ГЭ состоит не только в купировании симптомов, но, главное, в профилактике рецидивов и своевременном выявлении рака эндометрия [7,128, 130].

Во-вторых, проблема ГЭ должна рассматриваться шире, чем только онкологические аспекты. Связь факторов риска рака эндометрия с метаболическим синдромом (МС) позволяет предположить общие пути патогенеза заболеваний, в основе которых лежат нарушения обмена веществ [34, 82,95,127]. Одним из самых значимых факторов риска рака эндометрия считается абдоминальное ожирение. Согласно данным ВОЗ в мире насчитывается около 300 миллионов людей с ожирением. При сохранении существующих темпов роста заболеваемости уровень ожирения после 2010 года возрастет в среднем на 8 %. Первый патогенетический гормонозависимый вариант рака эндометрия

встречается в 60-70 % случаев на фоне гиперэстрогении с нарушением жирового и углеводного обмена [14].

В-третьих, актуальность проблемы определяет отсутствие единого мнения о методах лечения ГЭ и их эффективности. Лечебные методы часто грешат или излишней радикальностью, потерей органа с инвалидизацией женщины, снижением качества жизни, или необоснованно длительным применением консервативной терапии [15,22,27,91,97]. Вместе с тем, имеющиеся на сегодняшний день методы лечения гиперпластических процессов эндометрия недостаточно эффективны, о чем свидетельствует высокий процент рецидивов [16, 20, 31, 42,90. 125,130,144,145,164].

Исходя из изложенного, в современных условиях лечение и тактика ведения пациенток с ГЭ особенно на фоне МС в период менопаузального перехода приобретает большое значение.

Современная классификация гиперплазии эндометрия

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) – это патологический процесс, затрагивающий эпителиальный и стромальный компоненты эндометрия, проявляющийся увеличением общего числа желез, а также различными фенотипическими изменениями свойств клеток [23,58]. Поэтому, именно морфологический принцип лежит в основе классификации гиперплазии эндометрия согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).

Ранее у нас в стране использовалась классификация ГЭ, предложенная ВОЗ в 1975 году и модифицированная Б.И. Железновым (1980), которая выделяла: эндометриальные полипы, эндометриальную гиперплазию (железистую и железисто-кистозную) – очаговую и диффузную, атипическую ГЭ или аденоматоз (очаговый и диффузный), включая аденоматозные полипы.

В настоящее время в мире используется классификация ГЭ, рекомендованная морфологами ВОЗ в 1994 г. и пересмотренная в 2014 г. с учетом

классификации, предложенной Endometrial Collaborative Group (ECG). Согласно этой классификации, выделяют:

1. ГЭ без атипии: простая и сложная.
2. Атипическая гиперплазия: простая и сложная.
3. Эндометриальная интраэпителиальная неоплазия (EIN).

Полипы эндометрия 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 ГЭ с наличием или отсутствием атипии.

Простая ГЭ без атипии – это наиболее часто встречающийся вариант ГЭ. При гистологическом исследовании характеризуется повышением количества железистых и стромальных структур, при этом первые преобладают незначительно. В этом случае развивается следующая картина: эндометрий увеличивается в объеме, изменяется структура эндометрия (строма и железы активны, железы располагаются неравномерно, наблюдается кистозное расширение некоторых из них), сосуды в строме располагаются равномерно, атипия ядер отсутствует, в 1-3% случаев прогрессирует в рак. Эквивалентом простой гиперплазии являются термины «железистая» и «железисто-кистозная» ГЭ.

Сложная ГЭ без атипии предполагает изменение формы и размера желез с преобладанием железистого компонента над стромальным. Для нее характерны следующие проявления: более выраженная по сравнению с простой гиперплазией пролиферация желез, железы приобретают неправильную структуру и форму, нарушается баланс между разрастанием стромы и желез, многоядерность эпителия более выражена по сравнению с той же простой типичной гиперплазией, атипия ядер отсутствует, переходит в рак матки приблизительно в 3-10% случаев. Сложная ГЭ без атипии соответствует термину «невыраженная аденоматозная гиперплазия».

Простая ГЭ с атипией проявляется в изменении нормального расположения ядер железистых клеток, а также их необычной, зачастую круглой форме. Отличительным признаком является наличие атипии клеток желез без изменений стромы. Эпителий демонстрирует повышенную митотическую активность. Наблюдается полиморфизм ядер клеток, в них довольно часто обнаруживаются большие ядрышки. Железы имеют причудливую форму, напоминают картину «железа в железе». К характерным признакам данной формы гиперплазии относят: клеточную дисполярность, анизоцитоз, увеличение размера и гиперхроматизм ядер, расширение вакуолей, эозинофилия цитоплазмы, приблизительно в 8-20% случаев переходит в рак матки.

Сложная ГЭ с атипией - наиболее опасная форма гиперплазии, приблизительно в 22-57% случаев переходящая в рак матки. Митотическая активность, число и спектр патологических митозов возрастает и характеризуется: выраженной пролифирацией железистого компонента, явлениями тканевой и клеточной атипии без инвазии базальной мембраны. Этот вариант ГЭ соответствует ранее используемому термину «выраженной аденоматозной гиперплазии» [46].

Предраковые заболевания эндометрия, по мнению ряда авторов [68,73,74,89,95], характеризуют не только морфологические, но и клинические данные. Авторы считают, что клиницисты могут относить к предраку:

- атипическую гиперплазию эндометрия в любом возрасте;
- рецидивирующую железисто-кистозную ГЭ без атипии в ПМП;
- железисто-кистозную ГЭ в сочетании с метаболическим синдромом.

Таким образом, наличие клеточной атипии позволило выделить две принципиально разные группы видов пролиферации: гиперпластический процесс (ГЭ без атипии) и неопластический процесс (ГЭ с атипией).

Рецидивы простой и сложной ГЭ без атипии возникают как результат рецидива ановуляторной дисфункции яичников. В присутствии атипии рецидив (или персистенция) патологического процесса возникает в 75% случаев и зависит полностью от состояния функции яичников [59].

Некоторые авторы предлагают объединить преинвазивные поражения эндометрия термином эндометриальная внутриэпителиальная неоплазия (EIN) (ECG, 2000). Согласно новым взглядам, простая и сложная ГЭ без атипии – гормонально-зависимые состояния, а атипическая ГЭ, возможно представляет собой прогрессирующее моноклональное мутационное повреждение в эпителиальных клетках, локальный рост которых не зависит напрямую от системного гормонального влияния [TrimbleCLet al., 2012]. Ключевым гистологическим признаком EIN является уменьшение содержания стромы на единицу объема ткани по сравнению с железистым компонентом, превышающим более 55% от общего числа её объема, и признаками клеточной атипии, что характеризует такие изменения как предраковое состояние эндометрия (Клинические рекомендации по ведению больных с гиперпластическими процессами матки, Л.В. Адамян, 2015).

Современные представления о патогенезе гиперплазии эндометрия

Эндометрий – орган-мишень для половых гомонов. В патогенезе ГЭ основное место отводится абсолютной или относительной гиперэстрогении, а также комплексу нейроэндокринных, метаболических и иммунных нарушений.

Согласно современным представлениям [Л.В. Адамян, 2015] главными патогенетическими причинами ГЭ считают:

- ановуляцию и дефицит прогестерона;
- нарушение процессов пролиферации;
- нарушение функции рецепторного аппарата эндометрия.

Выделяют три основных механизма развития ГЭ:

1) чрезмерное влияние эстрогенов без противодействующего эффекта прогестерона;

2) аномальный ответ железистых структур на нормальные уровни эстрогенов;

3) повышенная активность инсулинозависимого фактора роста (ИФР) при гиперинсулинемии и инсулинорезистентности (сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром, синдром поликистозных яичников).

ГЭ – это болезнь клеточного деления, при которой под влиянием эстрогенов в отсутствии действия прогестерона, вызывающего дифференцировку и созревание эндометрия, при участии факторов роста и торможении апоптоза происходит стимуляция клеточного деления и повышается возможность образования атипических (мутантных) клеток [23].

Согласно общепринятой точке зрения [5,14,16,17] ведущее значение в генезе ГЭ отводится воздействию повышенных концентраций эстрогенов - гиперэстрогении. Патологическая роль гиперэстрогении доказана серией экспериментальных исследований: на фоне длительного введения экзогенных эстрогенов у подопытных животных развилась гиперплазия слизистой оболочки тела матки, в том числе и с признаками атипизма. Данная теория получила свое подтверждение и в серии клинических исследований [12,17,95, 115, 120].

По мнению О.В. Хайта (2000) формирование ГЭ в позднем репродуктивном и переходном возрасте происходит в условиях стойкой гиперэстрогении на фоне пониженной продукции прогестерона. Известны несколько причин гиперэстрогении: дисфункция яичников (персистенция фолликула, атрезия фолликулов), фолликулярные кисты, опухоли тека-клеток, стромальная гиперплазия в яичниках, нарушение гонадотропной функции гипофиза, гиперплазия коркового слоя надпочечников, некорректное применение эстрогенов, метаболические нарушения (ожирение, цирроз печени) [2,5,6,121].

Таким образом, формирование ГЭ может быть обусловлено нарушением овуляции любой этиологии, приводящим к развитию абсолютной или относительной гиперэстрогении на фоне отсутствия или недостаточного антиэстрогенного влияния прогестерона [2,6,50,60]. Эстрогены не являются канцерогенами в классическом смысле этого слова, поскольку не повреждают ДНК. Они усиливают деление клеток, стимулируя таким образом уже запущенные стадии канцерогенеза [132].

С учетом изложенного можно выделить следующие механизмы гиперэстрогении: ановуляция в репродуктивном, пострепродуктивном периодах и пременопаузе; гиперплазия тека-ткани яичников; ожирение и обусловленное им повышенное превращение андростендиона в эстрон в жировой ткани [68,84].

Патогенез ГЭ нельзя рассматривать как последовательное увеличение степени тяжести пролиферативных, структурных и клеточных изменений. Заслуживает внимания концепция, выдвинутая A. Ferenczy и M. Genfand (2002), которая подразумевает наличие «двух путей» патологического развития эндометрия: путь гиперплазии и путь неоплазии. Эта концепция не признает постепенного нарастания гиперпластических изменений, а постулирует, что единственным морфологическим дискретным фактором, отличающим доброкачественный процесс от потенциально злокачественного, является цитологическая атипия. Данное заключение подтверждается большим количеством исследований цитодинамики, ядерной морфометрии и содержания ДНК [136,138,147] и предполагает неоднородность патогенеза и клинического течения ГЭ и их предраковых форм [120]. Исходя из этой концепции, было бы неверным отождествлять две формы гиперплазии: гиперплазии с клеточной атипией и без атипии. Тем не менее до сих пор гиперпластические процессы эндометрия трактуются как единый процесс, что влечет за собой, с одной стороны, не всегда обоснованное вмешательство при простых гиперплазиях, а с другой стороны – недооценку тяжести заболевания при атипической гиперплазии [61].

Изучая патогенез ГЭ, необходимо остановиться на предложенных Я.В. Бохманом (1989) патогенетических вариантах развития этого заболевания. Данная теория первоначально разработана для рака эндометрия, но, безусловно, применима для происхождения ГЭ.

Первый гормонозависимый вариант пролиферативных процессов эндометрия характерен для большинства больных (60-70%), и в основе его лежит длительная эстрогенная стимуляция эндометрия при отсутствии антипролиферативного действия прогестерона. У этих пациенток отмечается

ановуляторная дисфункция и разнообразные нарушения жирового и углеводного обмена. Этот вариант патогенеза свойственен женщинам репродуктивного и пременопаузального возраста.

Второй патогенетический (автономный) вариант встречается реже, у 30-40% больных, он распространен у пациенток старшего постменопаузального возраста, при этом эндокринные и обменные нарушения выражены минимально или полностью отсутствуют. ГЭ при данном варианте заболевания развиваются в условиях нормального гормонального фона, но при наличии измененной реакции эндометрия на обычные воздействия.

Гиперэстрогения является необходимым условием для развития ГЭ и рака эндометрия по первому патогенетическому варианту. Абсолютная или относительная гиперэстрогения – это основной фактор, вызывающий пролиферацию эндометрия, которая при отсутствии антиэстрогенного влияния прогестерона может служить фоном для развития ГЭ. Следует отметить, что основную роль играет не абсолютный уровень гиперэстрогении, а длительное и монотонное воздействие эстрогенов на эндометрий [50].

Наиболее частой причиной гиперэстрогении является ановуляция. Под термином ановуляция объединено много состояний, различных по происхождению. Вне зависимости от происхождения ановуляторные расстройства реализуются в двух вариантах: атрезия или персистенция фолликулов. Повышенная секреция эстрогенов персистирующим фолликулом или фолликулярной кистой приводит к развитию абсолютной гиперэстрогении. При атрезии фолликулов создается волновая секреция эстрогенов на невысоком уровне, но в отсутствии прогестерона этого достаточно для развития гиперплазии [100] .

После 40 лет овуляторная функция яичников снижается, и ановуляция считается физиологическим феноменом. Гиперплазия развивается в условиях длительного воздействия на эндометрий яичниковых эстрогенов при отсутствии защитного влияния прогестерона, то есть при всех состояниях, когда много эстрогенов и мало прогестерона. Именно такие гормональные нарушения

характерны, особенно перед наступлением менопаузы, для поликистозных яичников (СПКЯ), ожирения и гормонально активных опухолей яичников. Именно это является причиной ГЭ в пременопаузальном периоде [58].

Оценивая значение гиперэстрогении в развитии ГЭ, следует учитывать, что согласно современным представлениям биологическую активность проявляют свободные эстрогены. В норме до 95-97% половых стероидов находятся в связанном состоянии и образуют комплексы с половым стероид-связывающим глобулином (ПССГ) [100,140].

При ановуляции и ассоциированных с ней гормональных и метаболических нарушениях концентрация в крови ПССГ может снижаться, следовательно, содержание в крови биологически активных эстрогенов и андрогенов увеличивается. Поэтому степень влияния гиперэстрогении на органы-мишени определяется не только концентрацией эстрадиола, но и индексом свободного эстрадиола, который рассчитывается, как соотношение общего эстрадиола к ПССГ.

В период менопаузального перехода (STRAW+10, 2012) ГЭ развивается на фоне повышения уровня ФСГ, что отражает снижение эстрогенпродуцирующей функции яичников. Вероятно, фактором формирования гиперплазий в этом возрасте является «накопление» эстрогенных влияний, то есть длительность гормонального дисбаланса, а не сиюминутное повышение концентрации эстрадиола. Это подтверждает значение длительности «неприкрытых» эстрогенных воздействий в формировании патологии эндометрия.

Таким образом, риск ГЭ зависит от особенностей стероид-продуцирующей и овуляторной функций яичников. Нарушение баланса в системе эстроген-прогестерон приводит к торможению процессов структурной подготовки клеток эндометрия к воздействию гестагенов.

В литературе приводятся данные о патогенетической роли локальной гиперэстрогении в развитии гиперпластических процессов в эндометрии [33,46]. Авторами установлено, что для полноценной пролиферации и клеточного метаболизма необходимо воздействие определенных концентраций как

эстрадиола, так и прогестерона. При этом условиями для развития секреторных преобразований в нормальном пролиферирующем эндометрии являются: а) циклическое возрастание уровня прогестерона и б) сохранение уровня эстрадиола в маточном кровотоке не ниже 100 нг/мл. Нарушение баланса в «системе» эстроген-прогестерон приводит к торможению процессов структурной подготовки клеток эндометрия к воздействию гестагенов. По мнению авторов, даже низкие концентрации эстрадиола (до 20-50 нг/мл) способны поддержать постоянную пролиферацию эпителия и обеспечить формирование гиперплазии эндометрия. С указанных позиций объясняется феномен развития гиперпластических процессов в эндометрии у больных с ановуляторными менструальными циклами на фоне выраженной гиперэстрогении [54,74].

В генезе ГЭ определенная роль отводится гепатобилиарной патологии, которая может стимулировать хроническую гиперэстрогению вследствие замедленной утилизации эстрогенов в печени [13]. Хронические холециститы, гепатиты, дискинезия желчных путей выявляются у трети больных с гиперплазией эндометрия [5,11].

Некоторые авторы [15,17] связывают развитие ГЭ с дисфункцией надпочечников, поскольку андрогены надпочечников способны оказывать влияние на гормонально-чувствительные ткани, как путем периферической конверсии, так и при прямом контакте с соответствующими рецепторами.

В литературе имеются данные о «воспалительном» генезе гиперпластических процессов в эндометрии [2,10,17]. Однако авторы рассматривают возможность «воспалительного» механизма развития гиперплазии слизистой оболочки матки только у женщин в постменопаузе. Как известно, причинами инфицирования слизистой оболочки тела матки с последующей провокацией воспалительного процесса и его хронизацией могут быть осложненные роды, родовой травматизм, ручной контроль полости матки и ручное отделение последа, аборты, диагностические выскабливания – то есть любые внутриматочные вмешательства. Длительные морфологические и функциональные изменения в слизистой оболочке тела матки при хроническом

эндометрите 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 гиперэстрогении и, следовательно, гиперпластических процессов в эндометрии [100].

Местные факторы в развитии гиперплазии эндометрия

Помимо системных изменений, в формировании ГЭ большое значение имеет адекватная реакция эндометрия на оказываемое воздействие. Данные о рецепторном статусе гиперплазированного эндометрия противоречивы.

Многочисленные исследования демонстрируют, что пролиферативные процессы в эндометрии возникают на фоне прогрессивного снижения способности клеток к апоптозу. Снижение экспрессии маркеров апоптоза тем значительнее, чем больше степень гиперплазии.

Нарушение процессов жизни клетки проявляется в изменении содержания продуктов генов, контролирующих апоптоз, таких как p-53, c-erbB-2 и bcl-2 протеины. В норме антионкоген p-53 является индуктором апоптоза и приостанавливает клеточный цикл при повреждении ДНК. В случае мутации происходит нарушение функции p-53, что приводит к усилению клеточной пролиферации. При простой гиперплазии p-53 и c-erbB-2 не определяются. При сложной гиперплазии с атипией и без неё ген обнаруживается чаще, и экспрессия его значительно выше. Наиболее высокие уровни характерны для атипической гиперплазии эндометрия. Исчезновение ингибиторов апоптоза при АГЭ и аденокарциноме свидетельствует об автономности процесса и независимости клеточной пролиферации [37,138; 146].

Таким образом, современные представления о патогенезе ГЭ не ограничиваются «традиционными» концепциями гиперэстрогении. По-видимому, патологическую трансформацию слизистой оболочки тела матки необходимо рассматривать, как сложный биологический процесс, затрагивающий все звенья

нейрогуморальной регуляции организма женщины. Однако известные данные о различных патологических механизмах ГЭ позволяют обосновать с методологических позиций лечебную тактику.

1.2 Метаболический синдром - фактор риска развития гиперплазии эндометрия

Одним из существенных факторов риска рака эндометрия и ГЭ является ожирение и ассоциируемые с ним метаболические расстройства. Первый патогенетический вариант рака эндометрия, предложенный Я.В. Бохманом (1989), предполагает развитие неопластического процесса у пациенток с ожирением, эндокринными и обменными нарушениями.

Влияние метаболических нарушений на формирование патологии эндометрия многогранно. Сам по себе избыток жира предрасполагает к более высокой эстрогенной насыщенности организма. В стромальных и сосудистых клетках жировой ткани имеются ароматазные ферментные системы, способные превращать андростендион в эстрон. В жировой ткани происходит неконтролируемый гонадотропинами синтез эстрогенов, что приводит к увеличению «эстрогенного пула». Тип ожирения также имеет значение: ожирение по андроидному типу, ассоциированное с комплексом эндокринно-метаболических сдвигов, повышает риск развития рака эндометрия в 6 раз. Поэтому огромное значение в патогенезе ГЭ имеют расстройства, связанные с ожирением [74].

Согласно современным представлениям, объединяющая основа всех проявлений МС - первичная инсулинорезистентность и сопутствующая системная гиперинсулинемия. Гиперинсулинемия (ГИ), с одной стороны, является компенсаторной, то есть необходимой для преодоления инсулинорезистентности и поддержания нормального транспорта глюкозы в клетки; с другой - патологической, способствующей возникновению и развитию метаболических, гемодинамических и органных нарушений, приводящих в конечном итоге к

развитию СД 2 типа, ИБС и других проявлений атеросклероза. Это доказано большим количеством экспериментальных и клинических исследований [77].

Механизм действия инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) на яичниковый стероидогенез включает прямое действие на стероидогенные ферменты, синергизм между инсулином и ЛГ, увеличение выброса ЛГ, что в совокупности приводит к усилению ЛГ-зависимого синтеза андростендиона тека- и стромальными клетками (Cara J.F., Rosenfield R.L., 1998). В результате возрастающая концентрация андрогенов в яичниках вызывает атрезию фолликулов и хроническую ановуляцию (Nestler J.E., 1997). В физиологических условиях, взаимодействуя только с собственным рецептором, инсулин практически не проявляет указанный спектр влияний. При ГИ гормон начинает связываться с рецепторами ИФР-1, что и становится причиной формирования яичниковой гиперандрогении и ановуляции (Dunaif A., 1997).

Вместе с тем, повышение уровня инсулина приводит к снижению секреции печенью половых стероидсвязывающих глобулинов и протеинов, связывающих ИФР-1, а, следовательно, к повышению биологической доступности и активности эстрадиола и ИФР-1. В результате увеличивается степень эстрогенных влияний и пролиферативного эффекта ИФР-1 на эндометрий. В свою очередь, инсулин, взаимодействуя с рецепторами ИФР-1, напрямую стимулирует клеточную пролиферацию в слизистой оболочке тела матки.

Таким образом, инсулин и ИФР-1 участвуют непосредственно и опосредованно в гормонально обусловленных пролиферативных процессах эндометрия, а при ГИ и в процессах формирования ГЭ вплоть до её атипических форм и рака эндометрия, являясь потенциальными онкогенами.

Роль ожирения и метаболических нарушений как фактора риска прослеживается и при изучении частоты их выявления в группах женщин с тяжелыми и легкими формами гиперплазии. Значимость фактора ожирения особенно четко проявляется при наличии симптоматики МС, то есть при явных осложнениях ожирения, неминуемо влекущих за собой аномалии гормонального обмена [58].

Метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа и преждевременной смертности. Патогенетическую основу синдрома составляют инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. Понятие МС было введено в клиническую практику сравнительно недавно. В 1988 году G.Reaven сформулировал концепцию о «синдроме Х» или метаболическом синдроме (МС), в основе которого лежит снижение чувствительности периферических тканей к инсулину (инсулинорезистентность).

МС включает следующий симптомокомплекс:

- инсулинорезистентность
- нарушение толерантности к глюкозе (до сахарного диабета)
- гиперинсулинемия
- повышение уровня триглицеридов, ЛПНП
- снижение уровня ЛПВП
- артериальная гипертензия
- висцеральное ожирение

В основе формирования МС лежит инсулинорезистентность. ГИ закономерно возникает в результате снижения чувствительности тканей к инсулину. Происходит активация симпато-адреналовой системы, повышение реабсорбции ионов натрия в почечных канальцах. Начинается пролиферация и спазм гладкомышечных клеток в артериальных сосудах. Развивается артериальная гипертензия [81].

Ингибирование фермента липопротеидлипазы способствует гипертриглицеридемии и стимуляции аппетита, а значит к прогрессированию ожирения. Кроме того, часть неэтерифицированных жирных кислот поступают из жира сальника и брыжейки и вовлекаются в глюконеогенез. Вследствие этого печень секретирует в кровоток избыточное количество глюкозы, что поддерживает ГИ. Таким образом, гиперинсулинемия, гипертриглицеридемия и ожирение усугубляют друг друга.

Международная диабетическая Ассоциация в 2005 году приняла следующие критерии МС.

Критерии диагноза метаболического синдрома

Фактор риска	Определяющий уровень
Ожирение (ИМТ более 29,9 кг/м^2)	Ожирение (ИМТ 29,9 кг/м^2)
Окружность талии (женщины)	Более 80 см
Триглицериды	Более 1.69 ммоль/л
ХС ЛВП	Менее 1,29 ммоль/л
Артериальная гипертензия	130/85 мм рт. ст. и более
Глюкоза натощак (вена)	Более 5,6 ммоль/л

Диагноз считается правомочным при наличии ожирения (обязательный симптом) и не менее 2 других признаков.

Одним из наиболее важных компонентов МС является абдоминальное ожирение, которое может играть роль в возникновении синдрома ИР, поскольку увеличение количества жира в организме меняет секрецию и чувствительность к инсулину. В настоящее время ожирение трактуется как многофакторное хроническое заболевание, развивающееся в результате энергетического дисбаланса, при котором поступление калорий в организм превышает его энергетические затраты, избыток калорий в виде триглицеридов откладывается в жировых клетках, приводя к увеличению количества жировой ткани.

Диагностика и степень выраженности ожирения основывается на вычислении такого показателя как индекс массы (ИМТ), равный массе тела вкг, деленной на рост в метрах в квадрате. ИМТ прост в подсчете и коррелирует с сопутствующими ожирению заболеваниями.

По характеру распределения жировой клетчатки выделяют 2 типа ожирения: «верхний» тип (андроидный, абдоминальный, висцеральный) и «нижний» тип (гиноидный, глютеофеморальный).

Диагностика типа ожирения основывается на измерении окружности талии или соотношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). Для

висцерального ожирения у женщин характерно увеличение ОТ более 88 см и индекса ОТ/ОБ более 0,8. Абдоминальное ожирение является наиболее неблагоприятным типом отложения жировой ткани. Висцеральный жир более чувствителен к катехоламинам и менее чувствителен к инсулину, в связи с этим для абдоминального типа ожирения характерен активный липолиз в жировой ткани сальника, приводящий к избыточному поступлению свободных жирных кислот в печень, что усугубляет метаболические нарушения, связанные с ИР [56, 81].

Жировая ткань является не только регулятором гомеостаза глюкозы, но и обладает секреторной функцией (образование лептина, фактора некроза опухолей, интерлейкина-6 и т.д.), а также участвует в метаболизме половых стероидов. При ожирении за счет увеличения количества жировой ткани и повышения активности ферментных систем образуется избыточное количество андрогенов. Гиперандрогения приводит к атрезии антральных фолликулов, ановуляции и нарушению ритма менструаций. При ожирении отмечено увеличение периферической конверсии андрогенов в эстрогены, что может способствовать развитию гиперпластических процессов эндометрия.

Роль ожирения и метаболических нарушений как фактора риска прослеживается при изучении частоты их выявления в группах с тяжелыми и легкими формами гиперплазии. Значимость фактора ожирения особенно проявляется при наличии симптоматики МС, то есть при явных осложнениях ожирения, неминуемо влекущих за собой аномалии гормонального обмена. Согласно эпидемическим исследованиям, висцеральное ожирение является независимым фактором риска атипической гиперплазии и рака эндометрия [81].

Факторы риска ГЭ и рака эндометрия

Факторы риска атипической ГЭ совпадают с факторами риска рака эндометрия. Факторы риска ПГЭ несколько отличаются от них. Это еще раз подтверждает концепцию разных путей для эндометрия, отличающихся по морфологии, патогенезу и факторам риска [63,74,127].

- ожирение
- нарушения менструального цикла длительностью 12 лет и более
- СПКЯ
- отсутствие родов в анамнезе
- отсутствие приема оральных контрацептивов 6 месяцев и более
- инсулинонезависимый сахарный диабет 2 типа.

Лечение метаболического синдрома

Цели лечения больных с метаболическим синдромом - максимальное снижение общего риска сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности. (Клинические рекомендации по лечению метаболического синдрома, 2014).

Предполагается, что улучшение чувствительности к инсулину и уменьшение хронической ГИ у лиц без клинических проявлений синдрома способны предотвратить клиническую манифестацию синдрома, а при развившихся клинических проявлениях снизить тяжесть их течения.

В связи с тем, что избыточное накопление висцеральной жировой ткани является одним из основных патогенетических факторов формирования синдрома ИР, ведущее место в комплексном лечении больных должны занимать мероприятия, направленные на уменьшение массы абдоминально-висцерального жира. Это прежде всего рациональное питание. Рацион составляется с учетом массы тела, возраста, пола, уровня физической активности и пищевых пристрастий больных. Ограничивается потребление жира до 25-30% от суточной нормы калорий (уменьшение поступления насыщенных жиров до 8-10% от общего количества жира, полиненасыщенных менее 10%, мононенасыщенных 15% от нормы потребления жира). Снижение потребления холестерина до 250 мг в сутки. Ограничение потребления быстроусвояемых углеводов. Введение в рацион большого количества пищевых волокон. Снижение потребления алкоголя, отказ от курения, увеличение физической активности Снижение массы тела на 10-15% от исходной сопровождается уменьшением массы висцеральной жировой ткани. Это, как правило, приводит к улучшению чувствительности к инсулину,

уменьшению системной гиперинсулинемии, улучшению показателей липидного и углеводного обменов, снижению артериального давления.

Однако, используя только немедикаментозные методы лечения, не всегда удается компенсировать нарушения липидного и углеводного обменов и уменьшить ИР и ГИ. Поэтому, при лечении больных с МС активно применяется медикаментозная терапия, особенно включение в арсенал средств, способных воздействовать на инсулинорезистентность.

Многочисленными работами показано, что метформин улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину, способствует торможению процессов глюконеогенеза и гликогенолиза в печени. Препарат способствует снижению системной гиперинсулинемии. Показано также гиполипидемическое, гипотензивное действие метформина и его влияние на фибринолитическую активность крови. Имеются сообщения об успешном применении препарата в лечении больных с метаболическим синдромом без НТГ и СД 2 типа.

Для ускорения снижения массы тела, улучшения показателей липидного и углеводного обменов применяется препарат орлистат (Ксеникал). Оказывая тормозящее влияние на липазы желудочно-кишечного тракта, препарат препятствует расщеплению и последующему всасыванию пищевых жиров. Показано также, что на фоне применения препарата уменьшается масса висцерально-абдоминального жира, улучшается чувствительность тканей к инсулину, уменьшается гиперинсулинемия.

Больным с выраженной дислипидемией, неподдающейся коррекции диетотерапией, назначаются гиполипидемические препараты: статины (ловастатин, симвастатин, правастатин) или фибраты. Решение о медикаментозном лечении дислипидемии базируется как на данных определения уровня липидов после соблюдения гиполипидемической диеты не менее 36 мес., так и на данных определения суммарной степени риска развития атеросклероза.

При развитии у больных СД 2 типа проводится соответствующее лечение. Назначая симптоматическую терапию (гипотензивными и мочегонными препаратами) больным с МС, имеющим артериальную гипертензию, необходимо

учитывать влияние этих препаратов на показатели липидного и углеводного обменов.

Применение тиазидовых и петлевых диуретиков в высоких дозах может привести к повышению уровня триглицеридов, общего холестерина и ХЛ ЛПНП. Эти нежелательные эффекты диуретиков могут быть нивелированы назначением их в низких дозах в сочетании с диетой.

Назначение неселективных β-блокаторов в высоких дозах может привести к увеличению уровня триглицеридов, повышению ИР, развитию дислипидемии и снижению уровня ХЛ ЛПВП. Поэтому предпочтительны ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, α-адреноблокаторы, селективные β-блокаторы.

Следует учитывать, что при наличии у больного высокого суммарного риска развития СД 2 типа или сердечно-сосудистых заболеваний используется весь комплекс немедикаментозных и медикаментозных мероприятий.

Как показано выше, этиологические и патогенетические механизмы манифестации гипертрофических процессов эндометрия и метаболического синдрома во многом схожи, что напрямую влияло на тактику ведения этих пациенток. Именно этому вопросу и было посвящено данное исследование.

Диагностика гиперплазии эндометрия

Тщательный анализ жалоб пациентки, сбор анамнеза, гинекологический осмотр позволяют предположить диагноз, но для подтверждения диагноза необходимы визуальные и морфологические методы диагностики.

Бесспорный приоритет среди визуальных методов принадлежит **ультразвуковому сканированию (УЗИ)** [21,24,28,29,47,75,158]. При подозрении на ГЭ особое место уделяют изучению срединного маточного эха (М-эхо). Увеличение М-эха – основной прогностический маркер патологии эндометрия. При этом оценивают его форму, контуры и внутреннее строение. Принимая во внимание, что в секреторную фазу менструального цикла максимальное значение М-эха варьирует в пределах 12-14 мм. А.Н. Стрижаков и А.И. Давыдов (1997) предложили увеличение М-эха свыше указанных значений рассматривать как

проявление патологического процесса. Критерием ГЭ считается увеличение толщины М-эха свыше 12-14 мм при измерении его в конце второй фазы менструального цикла. Критерием гиперплазии эндометрия в первую фазу цикла (5-8 день цикла) считается толщина М-эха более 9 мм. Информативность эхографии в диагностике ГЭ колеблется от 60 до 93.3% в зависимости от возраста женщины.

Для дифференциальной диагностики ГЭ и полипов эндометрия применяют гистеросонографию, информативность которой при ГЭ составляет 78-99% [24].

В последние годы широко обсуждается возможность цветного доплеровского картирования и доплерометрии, как дополнительной ультразвуковой диагностики ГЭ. Но для внедрения этих методов в практику необходима разработка четких критериев.

В настоящее время не вызывает сомнений, что **гистероскопия** представляет наиболее информативный инструментальный метод диагностики состояний эндометрия и полости матки. Возможности современной гистероскопии широко обсуждались как в отечественной, так и в зарубежной литературе [16,43,47,51,65,66,89,91,93,128,143,144,145,151]. Г.М. Савельевой, А.Н. Стрижаковым, А.И. Давыдовым (2004), T.Vancaillie, E.DeMuyider (1999) описаны особенности нормальной и патологической гистероскопической картины. Информативность гистероскопии в диагностике ГЭ составляет 63-97.3%. Ложноположительные результаты чаще встречаются в репродуктивном возрасте (42%), чем в пери- и постменопаузе (28%) [23].

Вне зависимости от результатов современных инструментальных исследований решающим методом диагностики ГЭ является **гистологическое исследование** его полного соскоба. Все остальные методы диагностики являются предварительными и позволяют определить показания к морфологическому исследованию и обеспечить адекватный материал для его проведения [104,123,124].

Таким образом, гистологическое исследование соскоба слизистой полости матки – окончательный метод диагностики ГЭ.

1.3. Методы лечения гиперплазии эндометрия

Гиперпластический процесс эндометрия – сложный патологический комплекс, включающий не только повреждения непосредственно в слизистой оболочке тела матки, но и нарушения важнейших функций всего организма.

Лечебная тактика при ГЭ зависит от морфологической характеристики эндометрия, возраста больной, этиологии и патогенеза заболевания, сопутствующих генитальных и экстрагенитальных заболеваний [22].

Принята следующая тактика ведения пациентов с ГЭ:

1 этап лечения - лечебно-диагностическое выскабливание слизистой оболочки матки с последующим гистологическим исследованием препаратов (хирургическое лечение). Следует понимать, что удаление патологически измененной ткани слизистой полости матки является лечебным мероприятием.

2 этап – лечебные мероприятия (консервативное или хирургическое лечение), направленные на профилактику рецидива заболевания [22].

Руководить действиями врача должна онкологическая настороженность. Терапия зависит от гистологической структуры удаленного эндометрия, возраста больной, наличия или отсутствия сопутствующей органической патологии матки и придатков, экстрагенитальных заболеваний. В пери- и постменопаузе для выбора метода лечения необходимо углубленное обследование для диагностики сопутствующих заболеваний [23,24].

Медикаментозное лечение ГЭ

В группу консервативных методов лечения входят:

- комбинированные оральные контрацептивы
- прогестины
- антигонадотропные препараты
- агонисты гонадолиберинов.

Гормональное лечение ГЭ оказывает местное (подавление пролиферации эндометрия) и центральное (торможение секреции гонадотропных гормонов и стероидогенеза в яичниках) действие. Гормонотерапия противопоказана при

стенокардии, инфаркте миокарда, нарушениях мозгового кровообращения (в анамнезе), тромбофлебитах и тромбоэмболических осложнениях в анамнезе, злокачественных образованиях, гепатитах, хронических калькулезных холециститах.

Применяют **комбинированные оральные контрацептивы** (КОК), содержащие эстрогены и прогестины 3-го поколения, с низкой частотой андрогенных эффектов и метаболических нарушений. КОК чаще используют для лечения ГЭ в репродуктивном возрасте. В качестве эстрогенного компонента наиболее часто употребляются этинилэстрадиол, реже местранол (последний в организме частично трансформируется в этинилэстрадиол). Прогестагенный компонент представлен производными 19-нортестостерона: норэтинодрел (1 поколение); норэтистерон, этинодиоладиацетат, линестренол, левоноргестрел, норгестрел (II поколение); дезогестрел, гестоден, норгестимат (III поколение).

Прогестины могут использоваться при любых формах ГЭ от простой до атипической. Наиболее значимы два эффекта прогестинов: секреторная трансформация и подавление овуляции. При непрерывном введении прогестагенов в больших дозах происходит подавление фолликулогенеза. Эффективность лечения прогестагенами составляет 68-84% [23,58].

Ранее для лечения ГЭ широко использовались производные 19-нортестостерона (норэтистерон), обладающие андрогенным и анаболическим действием. Длительное их применение приводит к андрогенизации и метаболическим расстройствам. Эти препараты противопоказаны пациенткам с метаболическим синдромом и СПКЯ, поскольку усугубляют гиперандрогению, нарушения липидного и углеводного обмена.

В настоящее время для лечения ГЭ применяются производные гидроксипрогестерона (медроксипрогестерон, оксипрогестерон, дезогестрел), дидрогестерон, которые не дают андрогенного эффекта и значительно реже приводят к развитию метаболических расстройств.

Системное применение прогестинов может сопровождаться изменением настроения, головной болью, депрессией, увеличением массы тела, кровотечением «отмены», что нередко приводит к отказу пациенток от лечения.

Вариант гормонального лечения и альтернатива хирургическому лечению – использование внутриматочной гормональной рилизинг-системы «Мирена», содержащей левоноргестрел. Такой метод лечения позволяет избежать метаболизма прогестинов при первичном прохождении через печень, а локальное действие гормонов не вызывает побочных эффектов, свойственных прогестагенам. Аменорея и гипоменорея наступает у 65% женщин. Один из побочных эффектов – длительные ациклические кровянистые выделения из половых путей. После окончания лечения в 36% наблюдений отмечены рецидивы заболевания [23,58,106,108].

Наряду с прогестагенами для лечения ГЭ используют **антигонадотропные препараты**, такие как даназол (производное 17-этинилтестостерона) и гестринон (производное 19-норстероидов). Антигонадотропины снижают содержание ЛГ и ФСГ, уменьшают синтез половых стероидов в яичниках и вызывают атрофию эндометрия. Шестимесячный курс лечения даназолом вызывает атрофию эндометрия у 71-95.9% пациенток. Препараты данной группы обладают андрогенной и метаболичекой активностью, что ограничивает их применение у пациенток с гиперандрогенией и МС [121,130].

В настоящее время для лечения ГЭ широко используют **агонисты ГнРГ** (гозерелин, трипторелин, бусерелин), которые блокируют гипофизарно-яичниковую систему. Применение агонистов ГнРГ проводит к гипоэстрогении, наступлению псевдоменопаузы. Из-за возможных побочных эффектов, в особенности влияния на костную систему, применяют агонисты ГнРГ не более 6 месяцев [134].

Отношение к **антиэстрогенам** (тамоксифен, ралоксифен) при лечении ГЭ неоднозначно. Есть сведения о повышении риска развитии патологии эндометрия при длительном применении у пациенток с раком молочной железы. Применение

тамоксифена (более двух лет) в больших дозах при раке молочной железы приводит к стимуляции пролиферативной активности клеток эндометрия [148].

Таким образом, гормональное лечение пациенток в ПМП предполагает применение препаратов (прогестагенов, антигонадотропинов, агонистов ГнРГ), подавляющих продукцию эстрогенов и митотическую активность эндометриальных клеток. Но подбор гормонального препарата для пациенток в ПМП затруднен, так как гормональное лечение нередко абсолютно или относительно противопоказано из-за экстрагенитальных заболеваний, в том числе нейро-обменно-эндокринного характера.

Эффективность гормональной терапии достаточно высока. По данным литературы [84] рецидивы ПГЭ были выявлены у 26% пациенток против 72 % женщин, такой терапии не получавших. Рецидивы ГЭ, а также сочетание ГЭ с миомой матки или аденомиозом, требуют расширения показаний к хирургическому лечению (аблация или гистерэктомия) [23].

Хирургические методы лечения гиперплазии эндометрия

Несмотря на успехи гормональной терапии, хирургическое вмешательство по-прежнему остается одним из ведущих методов лечения гиперпластических процессов эндометрия.

Вместе с тем показания к хирургическому лечению больных с ГЭ варьируют в достаточно широких пределах – от впервые диагностированной нелеченой железистой гиперплазии до отсутствия эффекта от гормонотерапии атипической трансформации в течение 12 месяцев [23].

Профилактика рецидивов ГПЭ с помощью хирургических методик достигается двумя способами:

- удаление эндометрия (аблация)
- удаление матки (гистерэктомия).

До недавнего времени основным методом хирургического лечения больных гиперпластическими процессами эндометрия считалась гистерэктомия.

Внедрение в клиническую практику гистерорезектоскопии позволило внести существенные коррективы в тактику лечения этих больных. Впервые внутриматочное теплоэнергетическое вмешательство осуществили в 1981 году M.Goldrath и соавт. Авторы успешно использовали лазерную деструкцию эндометрия для лечения меноррагий. В 1983 году A.DeCherney, M.Polan описали методику электрохирургической аблации слизистой оболочки тела матки. В последние годы гистерорезектоскопия широко применяется для лечения ГЭ. Так, в исследовании R.Gary и соавт. (2004) проведен анализ 600 аблаций слизистой оболочки тела матки: у 83% пациенток отмечен полный лечебный эффект, причем без каких-либо интраоперационных осложнений, в 14% наблюдений потребовалось повторное эндоскопическое вмешательство и лишь 7% больным произведена гистерэктомия.

В настоящее время применяют электрохирургическую, балонную, лазерную аблацию эндометрия. Показаниями для аблации эндометрия при ГЭ являются [23]: рецидивирующая ГЭ без атипии; отказ пациентки от гормонального лечения; невозможность проведения гормонального лечения; риск для жизни осложнений при выполнении гистерэктомии.

Перед проведением всех видов аблации эндометрия необходимо исключить рак эндометрия на основании гистологического исследования соскоба слизистой оболочки матки. Подавляющее большинство специалистов считают атипическую ГЭ противопоказанием для аблации эндометрия [118,121,131,145].

Условия для выполнения аблации: доброкачественный характер внутриматочной патологии, незаинтересованность в сохранении репродуктивной функции, отсутствие деформации полости матки, длина по зонду не более12 см, отсутствие пролапса матки [22].

Основное преимущество аблации эндометрия – приемлемая эффективность, малая травматичность, хорошая переносимость [22,43].

Недостатки петлевой резекции эндометрия: большая сложность техники, возможность травматичных и ожоговых осложнений, зависимость результата операции от опыта хирурга [14].

Недостатки лазерной аблации эндометрия: высокая стоимость, большая абсорбция жидкости (высушивание тканей), отсутствие гистологического материала, необходимость защиты хирурга от возможного повреждения лазерным лучом [22].

После аблации полная аменорея достигается примерно в 25-60% случаев, маточные кровотечения рецидивируют у 8-32% пациенток в первые 6-12 месяцев. Эффект аблации сохраняется в течение 1-2 лет у 80-85% оперированных. Частота гистерэктомий при отсутствии эффекта после аблации составляет 11.6%. На результат влияют возраст, величина полости матки, наличие аденомиоза [22].

Заключение

Несомненно, в настоящее время гиперпластические процессы эндометрия представляют одну из актуальных проблем гинекологии.

Несмотря на успехи, достигнутые в изучении этиопатогенеза и терапии ГЭ, проблема лечения больных с данной патологией до настоящего времени остается далекой от своего решения.

Длительное рецидивирующее течение ГЭ, онкологическая настороженность, наличие сопутствующей патологии с метаболическим синдромом, особенно в период менопаузального перехода, диктуют необходимость оптимизации тактики ведения больных и разработки новых подходов к лечению гиперпластических процессов эндометрия.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы исследования

Клиническое исследование выполнено на базе кафедры акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей Волгоградского государственного медицинского университета в гинекологическом отделении Клиники № 1.

Клиническим материалом для проведения исследования явились результаты лечения 135 пациенток с рецидивирующей гиперплазией эндометрия (ГЭ) в периоде менопаузального перехода (ПМП) на фоне метаболического синдрома (МС).

Проведено ретроспективное сравнительное и проспективное открытое сплошное контролируемое исследование.

В ретроспективную группу сравнения (n=63) вошли пациентки, отвечающие требованиям критериев включения, находившиеся на лечении в с мая 2009 г. по апрель 2011 г. Пациентам данной группы проведена традиционная изолированная аблация эндометрия без учета уровня овариального резерва и степени выраженности метаболических расстройств.

В основную проспективную группу включены пациентки (n=72), отвечающие требованиям критериев включения, находившиеся на обследовании и лечении в Клинике №1 ВолгГМУ с апреля 2010 г. по апрель 2015 г. Пациентам данной группы проведено комплексное лечение с учётом уровня овариального резерва и степени выраженности метаболических расстройств.

Пациентки основной группы (n=72) разделены на две подгруппы А и В в зависимости от уровня овариального резерва (ОР). В подгруппе А (n=38) у больных с истощенным овариальным резервом проведена изолированная аблация эндометрия с лечением МС. В подгруппе В (n=34) у пациенток с неистощенным овариальным резервом проведен комбинированный эндоскопический метод лечения: аблация эндометрия в сочетании двусторонней лапароскопической аднексэктомией с лечением метаболического синдрома.

Все пациентки дали информированное согласие на участие в программе исследования.

С целью отбора пациенток в группы исследования разработаны критерии включения и критерии исключения.

Критерии включения.

1. Женщины 45-55 лет, в периоде менопаузального перехода (ПМП).
2. Наличие гиперплазии эндометрия без атипии.
3. Наличие рецидивирующей гиперплазии эндометрия без атипии.
4. Наличие у пациенток критериев метаболического синдрома.
5. Неэффективность или противопоказания к гормонотерапии.

Критерии исключения.

1. Пациентки, по возрасту не соответствующие возрасту 45-55 лет.
2. Гиперплазия эндометрия с признаками атипии.
3. Впервые выявленная гиперплазия эндометрия.
4. Отсутствие у пациенток критериев метаболического синдрома.
5. Аномалии развития половых органов.
6. Миома матки более 5 недель и субмукозная локализация узлов.
7. Аденомиоз матки.

Эффективность эндоскопических методов лечения оценивалась по наличию аменореи и количеству рецидивов гиперплазии эндометрия через 6 и 12 месяцев. Протокол исследования рассмотрен и одобрен Региональным Этическим Комитетом.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Дизайн исследования

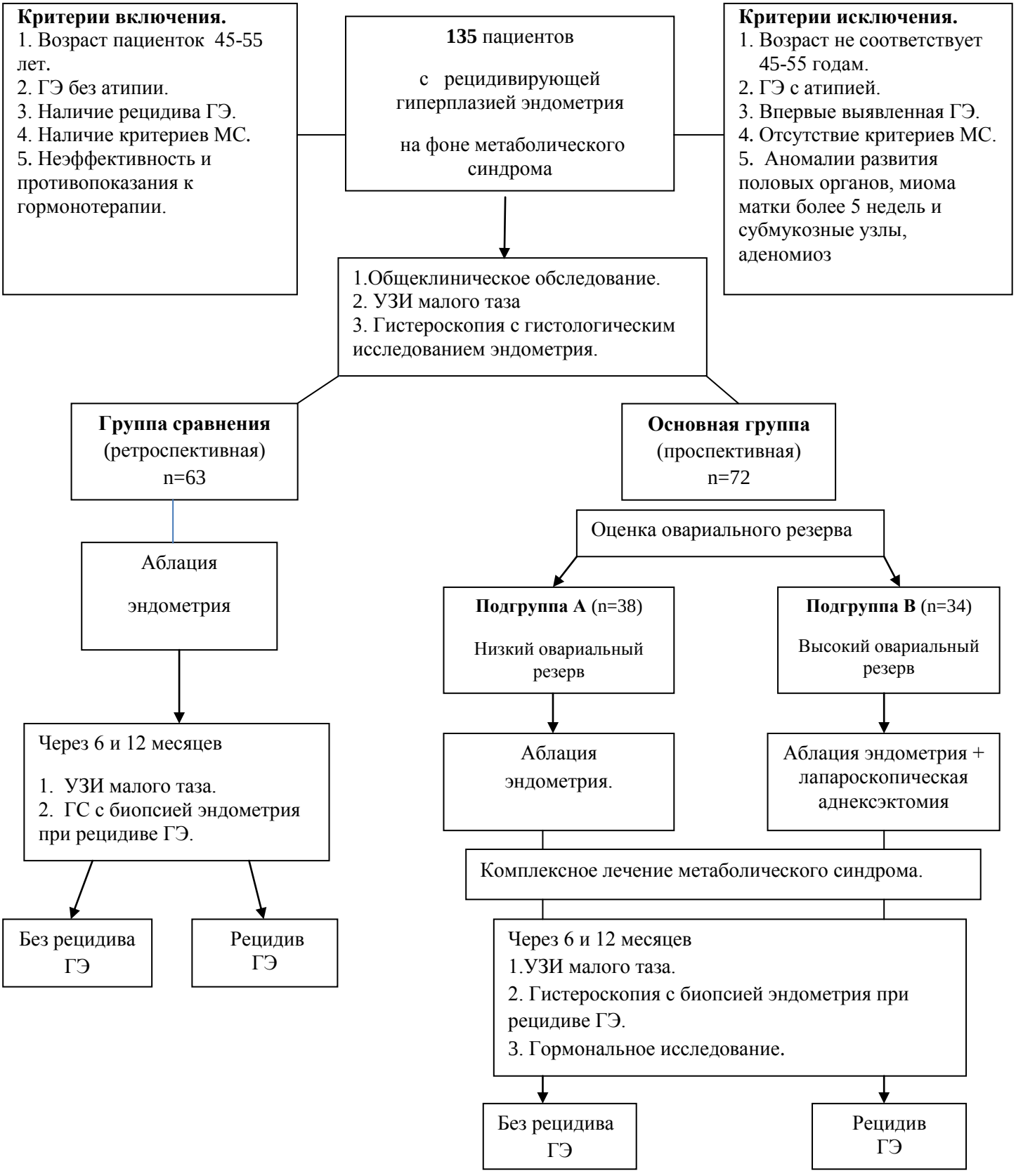


Рисунок 1.

2.2. Методы исследования

Клинические методы исследования

Перед обработкой результатов исследования у всех больных проведено изучение анамнеза, общее клиническое обследование для выявления факторов риска развития рецидивов ГЭ.

Обследование выполнено по протоколу и включало в себя: сбор общего, менструального, генеративного и гинекологического анамнеза, изучение антропометрических данных, лабораторное обследование, ультразвуковое исследование органов малого таза, гистероскопию с диагностическим выскабливанием полости матки и цервикального канала с последующим морфологическим исследованием полученного материала.

Проведено анкетирование данных по следующим основным пунктам:

- социально-биологические факторы: возраст, место жительства, место работы, профессиональные вредности, вредные привычки, семейное положение;
- экстрагенитальные заболевания;
- наследственность;
- антропометрические данные: рост, вес, ИМТ, индекс ОТ/ОБ;
- акушерско-гинекологический анамнез: менструальная функция, половая функция, репродуктивная функция;
- анамнез гинекологических заболеваний, количество рецидивов ГЭ.

Пациентки консультированы терапевтом, при необходимости эндокринологом, хирургом, в обязательном порядке - анестезиологом.

Антропометрическое обследование включало измерение роста, веса, оценку индекса массы тела (ИМТ), соотношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). ИМТ и соотношение ОТ/ОБ- информативные показатели, позволяющие судить о состоянии метаболических процессов в организме, определить тип телосложения и степень ожирения.

Расчет индекса массы тела (ИМТ) проводился по формуле (Brey G., 1978):

ИМТ = m (кг)/h ^{2} ($м^2$), где m – масса тела, кг; h – рост человека, $м^2$.

Согласно Классификации ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997) оценивали показатели в пределах:

- 25.0-29.9 кг/$м^2$р, как избыточную массу тела и малую степень метаболических нарушений;
- 30.0-34.9 кг/$м^2$ – I степень ожирения;
- 35.0-40.0 кг/$м^2$ – II степень ожирения;
- свыше 40 кг/$м^2$ – III степень ожирения.

Диагностика конституционального типа ожирения основывалась на измерении соотношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). Для абдоминального типа ожирения у женщин характерно увеличение ОТ более 80 см и увеличение индекса ОТ/ОБ более 0.8. Висцеральному ожирению соответствует индекс менее 0.8.

Оценка ИМТ и соотношения ОТ/ОБ занимало особое место в обследовании пациенток с ожирением, для диагностики метаболического синдрома, который является фактором риска развития ГЭ. Согласно критериям Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF) к критериям метаболического синдрома относят абдоминальное ожирение при ИМТ более 30 кг/$м^2$ и ОТ/ОБ более 0.85.

В исследование были включены женщины только с абдоминальным типом ожирения I-IIIстепени.

Согласно протоколу, помимо сбора анамнеза и антропометрии, использованы специальные методы исследования.

Лабораторные методы исследования

В работе использованы стандартные методы лабораторного исследования при подготовке к хирургической операции: общий анализ крови, общий анализ мочи, гемостазиограмма, биохимические параметры крови, определение групповой и резус-принадлежности, постановка реакции Вассермана и тесты на ВИЧ-инфекцию, носительство HBs и HCV-антигенов.

Оценка показателей углеводного и жирового обмена включала в себя определение глюкозы венозной и капиллярной крови и липидного спектра крови.

Для подтверждения диагноза метаболического синдрома проведено исследование углеводного и липидного обмена, которое включало следующие лабораторные показатели:

- глюкоза крови натощак (норма <5.6 ммоль/л капиллярной крови и <6.1 ммоль/л венозной крови);
- иммунореактивного инсулина (норма ИРИ <12.5 мкМЕ/мл);
- триглицеридов крови (норма ТГ ≤ 1.7 ммоль/л);
- общего холестерина крови (норма 3.94-6.53ммоль/л);
- холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) (норма <3.0ммоль/л);
- холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (норма у женщин >1.2ммоль/л).

Согласно данным Американской ассоциации диабета (IDF, 2005), углеводный обмен считается нормальным при концентрации глюкозы в плазме венозной крови натощак <6.1ммоль/л, а через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы - <7.8 ммоль/л. При содержании глюкозы натощак > 6.7мммоль/л, и > 7.8 ммоль/л через 2 часа после нагрузки диагностируют нарушение толерантности к глюкозе. Повышение глюкозы плазмы крови > 6.7 ммоль/л натощак и /или >11.1 ммоль/л через 2 часа свидетельствует о наличии сахарного диабета.

Известно, что пусковым моментом развития МС является первичная инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ). В связи с чем для определения состояния углеводного обмена и оценки степени выраженности ИР, всем пациенткам исследовался уровень гликемированного гемоглобина, выполнялся пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ с 75 г сухой глюкозы) с определением уровней глюкозы и имммунореактивного инсулина (ИРИ) в сыворотке крови натощак, в дальнейшем с интервалом 1 и 2 часа. Важно отметить, что ПГТТ позволяет определить не резистентность тканей к инсулину, а наличие и выраженность ГИ.

Определение ИРИ использовали для дифференциальной диагностики сахарного диабета 1 и 2 типа. При сахарном диабете 1-го типа секреция ИРИ снижена (ниже 3 мкЕД/мл). У больных сахарным диабетом 2-го типа содержание ИРИ может быть нормальным или повышенным на ранних стадиях заболевания и сниженным на поздних стадиях заболевания, вследствие истощения функциональных резервов Р-клеток поджелудочной железы.

Для определения ИР использовался индекс HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), который рассчитывается по формуле:

глюкоза крови (ммоль/л)×инсулин крови (мкЕд/мл)/22.5

При сахарном диабете 2 типа характерно увеличение индекса HOMA выше референтных значений (более 3).

Оценка показателей липидного спектра включала: уровень ТГ (триглицеридов), содержание общего холестерина, его атерогенных (холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)) и антиатерогенных (холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)) фракций. 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. Исследование проведено на аппарате OLYMPUSAU-400 (2009).

Отклонение данных показателей от нормативных значений расценивали как одно из проявлений МС, для которого характерно наличие инсулинорезистентности (ИР), гиперинсулинемии (ГИ), нарушение толерантности к глюкозе, первичной артериальной гипертензии, дислипидемии, а также абдоминального ожирения.

Для оценки функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы в период менопаузального перехода проведено исследование гормонального профиля путем определения в крови уровня фолликулостимулирующего (ФСГ, МЕ/мл), лютеинизирующего гормонов (ЛГ, МЕ/мл), эстрадиола (Е2, пмоль/л), антимюллерового гормона (АМГ, нг/мл),

ингибина В (пг/мл). Забор крови производили из локтевой вены в объеме 2-5 мл натощак при сохраненном менструальном цикле в первую фазу на 2-3 день, а при нарушении менструального ритма - в любой день. Уровень гормонов в плазме периферической крови определяли унифицированным иммунофлюорисцентным методом на аппарате COBAS e 411 analyzer (Германия, 2009). Результаты исследования сравнивали с нормативными показателями гормонов у женщин в период менопаузального перехода. Исследование выполнено до операции и повторно через 6 и 12 месяцев.

Проведено исследование микроскопии мазков из цервикального канала по общепринятой методике.

Общеклинические, лабораторные и бактериологические методы исследования выполнялись на базе клинико-диагностической лаборатории Клиники № 1 ВолгГМУ.

Инструментальные методы исследования

Всем пациенткам перед операцией выполнена электрокардиограмма, флюорография, обзорное ультразвуковое исследование органов брюшной полости и органов малого таза.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) гениталий проводилось на аппаратах Mindray (КНР), Philips HD11 (Германия). На первом этапе выполнялось трансабдоминальное сканирование по общепринятой методике с наполненным мочевым пузырем, затем осуществляли трансвагинальную эхографию конвексным датчиком с частотой 6,5 МГц с применением режима цветового, энергетического картирования и импульсной доплерографии. Сонографию у женщин с сохраненным менструальным циклом проводили в фазу ранней пролиферации (на 5-9 день).

При эхографии проводили: определение положения, размеров и структуры матки, состояния эндометрия по толщине и эхогенности, оценку объема и структуры яичников, количества и эхогенности стромы, подсчет количества антральных фолликулов, оценку окружающих тканей.

УЗИ выполняли до операции, на 5 сутки послеоперационного периода и через 6, 12 месяцев.

С целью диагностики патологического процесса в полости матки и получения гистологического материала выполнялась диагностическая гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием полости матки и цервикального канала. Показаниями к проведению внутриматочных вмешательств являлись маточные кровотечения различного характера, а также подозрение на патологию эндометрия по данным ультразвукового сканирования. Исследование проводилось гистероскопами фирмы «KARL STORZ» (Германия) с диаметром тубуса 2,9 мм и 4 мм.

Электрохирургическая аблация эндометрия осуществлялась с использованием моно- или биполярного гистерорезектоскопов «KARL STORZ» (Германия). В качестве среды для растяжения полости матки использовали жидкость с низкой вязкостью (5% глюкоза). При резектоскопии применяли электроды с рабочей поверхностью разной формы и величины: прямые с изгибом резекционные петли, шаровые, роликовые электроды, которые выбирали в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Использовалась электрохирургическая резектоскопическая методика операции. При аблации эндометрия обрабатывались зоны трубных углов (1 зона), дна матки (2 зона), передней, задней, боковых стенок (3 зона) матки, заканчивая выше внутреннего зева. При резектоскопическом удалении эндометрия для зоны 3 используется петельный электрод с углом наклона 90 градусов, для 2 зоны – петельный электрод с углом наклона 45 градусов, для 1 зоны шаровой электрод. Продолжительность операции, как правило, составляла не более 20 минут.

Преимуществами аблации эндометрия, как альтернативы радикальному хирургическому лечению больных с ГЭ, являются малая травматичность, уменьшение длительности операции, сокращение сроков послеоперационного периода [22].

В случаях подтверждения гормональной активности яичников, путем исследования гормонального профиля и овариального резерва яичников, помимо аблации эндометрия женщинам выполнялась лапароскопическая аднексэктомия.

Для проведения лапароскопического этапа операции использовались комплекты эндохирургического оборудования и инструментов фирмы «KARL STORZ» (Германия). Применены эндоскопы с диаметром 5 мм, что значительно уменьшило операционную травму в месте прокола передней брюшной стенки. Для вхождения в брюшную полость использованы стандартные точки Калька (в области пупочного кольца, над лоном в гипогастральной области). Во время операции преимущество отдавалось биполярным инструментам с целью уменьшения коагуляционной травмы окружающих тканей и минимизации операционной агрессии. Продолжительность операции составляла 20-25 минут. Результаты исследования протоколировались и фиксировались на цифровом оптическом носителе.

Лапароскопический доступ имеет много преимуществ: оптическое увеличение анатомических вариантов и патологических изменений; возможность обеспечения полного гемостаза и удаления сгустков крови после операции; отсутствием осложнений, связанных с разрезом брюшной стенки; минимальная травматичность; снижение интенсивности послеоперационных болей; более легкое течение послеоперационного периода; косметический эффект.

Критерием эффективности проведенного лечения мы считали аменорею, которая наблюдалась после операции, отсутствие ультразвуковых признаков ГЭ через 6 и 12 месяцев после операции.

Морфологические методы исследования

Проведено гистологическое исследование соскобов эндометрия, цервикального канала, полученных при диагностическом выскабливании полости матки, гистологическое исследование операционных препаратов больных, подвергшихся радикальным хирургическим операциям и лапароскопической аднексэктомии.

Полученный морфологический материал фиксировали 10% р-ром формалина. Препараты укладывали в гистологические кассеты, делали проводку материала в спиртах, ксилолах в течение 18 часов. На следующем этапе выполняли заливку материала в парафиновые блоки и проводили гистологические срезы на микротоме. Окраска срезов выполнялась гематоксилином и эозином. Затем проводили микроскопию полученных препаратов. Морфологическое исследование проводилось на гистопроцессоре карусельного типа.

Согласно морфологической классификации ВОЗ (2003, 2014), выделяли:

1. ГЭ без атипии: простую ГЭ без атипии; сложную ГЭ без атипии.
2. Атипическую ГЭ: простую ГЭ с атипией, сложную ГЭ с атипией, эндометриальную интраэпителиальную неоплазию (EIN).

Пациентки с атипической ГЭ в исследование не включались. Морфологические методы исследования выполнялись на базе патолого-анатомического отделения Клиники № 1 ВолгГМУ.

2.3. Методы статистической обработки

Результаты исследований обрабатывались с помощью специализированного пакета статистических компьютерных программ Statistica 6.0 (StatSoftInc., USA). Для статистической обработки полученных данных использованы методы непараметрической статистики.

Количественные показатели рассчитывались в виде M±s (выборочное среднее (M) и меры рассеяния – среднее квадратичное отклонение (s)). Для определения достоверности различий между качественными величинами использовался анализ хи-квадрат Пирсона (p, (χ^2, Pearson), между количественными данными – U–критерий Манна-Уитни (p, (U – M.-W.)).

Различия между группами, полученных данных, считали статистически значимыми при $p<0.05$ и высокозначимыми при $p<0.01$ (p – уровень статистической значимости различий (вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы об отсутствии различий) .

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

3.1. Анализ эффективности традиционного метода лечения ГЭ у женщин в ПМП на фоне метаболического синдрома

3.1.1 Клиническая характеристика пациенток основной группы и группы сравнения

Проведен анализ частоты гиперплазии эндометрия (ГЭ) в структуре гинекологических заболеваний в стационарах г. Волгограда за 2009-2016 г.г. (диаграмма 1).

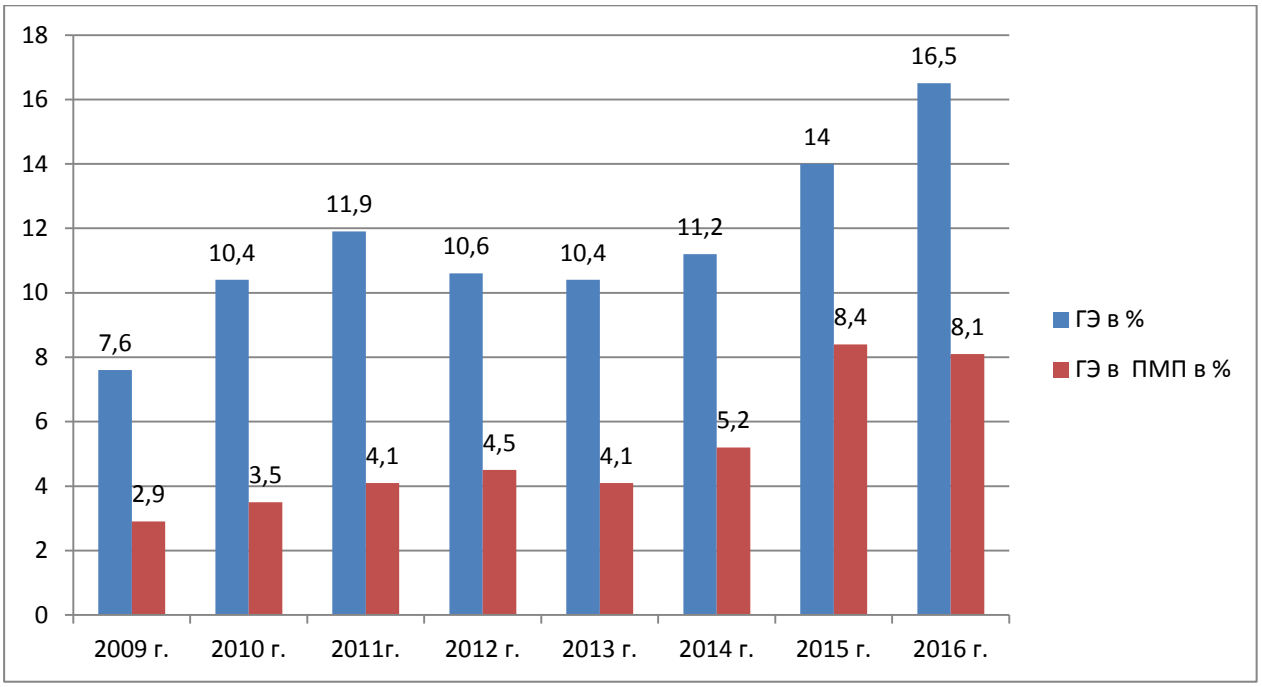


Диаграмма 1. Динамика гиперплазии эндометрия в структуре гинекологических заболеваний за 2009-2016 г.г.

ГЭ – гиперплазия эндометрия, % в структуре гинекологических больных
ГЭ в ПМП - % пациенток с ГЭ в период менопаузального перехода

За последние годы отмечен рост числа больных с ГЭ в 2.2 раза. Средняя частота ГЭ в структуре гинекологических заболеваний составила 11.6%. Причем, более половины больных с ГЭ были пациентки в периоде менопаузального перехода (ПМП). При анализе соматического здоровья у каждой второй больной

выявлен МС с абдоминальной формой ожирения. Каждая вторая пациентка к периоду менопаузального перехода уже имела по 2-3 рецидива ГЭ. По характеру морфологической структуры 2/3 больных имели простую форму ГЭ, 1/3 сложную форму ГЭ. Атипические формы ГЭ выявлены у 2,6 % больных. В результате более половины из них (52.2%) подверглись радикальному хирургическому вмешательству с потерей органа.

Результаты проведенного анализа подтвердили высокую частоту ГЭ в структуре гинекологических заболеваний и диктовали необходимость разработки новых методов лечения и профилактики рецидивов ГЭ.

Для решения данной проблемы проведено исследование 135 пациенток с рецидивирующей гиперплазией эндометрия (ГЭ) на фоне метаболического синдрома (МС) в периоде менопаузального перехода (ПМП) (Stages of Reproductive Aging Workshop – STRAW+10, 2012).

Пациентки распределены на 2 группы в зависимости от предлагаемой тактики эндоскопического лечения: проспективную (72 пациентки) основную группу и ретроспективную (63 пациентки) группу сравнения. Для исключения систематических ошибок, перед обработкой результатов клинического исследования проведено сравнение параметров общесоматического здоровья пациенток в группах по общепринятым критериям.

Возраст женщин варьировал от 45 до 55 лет. Средняя возрастная характеристика пациенток в группах не имела достоверных различий (50.5±0.4 года и 49.8±0.4 лет, $p>0.05$) и соответствовала периоду менопаузального перехода (ПМП) (STRAW+10, 2012).

В обеих группах преобладали пациентки от 50 до 55 лет (66.4% в основной и 55.6% в группе сравнения). Распределение групп пациенток по возрасту представлено в таблице 3.1.

Таблица 3.1

Распределение пациенток групп исследования по возрасту

Возраст, лет	**Количество больных, n(%)**		**p, (χ^2, Pearson)**
	Основная группа (n=72)	**Группа сравнения (n=63)**	
45-49 лет	24(33.3%)	28(44.4%)	0.5386
50-55 лет	48(66.4%)	35(55.6%)	0.6129
Итого	72(100%)	63(100%)	-
Средний возраст, M±s	50.5±0.4	49.8±0.4	0.5674

*, - статистически достоверное различие (p<0.05); χ^2, Pearson –критерий χ^2 Пирсона.

Статистически значимых различий групп исследования не выявлено (p=0.5386, p=0.6129 соответственно).

Антропометрические показатели пациенток характеризовали исходную однородность групп и свидетельствовали об отсутствии статистически достоверной разницы между обследуемыми по показателям – «рост», «масса тела» и «индекс массы тела» (p>0.05) (табл. 3.2).

Таблица 3.2

Исходные антропометрические показатели в группах исследования.

Показатель	Основная группа n =72(%)	Группа сравнения n =63(%)	**p (U – M.-W.)**
Рост (см)	163±4.11	162±3.35	0.3562
Масса тела (кг)	88,7±2.12	89.3± 2.65	0.8914
Индекс массы тела (ИМТ) кг/м^2	34.9±0.31	34.1±0.25	0.6232

p (U – M.W.) – коэффициент статистически значимых различий (U-критерий Манна-Уитни).

Среднее значение показателя индекса массы тела (ИМТ) у исследуемых составило в основной группе 34.9±0.31 и 34.1±0.25 в группе сравнения и соответствовало ожирению I степени (p>0.05).

Особенности соматического здоровья пациенток двух групп

При анализе структуры экстрагенитальной патологии на первый план выступили заболевания сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной и эндокринной систем (табл. 3.3).

Таблица 3.3

Структура экстрагенитальных заболеваний пациенток основной группы и группы сравнения.

Нозологическая единица	Частота экстрагенитальной патологии		**p, (χ^2, Pearson)**
	основная группа n=72(%)	группа сравнения n=63(%)	
Заболевания сердечно-сосудистой системы, из них: артериальная гипертензия 1 ст. артериальная гипертензия 2 ст.	57 (79.1%) 43(59.7%) 14(19.4%)	51(80.9 %) 35 (55.6%) 16(25.4%)	0.3781 0.4490 0.7623
Заболевания эндокринной системы, из них: сахарный диабет 1 типа сахарный диабет 2 типа	7 (9.7%) 2 (2.8%) 5 (6.9%)	7 (11.1%) 1 (1.6%) 6 (9.5%)	0.8971 0.0793 0.4197
Заболевания ЖКТ: гастрит, холецистит	11 (21.1%)	16 (25.4%)	0.6132
Заболевания органов дыхания: хронический бронхит	1 (1.9%)	2 (3.2%)	0.2263
Заболевания мочевыделительной системы: хронический пиелонефрит хронический цистит	2 (3.8%)	2 (3.2%)	0.8156
Заболевания нервной системы	4 (7.7%)	5 (7.9%)	0.8734
Варикозное расширение вен	10 (13.9%)	11(17.5%)	0.4673

У подавляющего большинства пациенток 79.1% (57) основной группы и у 80.9% (51) пациенток группы сравнения выявлена артериальная гипертензия 1 или 2 степени. Варикозное расширение вен нижних конечностей у 13.9%

пациенток в основной группе и у 17.5% - группы сравнения. Заболеваниями ЖКТ страдала каждая пятая (21.1%) пациентка в основной группе и каждая четвертая (25.4%) в группе сравнения. Сахарный диабет 2-го типа выявлен у 6.9% (5) пациенток основной группы и у 9.5% (6) группы сравнения. Выявлено, что уровень соматического здоровья пациенток группы сравнения был сходен с пациентками основой группы и не имел достоверной разницы ($p>0.05$).

К возрасту менопаузального перехода у всех исследуемых сформировались основные и дополнительные симптомы метаболического синдрома, которые стали критериями отбора в проведенное исследование.

В настоящее время Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF, 2005) выделены основной и дополнительные критерии диагностики МС. Достоверным диагноз метаболического синдрома считается при наличии 3 критериев (IDF, 2005): 1 основного и 2 дополнительных.

Основным критерием принято считать центральный (абдоминальный) тип ожирения:

- окружность талии (ОТ) более 0.88 см у женщин и более 94 см у мужчин,
- индекс ОТ/ОБ более 0.85 у женщин и 0.95 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 у женщин),
- повышение уровня ХС ЛПНП (> 3,0 ммоль/л),
- нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) - повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 часа 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 часа 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 часа при ПГТТ ≥ 7.8 и < 11.1 ммоль/л.

Согласно данным критериям (IDF, 2005), вне зависимости от наличия или отсутствия инсулинорезистентности центральным звеном в развитии метаболического синдрома является абдоминальное ожирение. Поскольку именно абдоминальное ожирение определяет как возникновение метаболического синдрома, так и его прогрессирование, развитие осложнений. Абдоминальное ожирение признано основным маркером МС, самостоятельным фактором риска сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний.

У всех 135 пациенток двух групп выявлен основной критерий МС – абдоминальное ожирение (табл. 3.4).

Таблица 3.4

Распределение пациенток в группах исследования по степени абдоминального ожирения

Степень ожирения	Основная группа n =72(%)	Группа сравнения n =63(%)	**p, (χ^2, Pearson);** (U–M.-W.)
Избыточный вес (25.0-29.9 кг/м^2)	0	2 (3.2%)	0.1277
I степень (30.0-34.9 кг/м^2)	22 (30.6%)	39 (61.9%)	0.0003*
II степень (35.0-39.9 кг/м^2)	46 (63.8%)	22 (34.9%)	0.0008*
III степень (40 и более кг/м^2)	4 (5.6%)	0	0.0576
Индекс ОТ/ОБ (более 0.85)	1.06±0.05	1.04±0.06	0.7891
Индекс массы тела кг/м^2	34.9±0.31	34.1±0.25	0.8543

*, - статистически достоверное различие (p<0.05).

Несмотря на то, что средний показатель ИМТ в обеих группах был сопоставим (34.9±0.31 кг/м^{2}в основной и 34.1±0.25 кг/м^2 в группе сравнения), в основной группе преобладали пациентки со II степенью ожирения (63.8%), а в группе сравнения – женщины с I степенью ожирения (61.9%). Соотношение

ОТ/ОБ в двух группах не имело достоверных различий (p>0.05): в основной группе индекс ОТ/ОБ составил 1.06±0.05, а в группе сравнения – 1.04±0.06, то есть в исследовании участвовали женщины только с абдоминальным типом ожирения, что соответствовало основному критерию МС.

Проведено исследование дополнительных критериев МС. У пациенток обеих групп выявлены нарушения жирового обмена. Исходные показатели липидного профиля представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5

Исходные показатели липидного профиля у пациенток групп исследования

Показатель	**Среднее значение, M±s**		**p (U-M.-W.)**
	Основная группа (n=72)	**Группа сравнения (n=63)**	
Общий холестерин (ОХ) (норма<5,7 ммоль/л)	6.1±0.03	6.0±0.02	0.7544
ЛПНП (норма<3,5 ммоль/л)	3.5±0.11	3.6±0.14	0.4117
ЛПВП (норма>1,3 ммоль/л)	1.0±0.01	1.2±0.06	0.3872
Триглицериды (норма<1,7 ммоль/л)	2.1±0.03	2.4±0.04	0.3294

p (U-M.-W.) – коэффициент статистической значимости различий (U-критерий Манна-Уитни).

Отмечены высокие уровни общего холестерина (6.1±0.03 ммоль/л в основной и 6.0±0.02 ммоль/л в группе сравнения), ЛПНП (3.5±0.11 ммоль/л и 3.6±0.14 ммоль/л соответственно) и триглицеридов (2.1±0.03ммоль/л в основной и 2.4±0.04 ммоль/л в группе сравнения). Низкий уровень ЛПВП (1.0±0.01 ммоль/л) отмечен как в основной, так и в группе сравнения (1.2±0.01ммоль/л). Таким образом, в двух группах выявленные показатели дислипидемии были сопоставимы (p>0.05).

В соответствии с существующими на сегодняшний день представлениями выделяют два основных этиологических фактора метаболического синдрома:

абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность (ИР). Между этими параметрами существуют тесные и реципрокные взаимосвязи. Известно, что пусковым моментом развития МС является первичная ИР и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ). В связи с этим для определения состояния углеводного обмена и оценки степени выраженности ИР, у пациенток исследовался уровень гликемированного гемоглобина, выполнялся пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ с 75 г сухой глюкозы) с определением уровней глюкозы и иммунореактивного инсулина (ИРИ) в сыворотке крови натощак, с интервалом 1 и 2 часа (табл. 3.6).

Таблица 3.6

Исходные показатели углеводного обмена групп исследования

Показатели	**Количество больных, n (%)**		**p, (χ^2, Pearson), (U-M.-W.)**
	Основная группа n=72(%)	**Группа сравнения n=63(%)**	
Норма глюкозы крови (< 6.1 ммоль/л)	12 (16.7%)	26 (41.3%)	0.0015*
Нарушенная гликемия натощак: (≥ 6.1 и < 7.0 ммоль/л)	16 (22.2%) 6.12±0.32	9 (14.3%) 6.21±0.21	0.2363 0.6546
Нарушение толерантности к глюкозе ПГТТ ч/з 2 часа (≥ 7.8 и < 11.1 ммоль/л)	28 (38.8%) 7.91±0.22	23 (36.5%) 9.62±0.81	0.0581 0.0347*
ИРИ норма натощак <12.5 норма после ПГТТ<28.5 (мкЕД/мл)	 13.01±1.31 32.14±2.16	 12.90±2.42 42.01±2.74	 0.5711 0.1659
Сахарный диабет 1 типа 2 типа	7 (9.7%) 2 (2.8%) 5 (6.9%)	7 (11.1%) 1 (1.6%) 6 (9.5%)	0.8971 0.6397 0.4197

*, - статистически достоверное различие ($p<0.05$); χ^2, Pearson –критерий χ^2 Пирсона.

В основной группе женщин с нормальными показателями глюкозы крови было достоверно меньше 12 (16.7%) ($p<0.05$), чем в группе сравнения 26 (41.3%). Нарушенная гликемия натощак отмечена в 1.5 раза чаще в основной группе

(22.2% против 14.3% в группе сравнения). Нарушение толерантности к глюкозе обнаружено у каждой третьей пациентки как в основной группе (38.8%), так и в группе сравнения (36.5%). Сахарный диабет 1 и 2 типа выявлен соразмерно у 7 (9.7%) пациенток основной группы и у 7 (11.1%) - группы сравнения. Средние показатели углеводного обмена в группах были соизмеримы ($p>0.05$).

Важно отметить, что ПГТТ позволяет определить не резистентность тканей к инсулину, а наличие и выраженность ГИ. При этом компенсаторная ГИ является следствием и связующим звеном в патогенезе развития клинических проявлений МС. Таким образом, выявленная гиперинсулинемия является не менее важным показателем, чем инсулинорезистентность.

Известно, что ожирение может способствовать появлению инсулинорезистентности (ИР), однако генетические формы ИР могут увеличивать предрасположенность к возникновению МС за счет усиления метаболических нарушений абдоминального ожирения [Scott M., 2008]. В группах исследования проведен анализ наследственной предрасположенности к ожирению, учитывались родственники 1-й степени родства. Наследственную предрасположенность к ожирению имели 47% пациенток, к нарушениям углеводного обмена – 9%; сведениями о наличии дислипидемии у своих родственников больные не располагали.

Таким образом, при изучении клинико-анамнестических данных каждой пациентки обеих групп выявлены как основной критерий МС (абдоминальное ожирение), так и 2 и более дополнительных критериев МС, которые представлены в сводной таблице 3.7. Две группы по степени выраженности МС были однородны и сопоставимы, статистически значимых различий в исследуемых группах не выявлено ($p>0.05$) (табл. 3.7).

Таблица 3.7

Основные критерии МС у пациенток в группах исследования

Основные критерии метаболического синдрома	Основная группа n=72 (%)	Группа сравнения n=63 (%)	p, (χ2, Pearson)
Абдоминальное ожирение I-III степени	72 (100%)	61 (96.8%)	0.9871
Избыточный вес по абдоминальному типу	0	2 (3.2%)	0.1277
Артериальная гипертензия 1,2 ст.	57 (79.2%)	51 (80.9%)	0.8512
Повышенный уровень триглицеридов (более 1.7 ммоль/л)	38 (52.7%)	31 (49.2%)	0.2917
Повышенный уровень ЛПНП (более 3.5 ммоль/л)	37 (71.2%)	41 (65.1%)	0.4351
Низкий уровень ЛПВП (менее 1.2 ммоль/л)	32 (61.5%)	38 (60.3%)	0.7832
Нарушение толерантности к глюкозе	28 (38.8%)	23 (36.5%)	0.7792
Сахарный диабет 2 типа	5 (6.9%)	9 (9.5%)	0.6211

*, - статистически достоверное различие ($p<0.05$); χ2, Pearson –критерий χ2 Пирсона

Абдоминальное ожирение I, II, III степени (100% больных в основной и 96.8% в группе сравнения), артериальная гипертензия (79.1% в основной и 80.9% в группы сравнения), гиперлипидемия (61.5% в основной и 60.9% в группе сравнения), сахарный диабет 1-2 типа (9.7% и 11.1%), нарушение толерантности к глюкозе (38.8% и 36.5%) отражали наличие системных изменений в организме исследуемых, характерные для метаболического синдрома.

Из анамнеза выяснено, что пациентки перенесли различные хирургические вмешательства, которые были сопоставимы ($p>0.05$) по структуре в группах (табл. 3.8).

Таблица 3.8

Хирургические вмешательства, перенесенные пациентками в группах исследования

Оперативные вмешательства	Основная группа n=72(%)	Группа сравнения n=63(%)	p, (χ2, Pearson)
Всего операций	10	20	0.0128*
Аппендэктомия	4 (5.6%)	4 (6.3%)	0.8455
Холецистэктомия	3 (4.2%)	6 (9.5%)	0.2518
Резекция молочной железы	0	2 (3.2%)	0.1277
Удаление кист яичников	1 (1.4%)	2 (3.2%)	0.4832
Апоплексия яичника	2 (2.8%)	1 (1.6%)	0.4832
Тубэктомия	1 (1.4%)	2 (3.2%)	0.4832
Удаление варикозно расширенных вен	0	3 (4.7%)	0.0843

*, - статистически достоверное различие ($p<0.05$); χ2, Pearson –критерий χ2 Пирсона

Наиболее частыми хирургическими операциями в группах стали операции на органах ЖКТ: холецистэктомия (4.2% в основной и 9.5% в группе сравнения), аппендэктомия (5.6% и 6.3%). Известно, что оперативные вмешательства на желчном пузыре являются причиной осложненного течения хронических гастродуоденитов, панкреатитов, нарушений метаболизма печени и поджелудочной железы, формирования атерогенной дислипидемии.

Операции на придатках матки (5.6% в основной и 7.9% в группе сравнения) встречались в двух группах одинаково часто. Данные хирургические вмешательства стали причиной развития спаечного процесса в малом тазу с нарушением кровоснабжения придатков матки, их секреторной функции и формирования гормонального дисбаланса.

Особенности репродуктивного здоровья пациенток двух групп

Выявлено, что развитию рецидивирующего гиперпластического процесса в эндометрии предшествовали нарушение менструальной и генеративной функции пациенток.

Средний возраст менархе не отличался от такового в популяции (12-13 лет) и составил в основной группе 12,6±1.2 года, а группе сравнения 12.3±1.5 года ($p>0.05$). Раннее менархе наблюдалось у каждой пятой (16.6%) пациентки основной и каждой четвертой (27.0%) в группе сравнения. Характеристика менструальной функции пациенток представлена в таблице 3.9.

Таблица 3.9

Характеристика менструальной функции пациенток двух групп

Характеристика менструальной функции	Основная группа n=72(%)	Группа сравнения n=63(%)	p, (χ2, Pearson)
Возраст менархе: 10-11 лет	12 (16.6%)	17 (27.0 %)	0.1471
12-14 лет	56 (77.8%)	42 (66.6%)	0.3472
15-16 лет	4 (5.6%)	4 (6.4 %)	0.7193
Продолжительность менструального кровотечения: до 4 дней	1 (1.4%)	4 (6.5%)	0.0721
4-6 дней	40 (55.8%)	27 (42.8%)	0.4178
более 6 дней (полименорея)	31 (42.3%)	32 (50.7%)	0.3649
Количество менструальной кровопотери:			
умеренно	17 (23.6%)	20 (31.8%)	0.3720
обильно (гиперменорея)	55 (76.4%)	43 (68.2%)	0.5941
Наличие болей:			
болезненные (альгоменорея)	25 (34.6%)	17 (26.9%)	0.6082
безболезненные	47 (65.4%)	46 (73.1%)	0.4197
Длительность менструального цикла:			
менее 28 дней	20 (27.8%)	15 (23.8%)	0.7123
28-30	29 (40.3%)	19 (30.2%)	0.2885
30-35	6 (8.3%)	13 (20.6%)	0.0613
нерегулярно (через 30-60-90)	17 (23.6%)	16 (25.4%)	0.7256

*, - статистически достоверное различие ($p<0.05$); χ2, Pearson –критерий χ2 Пирсона

В результате анализа показателей выявлено, что характеристики менструального цикла в группах существенно не различались (p>0.05). У подавляющего большинства больных (59.6% в основной и 69.8% больных группы сравнения) выявлены различные варианты дисменореи.

Отличительным признаком в двух группах являлись вторичные нарушения менструального цикла после воздействия различных факторов (роды, самопроизвольные выкидыши, аборты, операции, травмы) на фоне прогрессирующей прибавки массы тела и прогрессирования симптомов МС. Выявлено, что нарушения менструального цикла начинались с увеличения длительности цикла, затем развивалась олигоменорея на фоне хронической ановуляции.

У половины пациенток (42.3%) как в основной, так и в группе сравнения (50.7%) менструации проходили длительно более 6 дней по типу полименореи. Гиперменорея (обильные менструации) отмечена у 55 (76.4%) человек основной и 43 (68.2%) группы сравнения. Часто встречалась альгоменорея у 25 (34.6%) исследуемых в основной и у 17 (26.9%) группы сравнения.

Однако, не предъявляли жалобы на нарушение менструального цикла 4 (5.6%) пациентки в основной группе и 5 (7.9%) пациенток группы сравнения, а ГЭ была диагностирована только по результатам ультразвукового исследования.

Средний возраст сексуального «дебюта» пациенток в основной группе составил 20±0.4 года, в группе сравнения 19±1.7 лет.

Изучение контрацептивного поведения женщин показало, что более половины женщин в двух группах использовали барьерные средства и биологический метод контрацепции. Каждая третья исследуемая в основной группе и каждая пятая в группе сравнения применяли внутриматочную спираль (ВМС). Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) использовали только 9 (12.5%) пациенток в основной и 4 (6.3%) в группе сравнения (нерегулярно от 6 месяцев до 1 года). Но и они самостоятельно отказались от приёма КОК, так как отмечали значительную прибавку веса до 10 кг и выше (табл. 3.10).

Таблица 3.10

Методы контрацепции пациенток двух групп

Показатели	Основная группа n=72(%)	Группа сравнения n=63(%)	Общий показатель n=135(%)
Барьерная	39 (54.1%)	26 (42.3%)	65 (48.1%)
Биологическая	14 (19.4%)	22 (34.9%)	36 (26.7%)
Внутриматочная спираль	10 (38.9%)	11 (17.5%)	21 (15.6%)
Гормональные контрацептивы	9 (12.5%)	4 (6.3%)	13 (9.6%)

Генеративную функцию реализовало подавляющее большинство женщин основной (93.1%) и группы сравнения (93.7%) имели роды в анамнезе. Вторичное бесплодие наблюдалось чаще (6.7%), чем первичное (3.7%). Достоверного различия в группах не обнаружено (табл. 3.11).

Таблица 3.11

Характеристика генеративной функции пациенток двух групп

Показатели	Основная группа n=72(%)	Группа сравнения n=63(%)	p, (χ2, Pearson)
1 роды	39 (54.1%)	36 (57.1%)	0.2361
2 родов	28 (38.9%)	23 (36.5%)	0.7843
3 родов и более	0	1 (3.2%)	0.7512
Первичное бесплодие	2 (2.8%)	2 (3.2%)	0.8113
Вторичное бесплодие	6 (8.3%)	5 (7.9%)	0.6385
Самопроизвольный выкидыш	7 (13.5%)	7 (11.1%)	0.8537
Неразвивающаяся беременность	3 (5.8%)	5 (7.9%)	0.2719
Трубная беременность	1 (1.9%)	2 (3.2%)	0.7123
Медицинские аборты	12 (16.7%)	12 (19.1%)	0.8684

Осложнения беременности (самопроизвольные выкидыши, неразвивающиеся беременность, трубная беременность, медицинские аборты) были соизмеримы в двух группах (p>0.05).

Все исследуемые пациентки с рецидивом ГЭ имели отягощенный гинекологический анамнез, обусловленный в первую очередь воспалительными процессами в матке и её придатках. Хронический сальпингоофорит и метроэндометрит в основной группе составил 69.5%, а в группе сравнения – 76.1%. (табл. 3.12.).

Таблица 3.12.

Структура гинекологических заболеваний пациенток двух групп

Нозологическая единица	Частота гинекологической патологии				p, (χ2, Pearson)
	Пациентки основной группы n=72		Пациентки группы сравнения n=63		
	абс.	%	абс.	%	
Аномальные маточные кровотечения	63	87.5	59	93.6	0.7123
Хронический сальпингоофорит	29	40.3	27	42.8	0.8290
Хронический метроэндометрит	21	29.2	21	33.3	0.6195
СПКЯ	2	2.7	2	3.2	0.2426
Ретенционные образования яичников	3	4.2	9	14.3	0.3528
Миома матки до 5 недель	7	9.7	7	11.1	0.2719
Бартолинит	0	0	2	3.1	0.1277
Эктопия шейки матки в анамнезе	7	9.7	7	11.1	0.3198

*, - статистически достоверное различие (p<0.05); χ2, Pearson –критерий χ2 Пирсона

Обращает на себя внимание тот факт, что у каждой пятой больной с ГЭ обнаружена патология яичников. Ретенционные кисты яичников имели место у 11 (15.3%) исследуемых в основной и у 9 (14.3%) в группе сравнения. Синдром поликистозных яичников диагностирован у 1(1.9%) пациентки основной и 2 (3.2%) пациенток группы сравнения. Пять пациенток обеих групп уже перенесли оперативное вмешательство на яичниках в объёме резекции или цистэктомии.

Патология шейки матки (лейкоплакия, дисплазия 1 степени) в анамнезе отмечена у 7 (9.7%) в основной группе и у 7 (11.1%) пациенток в группе сравнения, по поводу чего ранее выполнена электроэксцизия шейки матки.

Миома матки малых размеров (до 5 недель) отмечена у 9.7% больных основной группы и у 11.1% группы сравнения. Миоматозные узлы не превышали в диаметре 3 см, располагались интрамурально без деформации полости матки или субсерозно на широком основании. Такое расположение узлов и их небольшие размеры существенно не повлияли на характер маточных кровотечений.

Наиболее частой причиной обращений к гинекологу (87.5% в основной и 93.6% в группе сравнения) стали аномальные маточные кровотечения (АМК) с выскабливанием полости матки. Число агрессивных внутриматочных вмешательств у пациенток обеих группах наглядно демонстрирует диаграмма 2.

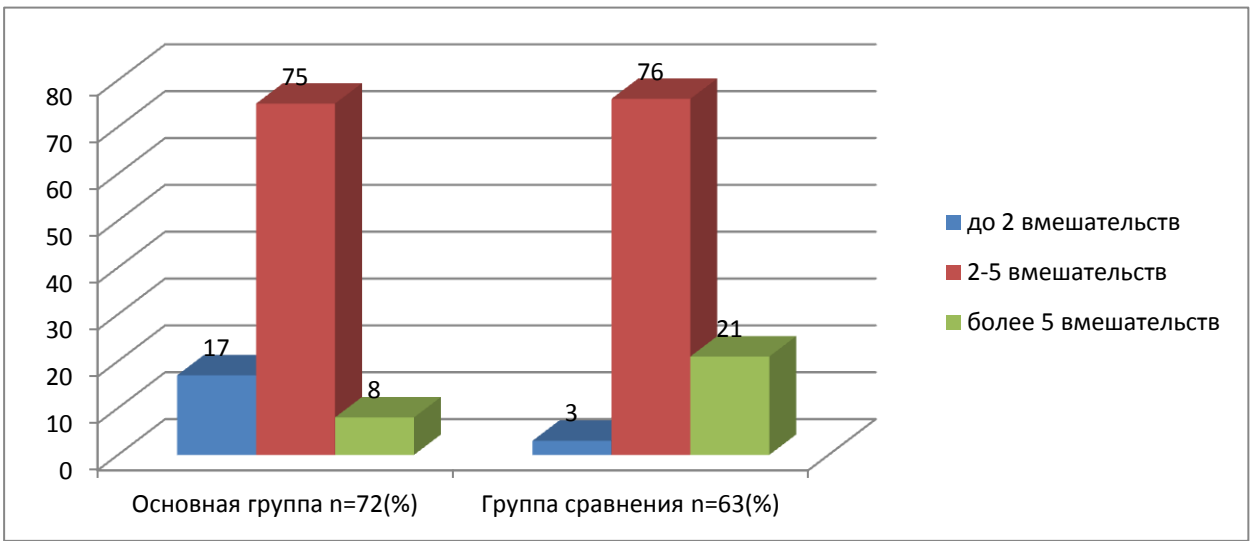


Диаграмма 2. Число внутриматочных вмешательств у исследуемых больных.

Высокая частота травматичных внутриматочных вмешательств по поводу АМК и несостоявшихся беременностей (36% в основной и 38.1% в группе сравнения) стали причиной повреждения базального слоя матки и формирования хронического воспалительного процесса в эндометрии с развитием патологической импульсации в гипоталамо-гипофизарную систему.

Таким образом, в период менопаузального перехода исследуемые пациентки вступили с неблагоприятным фоном гинекологических заболеваний, что стало одним из факторов риска развития рецидивов ГЭ.

У подавляющего большинства пациенток двух групп ГЭ была впервые выявлена после 43 лет. К началу периода менопаузального перехода третья часть (28,4%) женщин уже имели 1 случай ГЭ. Средняя длительность заболевания составила в основной группе 3.8±0.7 лет и в группе сравнения 3.2±0.6 года.

Анализ количества рецидивов ГЭ выявил (табл. 3.14), что среднее число эпизодов ГЭ в обеих группах было сопоставимо (2.3±0.1 рецидива в основной и 2.0±0.1 - в группе сравнения) ($p>0.05$). (табл. 3.13)

Таблица 3.13

Число рецидивов ГЭ у пациенток групп исследования до начала лечения

Группа исследования	**Число рецидивов ГЭ у больных**			
	Один	**Два**	**Три**	**Среднее количество, M±s**
Основная группа (n =72)	3 (4.2%)	47 (65.3%)	22 (30.5%)	2.3±0.1
Группа сравнения (n=63)	12 (19.0%)	39 (62.0%)	12 (19.0%)	2.0±0.1
Всего (n=135)	15 (11.1%)	86 (63.7%)	34 (25.2%)	2.1±0.1
p, (χ^2, Pearson)	0.0129*	0.8724	0.4291	0.08193**

**, - статистически недостоверное различие групп исследования по среднему количеству рецидивов ГЭ у женщин ($p>0.05$); ГЭ – гиперплазия эндометрия;
p, (χ^2, Pearson) – коэффициент статистически значимых различий, рассчитанный с применением критерия χ^2 Пирсона.

Однако, в основной группе больных с тремя рецидивами ГЭ было достоверно больше (30.5%) против группы сравнения (19%). Можно было предположить, что риск развития следующего рецидива заболевания был выше у больных основной группы.

Из анамнеза заболевания выяснено, что гормональное лечение рецидивов ГЭ получали ранее (более 12 месяцев) только 62.5% пациенток основной группы и 58.7% пациенток группы сравнения (табл. 3.14).

Таблица 3.14

Варианты гормональной терапии у пациенток до начала исследования

Показатель	**Основная группа n=72(%)**	**Группа сравнения n=63(%)**	**p, (χ^2, Pearson)**
Без гормональной терапии	27 (37.5%)	26 (41.3%)	0.1321
С гормональной терапией	45 (62.5%)	37 (58.7%)	0.1454
Комбинированные оральные контрацептивы	13 (18.1%)	18 (29.1%)	0.6412
Прогестины	24 (33.3%)	19 (30.6%)	0.3891
Агонисты гонадотропинов	8 (11.1%)	9 (14.5%)	0.8734

Чаще всего в двух группах использовали гестагенные препараты: 24 (33.3%) пациентки основной и 19 (30.6%) в группе сравнения. Предпочтение отдавали депо-провера (медроксипрогестерона ацетат) и норколуту (норэтистенон). Реже (у 8 (11.1%) больных основной и у 9(14.5%) группы сравнения) применяли агонисты гонадотропинов (бусерелин, люкрин-депо, диферелин). Комбинированные оральные контрацептивы чаще получали пациентки группы сравнения (18 (29.1%) женщин против 13 (18.1%) основной группы). Эффект от лечения был кратковременным и приводил к рецидиву ГЭ.

Гормональную терапию не получали 37.5% больных в основной группе и 41.3% в группе сравнения, так как имели противопоказания к её назначению в связи с сопутствующей патологией или самостоятельно отказались от её применения.

Всем пациенткам с ГЭ с целью исключения атипической гиперплазии эндометрия выполнена диагностическая гистероскопия с гистологическим исследованием эндометрия. Результаты морфологического исследования эндометрия в двух группах были сопоставимы (p>0.05) и представлены в таблице 3.15. В двух группах преобладали пациентки (34 (47.2%) в основной и 33 (52.4%) в группе сравнения) с простой ГЭ. Часто у обследованных простая ГЭ сочеталась с железистыми или фиброзными полипами (у 21 (29.2%) в основной и у 18 (28.6%) в группе сравнения).

Таблица 3.15

Исходные данные морфологического исследования эндометрия

Морфологические формы ГЭ	**Количество больных, n (%)**		**p, (χ^2, Pearson)**
	Основная группа (n=72)	**Группа сравнения (n=63)**	
Простая гиперплазия	34 (47.2%)	33 (52.4%)	0.5781
Простая ГЭ и полип	21 (29.2%)	18 (28.6%)	0.7329
Сложная гиперплазия	15 (20.8%)	10 (15.9%)	0.3923
Сложная ГЭ и полип	2 (2.8%)	2 (3.2%)	0.8758
Всего	72 (100%)	63 (100%)	-

χ^2, Pearson –критерий χ^2 Пирсона.

Сложная ГЭ в сочетании с полипом отмечена у 17 (23.6%) больных основной и у 12 (19.1%) женщин группы сравнения. Пациентки с атипической гиперплазией в исследование не включались.

Таким образом, представленные группы по возрасту, характеру сопутствующей патологии, степени выраженности метаболического синдрома, исходным показателям углеводного и липидного обменов, формам гиперпластических процессов эндометрия у больных были сопоставимы (p>0.05). Выявленные статистически значимые различия, из-за их незначительного количества, не могли повлиять на достоверность полученных результатов.

У обследованных пациенток к периоду менопаузального перехода сформировались факторы риска как относительной, так и абсолютной

гиперэстрогении яичникового и внегонадального происхождения, которые стали причинами рецидивирующей ГЭ. Можно выделить экстрагенитальные и акушерско-гинекологические факторы риска.

К экстрагенитальным факторам риска рецидивирующей ГЭ следует отнести прогрессирующее абдоминального ожирения I, II ,III степени у всех больных , артериальная гипертония (79.1% в основной и 80.9% в группе сравнения), дислипидемия (71.2% в основной и 65.1% в группе сравнения), нарушение толерантности к глюкозе (38.8% в основной и 36.5% в группе сравнения), сахарный диабет 1 и 2 типа (9.7% в основной и 11.1% в группе сравнения), которые и привели к развитию хронической ановуляции и инсулинорезистентности.

Акушерско-гинекологическими факторами риска рецидивирующей ГЭ стали хронические воспалительные заболевания органов малого таза (69.5% в основной и 76.1% в группе сравнения), неэффективное использование гормонотерапии (62.5% и 49.2%) или противопоказания к ней, высокий процент (36% в основной и 38.1% в группе сравнения) травматичных инструментальных вмешательств в полости матки по поводу несостоявшихся беременностей и АМК Таким образом, комплекс эндокринно-метаболических нарушений, создал условия для развития рецидивирования ГЭ в период менопаузального перехода.

3.1.2. Клинические результаты лечения пациенток группы сравнения

Учитывая рецидивирующую ГЭ в период менопаузального перехода на фоне МС, неэффективность или противопоказания к гормональному лечению, 63 пациенткам группы сравнения выполнена традиционная операция в объёме изолированной электрохирургической аблации эндометрия под внутривенным обезболиванием. Эффективность метода оценивалась через 6 и 12 месяцев после операции.

Критериями эффективности изолированной аблации эндометрия в наших исследованиях стали отсутствие рецидива ГЭ, стойкая аменореи после операции,

уменьшение размеров матки и размеров М-эхо (менее 5 мм), истощение фолликулярного резерва яичников (менее 5 фолликулов).

Результаты ультразвуковой картины матки и яичников спустя 6 месяцев после изолированной аблации эндометрия представлены в таблице 3.16.

Таблица 3.16

Показатели состояния матки и яичников через 6 месяцев после аблации эндометрия у пациенток группы сравнения

Показатели	Аменорея n=61	Метроррагия n=2	Общий показатель n=63(%)
Размер матки уменьшился	8	0	8 (12.7%)
Размер матки не изменился	55	2	55 (87.3%)
М-эхо менее 5 мм	58	0	58 (92.1%)
М-эхо более 5 мм	3	2	3 (4.8%)
Объем яичников менее 9 $см^3$	46	0	43 (73.0%)
Объем яичников более 9 $см^3$	15	2	15 (23.8%)
Фолликулярный резерв яичника истощен (менее 5 фолликулов)	40	0	40 (63.5%)
Фолликулярный резерв яичника не истощен (5-7 фолликулов)	21	2	21 (33.3%)

В течение первых 2 месяцев все пациентки предъявляли жалобы на бессистемную метроррагию от 1 до 5 дней, не требующей медикаментозной коррекции.

Через 3 месяца у 61 (96.8%) пациентки наступила аменорея, а у 2 (3.2%) пациенток нерегулярная метроррагия продолжалась в течение 6 месяцев.

Через 6 месяцев у 61 пациентки с аменореей при ультразвуковом скрининге обнаружено М-эхо менее 5 мм у 92.1% (58), истощенный фолликулярный резерв яичников у 63.5% (40), уменьшение размера матки только у 12.7% (8) исследуемых. За пациентками с аменореей продолжено динамическое

наблюдение.

В течение 6 месяцев у 2 (3.2%) пациенток сохранялась метроррагия. На УЗИ обнаружены прежние размеры матки, значительный фолликулярный резерв яичников (более 5 фолликулов) и признаки ГЭ: М-эхо более 5 мм (8±1.3мм) преимущественно в дне матки и трубно-маточных углах, неоднородность эндометрия, гиперэхогенные включения. Данным пациенткам выполнена контрольная офисная гистероскопия с биопсией тканей, на которой в трубно-маточном углу визуализированы участки регенерирующего эндометрия. При морфологическом исследовании обнаружена сложная гиперплазия эндометрия без атипии. Данным пациенткам, учитывая длительность заболевания (более 2.5 лет), количество рецидивов (более трех), возраст менопаузального перехода (49 и 50 лет), наличие критериев метаболического синдрома и сопутствующую экстрагенитальную патологию, выполнены расширенные операции в объеме гистерэктомии с придатками.

Морфологическое исследование удаленных препаратов обнаружило наличие сложной ГЭ без атипии у одной пациентки, а у второй сложной ГЭ с атипией, а также кистозные изменения в удаленных яичниках у 2 пациенток.

Таким образом, через 6 месяцев 2 (3.2%) пациентки с рецидивом ГЭ оперированы и 61 (96.8%) пациентка остались под наблюдением до 12 месяцев.

В результате наблюдения через 12 месяцев стойкая аменорея наступила у 93.4% (57), а у 6.6% (4) отмечены эпизоды метроррагии нерегулярного характера. Результаты ультразвуковой картины матки и яичников через 12 месяцев после аблации эндометрия представлены в таблице 3.17.

У большей части (73.8%) пациенток с аменореей (n=57) размеры матки остались прежние, только у 24.5% (15) исследуемых размеры матки уменьшились за счет передне-заднего размера (с 38.5±4.2 мм до 32.1±2.2 мм). Показатель М-эхо менее 5 мм был у 85.2% (52) больных и составил в среднем 2.2±0.1 мм. Фолликулярный запас яичников был истощен (менее 5 фолликулов) только у 62.3% (38) женщин (табл. 3.17).

Таблица 3.17

Показатели состояния матки и яичников через 12 месяцев после аблации эндометрия у пациенток группы сравнения

Показатели	Аменорея n=57	Метроррагия n=4	Общий показатель n=61(%)
Размер матки уменьшился	15	1	1 (24.5%)
Размер матки не изменился	41	4	45 (73.8%)
М-эхо менее 5 мм	52	0	52 (85.2%)
М-эхо более 5 мм	5	4	9 (14.8%)
Объем яичников менее 9 $см^2$	43	0	43 (70.5%)
Объем яичников более 9 $см^2$	9	3	12 (19.7%)
Фолликулярный резерв яичника истощен (менее 5 фолликулов)	38	0	38 (62.3%)
Фолликулярный резерв яичника не истощен (5-7 фолликулов)	19	4	23 (37.7%)
Фолликулярная киста яичника	0	1	1 (1.6%)

Одна (1.6%) пациентка жалоб на метроррагию не предъявляла, но размеры М-эхо были выше нормативных показателей (8.3 мм). При контрольной гистероскопии у данной пациентки обнаружен фиброзный полип в трубно-маточном углу, выполнена полипэктомия. Морфологически подтвержден фиброзный полип базального типа. Последующее динамическое наблюдение за данной больной рецидивов ГЭ не выявило.

У 4 пациенток спустя 9-10 месяцев после аменореи появились эпизоды бессистемной метроррагии. На УЗИ обнаружены признаки ГЭ (М-эхо от 7 до 9 мм с неровным контуром, неоднородные участки с гиперэхогенными включениями), прежние размеры матки, высокий фолликулярный резерв в яичниках (более 5 фолликулов), объём яичников выше нормативных (более 9 $мм^3$). А у 1 пациентки

выявлена фолликулярная киста яичников 40 мм.

При контрольной гистероскопии в трубно-маточных углах и боковым стенкам матки обнаружены участки регенерирующего эндометрия и склеротические изменения в виде неоднородных синехий. Результаты морфологического исследования эндометрия показали, что у 4 пациенток диагностирована на фоне фиброзирования стромы сложная и простая гиперплазия эндометрия.

Учитывая рецидивирующий характер ГЭ в период менопаузального перехода, длительность заболевания более 3.5 лет, наличие симптомов МС (абдоминальное ожирение 2 степени, артериальную гипертензию 1-2 степени, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемию) и высокий онкологический риск, пациенткам было показано хирургическое лечение ГЭ.

Перед операцией пациенткам с рецидивом ГЭ проведено общее клиническое обследование. Средний возраст пациенток с рецидивом ГЭ в группе сравнения составил 49±0.6 года. Через 12 месяцев у всех 6 пациенток с рецидивом ГЭ отмечена отрицательная динамика показателей МС (табл. 3.18).

Таблица 3.18

Динамика показателей МС пациенток с рецидивом ГЭ в группе сравнения через 12 месяцев

Основные критерии метаболического синдрома	**До операции**	**Через 12 месяцев**
ИМТ	34.1±0.25 кг/м²	34,5±1,6 кг/м²
Индекс ОТ/ОБ (более 0.8)	1.03±0.06	1.05±0.06
Артериальная гипертензия 1 ст. Артериальная гипертензия 2 ст. (число больных)	2 2	2 2
Триглицериды (более 1.7 ммоль/л)	2.2±1.7	2.7±1.1
ЛПНП (более 3.5 ммоль/л)	3.7±1.4	3.8±1.08
ЛПВП (менее 1.03 ммоль/л)	0.93±0.40	0.84±0.68
Глюкоза плазмы крови ≥5.6 ммоль/л	6.21±0.21	6.11±3.1
Сахарный диабет 2 типа (число больных)	1	1

Вырос ИМТ с 34.1±0.25 кг/м² до 34,5±1,6 кг/м² в пределах абдоминального ожирения I степени. Показатели артериальной гипертензии остались на прежнем уровне. Ухудшились показатели липидного спектра: повысился уровень ТГ (с 2.2±1.7 до 2.7±1.1 ммоль/л) и ЛПНП (с 3.7±1.4 до3.8±1.08 ммоль/л). Показатели глюкозы крови исходно были выше нормативных и остались в тех же пределах.

Кроме этого через 12 месяцев у пациенток с рецидивом ГЭ в группе сравнения на УЗИ обнаружено сохранение активности фолликулярного аппарата яичников, поэтому проведено исследование показателей гормонального профиля (табл. 3.19).

Таблица 3.19

Показатели гормонального профиля пациенток в группе сравнения через 12 месяцев после аблации эндометрия.

Показатель	**Референтные значения**	**Без рецидива ГЭ n=57(90.5%)**	**С рецидивом ГЭ n=6(9.5%)**
ФСГ, МЕ/мл менопауза	более 25.8	38.8±0.38	21.02±0.15*
АМГ, нг/мл менопауза	менее 1.0	0.7±0.21	1.1±0.12*
Эстрадиол, пг/мл менопауза	менее 54.7	51.25±7.91	112.29±3.02*

* - статистически достоверное различие ($p<0.05$)

Обнаружены достоверные различия ($p<0.05$) в показателях гормонального профиля у пациенток с рецидивом ГЭ, которые свидетельствовали о сохранении овариального резерва на достаточно высоком уровне (ФСГ 21.02±0.15 МЕ/мл, АМГ 1.1±0.12 нг/мл,эстрадиол 112.29±3.02 пг/мл). У пациенток без рецидива ГЭ гормональный профиль подтверждал истощение овариального резерва и переход исследуемых в период менопаузы.

Учитывая выше изложенное, пациенткам с длительно рецидивирующей ГЭ в ПМП на фоне МС выполнена гистерэктомия с придатками. Послеоперационный период протекал гладко. Все пациентки выписаны из стационара без осложнений

на 5 сутки после операции.

При гистологическом исследовании операционных препаратов подтверждена простая и сложная гиперплазия эндометрия. Миома матки малых размеров обнаружена у 1 пациентки. У всех пациенток обнаружены патологические изменения яичников: цистаденома у 1 пациентки, текома у 1 пациентки и у 2 поликистозная трансформация яичников.

Таким образом, в группе сравнения рецидив ГЭ через 12 месяцев отмечен у 6 пациенток (9.5 % случаев).

Причиной рецидивов ГЭ, мы сочли сохраняющуюся гиперэстрогению как яичникового происхождения, так и внегонадальную гиперэстрогению на фоне развернутой картины МС. Данные результаты исследования позволили предположить, что пациентки с яичниковой гиперэстрогенией в период менопаузального перехода на фоне МС имеют высокий риск рецидива гиперплазии эндометрия.

3.1.3. Обоснование дифференцированного подхода к лечению рецидивирующей ГЭ у пациенток с МС в период менопаузального перехода

Проблема эндоскопической диагностики и лечения ГЭ в период менопаузального перехода (ПМП) остается крайне актуальной в практике врача акушера-гинеколога, так как в последние годы существует тенденция к росту данной патологии, которая составляет от 12% до 35% [3,4,5,11,22].

Перестройка нейроэндокринной функциональной системы у женщин в ПМП приводит к нарушению циклической секреции прогестерона, и как следствие, полному отсутствию его влияния на эндометрий. А у пациенток с МС в этот период развивается дополнительная длительная и монотонная эстрогенная стимуляция эндометрия, так как в жировой ткани происходит ароматизация андростендиона в эстрон, который активно превращается в эстрадиол [5]. С другой стороны, при МС снижается синтез в печени глобулина, связывающего половые стероиды, и протеинов, связывающих инсулиноподобный фактор роста

[74]. Эти процессы приводят к значительному усилению пролиферации эндометрия и составляют основу его гиперплазии [74].

Таким образом, комплекс эндокринно-метаболических нарушений, создаёт условия для развития рецидивирующих гиперпластических процессов и возникновения рака эндометрия. В связи с этим, онкологическая настороженность диктует необходимость оптимизации методов лечения ГЭ в ПМП у пациенток с МС.

Несмотря на успехи гормональной терапии ГЭ, хирургические методы остаются ведущими в лечении данной патологии в период менопаузального перехода. Длительное время основным методом хирургического лечения пациенток с рецидивирующими гиперпластическими процессами эндометрия считалась гистерэктомия.

Разработка современных эндохирургических методов, оказывающих воздействие на слизистую тела матки, позволяет пересмотреть традиционные подходы к ведению пациенток с данной патологией. В настоящее время гистерорезектоскопия, по праву, считается прогрессивным методом хирургического лечения больных с ГЭ [3,15,21]. Однако, данный метод лечения не всегда оказывается эффективным, особенно у пациенток с ожирением, в виду продолжающейся эстрогенной стимуляции [23].

В период менопаузального перехода женщина достигает пика расцвета профессиональной и социальной деятельности, однако состояние здоровья не всегда позволяет реализовать эту активность [58]. Особенно это актуально для женщин, страдающих рецидивирующей ГЭ, которая снижает качество жизни женщины и требует значительных материальных затрат на консервативное лечение. Кроме того, в данном возрасте у многих пациенток имеются противопоказания к гормональной терапии или ее непереносимость. В этом случае методом выбора остается оперативное лечение.

При анализе в группе сравнения, где была произведена гистерорезектоскопия без учета гормонального уровня, выявлен высокий процент (9.5%) рецидивов ГЭ на фоне МС у пациенток в ПМП. В связи с чем им было

выполнено 6 радикальных операций по удалению органа: 1 ампутаций и 5 экстирпаций матки с придатками. Морфологические исследования подтвердили наличие изменений: рецидив простой и сложной гиперплазии в эндометрии, у одной пациентки атипическая ГЭ, а также кистозные изменения в удаленных яичниках у всех 6 пациенток (цистаденома у 1 пациентки, текома у 1 пациентки и у 4 поликистозная трансформация яичников).

Выбор оптимального объема лечения рецидивирующей ГЭ с учетом клинико-анамнестических данных, результатов гормонального исследования, наличия противопоказаний к гормонотерапии, а также органосохраняющие тенденции в современной медицине обусловливают необходимость разработки новых подходов к лечению ГЭ.

Направленность на органосохраняющее лечение предполагает в большинстве случаев использование аблации эндометрия. Однако, по данным ряда авторов, отношение к аблации неоднозначно и связано с риском рецидивирования [15, 26, 42, 124].

Эндометрий, являясь «тканью-мишенью» для половых гормонов, чрезвычайно чувствителен к действию эстрогенов. Последние, вызывая пролиферативные изменения эндометрия, при отсутствии достаточного влияния прогестерона приводят к развитию гиперплазии [17]. Исходя из данного положения, профилактика рецидива гиперплазии эндометрия должна быть направлена на подавление эстрогенпродуцирующей функции яичников [58].

Причиной рецидивов ГЭ в группе сравнения явилась сохраняющаяся гиперэстрогения яичникового происхождения и внегонадальная гиперэстрогения на фоне МС. Полученные результаты доказывают, что пациентки с длительно продолжающейся яичниковой гиперэстрогенией на фоне МС в период менопаузального перехода имеют высокий риск рецидива ГЭ.

В связи с этим для оптимизации лечения и профилактики рецидивов ГЭ пациентам с МС необходим дифференцированный подход, который будет зависеть от формы гиперплазии эндометрия, фолликулярного резерва яичников и выраженности МС.

Следовательно, при рецидивирующей ГЭ на фоне МС в период менопаузального перехода необходима терапия, направленная на основные составляющие патологического процесса, а именно: с одной стороны, на выключение яичниковой гиперэстрогении, с другой стороны, на лечение внегонадальной гиперэстрогении на фоне МС.

В период менопаузального перехода у здоровых женщин гонадотропная функция яичников постепенно угасает. Но у пациенток с МС овариальный резерв яичников сохраняется продолжительное время, создаётся источник абсолютной и относительной гиперэстрогении. В условиях длительной хронической ановуляции формируются условия для гиперплазии эндометрия и склонности к её рецидивированию.

Для оценки овариального резерва необходимо исследование гормональных маркеров: фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола, ингибина В, антимюллерова гормона (АМГ). Трансвагинальное ультразвуковое исследование обеспечивает необходимую визуальную и объективную оценку фолликулярного аппарата женщины. Подсчет количества антральных фолликулов, измерение объема яичников – простой и доступный метод для визуальной оценки овариального резерва. Данные тесты мы использовали в исследовании для дифференцированного подхода к выбору метода лечения.

Пациентки с относительно высоким овариальным резервом на фоне МС имели высокий риск рецидива ГЭ, что и выявлено в группе сравнения у 9.5% исследуемых, не смотря на гистерорезектоскопию. Пациентки с низким овариальным резервом в группе сравнения не имели рецидива ГЭ (90.5%).

Учитывая вышеизложенное, нами разработан метод лечения и профилактики рецидивов ГЭ на фоне МС у пациенток в период менопаузального перехода, который заключается в том, что у пациенток с истощенным овариальным резервом в ПМП достаточно выполнения изолированной аблации эндометрия на фоне комплексного лечения МС.

С целью профилактики рецидива ГЭ на фоне МС у пациенток в ПМП с неистощенным овариальным резервом выполнение изолированной аблации эндометрия недостаточно, им необходима дополнительная овариоэктомия, которая может быть выполнена лапароскопическим доступом в виде аднексэктомии. Для уменьшения влияния внегонадальной эстрогении показано длительное лечение МС препаратами с метаболической направленностью, разработанное совместно с курирующими эндокринологами и терапевтами на основании стандартов лечения МС, которое включало гипокалорийную диету, оптимизацию физической нагрузки и медикаментозное лечение (метформин 1000 мг в сутки в течение 6 месяцев).

3.2. Анализ эффективности дифференцированного лечения и профилактики рецидивирующей ГЭ у пациенток с МС в ПМП в зависимости от уровня овариального резерва

3.2.1. Клинические характеристика больных подгрупп А и В основной группы

В основную группу включены 72 женщины в возрасте от 44 до 55 лет с рецидивирующей ГЭ на фоне МС. Средний возраст пациенток составил 50.5±0.4 года и соответствовал периоду менопаузального перехода. Перед операцией проведено клинико-лабораторное обследование. Противопоказаний для плановой операции не выявлено.

С целью профилактики рецидива ГЭ оптимизирован подход к выбору метода эндоскопического лечения в зависимости от уровня овариального резерва пациенток. Пациентки основной группы разделены на две подгруппы: подгруппу А (n=38) с истощенным овариальным резервом, а подгруппу В (n=34) с неистощенным овариальным резервом.

Для оценки овариального резерва использованы ультразвуковые показатели (подсчет количества антральных фолликулов - фолликулярный резерв яичников, объем яичников) и показатели гормонального профиля (ФСГ, АМГ, ингибин В,

эстрадиол).

Исследование показателей гормонального профиля пациенток основной группы проводилось на 2-3 день цикла при сохраненном менструальном ритме, при нарушении цикличности менструаций вне фазы цикла. Пациентки основной группы перед началом исследования не получали гормональной терапии в течение 12 месяцев. Так как все пациентки находились в переходе менопаузального перехода, исходные показатели гормонального профиля пациенток подгрупп А и В сравнивались с референтными значениями менопаузы (табл. 3.20).

Таблица 3.20

Исходные показатели гормонального профиля у пациенток подгрупп А и В основной группы

Референтные значения	**Подгруппа А n=38 M ±m**	**Подгруппа В n=34 M ±m**	**p, (U – M.-W.)**
ФСГ менопауза > 25.8 МЕ/мл	23.61±0.38	14.62±0.25	0.0187*
ЛГ менопауза >59.0 МЕ/мл	28.30±1.32	18.15±0.32	0.0237*
ЛГ/ФСГ <1-2	1.2±0.2	1.2±0.1	1.0000
Эстрадиол менопауза <54.7пг/мл	71.25±7.91	92.29±3.02	0.0674
АМГ менопауза <1,0 нг/мл	0.53±0.91	1.14±0.12	0.0032*
Ингибин В менопауза <4.0пг/мл	3.91±1.32	4.92±2.32	0.04312*

* - статистически достоверное различие (p<0.05) между группами

Обнаружено, что в подгруппе А уровни ФСГ, ЛГ, АМГ и ингибина В свидетельствовали об истощении овариального резерва и соответствовали

позднему периоду менопаузального перехода. Показатели уровня гормонов составили 23.61±0.38 МЕ/мл для ФСГ, 28.30±1.32МЕ/мл для ЛГ, 0.53±0.91нг/мл для АМГ, 3.91±1.32пг/мл для ингибина В. Однако, уровень эстрадиола сохранялся достаточно высоким (71.25±7.91 пг/мл), вероятно, за счет внегонадальной гиперэстрогении на фоне МС.

В подгруппе В уровни ФСГ, ЛГ, АМГ и ингибина В соответствовали сохранению овариального резерва, были достоверно ниже ($p<0.05$) нормативных значений менопаузы и составили 14.62±0.25 МЕ/мл для ФСГ, 18.15±0.32 МЕ/мл для ЛГ, 1.14±0.12нг/мл для АМГ, 4.92±2.32 пг/мл для ингибина В. Уровень эстрадиола (92.29±3.02пг/мл) был более высоким, чем в подгруппе А, что подтверждало наличие гиперэстрогении, как гонадального, так и внегонадального генеза.

Наиболее стабильными и чувствительными маркерами овариального резерва принято считать уровни ФСГ и АМГ [23,102] . Так у пациенток подгруппы А уровень ФСГ составлял более 20.0 МЕ/мл, АМГ менее единицы (0.53±0.91нг/мл), что соответствовало истощению активности гонадотропной функции гипофиза и яичников в период менопаузального перехода. А у пациенток подгруппы В значения ФСГ были менее 15.0МЕ/л и АМГ более единицы (1.14±0.12нг/мл), что подтвердило сохранение овариального резерва яичников на достаточно высоком уровне.

Проведено исследование ультразвуковых показателей матки и яичников в подгруппах А и В (табл. 3.21). Результаты исследования ультразвуковых показателей подгрупп А и В показали, что размеры матки в двух подгруппах существенно не отличались ($p>0.05$) и соответствовали референтным значениям. Показатель «М-эхо» в двух подгруппах достоверно ($p>0.05$) не отличался и подтверждал наличие гиперплазии эндометрия (более 12 мм)

Таблица 3.21

Исходные ультразвуковые показатели пациенток подгрупп А и В основной группы до операции

Показатель	**Референтные значения**	**Подгруппа А n=38 M ±m**	**Подгруппа В n=34 M ±m**	**p, (U – M.-W.) (χ^2 Pearson)**
Длина тела матки, мм	40-60	45.1±3.8	44.3±4.4	0.3219
Толщина тела матки, мм	30-45	34.5±4.2	42.1±3.8	0.0236*
Ширина тела матки, мм	45-60	49.1±5.2	53.3±4.2	0.2491
М-эхо, мм	9-12	12.9±1.3	13.1±1.2	0.5945
Фолликулярный резерв истощен %	менее 5 фолликулов	38 (100%)	0 (0%)	0.0000*
Фолликулярный резерв не истощен %	5-7 фолликулов	0 (0%)	34 (100%)	0.0000*
Средний объем яичника, $см^3$	менее 9	7.3±1.1	12.4±0.8	0.0291*
Фолликулярная киста яичника (%)	-	0%	3 (8.8%)	0.2547

Референтные значения (Озерская И.А.,2005); * - статистически достоверное различие ($p<0.05$)

Достоверные различия ($p<0.05$) обнаружены в подгруппах А и В по показателям фолликулярного резерва и объема яичников. В подгруппу А вошли пациентки с истощенным фолликулярным резервом (менее 5 фолликулов) и объёмом яичника ниже нормальных показателей (7.3±1.1 $см^3$). Подгруппу В составили пациентки с неистощенным фолликулярным резервом (количество антральных фолликулов 5-10). Средний объем яичника (12.4±0.8 см3) был достаточно высоким, и у 3 (8.8%) пациенток обнаружены анэхогенные кисты яичников до 4 см.

Проведен анализ достоверности соотношений ультразвуковых и гормональных показателей овариального резерва подгрупп А и В, который подтвердил разнородность исследуемых подгрупп. Для разделения по подгруппам

нами использованы наиболее стабильные и наглядные показатели овариального резерва (ФСГ, АМГ, подсчет количества антральных фолликулов) (табл. 3.22).

Таблица 3.22

Исходные показатели овариального резерва подгрупп А и В основной группы

Нозологическая единица	Частота показателя				p, (χ^2 Pearson)
	Пациентки подгруппы А n=38		Пациентки подгруппы В n=34		
	абс.	%	абс.	%	
Объём яичника не увеличен	27	71.1	12	35.3	0.0013*
Объём яичника увеличен	11	28.9	22	64.7	0.0028*
Фолликулярный аппарат истощен	38	100	0	0	0.0000*
Фолликулярный аппарат не истощен	0	0	34	100	0.0000*
ФСГ менее 15 МЕ/мл	1	2.6	34	100	0.0002*
ФСГ более 15-20 МЕ/мл	37	97.4	0	0	0.0000*
АМГ менее 1нг/мл	35	92.1	4	11.8	0.0003*
АМГ более 1нг/мл	3	7.9	30	88.2	0.0005*

* - статистически достоверное различие ($p<0.05$)

Таким образом, исходные ультразвуковые и гормональные показатели пациенток основной группы позволили разделить её на две подгруппы: подгруппа А (n=38) с истощенным овариальным резервом (ФСГ более 20 МЕ/мл у 37 пациенток и 18.7 МЕ/мл у 1 пациентки, АМГ менее 1.0 нг/мл, фолликулярный аппарат истощен менее 5 фолликулов) и подгруппа В (n=34) с неистощенным овариальным резервом (ФСГ менее 15 МЕ/мл, АМГ >1.0 нг/мл, фолликулярный аппарат не истощен более 5-7 фолликулов).

При исследовании возрастных характеристик пациенток обнаружено, что средний возраст в подгруппе А (50.6±0.4 лет) был сопоставим с подгруппой В

(49.5±0.4 лет) (p>0.05).

Подгруппы были однородны (p>0.05) и по характеру сопутствующих заболеваний. Чаще всего (81.6% подгруппы А и у 76.5% подгруппы В) отмечены заболевания сердечно-сосудистой системы. Каждая третья (32.3%) пациентка в подгруппе А и четвертая часть (23.7%) больных подгруппы В имели заболевания желудочно-кишечного тракта. С одинаковой частотой встречались болезни органов дыхания, мочевыделительной и нервной систем. У 3 (7.9%) пациенток подгруппы Аи у 4(11.8%) подгруппы В диагностирован сахарный диабет 1 или 2 типа (табл. 3.23).

Таблица 3.23

Структура экстрагенитальных заболеваний пациенток подгрупп А и В основной группы до операции

Показатель	**Подгруппа А n=38 (%)**	**Подгруппа В n=34 (%)**	**Группа сравнения n=63 (%)**
Средний возраст (лет)	50.6±0.4	49.8±0.4	49.8±0.4
Заболевания сердечно-сосудистой системы, из них:	31 (81.6%)	26 (76,5%)	51 (80.9 %)
артериальная гипертензия 1 ст.	22 (57.9%)	17 (50.0%)	35 (55.5%)
артериальная гипертензия 2 ст.	9 (23.7%)	9 (26.5%)	16 (23.4%)
Заболевания эндокринной системы, из них:	3 (7.9%)	4 (11.7%)	7 (11.1%)
сахарный диабет 1 типа	1 (2.6%)	1 (2.9%)	1 (1.6%)
сахарный диабет 2 типа	2 (5.3%)	3 (8.8%)	6 (9.5%)
Заболевания желудочно-кишечного тракта	11 (31.5%)	9 (26.5%)	16 (25.4%)
Заболевания органов дыхания	4 (10.5%)	3 (8.8%)	2 (3.2%)
Заболевания мочевыделительной системы	4 (10.5%)	4 (11.8%)	2 (3.2%)
Заболевания нервной системы	3 (7.9%)	2 (5.9%)	5 (7.9%)
Варикозное расширение вен	4 (10.5)	6 (17.6%)	11 (17.5)

У пациенток в подгруппах А и В обнаружены системные изменения, присущие метаболического синдрому: 1 основной (абдоминальное ожирение) и 2-

3 дополнительных критерия. Следует отметить, что в подгруппе А чаще отмечена дислипидемия по уровню ТГ (57.9% против 44.1% подгруппы В), а в подгруппе В преобладали пациентки (61.8%) с нарушением углеводного обмена, против 44.7% подгруппы А (табл. 3.24).

Таблица 3.24

Основные критерии МС у пациенток в подгруппах А и В до операции

Основные критерии метаболического синдрома	**Подгруппа А n=38 (%)**	**Подгруппа В n=34 (%)**	**Группа сравнения n=63 (%)**
Абдоминальное ожирение I-III степени	38 (100%)	34 (100%)	61 (96.8%)
Артериальная гипертензия 1,2 ст.	31 (81.6%)	26 (76.5%)	51 (80.9%)
Повышенный уровень ТГ (более 1.7 ммоль/л)	22 (57.9%)*	16 (44.1%)	31 (49.2%)
Высокий уровень ЛПНП (более 3.5 ммоль/л)	19 (50.0%)	18 (52.9%)	41 (65.1%)
Низкий уровень ЛПВП (менее 1.2ммоль/л)	28 (78.7%)	24 (70.6%)	38 (60.3%)
Сахарный диабет 2 типа	2 (5.3%)	3 (8.8%)	6 (9.5%)
Нарушение толерантности к глюкозе	17 (44.7%)	21(61.8%)*	23 (36.5%)

*, - статистически достоверное различие ($p<0.05$).

Абдоминальное ожирение имели все пациентки, но в подгруппе В доминировали пациентки (67.6%) со II степенью ожирения (ИМТ составил 35.32±0.28 кг/м^2), а в подгруппе А - пациентки (68.4%) с I степенью ожирения (ИМТ 34.4±0.4 кг/м^2). Индекс ОТ/ОБ достоверно подтвердил наличие абдоминального типа ожирения в двух подгруппах ($p>0.05$).

При исследовании в подгруппах А и В обнаружены нарушения липидного и углеводного обмена. Показатели ТГ, ЛПВП, ОХ были достоверно соизмеримы ($p>0.05$) и выше нормативных в двух подгруппах. Но достоверные различия ($p<0.05$) отмечены по уровню ЛПНП (3.67±0.02ммоль/л в подгруппе А и 3.41±0.03 ммоль/л в подгруппе В) и глюкозы плазмы крови (5.77±0,13ммоль/л в подгруппе А и 6.01±0.27ммоль/л в подгруппе В) (табл. 3.25).

Таблица 3.25

Антропометрические и лабораторные показатели МС у пациенток в подгруппах А и В до операции

Основные критерии метаболического синдрома	**Подгруппа А n=38 (%)**	**Подгруппа В n=34 (%)**	**p, (U – M.-W.) (χ^2 Pearson)**
ИМТ кг/м^2	34.4±0.4	35.32±0.28	0.4391
I степень ОЖ(30.0-34.9 кг/м^2)	26 (68.4%)	9 (26.5%)	0.0316*
II степень ОЖ(35.0-39.9 кг/м^2)	10 (26.3%)	23 (67.6%)	0.0381*
III степень ОЖ(более 40кг/м^2)	2 (5.3%)	2 (5.9%)	0.5271
ОТ (более 80 см)	113.05±1.68	111.97±0.68	0.7423
Индекс ОТ/ОБ (более 0.8)	1.08±0.01	1.15±0.01	0.4318
Повышенный уровень ТГ (более 1.7 ммоль/л)	2.07±0.03	2.05±0.51	0.5634
Высокий уровень ЛПНП (более 3.0 ммоль/л)	3.67±0.02	3.41±0.03	0.0494*
Низкий уровень ЛПВП (менее 1.2 ммоль/л)	0.99±0.01	0.98±0.03	0.8211
Общий холестерин (ОХ) (норма≤5.7 ммоль/л)	6.08±0.02	6.05±0.03	0.7956
Глюкоза плазмы крови натощак (более 5.7 ммоль/л)	5.77±0,13	6.04±0.27	0.0451*
Иммунореактивный инсулин норма <12.5 мкЕД/мл	12.85±1.42	13.1±0.21	0.0562

*, - статистически достоверное различие (p<0.05); χ2, Pearson –критерий χ2 Пирсона

При анализе репродуктивного здоровья пациенток двух подгрупп существенной разницы не выявлено (p>0.05). Подавляющее большинство исследуемых имели в анамнезе роды (89.5% в подгруппе А и 88.3%в подгруппе В). Первичное и вторичное бесплодие одинаково часто отмечено в обеих подгруппах (10.5% в подгруппе А и 11.7 % в подгруппе В). Однако в подгруппе А несколько чаще (31.6%) были самопроизвольные выкидыши, неразвивающиеся беременности, медицинские аборты, против подгруппы В (28.4%). Характеристика генеративной функции представлена в таблице 3.26.

Таблица 3.26

Характеристика генеративной функции пациенток двух групп

Показатели	**Подгруппа А n=38(%)**	**Подгруппа В n=34(%)**	**p, (χ^2 Pearson)**
1 роды	23 (60.5%)	21 (61.8%)	0.8345
2 родов	11 (28.9%)	9 (26.5%)	0.7690
Первичное бесплодие	1 (2.6%)	1 (2.9%)	0.8413
Вторичное бесплодие	3 (7.9%)	3 (8.8%)	0.5632
Самопроизвольный выкидыш	3 (7.9%)	4 (11.8%)	0.2713
Неразвивающаяся беременность	2 (5.9%)	1 (2.9%)	0.0491
Трубная беременность	1 (2.6%)	0	0.2387
Медицинские аборты	7 (18.4%)	5 (14.7%)	0.5185
Операции на придатках	3 (7.9%)	0	0.1546

*, - статистически достоверное различие ($p<0.05$); $\chi 2$, Pearson – критерий $\chi 2$ Пирсона

Достоверное различие обнаружено в количестве хирургических вмешательств на придатках матки ($p<0.05$). В подгруппе А с низким овариальным резервом 10.5% пациенток перенесли хирургические вмешательства на придатках матки, которые могли способствовать истощению фолликулярного запаса: 3 - резекции яичника и 1 трубная беременность. Пациентки подгруппы В с высоким овариальным резервом операций не придатках не имели, что свидетельствует о более сохранной гормональной функции яичников в данной подгруппе.

В структуре гинекологических заболеваний у пациенток двух подгрупп преобладали аномальные маточные кровотечения (86.8 % в подгруппе А и 88.2% в подгруппе В). Хронический эндометрит отмечен у каждой третьей пациентки двух подгрупп (28.9% в подгруппе А и 29.4% в подгруппе В). Следует отметить, что хронический сальпингоофорит в 2 раза чаще встречался в подгруппе А

(68.4%), чем в подгруппе В (38.2%), что могло стать причиной истощения овариального резерва яичников подгруппы А (табл. 3.27).

Таблица 3.27

Структура гинекологических заболеваний пациенток двух групп

Нозологическая единица	Частота гинекологической патологии				p, (χ^2 Pearson)
	Пациентки подгруппы А n=38		Пациентки подгруппы В n=34		
	абс.	%	абс.	%	
Аномальные маточные кровотечения	33	86.8	30	88.2	0.5213
Хронический сальпингоофорит	16	68.4	13	38.2	0.0389*
Хронический метроэндометрит	11	28.9	10	29.4	0.8567
СПКЯ	1	2.6	1	2.9	0.7647
Ретенционные образования яичников	1	2.6	2	5.9	0.0462*
Миома матки до 5 недель	4	10.5	3	8.8	0.5493
Эктопия шейки матки в анамнезе	3	7.9	4	11.8	0.4718

*, - статистически достоверное различие ($p<0.05$); $\chi 2$, Pearson – критерий $\chi 2$ Пирсона

Таким образом, высокая частота хронических соматических заболеваний, развернутая картина МС, хронические воспалительные процессы гениталий, нарушение нейроэндокринной регуляции менструального цикла привели к развитию стойкой ановуляции с прогрессированием яичниковой и внегонадальной гиперэстрогении у пациенток подгрупп А и В основной группы.

Перечисленные факторы риска стали причиной неоднократных рецидивов ГЭ в период менопаузального перехода. Среднее количество рецидивов было соизмеримо: в подгруппе А 2,3±0,01 рецидива, в подгруппе В 2,2±0.01 рецидива ($p>0.05$). Однако у пациенток подгруппы А с истощенным овариальным резервом два рецидива отмечены реже (57.9% против 73.6% в подгруппе В), то есть у

пациенток подгруппы В можно было ожидать более выраженные метаболические и гормональные изменения, приводящие к абсолютной и относительной гиперэстрогении. Результаты наблюдений представлены в таблице 3.28.

Таблица 3.28

Число рецидивов ГЭ у пациенток подгрупп А и В до начала лечения

Группа исследования	**Число рецидивов ГЭ у больных**			
	Один	**Два**	**Три**	**Среднее количество, M±s**
Подгруппа А (n=38)	2 (5.3%)	22 (57.9%)	14 (36.8%)	2,3±0.01
Подгруппа В (n =34)	1 (2.9%)	25 (73.6%)	8 (23.5%)	2,2±0.01
Всего (n=72)	3 (4.2%)	47 (65.3%)	22 (30.5%)	2.3±0.
p,(U – M.-W.)	0.0129*	0.8724	0.4291	0.08193**

*, - статистически достоверное различие (p<0.05);
**, - статистически недостоверное различие групп исследования по среднему количеству рецидивов ГЭ у женщин (p>0.05);
p, (χ^2, Pearson) – коэффициент статистически значимых различий, рассчитанный с применением критерия χ^2 Пирсона.

До начала исследования гормональную терапию не получали 28.9% больных в подгруппе А и 47.1 % - в подгруппе В, так как имели противопоказания к её назначению в связи с сопутствующей патологией или самостоятельно отказались от её применения (табл. 3.29).

Таблица 3.29

Варианты гормональной терапии у пациенток подгрупп А и В основной группы до начала исследования.

Показатель	**Подгруппа А n=38(%)**	**Подгруппа В n=34(%)**	**p, (χ^2 Pearson)**
Без гормональной терапии	11 (28.9%)	16 (47.1%)	0.0329*
С гормональной терапией	27 (71.1%)	18 (52.9%)	0.0453*
Комбинированные оральные контрацептивы	11 (28.9%)	10 (29.4%)	0.7652
Прогестины	14 (36.8%)	9 (26.5%)	0.5439
Агонисты гонадотропинов	5 (13.2%)	4 (11.8%)	0.8123

Получали курсы гормональной терапии (более 12 месяцев назад) 71.1% пациенток подгруппы А и 52.9 % пациенток подгруппы В. Чаще всего использовали гестагенные препараты (36.8% в подгруппе А и 26.5% в подгруппе В) и КОК (28.9% и 29.4% соответственно), реже применяли агонисты гонадотропинов (13.2% в подгруппе А и 11.8% подгруппы В). Эффект от лечения был кратковременным и приводил к рецидиву ГЭ.

Учитывая высокую частоту рецидивов ГЭ у пациенток в ПМП на фоне МС и высокий онкологический риск, для исключения атипической гиперплазии эндометрия проведена диагностическая гистероскопия с морфологическим исследованием (табл. 3.30).

Таблица 3.30

Исходные данные морфологического исследования эндометрия перед операцией

Морфологические формы ГПЭ	**Количество больных, n (%)**		**p, (χ^2 Pearson)**
	Подгруппа А (n=38)	**Подгруппа В (n=34)**	
Простая гиперплазия	20 (52.6%)	14 (41.2%)	0.3789
Простая ГЭ и полип	9 (23.7%)	9 (26.5%)	0.5941
Сложная гиперплазия	9 (23.7%)	9 (17.6%)	0.1890
Сложная ГЭ и полип	0 (0%)	2 (5.9%)	0.2761
Всего	38 (100%)	34 (100%)	-

В обеих подгруппах преобладали пациентки с простой гиперплазией эндометрия (76.3% в подгруппе А и 67.6% в подгруппе В). Сложная гиперплазия эндометрия отмечена несколько чаще (32.4%) в подгруппе В против (23.7%) подгруппы А. Достаточно часто ПГЭ сочеталась с железистыми или фиброзными полипами (23.7% подгруппы А и у 26.5% больных подгруппы В). А сочетание сложной гиперплазии эндометрия с полипами отмечено только в подгруппе В у 2 (5.9%) больных.

Таким образом, учитывая возраст ПМП, наличие сопутствующих заболеваний, выраженность симптомов МС, длительность течения заболевания,

постоянные рецидивы ГЭ, неэффективность или противопоказания к гормонотерапии, пациентки нуждались к хирургическому лечению рецидивирующей ГЭ в период менопаузального перехода. Метод хирургического лечения в основной группе был выбран дифференцировано с учетом овариального резерва пациенток.

3.2.2. Дифференцированный метод лечения рецидивирующей ГЭ в подгруппах А и В основной группы

Перед операцией проведено общее клиническое обследование, включающее комплекс лабораторных данных (общий анализ крови, мочи, исследование системы гемостаза, биохимия крови), электрокардиографическое исследование, флюорографию, осмотр смежных специалистов (терапевта, эндокринолога, кардиолога). Вопрос о методе обезболивания согласован с анестезиологом.

В основной группе объем оперативного лечения выбран дифференцированно с учетом овариального резерва яичников.

С истощенным овариальным резервом 38 пациенткам подгруппы А основной группы с рецидивирующей ГЭ на фоне МС проведена изолированная электрохирургическая аблация эндометрия под внутривенной анестезией. Средняя длительность операции в среднем составила 23.0±5.0минут.

С неистощенным овариальным резервом 34 пациенткам подгруппы В основной группы с рецидивирующей ГЭ на фоне МС проведена комбинированная операция: аблация эндометрия в сочетании с лапароскопической аднексэктомией под эндотрахеальным наркозом. Средняя длительность двух этапов операции составила 45.0±5.5 минут. Все операции прошли без осложнений.

В послеоперационном периоде пациенткам назначены спазмоаналгетики (кеторол, баралгин 1-2 сутки), профилактика тромбоэмболических осложнений (раннее мобилизация, прямые антикоагулянты – клексан или фраксипарин),

антибактериальная терапия (антибиотиками цефалоспоринового ряда - цефтриаксон по 2.0 в сутки 1-5 дней). Все пациентки выписаны после операции на 4-5 сутки без осложнений.

Результаты морфологического исследования соскобов эндометрия и придатков матки после операции подтвердили наличие простой и сложной гиперплазии, хронического эндометрита более, чем у половины пациенток (табл.3.31).

Таблица 3.31

Данные морфологического исследования эндометрия и яичников после операции у пациенток подгрупп А и В

Морфологические формы	**Количество больных, n (%)**		**p, (χ^2 Pearson)**
	Подгруппа А n=38(%)	**Подгруппа В n=34(%)**	
Простая гиперплазия	33 (86.8%)	28 (82.4%)	0.8432
Сложная гиперплазия	5 (13.2%)	6 (17.6%)	0.6178
Хр. эндометрит	23 (60.5%)	20 (58.8%)	0.5784
Кистозная трансформация яичников	-	21 (61.7%)	0.0001*
Мелкие фолликулярные кисты	-	8 (23.5%)	0.0015*
Текома	-	1 (2.9%)	0.0001*

*, - статистически достоверное различие ($p<0.05$);

При морфологическом исследовании удаленных яичников в подгруппе В у всех 34 пациенток обнаружен выраженный фолликулярный аппарат. Результаты исследования показали: кистозную трансформацию яичников у 21 (61.7%) пациентки, мелкие фолликулярные кисты у 8 (23.5%) пациенток и текому малых размеров у 1 пациентки.

При выписке из стационара пациенткам основной группы даны рекомендации по лечению МС, согласованные с курирующими эндокринологами и терапевтами, в соответствии с Клиническими рекомендациями Минздрава России по ведению больных с метаболическим синдромом. Выбор тактики ведения был индивидуальным в зависимости от степени ожирения, наличия или

отсутствия АГ.

В комплекс лечения МС включены немедикаментозные и медикаментозные мероприятия, которые были направлены на снижение массы тела, достижения хорошего метаболического контроля и оптимального уровня АД.

Всем пациенткам основной группы рекомендованы немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение массы тела (на 5-10 % в течении 6-12 месяцев), изменения стереотипов питания (гипокалорийная диета с расчетом суточной калорийности до 1400-1800 ккал/сутки), отказ от вредных привычек (курения), повышение физической активности (ходьба, плавание, бег, танцы, фитнесс) для создания энергетического дефицита, то есть преобладанием расхода энергии над её поступлением.

Поскольку у всех пациенток отмечено абдоминальное ожирение, характеризующееся инсулинорезистентностью, высокий процент нарушения толерантности к глюкозе (44.7% в подгруппе А и 61.8% в подгруппе В), пациенткам основной группы рекомендован препарат группы бигуанидов метформин, который повышает чувствительность тканей к инсулину, уменьшает гиперинсулинемию, способствует снижению массы тела, уровню АД и улучшению функции эндотелия сосудов при ожирении и АГ. Наряду с действием на углеводный обмен, метформин оказывает благоприятное действие на липидный обмен (снижает уровень ЛПНП, ТГ) и обладает минимальным риском лактатацидоза. Пациентки принимали метформин по 1000 мг 1 раз в день вечером после ужина в течение 6 месяцев. Некоторым из них (15%) через 2 месяца эндокринологом проведена коррекция дозы до 1500 мг в сутки.

Пациентки с АГ на фоне терапии метформином, направленной на лечение абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, гипергликемии, продолжили принимать под контролем терапевта антигипертензивные препараты (комбинация из ингибитора АПФ + антогониста калия (АК) +диуретика).

3.2.3.Результаты лечения пациенток подгрупп А и В основной группы через 6 месяцев после операции

Результаты лечения оценили через 6 месяцев после операции. Этот срок был определен с учетом стандарта ведения пациенток с ГЭ и продолжительности процессов фиброзного перерождения внутренней поверхности матки после электродеструкции эндометрия [Бреусенко В.Г., 2009].

Критериями эффективности выбранного метода эндоскопического лечения в наших исследованиях служили: радикальность удаления эндометрия по данным УЗИ (М эхо менее 4–5 мм), стойкая аменорея через 6 -12 месяцев после операции.

В течение первого месяца после операции пациентки основной группы отмечали нерегулярную умеренную метроррагию. Причем в подгруппе А метроррагия продолжалась до 2 месяцев, а в подгруппе В закончилась уже через 1 месяц. При объективном и бимануальном исследовании патологических изменений не выявлено.

Через 6 месяцев после операции результаты ультразвуковых характеристик матки и яичников в двух подгруппах показали уменьшение всех размеров. Однако, достоверно ($p<0.05$) отмечено, что в подгруппе В уменьшение размеров было более выражено (длина матки на -13.8, а ширина на - 27.6%), чем в подгруппе А, где снижение показателя длины составило только -9.9%, а ширины (-0.8%) практически не изменилась. Средний объем яичников в подгруппе А после одиночной аблации эндометрия уменьшился на -14.8% от первоначальных и соответствовал возрастной норме. Размер М-эхо был соизмерим в подгруппах. Ультразвуковые показатели в подгруппах А и В основной группы через 6 месяцев после операции представлены в таблице 3.32.

Таблица 3.32

Ультразвуковые показатели в подгруппах А и В основной группы через 6 месяцев после операции

Референтные значения	**Подгруппа А(n=38) M±s / -%**		**Подгруппа В (n=34) M±s / -%**	
	до операции	**через 6 мес.**	**до операции**	**через 6 мес.**
Длина тела матки, 40-50 мм	45.1±3.8	40.6±6.4 -9.9%	44.3±4.4	38.2±5.4* -13.8%
Толщина тела матки, 30-45 мм	34.5±4.2	31.2±4.2 -9.6%	42.1±3.8	30.5±2.7* -27.6%
Ширина тела матки, 45-60 мм	49.1±5.2	48.7±2.6 -0.8%	53.3±4.2	42.4±2.4* -20.5%
М-эхо, < 5 мм	12.9±0.3	1.5±1.3	13.1±0.2	1.1±1.2
Объем яичника, <9см^3	8.8±1.1	7.5±4.4 -14.8%	12.4±0.8	яичники удалены
ФР истощен, % больных	38 (100%)	38(100%)	0	0
ФР не истощен, % больных	0	0	34 (100%)	яичники удалены
Киста яичника	0	0	3 (8.8%)	0

ФР – фолликулярный резерв яичника;

*статистически достоверное различие в подгруппах ($p<0.05$)

Но у 1 пациентки в подгруппе А показатель М-эхо был выше нормативных и составил 7.2 мм. Данной пациентке выполнена контрольная офисная гистероскопия с биопсией эндометрия и обнаружен рецидив сложной гиперплазии эндометрия в трубно-маточном углу, что стало показанием для последующей гистерэктомии с придатками, учитывая комплекс показаний для выполнения данной операции.

Через 6 месяцев после операции уровень половых гормонов пациенток основной группы снизился (табл.3.33).

Таблица 3.33

Динамика показателей гормонального профиля у пациенток подгрупп А и В основной группы через 6 месяцев после операции

Референсные значения менопаузы	**Подгруппа А (% от исходного)**		**Подгруппа В (% от исходного)**	
	исходно	**через 6 мес.**	**исходно**	**через 6 мес.**
ФСГ, >25.8мМЕ/л	23.6±0.3	36.9±5.3 +36.0%	14.6±0.4	39,8±0.7 +63.3%
ЛГ, >59.0мМЕ/л	28.3±1.3	37.3±3.6 +24.1%	18.1±0.3	40.6±2.4 +55.4%
ФСГ/ЛГ 1-2	1.2	1.0	1.2	1.0
Эстрадиол, <54.7пг/мл	71.2±7.9	67.5±5.1 -5.2%	91.2±3.0	57.4±2.1 -37.1%
АМГ <1.0нг/мл	0.53±0.9	0.45±1.3 -15.1%	1.14±0.1	яичники удалены
Ингибин В, <40.0пг/мл	41.21±2.3	37.2±5.3 -9.7%	49.21±2.3	яичники удалены

*,- статистически достоверное различие ($p<0.05$)

В подгруппе А после одиночной аблации прогрессивно уменьшились уровни эстрадиола (-5.2%), АМГ (-15.1%) и ингибина В (-9.7%). В подгруппе В после удаления яичников исследование АМГ и ингибина В не проводилось, а уровень эстрадиола значительно снизился (-37.1%).

В подгруппе А рост показателей ФСГ (на +36.0%), ЛГ (на +24.1%) был в 2 раза ниже, чем в подгруппе В (ФСГ на +63.3 % и ЛГ на +55.4%), что закономерно после аднексэктомии. Но абсолютные значения данных гормонов в двух подгруппах были соизмеримы и свидетельствовали о переходе пациенток в период менопаузы.

Проведен анализ причин рецидива ГЭ у 1 пациентки из подгруппы А основной группы с истощенным овариальным резервом после изолированной аблации эндометрия. Обнаружено, что уровень ФСГ составил 21.2 МЕ/л, ЛГ - 25.7

МЕ/л, АМГ 0.6 нг/мл, ингибин В - 36.3 пг/мл, что подтверждало истощение фолликулярного резерва яичников. Но уровень эстрадиола (79.7 пг/мл) был выше референтных значений, вероятно, за счет внегонадальной гиперэстрогении на фоне некорригированных метаболических нарушений. Показатели МС у пациентки с рецидивом ГЭ были высокими: абдоминальное ожирение II степени (ИМТ 36.1 кг/м², ОТ 115 см, ОТ/ОБ 1.2), сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия 1 степени, дислипидемия (ТГ 2.2ммоль/л, ЛПНП 3.7 ммоль/л, ЛПВП 0.62 ммоль/л, глюкоза крови 6.1 ммоль/л, тощаковый инсулин 13.2 мкЕД/мл).

Через 6 месяцев после операции на фоне комплексного лечения МС улучшились антропометрические и лабораторные показатели (табл. 3.34).

Таблица 3.34

Динамика антропометрических и лабораторных показателей МС у пациенток в подгруппах А и В через 6 месяцев после операции

Показатель МС	Подгруппа А (% от исх.)		Подгруппа В (% от исх.)	
	исходно	через 6 месяцев	исходно	через 6 месяцев
ИМТ (>30 кг/м²)	34.4±0.38	33.14±0.20 -3.7%	35.32± 0.28	33.94± 0.26 -3.9%
ОТ (> 80см)	113.05±1.68	102.11±1.23 -9.7%	111.97±0.68	104.5±1.25 -6.7%
Индекс ОТ/ОБ (> 0.8)	1.08±0.01	0.98±0.06 -9.3%	1.15±0.01	1.03±0.06 -10.4%
Триглицериды (>1.7 ммоль/л)	2.07±0.03	2.03±0.05 -1.9%	2.05±0.51	1.99±0.11 -2.9%
ЛПНП (>3.5 ммоль/л)	3.77±0.02	3.56±0.08 -5.6%	3.71±0.03	3.41±0.02 -8.0%
ЛПВП (<1.03 ммоль/л)	0.89±0.02	0.93±0.03 +4.4%	0.88±0.02	0.91±0.02 +3.4%
ОХ (>5.7 ммоль/л)	6.1±0.02	5.89±0.05 -3.4%	6.08±0.03	5.92±0.03 -2.6%
Глюкоза плазмы крови (>5.6 ммоль/л)	5.77±0.13	5.6±0.03 -2.9%	6.04±0.27	5.89±0.06 -2.5%
ИРИ норма натощак <12.5 после ПГТТ <28.5 мкЕД/мл	12.85±1.42 30.34±2.06	12.71±1.52 30.31±1.32 -1.1%	13.11±0.21 31.25±2.14	12.94±1.30 30.21±1.31 -1.3%

У пациенток отмечено уменьшение показателя ИМТ на -3.7 % в подгруппе А и на -3.9% в подгруппе В. Причем, в подгруппе В значение степени ожирения снизилось со второй (ИМТ 35.32±0.28 кг/м²) до первой степени (ИМТ 33.94± 0.26 кг/м²). Значительно снизился индекс абдоминального ожирения (ОТ/ОБ) в сторону нормативных показателей в двух подгруппах: на -9.3% в подгруппе А и на -10.4% в подгруппе В.

Наряду с улучшением антропометрических параметров отмечена положительная динамика липидного спектра: снизился уровень ТГ в подгруппе А (-1.9%) и в подгруппе В (-2.9%); показатель ЛПНП улучшился на 5.6 % в подгруппе А, а в подгруппе В на 8.0%; ЛПВП соответственно на 4.4% и 3.4%, ОХ на 3.4% и 2.6%. Достоверной разницы между подгруппами не обнаружено ($p>0.05$).

На фоне лечения метформином отмечена положительная динамика показателей углеводного обмена. Средний уровень глюкозы крови в подгруппе А снизился на 5.1% и достиг уровня референсных значений (5.6±0.03 ммоль/л). В подгруппе В уровень глюкозы крови остался выше нормы (5.89±0.06ммоль/л), но уменьшился от исходного уровня на 2.5%. Уровень ИРИ незначительно изменился и остался выше нормативных значений, что подтверждало состояние инсулинорезистентности у исследуемых пациенток. Межгруппового различия в динамике данных показателей не выявлено ($p>0.05$).

На фоне медикаментозного лечения у пациенток с МС уменьшился уровень систолического АД на 3,3% в подгруппе А, на 2,4% в группе В. Уровень диастолического АД существенно не изменился.

Таким образом, через 6 месяцев после операции стойкая аменорея наблюдалась у 97.4% в подгруппе А и у 100% пациенток подгруппы В.

Но у 1 пациентки (2.6%) из подгруппы А через 6 месяцев после изолированной аблации эндометрия отмечен рецидив сложной ГЭ, который подтвержден на контрольной гистероскопии с морфологическим исследованием эндометрия. Данной пациентке с рецидивирующей ГЭ на фоне МС в ПМП,

учитывая возраст 50 лет, длительность заболевания более 3 лет, четвёртый рецидив ГЭ на фоне МС, абдоминальное ожирение 2 степени, сахарный диабет 2 типа, артериальную гипертензию 1 степени, дислипидемию, высокий уровень гиперэстрогении выполнена гистерэктомия с придатками. При морфологическом исследовании удаленных препаратов подтверждена сложная ГЭ без атипии, обнаружен хронический эндометрит, миома матки малых размеров, кистозная атрезия фолликулов. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка выписана из стационара на 5 сутки, ей рекомендовано наблюдение у гинеколога и продолжение комплексной терапии МС под контролем эндокринолога и терапевта.

Частота рецидивов ГЭ через 6 месяцев у исследуемых больных основной группы и группы сравнения представлена в таблице 3.35.

Таблица 3.35

Частота рецидивов ГЭ у исследуемых больных через 6 месяцев.

Показатель	**Основная группа, n=72(%)**	**Группа сравнения, n=63(%)**
Рецидив ГЭ	1 (1.4%)	2 (3.2%)
Без рецидива ГЭ	71 (98.6%)	61 (96.8%)

Таким образом, через 6 месяцев после операции в основной группе (n=72) рецидив ГЭ отмечен в 1 случае (1.4%), тогда как в группе сравнения (n=63) рецидив ГЭ наступил в 2 раза чаще (у 2 пациенток), что составило 3.2%.

3.2.4. Результаты лечения пациенток подгрупп А и В основной группы через 12 месяцев после операции

Через 12 месяцев после операции дополнительных рецидивов ГЭ в основной группе не отмечено, а в группе сравнения рецидив ГЭ наступил ещё у 4 пациенток. Исследование ультразвуковых параметров выявило прогрессивное уменьшение показателей во всех группах (табл.3.36).

Таблица 3.36

Динамика ультразвуковых показателей в подгруппах А и В основной группы и группе сравнения через 12 месяцев после операции

Референтные значения	**Подгруппа А M±s / %**		**Подгруппа В M±s/ %**		**Группа сравнения M±s / %**	
	до операции	**через 12 мес.**	**до операции**	**через 12 мес.**	**до операции**	**через 12 мес.**
Длина тела матки, 40-60мм	45.1±3.8	40.2±0.5 - 10.9%	44.3±4.4	36.2±3.4 -18.3%*	44.9±3.3	40.1±1.2 -10.7%
Толщина тела матки, 30-45 мм	34.5±4.2	30.2±5.2 -12.5%	42.1±3.8	30.5±0.5 -27.5%*	38.4±0.8	36.3±0.9 -5.5%
Ширина тела матки, 45-60 мм	49.1±5.2	45.7±2.6 -6.9%	53.3±4.2	40.4±2.4 -24.2%*	50.4±3.1	48.1±0.5 -4.6%
М-эхо, < 5 мм	12.9±0.3	1.3±1.3	13.1±0.2	1.0±1.2	13.2±0.5	3.1±0.2
Объем яичника, < 9 $см^3$	8.8±1.1	5.5±2.4 -37.5%	12.4±0.8	0	9.4±0.3	8.0±1.3 -14.9%
ФР, истощен, % больных	38 (100%)	38 (100%)	0	0	37 (58.7%)	38 (62.3%)
ФР, не истощен, % больных	0	0	34 (100%)	0	26 (41.3%)	26 (37.7%)
Киста яичника	0	0	3 (8.8%)	0	0	1 (1.6%)

ФР – фолликулярный резерв, *статистически достоверное различие ($p<0.05$)

Уменьшение размеров матки отмечено у всех обследованных, но в подгруппе В достоверно в 2 раза выше, чем в других группах ($p<0.05$). Показатель размера М-эхо во всех группах соответствовал нормативным значениям менопаузы. Однако, в группе сравнения у 4 пациенток с рецидивом ГЭ показатель М-эхо составил от 7 до 9 мм и характеризовался неровным контуром, наличием неоднородных структур повышенной эхогенности в трубно-маточных углах.

В группе сравнения, где операция выполнена без учета овариального резерва, объем яичников уменьшился на 14.9 %, что в 2 раза меньше основной группы (37.5%) , а фолликулярный резерв был истощен только у 62.3% больных, что создало высокую вероятность рецидива ГЭ на фоне МС, что и выявлено в данной группе. Причём, у 1 пациентки сформировалась фолликулярная киста яичника 40 мм – дополнительный источник гиперэстрогении и фактор риска рецидива ГЭ.

Через 12 месяцев после операции проведено исследование гормонального профиля пациенток подгрупп А и В основной группы (табл. 3.37).

Таблица 3.37

Динамика показателей гормонального профиля у пациенток подгрупп А и В основной группы через 12 месяцев после операции

Референсные значения менопаузы	**Подгруппа А (% от исходного)**		**Подгруппа В (% от исходного)**	
	исходно	**через 12 мес.**	**исходно**	**через 12 мес.**
ФСГ, >25.8 МЕ/мл	23.6±0.3	39.9±5.3 +40.8%	14.6±0.4	48.8±0.5 +70.1%*
ЛГ, >59.0 МЕ/мл	28.3±1.3	38.3±3.1 +26.1%	18.1±0.3	53.6±2.4 +64.4%*
ФСГ/ЛГ 1-2	1.2	0.9	1.2	1.1
Эстрадиол, <54.7пг/мл	71.2±7.9	55.8±6.6 -21.5%	91.2±3.0	51.1±3.2 - 43.9%*
АМГ, <1.0нг/мл	0.53±0.9	0.42±1.7 - 20.8%	1.14±0.1	яичники удалены
Ингибин В, <40.0пг/мл	41.21±2.3	31.5±1.3 -24.3%	49.21±2.3	яичники удалены

Отмечено изменение уровня гормональных показателей преимущественно в подгруппе В ($p<0.05$) по сравнению с подгруппой А , что было закономерно после аднексэктомии. Более, чем на половину вырос уровень ФСГ (+70.1%) и ЛГ (+64.4%), уровнь эстрадиола уменьшился на 43.9 % от исходного, что снизило уровень гонадальной гиперэстрогении в 2 раза.

В подгруппе А уровни ФСГ (+40.8%), ЛГ (+26.1%) изменились на 1/3 от исходного, а эстрадиола на 21.5 % и свидетельствовали о переходе пациенток в период менопаузы.

Следует отметить , что интенсивность изменения гормональных показателей была выше в первые 6 месяцев, чем во второе полугодие. Если за первые полгода уровень ФСГ вырос на 67.4% в подгруппе В, то во втором полугодии только на 2.7 % и стабилизировался на одном уровне. В подгруппе А показатель АМГ в первое полугодие снизился на 15.1% и только на 5.7 % во второе полугодие.

Следует отметить, что в течение года в подгруппе В после лапароскопической аднексэктомии у 5(14.7%) пациенток появились симптомы легкой формы постоварэктомического синдрома (приливы до 5 раз в день, повышенная потливость), что было закономерно и подтвердило наличия исходной гиперэстрогении яичникового генеза у исследуемых. С целью коррекции симптомов нейровегетативных нарушений назначен препарат растительного происхождения (климадинон по 1 таблетке 2 раза в день) с положительным эффектом. Пациенткам рекомендовано продолжить лечение МС совместно с терапевтом.

Через 12 месяцев в основной группе отмечена положительная динамика при исследовании метаболических показателей. Показатель ИМТ снизился в подгруппе А на 4.3 % и в подгруппе В на 6.2% и соответствовал I степени ожирения. Наиболее показательно уменьшился показатель окружности талии (ОТ) (на 11.1% в подгруппе А и на 9.0% в подгруппе В) и индекс ОТ/ОБ (на 11.1% и на 13.9% соответственно). В связи с этим показатели ОТ и ОТ/ОБ

можно считать наиболее наглядными критериями эффективности проводимой терапии метаболического синдрома (табл. 3.38).

Таблица 3.38

Динамика показателей МС у пациенток в подгруппах А и В основной группы и группы сравнения через 12 месяцев после операции

Показатель МС	Подгруппа А M±s / -%		Подгруппа В M±s/ -%		Группа сравнения M±s / -%	
	до операции	через 12 мес.	до операции	через 12 мес.	до операции	через 12 мес.
ИМТ >30 кг/м²	34.4±0.38	32.9±0.20 -4.3%	35.32±0.28	33.14±0.26 -6.2%	32.5±1.4	34.5±1.6 +5.8%
ОТ > 80см	113.1±1.7	100.5±1.2 -11.1%	111.9±0.7	101.1±1.3 -9.0%	102.4±0.5	103.5±0.4 +1.1%
ОТ/ОБ > 0.8	1.08±0.01	0.96±0.02 -11.1%	1.15±0.01	0.99±0.04 -13.9%	1.03±0.06	1.05±0.06 +1.9%
ТГ >1.7 ммоль/л	2.07±0.21	2.0±0.08 -3.4%	2.05±0.51	1.97±0.51 -4.0%	2.23±1.7	2.21±1.1 -1.0%
ЛПНП > 3.5 ммоль/л	3.77±0.02	3.66±0.08 -2.9%	3.71±0.03	3.39±0.02 -8.6%	3.7±1.4	3.8±1.0 +2.6%
ЛПВП <1.03 ммоль/л	0.89±0.02	0.95±0.03 +6.3%	0.88±0.02	0.93±0.02 +5.4%	0.93±0.4	0.84±0.68 -10.7%
ОХ >5.7 ммоль/л	6.1±0.02	5.79±0.06 -5.1%	6.08±0.03	5.82±0.03 -4.3%	5.7±0.2	5.8±0.1 +1.7
Глюкоза плазмы крови >5.6 ммоль/л	5.77±0.13	5.6±0.03 -5.1%	6.04±0.27	5.69±0.06 -5,8%	5.8±2.3	6.0±1.1 +3.4%
ИРИ натощак <12.5 ПГТТ <28.5 мкЕД/мл	12.85±1.42 30.34±2.06	12.71±1.52 30.31±1.32 -1.1%	13.11±0.21 31.25±2.14	12.94±1.30 30.21±1.31 -1.3%	12.90±2.42 42.01±2.74	12.97±3.42 41.21±1.86 +0.5%

- % от исходного уровня показателя

Через 12 месяцев после операции в основной группе на фоне комплексного лечения МС снижение массы тела более 5 % от исходного достигнуто у 6 (8.3 %) пациенток.

В основной группе наряду с улучшением антропометрических показателей отмечены положительные изменения липидного спектра. В подгруппе А на 3.4% и на 4.0% в подгруппе В снизился уровень ТГ. Показатель ЛПНП в подгруппе А улучшился на 2.9 %, а в подгруппе В на 8.6% и достиг референтного значения. При исследовании уровня ЛПВП и общего холестерина (ОХ) также отмечена тенденция к улучшению показателей, связанная с проводимым лечением.

В группе сравнения, наоборот, отмечен рост ИМТ на +5.8%, липидный спектр и глюкоза крови оставались на прежнем уровне с тенденцией к отрицательному росту показателей (ЛПНП, ЛПВП, ОХ, глюкозы крови).

Таким образом, динамическое наблюдение в течение 12 месяцев показало высокую эффективность комплексного метода профилактики рецидивирующей ГЭ у пациенток с МС в период менопаузального перехода. Если в группе сравнения отмечено 6 (9.5%) рецидивов ГЭ за период наблюдения (в первые 6 месяцев наступило 2 рецидива и ещё 4 рецидива во второе полугодие), то в основной группе за 12 месяцев отмечен только 1 (1.4%) рецидив ГЭ в подгруппе А с изолированной аблацией эндометрия (табл. 3.39).

Таблица 3.39

Частота возникновения рецидивов ГЭ в зависимости от сроков наблюдения у обследованных пациенток

Срок возникновения рецидива	**Основная группа n=72 (%)**		**Группа сравнения n=63 (%)**
	подгруппа А n=38	**подгруппа В n=34**	
До 6 месяцев наблюдения	1 (1.4%)	0	2 (3.2%)*
До 12 месяцев наблюдения	0	0	4 (6.3%)
Всего	1 (1.4%)	0	6 (9.5%)*

*статистически достоверное различие ($p<0.05$)

В подгруппе В основной группы с неистощенным овариальным резервом, где проведена аблация эндометрия в сочетании с лапароскопической

двусторонней аднексэктомией рецидивов ГЭ не наблюдалось. После оперативного вмешательства стойкая аменорея имела место у всех 34 (100%) пациенток. Ультразвуковые характеристики подтвердили наличие атрофии эндометрия у всех пациенток данной подгруппы. Отмечено уменьшение размеров матки относительно первоначальных, низкие показатели М-эхо (1.0±1,2 мм), атрофия эндометрия и наличие внутриматочных синехий. На фоне лечения МС улучшились метаболические и антропометрические показатели (снизился ИМТ, ОТ, индекс ОТ/ОБ, ТГ, ОХ, ЛПНП).

В подгруппе А основной группы с истощенным овариальным резервом, где выполнена изолированная аблация эндометрия, стойкая аменорея наблюдалась у 37 (97.4%) женщин. На УЗИ отмечено уменьшение размеров матки относительно первоначальных, низкие показатели М-эхо (1.3±1.3 мм), атрофия эндометрия, наличие внутриматочных синехий с гиперэхогенными зонами деструкции.

Однако, в подгруппе А спустя 6 месяцев после изолированной аблации эндометрия у 1 (2.6%) пациентки сохранялась метроррагия. По данным УЗИ обнаружена очаговая гиперплазия (М эхо 7.2 мм) в трубно-маточном углу. Овариальный резерв был истощен (ФСГ составил 21.2 МЕ/л, ЛГ - 25.7 МЕ/л, АМГ 0.9 нг/мл, ингибин В - 36.3 пг/мл), а уровень эстрадиола оставался достаточно высоким – 79.7пг/мл. У данной больной обнаружено абдоминальное ожирение II степени (ИМТ 36.1кг/м², ОТ 115 см, ОТ/ОБ 1.2), сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия 1 степени, дислипидемия (ТГ 2.2ммоль/л, ЛПНП 3.7 ммоль/л, ЛПВП 0.62 ммоль/л, глюкоза крови 6.1 ммоль/л, тощаковый инсулин 13.1 мкЕД/мл).

Данной больной проведена гистероскопия с гистологическим исследованием соскоба эндометрия. При гистероскопии визуализирован регенерирующий эндометрий в виде очагов белесоватого цвета ближе к трубно-маточному углу. Наличие пролиферирующей ткани эндометрия подтверждено и гистологически (сложная гиперплазия эндометрия без атипии). Пациентке выполнена гистерэктомия с придатками. При анализе клинико-лабораторных

данных данной пациентки вероятными причинами неэффективности аблации эндометрия стали длительные метаболические нарушения и продолжающаяся гиперэстрогения внегонадольного характера.

Таким образом, в основной группе рецидив ГЭ наблюдался только у 1 (1.4%) из 72 пациенток и был обусловлен, внегонадальной гиперэстогенией на фоне метаболического синдрома. В группе сравнения признаки гиперплазии эндометрия по данным УЗИ обнаружены у 6 (9.5%) из 63 пациенток, что в последующем подтвердила контрольная гистероскопия и данными гистологического исследования. При этом у 3 пациенток обнаружена простая гиперплазия без атипии, 2 пациентки имели сложную гиперплазию без атипии и у 1 из них установлена сложная гиперплазия с атипией.

У 6 пациенток группы сравнения с рецидивом ГЭ отмечено наличие достаточного фолликулярного резерва с кистозными структурами в яичниках, прогрессирующие показатели МС, которые стали причинами хронической гонадальной и внегонадальной гиперэстрогении - факторами риска рецидивов ГЭ.

Эффективность дифференцированного подхода к выбору метода эндоскопического лечения на основе овариального резерва в основной группе составила 98.6%, а в группе сравнения 90.5%. В группе сравнения рецидивы ГЭ достоверно наблюдались в 6.8 раз чаще, чем в основной группе (табл. 3.40)

Таблица 3.40

Эффективность предлагаемого метода лечения.

Группы исследования	**Число больных (%)**		**p, (χ^2 Pearson)**
	без рецидива	**рецидив**	
Основная группа (n=72):	71 (98.6%)	1 (1.4%)	0.0335*
подгруппа А (n=38)	37	1	0.1864
подгруппа В(n=34)	34	0	0.0632
Группа сравнения(n=63)	57 (90.5%)	6 (9.5%)	-

*, - коэффициент статистической значимости различий с группой сравнения.

Таким образом, исследование овариального резерва позволило оптимизировать подход к выбору объема эндоскопического лечения у пациенток с рецидивирующей ГЭ на фоне МС в период менопаузального перехода. Коррекция метаболических нарушений снизила выраженность проявлений метаболического синдрома в 98 % пациенток в основной группе.

Сочетание аблации эндометрия с лапароскопической двусторонней аднексэктомией при яичниковых формах гиперэстрогении является не только патогенетически обоснованным, но также высокоэффективным методом лечения, который позволяет снизить возникновение рецидивов в 6,8 раза, повысить эффективность проводимого лечения, избежать радикальной хирургической операции, улучшить качество жизни и здоровье женщины.

ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализ данных научной литературы и результаты собственных исследований вызывают необходимость обсуждения данной проблемы.

Актуальность проблемы гиперплазии эндометрия в современной гинекологии связана с высокой частотой рецидивов данного заболевания, особенно у женщин в период перехода в менопаузу. В современных условиях к периоду менопаузального перехода женщина достигает пика социальной активности. За последние 20 лет улучшение социально-экономических условий жизни привело к увеличению её продолжительности и более позднему наступлению менопаузы, средний возраст наступления которой составляет в Европе 52 года. Сегодня 90 % женщин переступают рубеж менопаузы, поэтому проблема сохранения качества жизни у женщин в периоде менопаузального перехода становится наиболее актуальной и злободневной (Г.М. Савельева, Г.Т. Сухих, И.Б. Манухин, 2012).

В последние годы существует тенденция к росту ГЭ, которая составляет 3.8-4% в год (Л.А. Ашрафян, В.И. Киселев, 2014). По данным гинекологических стационаров г. Волгограда частота гиперплазии эндометрия возросла за последние 8 лет в 2.2 раза, причем более половины больных были в возрасте менопаузального перехода. У каждой третьей пациентки выявлен метаболический синдром.

К периоду менопаузального перехода женщины не только достигают пика социальной активности, но и накапливается значительный «багаж» сопутствующей экстрагенитальной патологии. В нашем исследовании выявлено, что все пациентки с рецидивирующей гиперплазией эндометрия имели экстрагенитальную патологию: артериальную гипертензию 89.8%, заболевания ЖКТ 23.6%, каждая десятая (10.3%) сахарный диабет I и II типа, варикозное расширение вен у 15.9% больных. Причем сочетание данных заболеваний

наблюдалось у 34 % женщин, а МС обнаружен у всех обследованных больных, что усложняло подходы к выбору метода адекватного лечения.

При исследовании показателей метаболического синдрома нарушения проявились у большинства пациенток абдоминальным ожирением преимущественно II степени (49.6%), высоким индексом ОТ/ОБ (1.05), гиперхолестеринемией (60.1%), триглицеридемией (50.1 %), выраженной дислипидемией (61.1 %) и нарушенной толерантностью к глюкозе (44.6%).

Каждая вторая пациентка к периоду менопаузального перехода уже имела по 2-3 рецидива ГЭ. Каждая третья больная имела противопоказания к назначению гормонотерапии в связи с сопутствующей экстрагенитальной патологией. Две трети из них получали курсы гормонального лечения, но не смотря на терапию ГЭ прогрессировала на фоне патологической прибавки веса и симптомов МС. В результате более половины из них (52.2%) подверглись радикальному хирургическому вмешательству с потерей органа.

Причины гиперплазии эндометрия чрезвычайно разнообразны, но основное место отводится абсолютной или относительной гиперэстрогении, а также комплексу нейроэндокринных и метаболических нарушений.

ГЭ рассматривают как болезнь клеточного деления, при которой под влиянием эстрогенов в отсутствии действия прогестерона, при участии факторов роста и торможения апоптоза происходит стимуляция клеточного деления и повышается возможность образования атипических клеток (И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян, 2017)

Одним из существенных факторов риска ГЭ и рака эндометрия является абдоминальное ожирение и ассоциируемые с ним метаболические расстройства. Первый патогенетический вариант рака эндометрия предполагает развитие неопластического процесса у пациенток с ожирением, эндокринными и обменными нарушениями (Я.В. Бохман, 1989) и характерен для большинства больных (60-70%). В основе его лежит длительная эстрогенная стимуляция

эндометрия при отсутствии антипролиферативного действия прогестерона. У этих пациенток отмечается ановуляторная дисфункция и разнообразные нарушения жирового и углеводного обмена. Именно этот вариант патогенеза свойственен женщинам периода менопаузального перехода с абдоминальным ожирением.

Жировую ткань называют «эндокринной железой». Под действием ароматазы жировой ткани происходит превращение андрогенов в эстрогены, главным образом, андростендиона в эстрон, который обладает самой высокой онкогенной активностью. Хроническая ановуляция в сочетании с гиперэстрогенией стимулирует пролиферативные процессы эндометрия. На фоне развернутой картины МС эффективность гормонального лечения ГЭ снижается, развиваются частые рецидивы заболевания, что приводит к необходимости проведения радикальной операции - гистерэктомии [2, 4, 6].

По литературным данным, гиперпластические процессы в эндометрии при длительном течении могут служить фоном для развития онкологических заболеваний слизистой оболочки матки. Причем вероятность перерождения гиперплазии в рак эндометрия возрастает к возрасту перехода в менопаузу по данным разных авторов от 6 до 20% (Г.М. Савельева, В.Н. Серов, Н.И. Кондриков, 2009). В связи с этим, онкологическая настороженность диктует необходимость оптимизации методов лечения ГЭ в ПМП у пациенток с МС.

Развитию рецидивирующего гиперпластического процесса в эндометрии предшествуют нарушения менструальной и генеративной функции пациенток.

В проведенном исследовании нарушения менструального цикла проявлялись постпонирующим циклом у 70.6%, гиперполименореей у 76.4%, которые появились после родов и несостоявшихся беременностей у 68.2% пациенток на фоне прогрессирования прибавки веса и проявлений МС, что способствовало развитию послеродового нейроэндокринного синдрома у 68.4% ещё в репродуктивном возрасте. Причем вторичное бесплодие наблюдалось чаще (6.7%), чем первичное (3.7%) .

Отягощенный гинекологический анамнез имели все пациентки, участвующие в исследовании. Наиболее частой причиной обращений к гинекологу стали жалобы на нарушение менструального цикла в виде аномальных маточных кровотечений (АМК), которые приводили к неоднократным выскабливаниям полости матки. У 75 % пациенток к моменту включения в исследование отмечено до 2 до 5 выскабливаний полости матки.

Высокая частота травматических внутриматочных вмешательств по поводу медицинских абортов (15.3%), несостоявшихся беременностей (36.4%) и АМК (90.5%) стали причиной повреждения базального слоя матки и формирования хронического воспалительного процесса эндометрия, что проявилось хроническим эндометритом у каждой третьей пациентки (31.2%) и у 41.0% хроническим сальпингоофоритом.

Таким образом, в период менопаузального перехода исследуемые пациентки с МС вступили с неблагоприятным фоном гинекологических заболеваний, что стало факторами риска развития рецидивирующей гиперплазии эндометрия.

У подавляющего большинства (72%) пациенток двух групп ГЭ была впервые выявлена после 40 лет. К началу периода менопаузального перехода по два случая рецидива ГЭ имели 63.7% исследуемых, а три случая рецидива ГЭ отмечено у 25.2% больных.

Следует отметить, что гормональную терапию получали только 60.7% больных, а остальным гормональное лечение было противопоказано в связи с сопутствующей экстрагенитальной патологией. Чем старше возраст пациентки, тем более радикальными становятся методы лечения (В.Г. Бреусенко , 2012).

Несмотря на успехи гормональной терапии ГЭ, хирургические методы лечения остаются ведущими в лечении данной патологии, особенно в периоде менопаузального перехода и в менопаузе (Г.М. Савельева, 2010; В.Г. Бреусенко, 2012).

Длительное время основным методом хирургического лечения пациенток с рецидивирующими гиперпластическими процессами эндометрия считалась гистерэктомия. В настоящее время остается актуальным поиск современных малоинвазивных методов лечения патологии эндометрия, особенно у пациенток с сопутствующей экстрагенитальной патологией и противопоказаниями для гормонотерапии (В.Г. Бреусенко, 2010; В.Н. Серов, 2013; Л.В. Адамян, 2015).

Существенные коррективы в тактику лечения пациенток с ГЭ внесла гистерорезектоскопия, методики электрохирургической и лазерной аблации эндометрия (Клинические рекомендации по акушерству и гинекологии, 2014). Гистерорезектоскопия по праву считается прогрессивным методом хирургического лечения больных с ГЭ, который является альтернативой гормонотерапии и радикальному хирургическому вмешательству. Однако, по данным ряда авторов (В.Г. Бреусенко, 2014) после аблации эндометрия отмечены рецидивы ГЭ у 12 % больных, что подтвердило и наше исследование: в группе сравнения после изолированной аблации эндометрия рецидив ГЭ наступил у 9.5 % больных.

Учитывая рецидивирующую ГЭ в период менопаузального перехода на фоне МС, сопутствующие соматические заболевания, неэффективность или противопоказания к гормональному лечению, 63 пациенткам группы сравнения выполнена операция электрохирургическая аблация эндометрия. Однако, данный метод эндоскопического лечения не всегда оказывается эффективным, особенно у пациенток с ожирением, ввиду продолжающейся эстрогенной стимуляции гонадального и внегонадального генеза.

Аблация эндометрия без учета гормонального уровня и без лечения МС в группе сравнения привела к рецидиву ГЭ у каждой десятой пациентки (9.5%), а у 1 пациентки выявлена сложная гиперплазия с атипией, что потребовало радикального оперативного лечения.

При анализе причин рецидива ГЭ у пациенток в группе сравнения обнаружено сохранение активности фолликулярного аппарата яичников и достаточно высокий уровень гонадотропных и яичниковых гормонов (ФСГ 21.02±0.15 МЕ/мл, АМГ 1.1±0.12 нг/мл, эстрадиол 112.29±3.02 пг/мл). У пациенток без рецидива ГЭ, наоборот, гормональный профиль подтверждал истощение овариального резерва и переход исследуемых в период менопаузы.

Причиной рецидивов ГЭ мы сочли сохраняющуюся гиперэстрогению яичникового и внегонадального происхождения на фоне МС. Данные результаты исследования позволили предположить, что пациентки с яичниковой гиперэстрогенией в период менопаузального перехода на фоне МС имеют высокий риск рецидива гиперплазии эндометрия.

У здоровых женщин в период менопаузального перехода гонадотропная функция яичников постепенно угасает. Но у определенной части пациенток с МС овариальный резерв яичников сохраняется продолжительное время, создаётся источник абсолютной и относительной гиперэстрогении. В условиях длительной хронической ановуляции формируются условия для гиперплазии эндометрия и склонности к её рецидивированию. В проведенном исследовании выявлено 30 % пациенток с неистощенным овариальным резервом с высоким риском рецидива ГЭ на фоне МС.

Следовательно, при рецидивирующей ГЭ на фоне МС в период менопаузального перехода необходима терапия, направленная на основные составляющие патологического процесса, а именно: с одной стороны, на выключение яичниковой гиперэстрогении, с другой стороны, на лечение внегонадальной гиперэстрогении на фоне МС.

С целью профилактики рецидива ГЭ на фоне МС у пациенток в ПМП с неистощенным овариальным резервом выполнение одиночной аблации эндометрия недостаточно, им необходима дополнительная овариоэктомия,

которая может быть выполнена лапароскопическим доступом в виде аднексэктомии.

Для уменьшения влияния внегонадальной гиперэстрогении показано длительное комплексное лечение МС препаратами с метаболической направленностью совместно с эндокринологами и терапевтами.

В подгруппе А основной группы с истощенным резервом, где выполнена изолированная аблация эндометрия, стойкая аменорея наблюдалась только у 97.4% женщин, а у 1 пациентки наступил рецидив через 6 месяцев после операции (на УЗИ неоднородное М-эхо 7.2 мм, сохранялась метроррагия, морфологически подтверждена сложная ГЭ без атипии).

При исследовании гормонального фона данной пациентки обнаружено, что уровень ФСГ, ЛГ, АМГ, ингибина В был низкий, но показатель эстрадиола остался на достаточно высоком уровне и соответствовал параметрам секреторной фазы менструального цикла женщин детородного возраста. Источником относительной гиперэстрогении могла быть внегонадальная продукция эстрогенов на фоне некорригируемого МС.

Действительно, уровень показателей МС у пациентки с рецидивом ГЭ остался высоким: абдоминальное ожирение II степени (ИМТ 36.1 кг/м², ОТ 115 см, ОТ/ОБ 1.2), сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия 1 степени, дислипидемия (ТГ 2.2 ммоль/л, ЛПНП 3.7 ммоль/л, ЛПВП 0.62 ммоль/л, глюкоза крови 6.1 ммоль/л , иммунореактивный инсулин 13.1 мкЕД/мл).

В подгруппе В основной группы с высоким овариальным резервом, где проведена аблация эндометрия в сосчетании с лапароскопической двусторонней аднексэктомией рецидивов ГЭ не наблюдалось. После оперативного вмешательства стойкая аменорея имела место у всех пациенток. Ультразвуковые характеристики подтвердили уменьшение размеров матки относительно первоначальных, низкие показатели М-эхо (1.3±1,2 мм), атрофию эндометрия, наличие внутриматочных синехий. Улучшились метаболические и

антропометрические показатели (снизился ИМТ, ОТ, индекс ОТ/ОБ, ТГ, ОХ, ЛПНП) на фоне лечения МС.

Предлагаемая методика лечения ГЭ дифференцированная в зависимости от овариального резерва у женщин с МС в период менопаузального перехода обеспечивает эффективность лечения в 98.6%, снижение рецидивирования процесса в 6.8 раза (1.4%) по сравнению с ранее проводимым традиционным методом (9.5%).

Следовательно, пациентки с рецидивирующей ГЭ в ПМП на фоне МС нуждаются в дифференцированном подходе в выборе метода эндоскопического лечения, который зависит от формы ГЭ, уровня овариального резерва и выраженности метаболических нарушений.

Полученные данные позволяют сделать вывод об эффективности разработанного нами метода эндоскопического лечения пациенток с рецидивирующей ГЭ на фоне метаболического синдрома в период менопаузального перехода. О положительном влиянии предложенного метода свидетельствуют: отсутствие рецидивов ГЭ у пациенток подгруппы В основной группы и улучшение метаболических показателей на фоне комплексного лечения метаболического синдрома.

Научное и практическое значение проведенного исследования заключается в доказательстве целесообразности применения дифференцированного метода эндоскопического лечения и профилактики рецидивов гиперплазии эндометрия в период менопаузального перехода в зависимости от овариального резерва.

ВЫВОДЫ

1. Выявлено, что в последнее десятилетие отмечается значительный рост гиперпластических процессов в эндометрии у женщин в период менопаузального перехода. Так по данным гинекологических стационаров г. Волгограда с 2009 по 2016 г.г. число больных с ГЭ увеличилось в 2.2 раза. Более 50 % из них были женщины в периоде менопаузального перехода, у каждой второй отмечено более двух рецидивов ГЭ, у каждой третьей пациентки диагностирован МС.
2. Выявлено, что все обследованные пациентки с рецидивирующей гиперплазией эндометрия на фоне МС имели экстрагенитальную патологию: артериальную гипертензию 80.1% больных, заболевания ЖКТ 23.6%, сахарный диабет I и II типа каждая десятая пациентка (10.3%), причем сочетание данных заболеваний наблюдалось у 34 % женщин, что явилось экстрагенитальными факторами риска рецидивов ГЭ.
3. Акушерско-гинекологическими факторами риска рецидивов ГЭ стали агрессивные воздействия на эндометрий: медицинские аборты (15.3%), самопроизвольные прерывания беременности (19.3%), неоднократные диагностические выскабливания слизистой полости матки по поводу АМК, что проявилось хроническим эндометритом у каждой второй пациентки и у 41.0% хроническим сальпингоофоритом.
4. Метаболические нарушения у всех пациенток с рецидивирующей ГЭ в период менопаузального перехода проявились абдоминальным ожирением преимущественно II степени (49.6%), высоким индексом ОТ/ОБ (1.05), гиперхолестеринемией (60.1%), триглицеридемией (50.1 %), выраженной дислипидемией (61.1 %) и нарушенной толерантностью к глюкозе (44.6%).
5. При исследовании пациенток с рецидивирующей ГЭ в ПМП на фоне МС обнаружено, что 70 % из них имеют истощенный овариальный резерв (ФСГ более 20 МЕ/мл, АМГ менее 1.0 нг/мл, количество антральных фолликулов в яичниках менее 5), в то время как у 30% больных овариальный резерв

был сохранен (ФСГ менее 15 МЕ/мл, АМГ более 1.0 нг/мл, количество антральных фолликулов в яичниках 5-7), что и послужило причиной рецидивов.

6. Выявлено, что традиционная изолированная аблация эндометрия без учета овариального резерва и без лечения МС в группе сравнения привела к рецидиву ГЭ у каждой десятой пациентки (9.5%), при этом у одной из них выявлена сложная гиперплазия эндометрия с атипией, что потребовало радикального оперативного лечения.
7. Разработанный дифференцированный подход к лечению рецидивирующей ГЭ в зависимости от овариального резерва у женщин с МС в период менопаузального перехода обеспечивает эффективность лечения в 98.6%, снижение рецидивирования процесса в 6.8 раза (1.4%) по сравнению с ранее проводимым традиционным методом в группе сравнения (9.5%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать акушерам-гинекологам при неэффективности лечения рецидивирующей гиперплазией эндометрия (ГЭ) в период менопаузального перехода (ПМП) на фоне метаболического синдрома (МС) гормональными препаратами или при наличии противопоказаний к гормонотерапии шире использовать малотравматичные эндоскопические методы лечения с учетом овариального резерва.

2. Пациентки с метаболическим синдромом составляют группу высокого риска по рецидиву ГЭ. При обследовании больных использовать критерии МС, принятые Международной диабетической Ассоциацией в 2005 году (IDF, 2005), которые внесены как основа и в национальные клинические рекомендации по метаболическому синдрому (2014).

Критерии диагноза метаболического синдрома

Фактор риска	Определяющий уровень
Ожирение (ИМТ более 29,9 кг/м^2)	Ожирение (ИМТ 29,9 кг/м^2)
Окружность талии (женщины)	Более 80 см
Триглицериды	Более 1.69 ммоль/л
ХС ЛВП	Менее 1,29 ммоль/л
Артериальная гипертензия	130/85 мм рт. ст. и более
Глюкоза натощак (вена)	Более 5,6 ммоль/л
Сахарный диабет 2 типа	

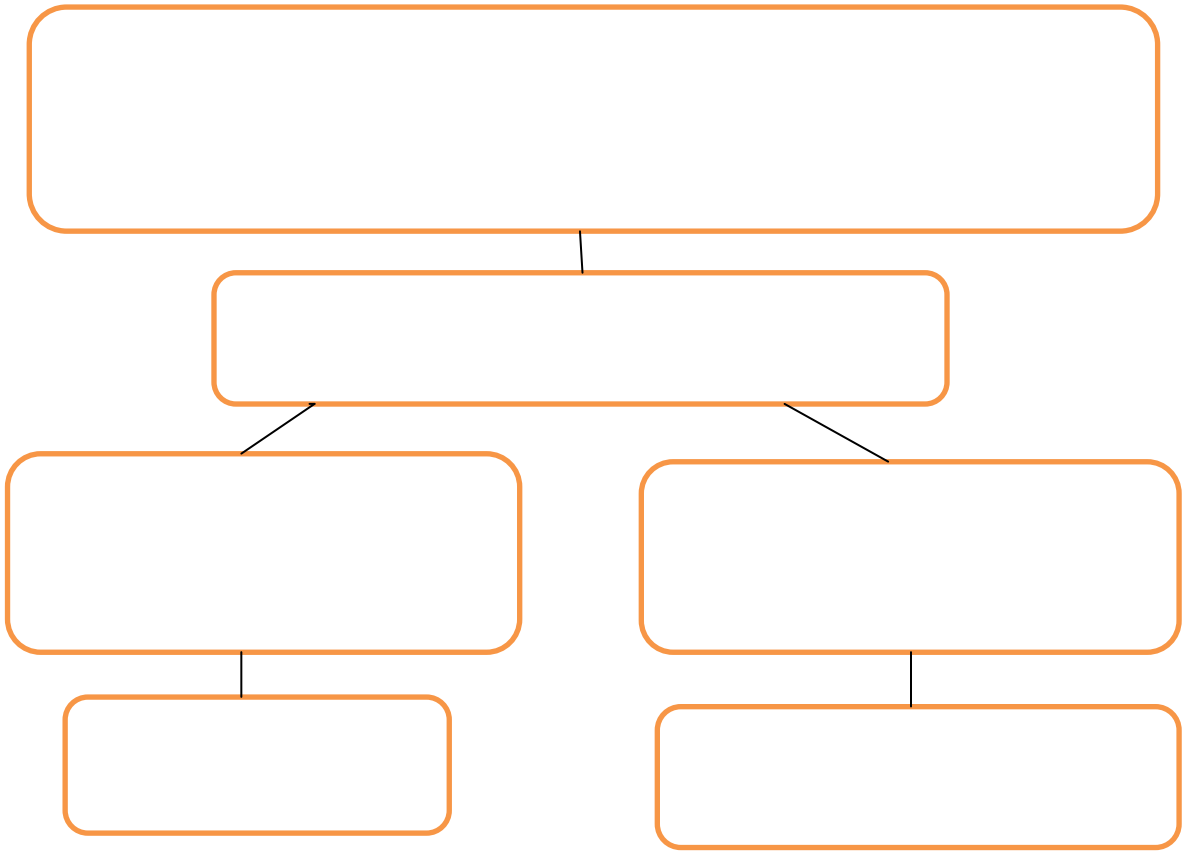
3. Рекомендовать акушерам-гинекологам у пациенток с рецидивирующей ГЭ в ПМП на фоне МС дополнительное исследование - оценку уровня овариального резерва: определение ФСГ, АМГ, УЗИ (объем яичников, подсчет количества антральных фолликулов в них).

4. Рекомендовать акушерам-гинекологам использовать разработанный дифференцированный метод лечения и профилактики рецидивов ГЭ в ПМП на фоне МС.

Пациенткам с истощенным овариальным резервом (ФСГ>20 МЕ/мл, АМГ<1.0 нг/мл, на УЗИ менее 5 фолликулов в яичниках и нет кистозных образований в них) показано проведение изолированной аблации эндометрия и комплексное лечение МС.

Пациенткам с неистощенным овариальным резервом (ФСГ<15 МЕ/мл, АМГ >1.0 нг/мл, на УЗИ 5-7 фолликулов в яичниках или кистозные образования в них) показано выполнение сочетанной операции аблации эндометрия с лапароскопической аднексэктомией и лечение МС.

4. Рекомендовать акушерам гинекологам ведение и лечение пациенток с МС совместно с эндокринологами и терапевтами, с целью назначения долгосрочной программы лечения метаболического синдрома.



СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АМГ – антимюллеров гормон

АМК – аномальные маточные кровотечения

ГЭ – гиперплазия эндометрия

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИМТ – индекс массы тела

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МС – метаболический синдром

ОБ – окружность бедер

ОТ – окружность талии

ПМП – период менопаузального перехода

ОХ – общий холестерин

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФР – фолликулярный резерв

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

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. Воспалительный процесс в этиологии и патогенезе рака эндометрия/ Адамян Л.В., Глякин Д.С., Самойлова А.В., Тунин А.Г. //Проблемы репродуктологии. – 2007. – №1.-С. 21-25.
3. 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 .
4. Аксель Е.Н. Статистика злокачественных новообразований женских половых органов / Аксель Е.Н. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2009. – №1-2. – С. 76-80.
5. Андреева Е.Н. Фармакоэкономическая оценка использования различных методов лечения меноррагий / Е. Н. Андреева // Проблемы репродукции. – 2011. – №4. – С. 37-44.
6. Андреева Е.Н., Григорян О.Н. Менопауза при эндокринопатиях//Научно-практическое руководство (под ред. Дедова И.И.). – Москва, 2017. – 40 с.
7. 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.
8. 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.

9. Березов Т.Г. Содержание фактора роста эндотелия сосудов в злокачественных опухолях эндометрия / Березов Т.Г., Кузнецова О.В., Ажигова Р.Р. //Материалы VIII Международного конгресса по репродуктивной медицине. – Москва, 2014. - С. 92-93.
10. Биштави А.Х. К вопросу о патогенезе гиперплазии эндометрия / Биштави А.Х., Горных О.А., Гулиева В.Н.// Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – №3-4. – С. 108-111.
11. Богатырева Л.Н. Особенности клиники, диагностики и лечения гиперпластических процессов эндометрия у многорожавших: автореф. дис. … канд.мед.наук / Богатырева Л.Н.– Волгоград, 2011. – 24 с.
12. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии / Бохман Я.В. – СПб., 2007. – 540 с.
13. Боярский К.Ю. Факторы , определяющие овариальный резерв женщины (обзор литературы)/ Гайдуков С.Н., Чкуасели А.С.// Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т.58, - вып.2 – С. 65-71.
14. Бреусенко В.Г. Термоаблация в лечении патологии эндометрия / Бреусенко В.Г., Голова Ю.А., Шилина Е.А. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Спецвыпуск. – С. 135-136.
15. Бреусенко В.Г. Лечение гиперпластических процессов эндометрия в пери- и постменопаузе / Бреусенко В.Г., Савельева Г.М., Голова Ю.А. // Акушерство и гинекология. – 2009. – №4.- С. 19-23.
16. 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.
17. Ведение женщин в пери- и постменопаузе: практические рекомендации / под ред. Сметник В.П., Ильиной Л.М. – Москва: Ярославль: ООО «ИПК «Литера», 2010. – 221 с.

18. Власов Р.С. Клинико-морфологические особенности патологических процессов эндометрия / Власов Р.С., Карпов Д.В., Коган Е.А. и др. // Проблемы репродукции: материалы IV Междунар. конгресса по репродуктивной медицине. – 2010. – Спецвыпуск. – С. 35-36.

19. Гаспаров А.С. Оценка овариального резерва яичника с доброкачественными опухолями после разных видов хирургического лечения//Кремлевская медицина. – 2013. – №1. – С. 100 –108.

20. Гинекология: учебник / под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1000 с. : ил.
21. Гинекология: национальное руководство / под ред. В.И. Кулакова, Г.М. Савельевой, И.Б. Манухина. – Москва, 2009. - 542с.
22. Гинекология: национальное руководство/ под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, И.Б. Манухина. – Москва, 2012. - 690с.
23. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции/И.Б. Манухин [и др.]. – 4-е изд., перераб.и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С.109-119, 186-205.
24. Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина / Михель фон Вульфф, Петра Штуте; пер. с нем. под ред. Е.Н. Андреевой. – Москва: МЕДпресс-информ, 2017. – С.127-129, 378-380.

25. 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.

26. Голова Ю.А. Эффективность применения биполярной гистерорезекции при лечении гиперпластических процессов эндометрия и субмукозной миомы матки у пациенток различных возрастных групп / Голова Ю.А., Ахундова С.С., Баисова Б.И., Бреусенко В.Г., Мишиева О.И. // Журнал Акушерства и Женских Болезней. – 2007. – Спецвыпуск. – С. 136-137.

27. Давыдов А.И. Атипическая гиперплазия эндометрия: вопросы морфогенеза, классификация, диагностика и лечение / Давыдов А.И. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – №3. – С. 93-96.
28. Давыдов А.И. Цветное доплеровское картирование внутриэндометриального кровотока у больных с патологией эндометрия / Давыдов А.И., Рощина Е.Г., Пашков В.М. //VIII Международный конгресс по репродуктивной медицине: материалы. – Москва, 2014. – С. 96.
29. Девятовская А.Г. Применение трехмерной эхографии в мониторинге и лечении гиперпластических процессов эндометрия: дис. … канд.мед.наук / Девятовская А.Г. -Москва, 2009. – 148с.
30. Дикарева Л.В. Гиперпластические процессы матки: клинико-диагностическое значение маркеров биологических жидкостей: автореф. дис. … канд. мед.наук / Дикарева Л.В.– Волгоград, 2011. – 21 с.
31. Доброхотова Ю.Э. Современные подходы к терапии гиперпластических процессов эндометрия / Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В., Литвинова Н.А. // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – №3. – С.24-30.
32. Доброхотова Ю.Э. Методы лечения атипической гиперплазии эндометрия / Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В., Чулкова О.В. // Лечебное дело. – 2011. – №1. – С.71-79.
33. Доброхотова Ю.Н. Состояние рецепторного аппарата эндометрия и метаболизм эстрогенов при гиперплазиях эндометрия в позднем репродуктивном периоде / Доброхотова Ю.Н., Юсупова Р.О. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т.8, №3. – С.12-15.
34. Дубровина С.О. Патогенетические аспекты гиперпластических процессов в эндометриии у женщин с метаболическим синдромом / Дубровина С.О. и др. // Российский вестник акушера- гинеколога. – 2008. – Т.8, №3. – С.41-44.
35. Думановская М.Р. Бурменская О.В., Чернуха Г.Е и др. Гиперплазия эндометрия и риск развития эндометриальной аденокарциномы / Думановская М.Р. Бурменская О.В., Чернуха Г.Е и др. //Новые технологии в диагностике и

лечении гинекологических заболеваний: материалы XXVI Междунар. конгресса. – Москва, 2013. – С. 88-89.

36. Железов Д.Н. Дифференцированные подходы к лечению больных с сочетанными гиперпластическими процессами эндо- и миометрия: автореф. дис. … канд. мед. наук / Железов Д.Н.–Одесса, 2010.
37. Задонская Ю.Н. Иммуногистохимическое исследование матриксных металлопротеиназ и их тканевого ингибитора в гиперплазированном эндометрии у женщин перименопаузального периода / Задонская Ю.Н. // Акушерство и гинекология. – 2009. – №5. – С.41-44.
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, В.В. Юрасова. – М.: Медиздат, 2012. – 840 с.
40. Калиниченко С.Ю. Особенности коррекции гипогонадизма у женщин при хирургической менопаузе / Калиниченко С.Ю. Апетов С.С. //Гинекология. – 2011. – №3. – С.57-60.
41. Капушева Л.М., Комарова С.В., Ибрагимова З.А. и др. Современные подходы к лечению больных с маточными кровотечениями в перименопаузе / Капушева Л.М., Комарова С.В., Ибрагимова З.А. и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т.4, №3. – С. 54-56.
42. КаюмоваД.Т. Проблемы пери- и постменопаузы. Пути решения / КаюмоваД.Т., Давлетьянц Г.Л. // VIII Международный конгресс по репродуктивной медицине: материалы. – Москва, 2014. – С. 43.
43. Кирикова Ю.М. Значение аблации эндометрия в терапии гиперпластических процессов эндометрия пациенток периода постменопаузы: автореф. дис. … канд.мед.наук / Кирикова Ю.М. – Москва, 2008. – С.30-31.

44. Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л., Мужнейк Е.Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика: монография / Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л., Мужнейк Е.Л. – М.: Медпрактика-М, 2011. – 468 с.
45. Клиническая гинекология: избранные лекции / под ред. В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – С.315-324.
46. Клиническая онкогинекология / под ред. В.П.Козаченко. – Москва, 2005. – 374с.
47. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. – 4 е изд., перераб. и доп. / под ред. В. Н. Серова, Г. Т. Сухих. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1024 с. : ил.
48. Клинышкова Т.В. Клинико-морфологическое обоснование оптимизации лечения больных с гиперплазией эндометрия / Клинышкова Т.В.// Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – №3. – С. 16-20.
49. Кондриков Н.И. Воспроизводимость диагнозов гиперплазии эндометрия по классификации ВОЗ и по модифицированной (бинарной классификации) / Кондриков Н.И., Асатурова А.В., Могиревская О.А // Акушерство и гинекология. – 2011. – №3. – С. 42-46.
50. Кондриков Н.И. Гиперпластические изменения и предраковые состояния эндометрия: вопросы терминологии и классификации / Кондриков Н.И., Силакова А.В. // Архив патологии. – 2010. – Т.72 (1). – С.60-62.
51. Кондриков Н.И. Патология матки: иллюстрированное руководство / Кондриков Н.И. – Москва: Практическая медицина, 2008. – 334 с.
52. Козлова О.В. Структура доброкачественной патологии яичников и обоснование тактики ведения больных пожилого и старческого возраста в условиях ведомственной больницы / Козлова О.В. //Проблемы репродукции: материалы VIII Междунар. конгресса по репродуктивной медицине. – Москва, 2014. – С. 46-47.

53. Кипич Н.В. Значимость молекулярно-генетических и иммунных факторов в патогенезе и тактике ведения больных с гиперпластическими процессами эндометрия: автореф. дис. … канд. мед. наук / КипичН.В. – СПб., 2011. – 20 с.
54. Краснопольский В.И. Рецепция половых стероидов при гиперпластических процессах в эндометрии у женщин позднего репродуктивного возраста / Краснопольский В.И., Гаспарян Н.Д., Кареева Е.Н. и др.// Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – №2. – С. 7-9.
55. Кудрина Е.А. Динамика показателей лептина у больных с сочетанными доброкачественными гиперпластическими заболеваниями матки / Кудрина Е.А., Никонова Т.В., Станоевич И.В. и др. // Проблемы репродукции. – 2011. – Спецвыпуск. – С. 140.
56. Кудрина Е.А. Особенности изменения липидного спектра сыворотки крови у пациенток с доброкачественными гиперпластическими заболеваниями матки / Кудрина Е.А., Станоевич И.В., Коновалова А.В. и др.// Проблемы репродукции. – 2011. – Спецвыпуск. – С. 140-141.
57. Кузнецова И.В. Внутриматочная гормональная контрацепция с гестагенами в позднем репродуктивном периоде / Кузнецова И.В. // Гинекология. – 2013. – №15(6). – С. 11-15.
58. Кузнецова И.В. Гиперпластические процессы эндометрия / Кузнецова И.В. – Москва, 2009. – 48с.
59. Кузнецова И.В. Возможности терапии гиперпластических процессов эндометрия / Кузнецова И.В. // Трудный пациент. – 2010. – №1. – С.2-10.
60. Кузнецова И.В. Нарушение менструального цикла и гиперплазия эндометрия: что мы лечим? / Кузнецова И.В. //StatusPraesens. – 2012. – № 8. – С. 41-46.
61. Кузнецова И.В. Дисфункциональные маточные кровотечения и гиперплазия эндометрия в пременопаузе: возможности гормональной коррекции / Кузнецова И.В., Могиревская О.А., Якокутова М.В. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – №5, 7. – С. 75.
62. Кузнецова И.В. Дисфункциональные маточные кровотечения и простая гиперплазия эндометрия в пременопаузе: возможности гормональной

коррекции / Кузнецова И.В., Могиревская О.А., Якокутова М.В. и др.//Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – №5. – С. 70-74.

63. Кузнецова И.В. Комплексный подход к терапии женщин с гиперпластическими процессами эндометрия и ожирением/ Кузнецова И.В., Якукотова М.В. // Акушерство и гинекология. – 2007. – №6. – С.63-67.
64. Кузнецова И.В. Лечение менопаузальных расстройств при наличии риска гиперплазии эндометрия у женщин с избыточной массой тела / Кузнецова И.В., Якокутова М.В. //Гинекология. 2011. – Т.10,№4. – С.46-49.
65. Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б. Применение фитоэстрогенов у женщин в период менопаузального перехода и постменопаузе// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – №2. –С. 82-87.
66. 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.
67. Кулаков В.И. Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки / Кулаков В.И., Адамян Л.В. –Москва, 2005. - 634 с.
68. Леваков, С.А. Лечение пациенток с эндометриальной гиперплазией / С. А. Леваков, Н.А. Шешукова, О.В. Большакова // Проблемы репродукции. – 2017. – №2. – С.33-36.
69. Левченко Н.Е., Лактионов К.П., Таипов М.А. и др. Молекулярные маркеры рака эндометрия (обзор литературы) / Левченко Н.Е., Лактионов К.П., Таипов М.А. и др. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2013. – №3-4. –С. 86-89.
70. Лысенко О.В. Гиперпластические процессы эндометрия в различные возрастные периоды: исследование цитокинового статуса и содержания SFAS –лиганда / Лысенко О.В. // Акушерство и гинекология. – 2011. – №4. – С.12-15.
71. Макаров О.И. Молекулярно-биологический профиль при гиперпластических процессах эндометрия / Макаров О.И., Шешукова Н.А., Федотова А.С. //Гинекология. – 2012. – №1(14). – С.17-20.

72. Макаров И.О. Онкологические аспекты гиперпластических процессов в эндометрии / Макаров И.О., Овсянникова Т.В., Шешукова Н.А. и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – №1. – С.13-16.
73. Манухин И.Б. Ановуляция и инсулинорезистентность / Манухин И.Б., Геворкян М.А., Чагай Н.Б. –Москва, 2006. – С. 24-99.
74. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. Клинические рекомендации под ред. В.П. Сметник. – Москва, 2015. - 40 с.
75. Минько Б.А. Возможности современных ультразвуковых методик в диагностики рака эндометрия / Минько Б.А., Столярова И.В., Сирезитдинов Б.Р. // SonoAce-Ultrasound. – 2009. – №19. – С.11-17.
76. Мозес В.Г. Хирургическая менопауза – потенциальные риски и возможности их коррекции / Мозес В.Г. //StatusPraesens. – 2012. – №5. – С. 46-50.
77. Мычка В.Б. Женское сердце / Мычка В.Б. – Москва, 2012. – С.30-34, 36-44,161-164.
78. Насырова Н.И. Диагностика и эндоскопическое лечение гиперпластических процессов эндометрия у женщин в перименопаузе: автореф.дис. … канд.мед.наук / Насырова Н.И. – Уфа, 2007. – 24 с.
79. Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Хрипаева В.Ю., Смирнова В.О. Использование комплексной терапии в ведении метаболического синдрома/Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Хрипаева В.Ю., Смирнова В.О.// Альманах клинической медицины. – 2015. –Февраль, Спецвыпуск 1. –С.51–59.
80. Нефф Е.И. Оценка эффективности различных методов термоаблации для лечения гиперпластических процессов эндометрия: автореф. дис. … канд.мед.наук / Нефф Е.И. – Москва, 2008. – 23с.
81. Ожирение/ под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. – Москва,2006. – 456 с.
82. Овсянникова Т.В. Современный взгляд на проблему избыточной массы тела и ожирения / Овсянникова Т.В., Боровикова Е.Н., Шешукова Н.А., Куликов И.А.// Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – №2(10). – С.72-76.

83. Патология климактерия: руководство для врачей / под ред. Л. В. Аккер. – М.: МИА, 2010. – 440 с.

84. Пашков В.М. Современные представления об этиологии и патогенезе гиперпластических процессов эндометрия / Пашков В.М., Лебедев В.А., Коваленко М.В. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Т.3, №5. – С. 51—59.

85. Подзолкова Н.М. Гиперпластические процессы эндометрия. Методические рекомендации/ Подзолкова Н.М., Кузнецова И.В. – Москва, 2007. – 31 с.

86. Прилепская В. Н. Внутриматочная гормональная левоноргестрел-рилизинг система у женщин в перименопаузе / В. Н. Прилепская, П. Р. Абакарова // Фарматека. – 2010. – №1. – С. 27-31.

87. 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.

88. Прудникова Н.Ю. Патогенетические аспекты рецидивирования гиперпластических процессов эндометрия у женщин пременопаузального и постменопаузального периодов: автореф. дис. ...канд.мед.наук / Прудникова Н.Ю. – Москва, 2008. – 24с.

89. Пушкарев В.А. Атипическая гиперплазия эндометрия (диагностика, клиника, лечение) / Пушкарев В.А., Кулавский Е.В., Хуснутдинов Ш.М. // Креативная хирургия и онкология. – 2010.– №3. – С.22-27.

90. 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.

91. Савельева Г.М. Гистероскопия: атлас и руководство / Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Каппушева Л.М. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 248 с.

92. Сапрыкина Л.В. Гиперпластические процессы эндометрия: вопросы этиопатогенеза, клиники, диагностики, лечения / Сапрыкина Л.В., Доброхотова Ю.Э., Литвинова Н.А. // Лечебное дело. – 2011. – №3. – С. 3-8.
93. Савельева Г.М. Новые технологии в лечении внутриматочной патологии / Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Голова Ю.А.// Журнал Акушерства и женских болезней. – 2007. – Спецвыпуск. – С. 140.
94. Савельева Г.М. Гестероскопия: атлас и руководство / Г. М. Савельева, В. Г. Бреусенко, Л. М. Каппушева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 248 с.
95. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – Москва: МИА, 2011. – 808 с.
96. Сафронов А.В., Сафронова М.М., Лисянская А.С. Роль гистероскопии в выявлении патологии гениталий у женщин с постменопаузальными кровотечениями //Журнал Акушерства и Женских Болезней. – 2007. – Спецвыпуск. – С. 141.
97. Сафронова Д.А. Репродуктивное здоровье женщин после органосохраняющих операций на яичниках: автореф. дис…канд.мед.наук – М., 2011. - 45 с.
98. Серов В.Н. Клинико-физиологические основы гинекологической эндокринологии / Серов В.Н. – Москва, 2008. – 368с.
99. Свиридова Н.И. Обоснование дифференцированного подхода к лечению гиперпластических процессов эндометрия в сочетании с хроническим эндометритом / Свиридова Н.И. // Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии: тез. VIII Общерос. семинара. – Сочи, 2015. – С.81.
100. Сидорова И.С. Гиперпластические процессы эндометрия / Сидорова И.С., Леваков С.А., Шешукова Н.А.// Практическое руководство по клинической гинекологии / под ред. И.С. Сидоровой, Т.В. Овсянниковой. – Москва, 2006. – С.150-176.
101. Сидорова И.С., Унанян А.Д., Власов Р.С. и др. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности клиники и терапии / Сидорова И.С., Унанян А.Д., Власов Р.С. и др.// Врач. – 2011. – №3. – С.40-42.

102. Справочник гинеколога-эндокринолога / Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. – 3-е изд., перераб., – М.: Практическая медицина, 2014. – 208 с.
103. Станоевич И.В. Дифференцированный подход к диагностике и лечению гиперплазии эндометрия у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального периода: дис. … канд.мед.наук / Станоевич И.В. – Москва, 2007. – 157с.
104. Стрижаков А.Н. Доброкачественные заболевания матки / Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Пашков В.М. – Москва, 2011. – 243с.
105. Стрижова Н.В. Роль матриксных металлопротоиназ в развитии гиперпластических процессов эндометрия (новые аспекты патогенеза) / Стрижова Н.В., Сухих Г.Т., Соболва Г.М. и др. //Журнал Акушерства и женских болезней. – 2007. – Том LVII. Спецвыпуск. – С. 148-149.
106. Сухих Г.Т. Пролиферативная активность и апоптоз в гиперплазированном эндометрии / Сухих Г.Т., Чернуха Г.И., Сметник В.П. и др.//Акушерство и гинекология. – 2005. – №5. – С.25-29.
107. Согинян А.С. Эффективность применения термоаблации эндометрия системой «Термачойс» при лечении метроррагий и гиперпластических процессов эндометрия в пере- и менопаузе / Согинян А.С., Калиниченко И.А., Борисова О.А. // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: материалы XXVI Междунар. конгресса. – М., 2013. – С. 86.
108. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Андреева Е.Н. и др. Клинические рекомендации. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста: (Протоколы: проект / Сухих Г.Т., Сметник В.П., Андреева Е.Н. и др. – Москва, 2014. – С.46-47.
109. Табакман Ю.Ю. Спорные вопросы патогенеза и гормонотерапии при гиперплазии эндометрия / Табакман Ю.Ю., Солопова А.Г., Манухин И.Б. //Репродуктивный потенциал России: здоровье женщины – здоровье нации: тез. 3-го Общерос. семинар. – Казань,2013. – С.63-64.

110. Тихомиров А.Л. Рациональное лечение доброкачественных гиперплазий матки: научно-практическая монография / Тихомиров А.Л. – Москва, 2007. – 23с.

111. Ткаченко Л.В. Современные возможности профилактики рецидива гиперплазии эндометрия в перименопаузе / Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И. //StatusPraesens. – 2013. – № 5. – С.58-62.

112. Ткаченко Л.В. Гиперпластические процессы эндометрия: анализ структуры и распространенности у женщин перименопаузального возраста / Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И., Вдовин С.В., Сперанский Д.Л. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2012. – № 2 (42). – С. 95-98.

113. Ткаченко Л.В. Гиперпластические процессы эндометрия в пременопаузе: современный взгляд на проблему / Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2013. – № 3 (47). – С. 9-15.

114. Томилова М.В. Прогностические факторы и патогенетические механизмы развития гиперпластических процессов эндометрия у женщин с хронической ановуляцией: дис. … канд.мед.наук / Томилова М.В. – Москва, 2006. – 109 с.

115. Топольская И.В. Дифференциальная гормональная терапия гиперпластических процессов эндометрия у больных с метаболическим синдромом: автореф. дис. … канд. мед.наук / Топольская И.В. – М.,2002. – 21 с.

116. Унанян А.Л. Гиперпластические процессы эндометрия: вопросы патогенетической терапии / Унанян А.Л., Сидорова И.С., Бадурин Д.В., Коссович Ю.М. //Гинекология. – 2013. – №5. – Т.15. – С.32-35.

117. Унанян А.Л. Гиперплазия эндометрия: куда идёт наука и где она встречается с практикой? / Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коссович Ю.М. и др.// StatusPraesens. – 2013. – №5. – С.81-88.

118. Фролова Н.Б. Совершенствование лечебной тактики ведения пациенток с гиперплазией эндометрия в репродуктивном возрасте и перименопаузе: автореф. дис. … канд. мед.наук / Фролова Н.Б. – Омск, 2010. – 23с.
119. Храбрикова Г.Е. Эффективность гистерорезектоскопии в лечении рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия / Храбрикова Г.Е. //Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: материалы XXVI Междунар. конгресса. – М., 2013. – С.95.
120. Харенкова Е.Л. Прогноз и профилактика гиперпластических процессов эндометрия в менопаузе: автореф.дис. … канд. мед.наук / Харенкова Е.Л. – Иркутск, 2009. – 23с.
121. Чепик О.Ф. Морфогенез гиперпластических процессов эндометрия / Чепик О.Ф.//Практическая онкология. – 2004. – Т.5, №1. – С.9-15.
122. Чернуха Г.Е. Гиперплазия эндометрия: перспективы развития проблемы / Чернуха Г.Е. // Акушерство и гинекология. – 2009. – №4. – С.11-16.
123. Чернуха Г. Е. Диагностика и медикаментозная терапия маточных кровотечений с позиций международных рекомендаций / Чернуха Г. Е., Немова Ю. И. // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 2. – С. 64–69.
124. Чернуха Г.Е. Современные представления о гиперплазии эндометрия (обзор литературы) / Чернуха Г.Е., Думановская М.Р. // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 3. – С.26-32.
125. Чернуха Г.Е., Новые возможности лечения гиперплазии эндометрия натуральным микронизированным прогестероном / Чернуха Г.Е., Думановская М.Р., Коган Е.А. и др. // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 10. – С.51-58.
126. Чернуха Г.Е., Думановская М.Р., Асатурова А.В., Коган Е.А. Частота выявления и структура гиперплазии эндометрия в различные возрастные периоды / Чернуха Г.Е., Думановская М.Р., Асатурова А.В., Коган Е.А. //Акушерство и гинекология. – 2015. – №3. – С.40-44.

127. Чернышова А.Л. Метаболический синдром, взаимосвязь с процессами канцерогенеза эндометрия / Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Бочкарева Н.В. //Сибирский онкологический журнал. – 2008.– №5(29). – С.68-73.

128. Шапиевский Б.М. Дифференцированный выбор метода лечения гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузальном периоде: дис. … канд. мед.наук / Шапиевский Б.М. – Москва, 2009. – 147с.

129. Шапиевский Б.М. Прогнозирование и выбор лечебной тактики у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия / Шапиевский Б.М.//Проблемы репродукции. – 2011. – Спецвыпуск. – С.159-160.

130. Шешукова Н.А. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение / Шешукова Н.А., Макаров И.О., Фомина М.Н. // Акушерство и гинекология. – 2011. – №4. – С.16-21.

131. Шешукова Н.А. Профилактика гиперпластических процессов эндометрия/ Шешукова Н.А., Макаров И.О., Овсянникова Т.В. // Гинекология. – 2011. – Т.13, №5. – С.45-48.

132. Шешукова Н. А. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности пролиферативной активности при сочетании с хроническим эндометритом / Шешукова Н.А., Макаров И.О., Овсянникова Т.В. // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2011. – № 3. – С. 10-15.

133. Эстрогены: монография / под ред. В.П.Сметник. – Москва: Практическая медицина, 2012. – 176 с.

134. Ягудаева И.П. Отдаленные результаты тотальной аблации эндометрия у больных с гиперпластическими процессами эндометрия / Ягудаева И.П., Панкратов В.В., Давыдов А.И. // Проблемы репродукции. – 2011. – Спецвыпуск. – С. 198.

135. Якокутова М.В. Ведение женщин группы риска по развитию гиперплазии эндометрия в климактерии: дис. … канд. мед.наук / Якокутова М.В. – Москва, 2008. - 161с.

136. 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.

137. 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.

138. 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.

139. 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.

140. 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.

141. Armstrong A.J., Yurd W.W., Elouero S. et al. Diagnosis and Management of Endometrial Hyperplasia. J. Minim. Invasive Gynecol. 2012; 2.

142. 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.

143. Berbic M., Ng C.H., Fraser I.S. Inflammation and endometrial bleeding // Climacteric. – 2014. – №17, Suppl. 2. – P. 47-53.

144. Dabbs D.J. Diagnostic immunohistochemistry. London,Churchill Livingstone, 2006. 828.

145. 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.

146. 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.

147. Gallos I.D., Shehman V., Thangaratinam S. et al. Oral progestogens vslevonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis.Am J Obstet Gynecol. 2010; 203(6):547.

148. 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.

149. 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.

150. Goncharenko 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 TPMA Journal. 2013; 4:24.

151. 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.

152. 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.

153. 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.

154. Hannerman VV, Alexander HM, Cope NJ. Endometrial hyperplasia: a clinician*s review. ObstetGynecolReprod Med 2010; 20(4):116-120.

155. Karaayvaz M., Zhang C., Laing S. Prognostic significance of miR-205 in endometrial cancer//PLoS One.2012; 7(4):35158.
156. Mutter G.L. J GynecOncol. 2000; 76: 3: 287-290.
157. Ravn P. The Prevalence of Endometrial hyperplasia and Endometrial Cancer in Women Polycystic Ovary Syndrome or Hyperandrogenism. ActaObstetGynecol Scand. 2012; 91: 1173-1176.
158. Ravn P. The Prevalence of Endometrial hyperplasia and Endometrial Cancer in Women Polycystic Ovary Syndrome or Hyperandrogenism. ActaObstetGynecol Scand. 2012; 91: 1173-1176.
159. Reed S.D., Newton K.M., Garcia R.L., Allison K.H., Voigt L.F., Jordan C.D. et al. Complex hyperplasia with and with-jut atypia clinical outcomes and implications of progestin therapy. Obstet. Gynecol. 2010; 116(2, Pt. 1): 365-73.
160. Scarselli G., Bardelli G., Tadeli et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system as an effective treatment option for endometrial: a 15-year follow-up study. FertilSteril. 2011; 95: 1: 420-422.
161. Severi F.M., Bocchi C., Luisi S. et al. Ultrasound and diagnosis of abnormal uterine bleeding. Gynecol.Endocrinol. (Abstr.). 2004, 156.
162. Trimble CL. Method M. Leitao Mario, MD, Karen Lu, MD, Olga Ioffe, MD, Moss Hampton, MD, Robert Higgins, MD, Richard Zaino, MD, and George L. Mutter, MD, for the Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Committee. Management of Endometrial Precancers. ObstetGynecol 2012; 120:1160-75.
163. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Management of Endometrial Hyperplasia/ RCOG/BSGE Green-top Guidelaine.2016; February: 67.