

В.А. Кулавский, В. А. Пушкарёв, Е.В. Кулавский,
Ш.М. Хуснутдинов, А.В. Пушкарёв

ПАТОЛОГИЯ ЭНДОМЕТРИЯ
(ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ЛЕЧЕБНЫЕ АСПЕКТЫ)

УФА – 2018

УДК 618.14-07-08

ББК 57.154

П 20

Р е ц е н з е н т ы :

доктор медицинских наук, заслуженный деятель науки РФ,
Федеральное государственное образовательное учреждение высшего
образования «Южно-Уральский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
профессор кафедры акушерства и гинекологии *Б.И. Медведев*;
доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник
отделения онкогинекологии, Федеральное государственное
бюджетное учреждение «Национальный медицинский
исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства
здравоохранения Российской Федерации *К.И. Жорданиа*.

П 20 Патология эндометрия: (диагностические и лечебные аспекты) / В.А. Кулавский, В.А. Пушкарёв, Е.В. Кулавский, Ш.М. Хуснутдинов, А.В. Пушкарёв. – Уфа: изд-во «Здравоохранение Башкортостана», 2018. – 328 с.

ISBN 978-5-8372-0278-0

В монографии рассматриваются патологические процессы слизистой оболочки матки. Описываются механизмы регуляции репродуктивной системы, возможные причины, изменения, структурные особенности, возникающие в слизистой тела матки. Изложены клинические проявления аномальных маточных кровотечений, полипов, гиперпластических процессов и рака эндометрия, а также, диагностические подходы при перечисленных патологических состояниях и характер лечебных мероприятий.

Монография предназначена для акушеров-гинекологов, онкогинекологов, представляет интерес для врачей других специальностей.

ISBN 978-5-8372-0278-0

УДК 618.14-07-08

ББК 57.154

© В.А. Кулавский, В.А. Пушкарёв, Е.В. Кулавский,
Ш.М. Хуснутдинов, А.В. Пушкарёв, 2018
© Оформление ООО «Издательство
«Здравоохранение Башкортостана», 2018

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие.	5
Список сокращений.	8
Физиология репродуктивной системы.	10
Гипоталамус.	17
Гипофиз.	20
Характеристика половых гормонов.	24
Фолликулогенез в яичниках.	29
Стероидные рецепторы нормального эндометрия.	42
Андрогены в физиологии и патологии репродуктивной системы.	50
Апоптоз в гормональнозависимых тканях репродуктивной системы.	60
Старение репродуктивной системы.	66
Структурные особенности слизистой тела матки.	77
Эндометрий на протяжении менструального цикла.	84
Эндометрий на фоне применения гормональных средств.	103
Некоторые диагностические и лечебные приёмы.	114
Зондирование матки.	114
Аспирационные цитологические исследования эндометрия	116
Цитоморфологическая характеристика патологических процессов эндометрия.	119
Получение материала для гистологического исследования.	122
Ультразвуковая диагностика патологии эндометрия.	127
Эхоскопические параметры матки и яичников в норме и при эндокринных нарушениях.	134
Гистероскопия.	135
Оперативная гистероскопия.	140
Абляция эндометрия.	151

Гистологическая диагностика функционального состояния эндометрия.	162
Основные принципы гормонотерапии.	173
Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода.	181
Аномальные кровотечения репродуктивного возраста, в пре- и постменопаузальном периодах.	196
Полипы эндометрия.	208
Гиперпластические процессы эндометрия.	215
Морфологическая характеристика гиперпластических процессов эндометрия.	237
Простая гиперплазия эндометрия.	237
Атипическая гиперплазия эндометрия.	243
Диагностика предрака эндометрия.	245
Гиперплазия эндометрия в пубертатном периоде.	251
Гиперплазия эндометрия в репродуктивном возрасте.	255
Гиперплазия эндометрия в пременопаузальном периоде.	261
Гиперплазия эндометрия, связанная с инсулинорезистентностью.	265
Принципы наблюдения за больными с гиперпластическими процессами эндометрия.	272
Рак эндометрия.	281
Литература.	296
Приложение.	301

Предисловие

Рассвет не остановишь,
Природу не переучишь,
Море не успокоишь,
Небо не расчистишь,
Дождь не прекратишь,
Крик не заглушишь,
Правила не изменишь,
Жажду не утолишь...

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) представляют гетерогенную группу патологических процессов, включающих доброкачественную эстрогензависимую пролиферацию желёз и разрастания генетически измененной ткани. ГПЭ относятся к одной из основных форм пролиферативных заболеваний эндометрия и считаются наиболее распространенной патологией слизистой тела матки. Известно, что 60–70% ГПЭ могут быть обусловлены длительной монотонной эстрогенной стимуляцией при отсутствии антипролиферативного действия прогестерона и низком половом стероиде, связывающим глобулин (свободные эстрогены). В репродуктивном и перименопаузальном возрастах эти процессы могут быть вызваны ановуляторными циклами, а также нарушением жирового и углеводного обмена. У 30–40% пациенток пери- и постменопаузального возрастов ГПЭ могут возникать в условиях нормального для них гормонального фона (подавление процессов апоптоза, нарушение рецепторного аппарата эндометрия по отношению к факторам роста). В значении риска развития ГПЭ в настоящее время выделяют также такой показатель, как отсутствие родов в анамнезе в совокупности с отсутствием указаний на использование гормональной контрацепции в течение одного, двух и более месяцев.

Патогенез ГПЭ нельзя рассматривать как последовательное увеличение степени тяжести пролиферативных изменений. Степень тяжести клеточных изменений зависит от клеточной атипии, что и определяет неоднородность патогенеза и клинического течения ГПЭ и их предраковых форм. Современная классификация данной патологии основана на морфологическом принципе и выполняется при гистологической оценке полного соскоба эндометрия. Частота расхождения морфологического диагноза очень высока и может достигать до 80–90%. Указанные причины нередко требуют пересмотра гистологических препаратов в онкологических центрах. Все виды атипической гиперплазии эндометрия (АГЭ) считаются предраком эндометрия с риском дальнейшей малигнизации от 10 до 40%.

К основным факторам риска АГЭ относятся: ожирение (преимущественно висцеральное), нарушения менструального цикла (в течение одного, двух и более лет), синдром поликистозных яичников, инсулинозависимый сахарный диабет, отсутствие родов в анамнезе.

Показаниями к диагностике ГПЭ являются любые нарушения менструального цикла – от аменореи до аномальных маточных кровотечений (АМК). На сегодняшний день ультразвуковое исследование (УЗИ) представляет собой достаточно специфичный метод диагностики, который в среднем в 94% случаев позволяет исключить патологию эндометрия. В зависимости от тактики ведения пациентки, и лечение ГПЭ может быть оперативное – удаление патологически изменённой ткани слизистой тела матки, и консервативную гормональную терапию.

Консервативное лечение является необходимой составляющей профилактики рецидивирования и представлено гормональными препаратами: прогестины, гормональные контрацептивы, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). Прогестины могут использоваться при любых формах ГПЭ – от

простой гиперплазии без атипии до АГЭ. Дальнейшее морфологическое заключение позволяет модифицировать выбор гестагена и режим его введения.

Антагонисты ГнРГ целесообразно использовать при сочетанных гинекологических патологиях: миома матки, эндометриоз и гиперплазии эндометрия (ГЭ), а также при таких сопутствующих заболеваниях, как фиброзно-кистозная мастопатия, гиперкоагуляция, дислипидемия, СПКЯ.

На сегодня единственным 100% безрецидивным методом лечения АГЭ является гистерэктомия. Однако прямые последствия ввиду раннего прекращения функции яичников и формирования у женщин метаболических нарушений определяют строгий перечень показаний, при наличии которых необходимо сделать выбор в пользу гистерэктомии (невозможность гормональной терапии, риск злокачественной трансформации превышает потенциальный вред операции для здоровья женщин у пациенток с низкой фертильностью).

Самым частым вариантом ГЭ является простая форма без атипии, возникающая на фоне овуляции у женщин старше 30 лет, когда начинаются изменения секреции яичниковых гормонов. Это вполне объяснимо, если рассматривать ГЭ как физиологическую реакцию организма на гормональный дисбаланс. Тем же обстоятельством можно объяснить эпидемиологию ГЭ у женщин зрелого возраста; распространенность сложной формы этого заболевания в менопаузальном периоде практически совпадает с таковой у пациенток репродуктивного возраста (5,5–6,5%), а частота простой гиперплазии без атипии возрастает до 15–17%.

Эндометрий представляет собой яркий пример гормонально-независимой ткани с рецепторами к эстрогенам и прогестерону во всех своих структурах.

Список сокращений

АГЭ – аденоматозная гиперплазия эндометрия
АКТГ – адренокортикотропный гормон
Ал – андростендиол
АМК – аномальные маточные кровотечения
АМК ПП – аномальные маточные кровотечения пубертатного периода
Ан – андростендион
ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза
ВМК – внутриматочный контрацептив
ВМС – внутриматочная спираль (средство)
ГИ – гиперинсулинемия
ГнРГ – гонадотропин–рилизинг гормон
ГПЭ – гиперпластические процессы эндометрия
ГР – гормон роста
ГС – гистероскопия
ГСПС – глобулин, связывающий половые гормоны
ГЭ – гиперплазия эндометрия
ДА – дофамин
ДГА – дегидроэпиандростендион
ДГА-С–дегидроэпиандростендиона сульфат
ДМК – дисфункциональные маточные кровотечения
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
Е₂ – эстрадиол
ЖГЭ – железистая гиперплазия эндометрия
ЗГТ – заместительная гормональная терапия
ИПФР – инсулиноподобный фактор роста
ИР – инсулинорезистентность
К – кортизол
КОК – комбинированные оральные контрацептивы
КРБ – катаболический регуляторный белок

ЛГ – лютеинизирующий гормон
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
МГЧ – менопаузальный гонадотропин человека
МКБ – международная классификация болезней
МРТ – магнитно-резонансная томография
НА – норадреналин
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
ПР – прогестероновые рецепторы
ПРЛ – пролактин
ПССГ – половой стероид-связывающий глобулин
ПТГ – паратиреоидный гормон
РНК – рибонуклеиновая кислота
РС – репродуктивная система
РЭ – рак эндометрия
СГЯ – синдром гиперстимуляции яичников
СПКЯ – склерополикистоз яичников
СРК – стероид-рецепторный комплекс
СССГ – секс-стероид-связывающий глобулин
СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста
Т – тестостерон
Т₃ – трийодтиронин
Т₄ – общий тироксин
ТТГ – тиреотропный гормон
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ХГ – хорионический гонадотропин
ХГЧ – хорионический гонадотропин человека
ХС – холестерин
ЦНС – центральная нервная система
ЭМА – эмболизация маточных артерий
ЭР – эстрогеновые рецепторы

Физиология репродуктивной системы (рисунок 1, 2)

Репродуктивная система (РС) выполняет основную функцию-воспроизводство (продолжение биологического вида).

Оптимальная функциональная активность РС достигается к 16–18 годам (организм находится в оптимальных условиях для зачатия, вынашивания беременности, вскармливания ребенка).

Особенность РС – постепенное угасание (с 45 лет угасание генеративной функции, с 50 лет – менструальной, затем – гормональной).

РС функционирует по механизму отрицательной обратной связи (при снижении уровня периферических гормонов усиливается синтез и выделение тропных гормонов гипофиза), а также по типу положительной обратной связи (в ответ на максимальное повышение уровня эстрадиола в преовуляторном периоде увеличивается синтез и выделение гонадотропинов).

Ведущее место в регуляции функции РС принадлежит гипоталамо-гипофизарной системе, которая определяет состояние и функционирование всей эндокринной системы.

Кора головного мозга, ЦНС осуществляют контроль над гипоталамо-гипофизарной системой посредством нейромедиаторов (передатчики нервного импульса на нейросекреторные ядра гипоталамуса).

Вся информация из внешней и внутренней среды поступает в ЦНС и по нейронам, посредством нейромедиаторов, передается в гипоталамус, представляющий собой скопление нейросекреторных клеток с многочисленными афферентными и эфферентными связями.

Во многих областях ЦНС и, особенно в структурах гипоталамуса имеются рецепторы эстрадиола, что указывает на непосредственное влияние этого гормона яичников на функцию ЦНС.

В регуляции функции РС важная роль отводится классическим синаптическим пептидам – дофамину (ДА), норадреналину

(НА), серотонину, а также семейству опиоидных пептидов и множеству других нейропептидов.

ДА, НА и серотонину принадлежит ведущая роль в контроле гипоталамической секреции гонадотропного рилизинг-гормона (ГнРГ).

ДА поддерживает цирхориальную секрецию ГнРГ, а серотонин опосредует тормозящее влияние на циклический выброс ГнРГ.

Репродуктивное поведение российских женщин: что имеем?
Рождения и аборты как отражение допущенных женщиной
беременностей. Динамика за 8 лет.
Три варианта репродуктивного поведения женщины



Желанная беременность: рождение



Нежелательная беременность: прерывание

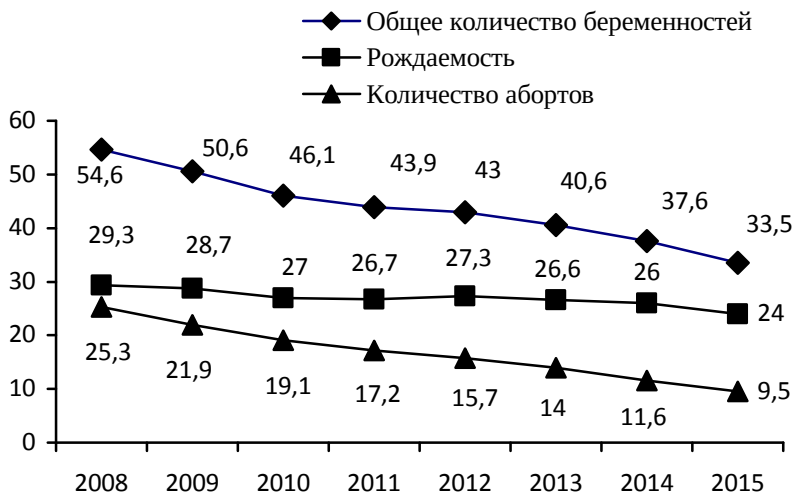


Профилактика нежеланной беременности: воздержание
или контрацепция

15–19 ЛЕТ

Количество абортов, равно как и родов, за 8 лет уменьшилось. Подростки меняются – они уже не столь авантюرنы и больше склонны «просчитывать будущее». Сначала – чего-то добиться в жизни. Инструментов предотвращения нежелательной беременности два: целомудрие (оно снова входит в моду) и контрацепция.

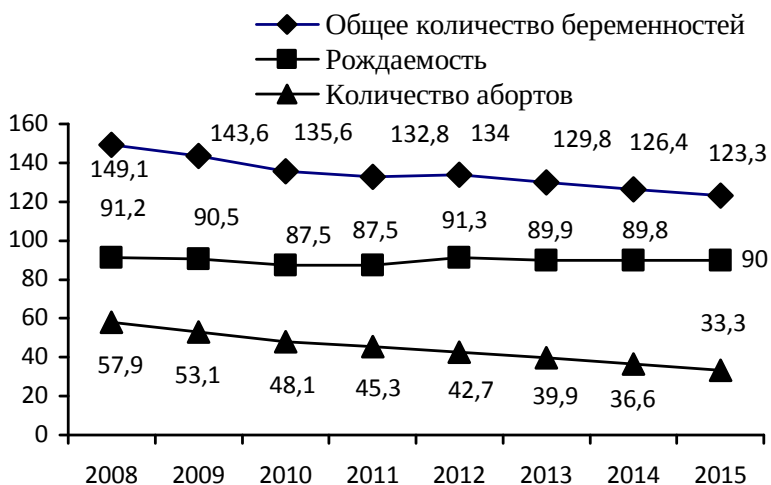
Значения приведены из расчета на 1000 женщин фертильного возраста



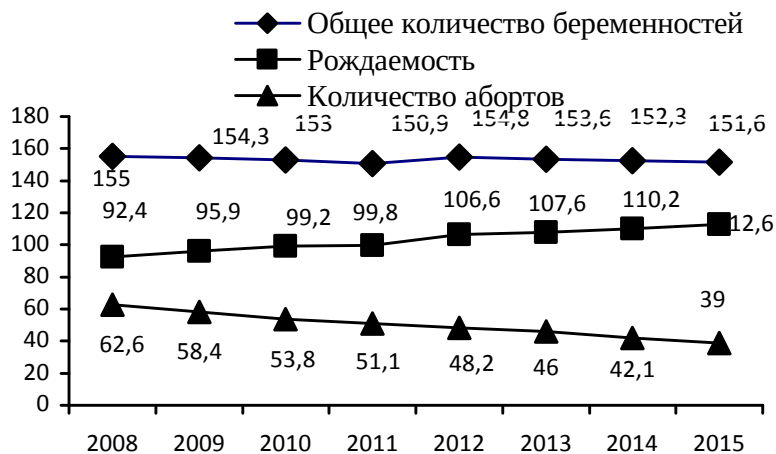
20–24 ГОДА

Рождаемость стабильна, но не превышает 90%, что связано со сдвигом дебюта перворождения на более поздний срок. Частота аборт уменьшилась почти вдвое. Лозунг прежний: «Сначала добыюсь чего-то, потом буду рожать». Нежеланных беременностей становится все меньше – контрацепция прочно завоевывает позиции.

Они «созрели» для деторождения: рождаемость растет – и уже на уровне 113%, а вот количество аборт уменьшилось в два раза (с 63 до 36%), однако в абсолютных цифрах оно превышает аналогичные показатели во всех остальных возрастных группах. Причина: высокая репродуктивная и сексуальная активность. **Контрацепция – в жизнь!**



25–29 ЛЕТ



В регуляции гонадотропной функции гипофиза важную роль играют опиоидные пептиды, которые синтезируются из трех основных предшественников:

- проэнкефалина А;
- проэндорфина или проэнкефалина;
- проопиомеланокортина.

Главными продуктами проопиомеланокортина являются β -эндорфин, АКТГ, β -липотропин, меланостимулирующий гормон.

Опиоидные пептиды повышают выделение пролактина (ПРЛ) и гормона роста (ГР) и блокируют секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и тиреотропного гормона (ТТГ).

Морфин и опиоидные пептиды блокируют овуляторный выброс ЛГ и ФСГ, являясь ингибиторами тонической секреции ЛГ, они регулируют амплитуду и частоту его выбросов.

Опиоиды играют определенную роль в снижении секреции гонадотропинов при остром и хроническом стрессе.

Морфин и другие опиоиды стимулируют ПРЛ.

Помимо прямых пресинаптических ингибиторных действий опиоидов на ГнРГ – продуцирующие нейроны, они влияют на секрецию гонадотропинов через катехоламинергические нейромедиаторы гипоталамуса.

Уникальность РС заключается, с одной стороны, в ее биологической надежности и устойчивости, а с другой – в легкой ранимости.

Врожденная, а также приобретенная функциональная лабильность гипоталамо-гипофизарной системы приводит к срыву механизмов адаптации, поддерживающих гомеостаз в организме, клинически проявляющийся различными нарушениями менструальной и генеративной функции, от дисфункциональных маточных кровотечений, невынашивания беременности, до аменореи и бесплодия.

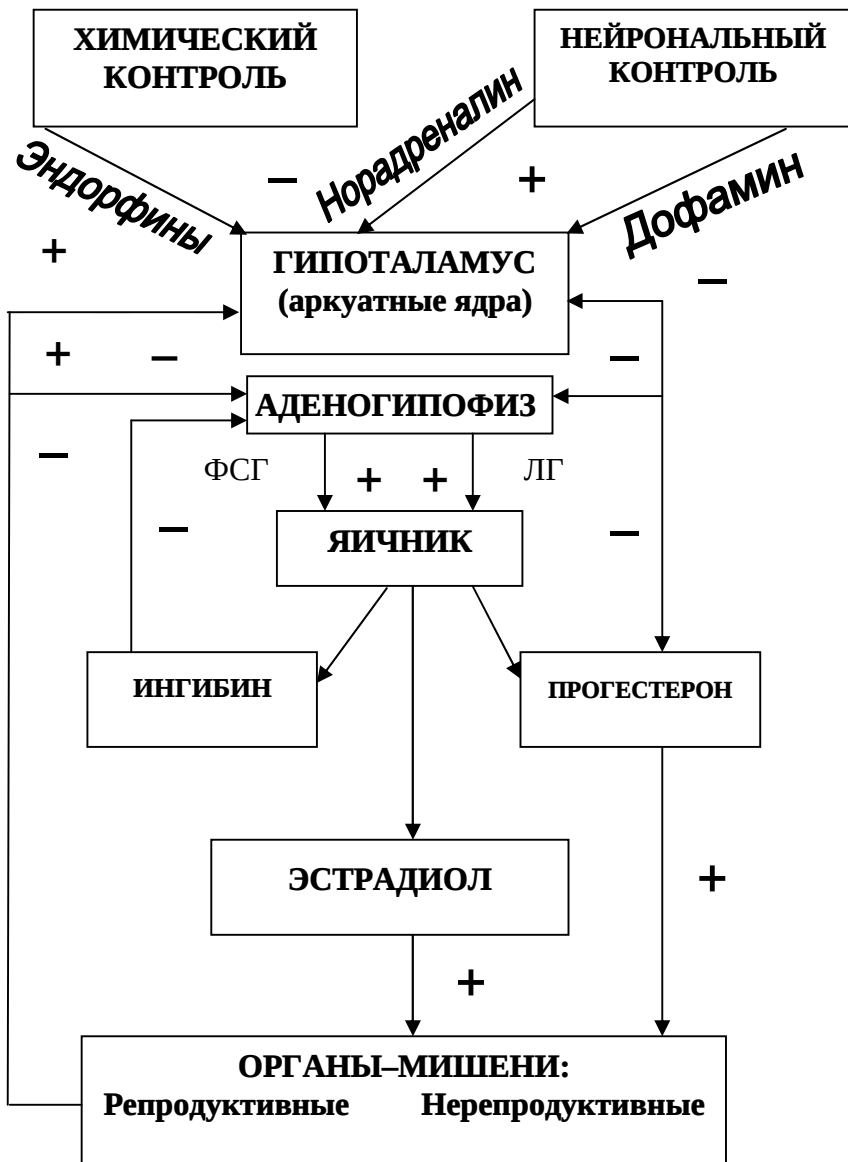


Рисунок 1 – Регуляция репродуктивной системы



Рисунок 2 – Функциональная структура репродуктивной системы:

- 1 – длинная петля обратной связи между гормонами яичника и гипоталамусом, между гормонами яичника и гипофиза;
- 2 – короткая петля между гормонами гипофиза и гипоталамуса;
- 3 – ультракороткая петля между гормонами гипоталамуса и нейропептидами экстрагипоталамических структур ЦНС.

Гипоталамус (рисунок 3, 4, 5)

Гипоталамус – высший вегетативный центр, координирующий функции всех внутренних систем, поддерживающий гомеостаз в организме.

Под контролем гипоталамуса находится гипофиз и регуляция эндокринных желез (гонад, щитовидной железы, надпочечников).

Гипоталамус-скопление нервных клеток, обладающих нейросекреторной активностью:

- вентро- и дорсомедиальные, аркуатные ядра – место синтеза гипоталамических рилинг-гормонов (РГ) или либеринов;
- место синтеза и выделения ГнРГ – аркуатные ядра медиобазального гипоталамуса;
- секреция ГнРГ запрограммирована и происходит в определенном пульсирующем ритме (примерно один раз в час)- название этого ритма – цирхоральный (часовой);
- роль ГнРГ перmissive (запускающая) в функции РС;
- через портальную кровеносную систему (объединяет гипоталамус и гипофиз) ГнРГ поступает в гипофиз;
- особенность этой кровеносной системы – ток крови в ней в обе стороны (как к гипоталамусу, так и к гипофизу), что важно для осуществления механизмов обратной связи (ультракороткой и короткой);
- под влиянием ГнРГ в гипофизе происходит синтез и выделение гонадотропных гормонов;
- цирхоральная секреция ГнРГ запускает гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему, но ее функция не автономная (регуляция нейропептидами ЦНС, яичниковыми гормонами по механизму обратной связи).

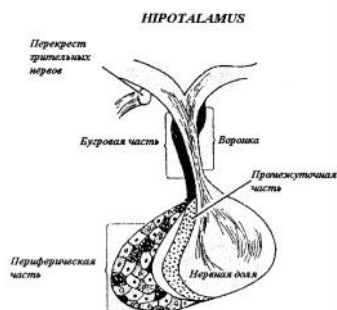


Рисунок 3 – Топография гипофиза и гипоталамической области

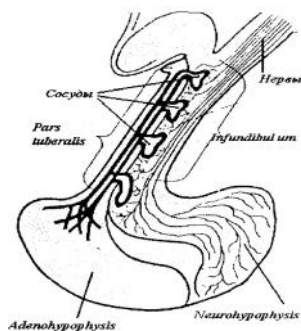


Рисунок 4 – Воротная система кровеносных сосудов гипофиза

Некоторые ядра гипоталамуса принимают участие в эндокринной функции:

- nucleus supraopticus;
- nucleus paraventricularis;
- nucleus tuberalis;
- nucleus ventromedialis;
- nucleus mammillaris.

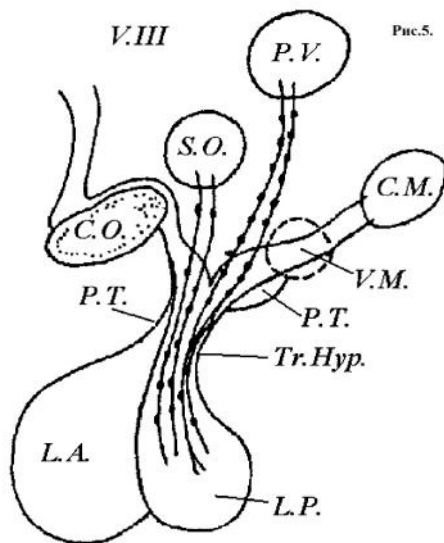


Рис.5. Схема скоплений нервных клеток в подбугорье и нервных пучков, соединяющих нервные центры подбугорья с задней долей гипофиза.

Надписи:

- V.III* - *Ventriculus tertius*
- P.V.* - *Nucleus paraventricularis*
- S.O.* - *Nucleus supraopticus*
- C.O.* - *Chiasma opticum*
- V.M.* - *Nucleus ventro-medialis*
- C.M.* - *Corpora mammilaria*
- P.T.* - *Pars tuberalis*
- Tr. Hyp.* - *Tractus hypophysealis*
- L.A.* - *Lobus anterior hypophysis*
- L.P.* - *Lobus posterior hypophysis*

Между гипофизом и гипоталамусом имеется тесная нервная и гормональная связь:

- нервная связь гипофиза играет роль связующего нейро-гуморального звена между передней долей гипофиза и гипоталамической областью;

- с генетической точки зрения нервная часть гипофиза является частью гипоталамуса, хотя анатомически она относится к гипофизу (в раннем периоде развития она дифференцируется иначе, чем ткани центральной нервной системы).

Большая часть гипофиза находится в углублении клиновидной кости (турецкое седло) и покрыта сверху диафрагмой турецкого седла.

Лежащая за пределами турецкого седла часть гипофиза в форме длинной ножки, называемой воронкой (*infundibulum*), связывает гипофиз с гипоталамусом.

Воронка составляет часть гипофиза, а прилегающий к ней серый бугор является частью гипоталамуса и содержит большое количество нервных клеток, которых очень мало в воронке, имеющей иную структуру, чем собственно нервная ткань.

Нервные волокна воронки контролируют функцию железистой части гипофиза (эти волокна составляют часть гипоталамо-гипофизарного пути).

Серый бугор лежит между перекрестом зрительных нервов и сосковидными телами на нижней поверхности мозга.

Гипофиз (рисунок 6)

Гипофиз состоит из передней, промежуточной и задней доли:

Передняя доля гипофиза:

- по своему строению весьма мозаична;
- образована различными клетками, среди которых можно выделить недифференцированные нейтральные клетки, дифференцированные эозинофильные α -клетки, цианофильные β -клетки и гамма-клетки:
 - недифференцированные нейтральные клетки (хромофобные):
 - морфологически – слабо развитая, со стертыми контурами цитоплазма, в которой на обычных препаратах невозможно обнаружить зернистость;
 - ядра недифференцированных клеток малы, неодинаковой величины, темно окрашиваются и имеют довольно четко выраженный хроматиновый остов;
 - они расположены группами и образуют комплексы, напоминающие те, которые встречаются в клетках синцития;
 - дифференцированные эозинофильные α -клетки:
 - отличие от других клеток – их цитоплазма заполнена многочисленными довольно крупными зернами, поглощающими кислые красители (эозин, оранжевый G);
 - их количество меньше, чем недифференцированных;

- во время беременности преобразуются в большие светлые клетки, слабо окрашивающиеся эозином;
- при прекращении гормональной функции плаценты содержание их значительно уменьшается;
- частичное удаление щитовидной железы сопровождается резким уменьшением количества клеток вплоть до их полного исчезновения;
- в течение менструального цикла количество клеток меняется;
- цианофильные β -клетки:
 - они являются самыми крупными клетками железистой части гипофиза;
 - в цитоплазме β -клеток находятся мелкие, тесно прилегающие друг к другу зернышки, интенсивно окрашивающиеся анилиновой синью в темно-синий цвет;
 - ядра β -клеток отличаются малыми размерами, содержат незначительное количество хроматина;
 - морфологические признаки β -клеток подвергаются изменениям в зависимости от их выделительной функции (могут появиться клетки, отличающиеся меньшими размерами, с густой, интенсивно окрашивающейся цитоплазмой и ядром в состоянии пикноза);
 - иногда они теряют часть своей зернистости, становятся светлыми;
 - если они содержат малые количества зерен или же полностью их лишены, их принято рассматривать как клетки, утратившие свою выделительную функцию;
- гамма-клетки:
 - в норме эти клетки встречаются в очень малых количествах;
 - при патологических состояниях (аденоме), а также при введении эстрогенов, они быстро размножаются.

Передняя доля гипофиза выделяет три гонадотропных гормона.

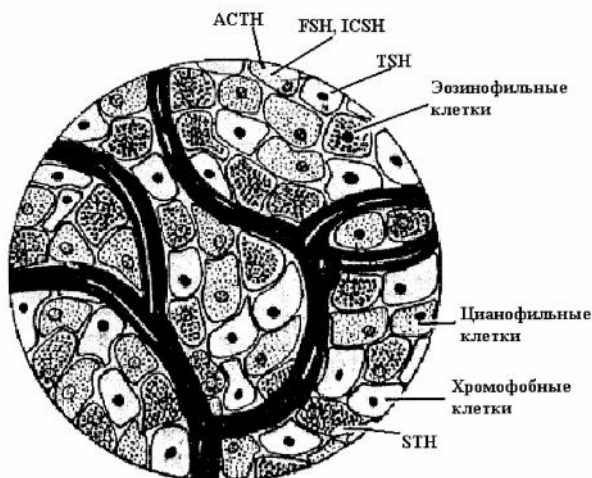


Рисунок 6 – Три типа клеток железистой части гипофиза
(локализация выделения тропных гормонов)

Промежуточная доля гипофиза:

- выделяет специальный гормон, влияющий на пигментный обмен (меланостимулин);
- меланостимулин (MSH) оказывает влияние на пигментацию кожи, стимулируя образование пигмента меланоцитами;
- меланостимулин обладает довольно сложным механизмом действия;
- эффект воздействия зависит от периферических гормонов.

Задняя доля гипофиза выделяет гормоны:

- вазопрессин, вызывающий сокращение гладких мышц в стенках кровеносных сосудов, кишечника и мочевого пузыря;
- окситоцин, обуславливающий сокращение мышечного слоя матки;
- антидиуретин, задерживающий диурез.

Гипофиз – место синтеза и выделения всех тропных гормонов, непосредственно регулирующих функцию периферических эндокринных желез. Место синтеза гонадотропных гормонов (ЛГ и ФСГ), пролактина – передняя доля гипофиза (аденогипофиз).

ЛГ и ФСГ быстро исчезают из крови, их действие продолжается 1–3 мин, период полураспада не превышает 20 мин. ЛГ и ФСГ определяют первые этапы синтеза стероидов в яичниках путем взаимодействия со специфическими рецепторами клеточной мембраны органа-мишени – яичников.

Эффективность гормональной регуляции определяется как количеством активности гормона, так и уровнем содержания рецепторов в клетке мишени.

ФСГ влияют на:

- рост и созревание фолликула;
- пролиферацию клеток гранулёзы;
- синтез ферментных систем – ароматаз, участвующих в метаболизме андрогенов в эстрогены;
- оказывают содействие овуляции (совместно с ЛГ).

ЛГ влияет на:

- первые этапы синтеза андрогенов в тека-клетке фолликула;
- синтез эстрадиола в клетках гранулёзы доминантного фолликула;
- стимуляцию овуляции;
- синтез прогестерона в лютеинизированных клетках гранулёзы (жёлтом теле).

Пролактин (ПРЛ):

- синтезируется клетками аденогипофиза (лактотрофами);
- период полураспада составляет 50–60 минут;
- близок по химическим и биологическим свойствам к гормону роста (ГР) и плацентарному лактогену;
- контролирует лактацию;

- обладает многообразным метаболическим эффектом (развитие ожирения и гипертензии);
- гипоталамический контроль в регуляции ПРЛ проявляется тормозящим эффектом дофамина;
- тиреолиберин стимулирует синтез ПРЛ лактотрофами гипофиза;
- синтез гонадотропинов контролируется гипоталамическим ГнРГ и периферическими яичниковыми стероидами по механизму обратной связи.

Характеристика половых гормонов (таблица 1, 2)

Основной источник женских и, частично, мужских половых гормонов – яичники.

Гонадотропные гормоны ФСГ и ЛГ регулируют синтез половых гормонов.

Различные типы гормонов синтезируются в отдельных морфологических структурах яичников:

- клетки внутренней теки продуцируют андростендион и тестостерон;
- гранулёзные клетки фолликулов – эстрадиол и эстрон;
- клетки желтого тела – прогестерон.

Основное различие в структуре половых стероидов – в числе атомов углерода:

- прогестерон относится к С21-стероидам;
- андростендион и тестостерон – к С19-стероидам;
- эстрон, эстрадиол и эстриол – к С18-стероидам.

Прогестерон:

- самостоятельный женский половой гормон;
- прогормон для биосинтеза андрогенов.

С19 – стероиды:

- андростендион – в положении С17 представлена кетогруппа;

– тестостерон – в положении С17 представлена гидроксильная группа;

– собственная стероидная активность;

– посредники в синтезе С18 стероидов-эстрогенов.

– Действие эстрогенов:

– влияние на половые органы:

– утолщение слизистой оболочки влагалища;

– стимуляция секреции слизи в цервикальном канале;

– пролиферация эндометрия;

– гипертрофия миометрия.

– влияние на экстрагенитальные органы и системы:

– типично женское распределение жировой ткани и волос;

– рост протоков в молочных железах;

– задержка воды и натрия;

– снижение секреции сальных желез;

– снижение уровня ХС – ЛПНП, повышение уровня ХС – ЛПВП;

– повышение содержания ГСПС (глобулин, связывающий половые стероиды);

– стимуляция роста и развития костно-мышечной системы;

– рост волос на голове.

Действие прогестерона:

– влияние на половые органы:

– регрессия эпителия влагалища;

– снижение секреции слизи в цервикальном канале;

– антипролиферативный эффект на матку;

– развитие фазы секреции в эндометрии.

– влияние на экстрагенитальные органы и системы:

– повышение митотической активности в эпителии молочной железы;

– усиление секреции натрия и воды;

– умеренный метаболический эффект;

- повышение базальной температуры.

Наиболее активным эстрогеном является эстрадиол, образующийся из тестостерона.

Эстрон биологически менее активен и метаболизируется из андростендиона.

Эстрадиол и эстрон являются взаимно превращающимися гормонами.

Биологическое влияние половых стероидов через свои «представительства»:

- рецепторы по правилу «ключ-замок».

Механизмы реакции тканей на половые гормоны:

- диффузия гормона через клеточную мембрану;

- переход через ядерную мембрану к ядру и связывание с рецепторным протеином;

- взаимодействие гормон-рецепторного комплекса с ядерной ДНК;

- синтез мессенджера РНК (мРНК);

- транспорт мРНК к рибосомам;

- синтез белка в цитоплазме, что проявляется в специфической активности.

Эстрогены, прогестерон и андрогены действуют по общему механизму:

- основное влияние стероидных гормонов состоит в регуляции синтеза внутриклеточного белка посредством рецепторного механизма;

- существует также негеномный (мембранозный) эффект половых гормонов;

- половые стероиды циркулируют в связанном и свободном состоянии;

- биологический эффект оказывают свободные, несвязанные гормоны;

– подавляющее количество эстрадиола и тестостерона (69%) связывается с глобулином, известным как глобулин, связывающий половые стероиды (ГСПС);

– меньшая часть эстрадиола и тестостерона связывается альбумином, в свободном состоянии циркулирует лишь 1% этих гормонов.

Таблица 1 – Транспорт половых стероидов в кровотоке

Гормон	Половые стероиды, %	ГСПС, %	
		альбумин- связанные	свободные
Эстрадиол	69	30	1
Тестостерон	69	30	1
Дегидротестостерон	28	71	1
Андростендион	8	85	7
Дегидроэпиандростерон	4	88	8

Таблица 2 – Содержание яичниковых и гипофизарных гормонов в плазме крови у женщин репродуктивного возраста

1	2	3	4
ЛГ	Лютеинизирующий гормон, МЕ/мл	1-я фаза цикла овуляторный пик 2-я фаза цикла	0,5–12,8 32–60 0,6–8
ФСГ	Фолликулостимулирующий гормон, МЕ/мл	1-я фаза цикла овуляторный пик 2-я фаза цикла	2,7–10 12–30 1,7–6,5
Е2	Эстрадиол, пг/мл	1-я фаза цикла овуляторный пик 2-я фаза цикла	30–90 120–320 60–200
П	Прогестерон, нмоль/л	1-я фаза цикла 2-я фаза цикла	0,1–6,4 6–64

Продолжение таблицы 2			
1	2	3	4
17-ОПГ	17-гидроксипрогестерон, нмоль/л		1–13
ПРЛ	Пролактин, мМЕ/мл		130–540
Т	Тестостерон, нмоль/л		0,2–5,5
ТЗ	Трийодтиронин , нмоль/л		1,2–2,8
Т4	Тироксин общий, нмоль/л свободный, пг/мл		60–160 12–28
ТТГ	Тиреотропный гормон, мкМЕ/мл антитела к ТТГ, МЕ/мл		0,2–4,5 0,50
К	Кортизол, нмоль/л		230–750
ДЭА	Дегидроэпиандростерон, нмоль/л		0,6–70 (1,0–8,0 нг/мл)
ДЭА-S04	Дегидроэпиандростерон сульфат, мкмоль/л		5,4–92

Два типа прогестероновых рецепторов (ПР) – А и Б:

– эти рецепторы, за редким исключением, функционируют как активаторы транскрипции прогестеронстимулируемых генов в ответ на прогестерон;

– А – ПР играют минимальную роль или вообще не имеют значения;

– А – рецепторы могут ингибировать активность Б – рецепторов не только прогестерона, но и других стероидных гормонов;

- в разных клетках одного органа могут быть по – разному представлены изоформы ПР, поэтому и разные типы препаратов прогестагенов могут оказывать различный эффект;
- гетерогенность прогестероновых рецепторов имеет важное значение в действии антипрогестагенов.

Фолликулогенез в яичниках (рисунок 7, 8, 9, 10, 11, 12)

Фолликулогенез в яичниках:

- в яичнике женщины репродуктивного возраста фолликулы находятся на различных стадиях зрелости;
- примордиальные фолликулы (один слой плоских прегранулезных клеток, небольшие ооциты, клетки теки отсутствуют);
- первичные преантральные фолликулы (один слой клеток гранулезы, начало образования клеток теки, увеличение ооцитов);
- вторичные преантральные фолликулы (2–8 слоев клеток гранулезы, полностью сформированный слой клеток теки);
- антральные фолликулы (в центре полость, наполненная жидкостью; диаметр фолликула к началу менструального цикла около 3 мм, быстрый их рост в ранней фолликулярной фазе);
- преовуляторный фолликул (диаметр до 18 мм, наличие нескольких слоев клеток гранулезы, расположение ооцита на одной из сторон полости фолликула).

После овуляции на месте фолликула образуется желтое тело, а также оставшиеся после предыдущих овулировавших фолликулов белые тела. Рост фолликула от покоящегося примордиального до преовуляторного носит последовательный и непрерывный характер и занимает около 85 суток. Рост до стадии малых антральных фолликулов является гормональннезависимым и регулируется местными яичниковыми факторами.

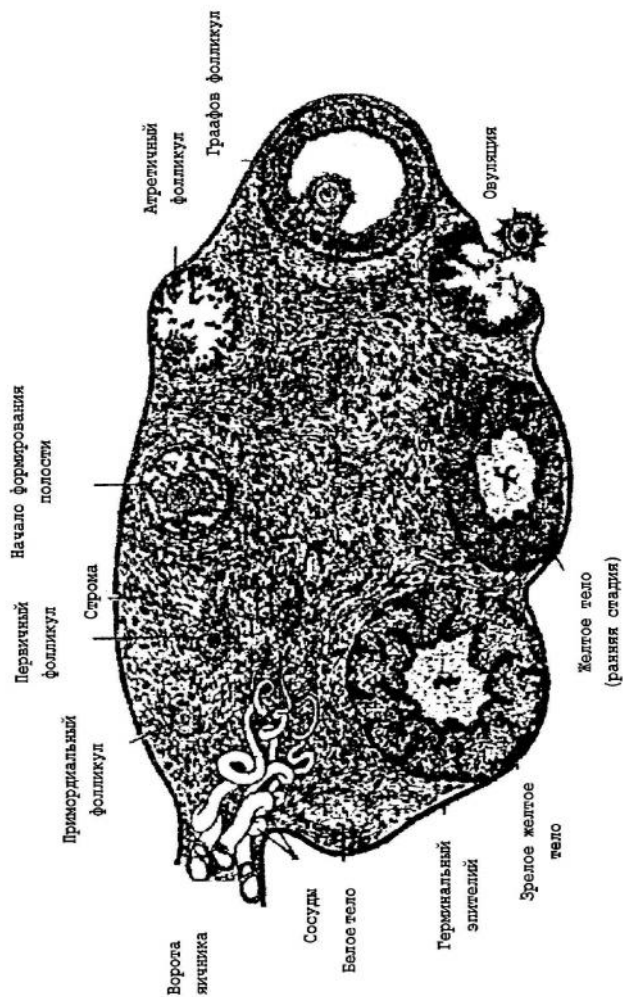


Рисунок 7 – Микроскопическое строение яичника
Изменение компонентов фолликулярного комплекса (по часовой
стрелке) от примордиального фолликула через атрезию
или овуляцию до белого тела (corpus albicans)

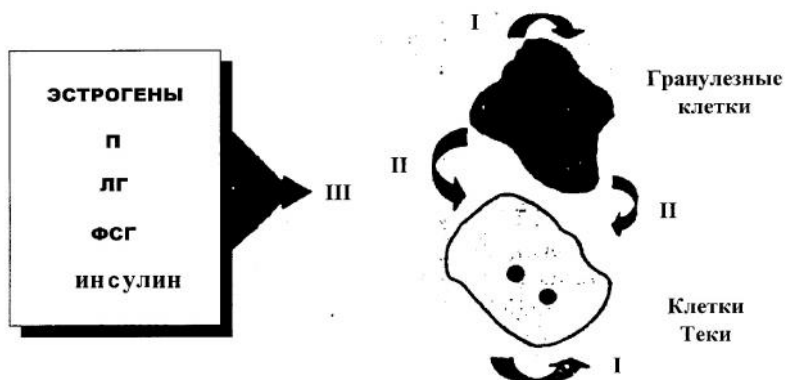


Рисунок 8 – Регуляция функции яичников:
 I – аутокринная; II – паракринная; III – эндокринная.

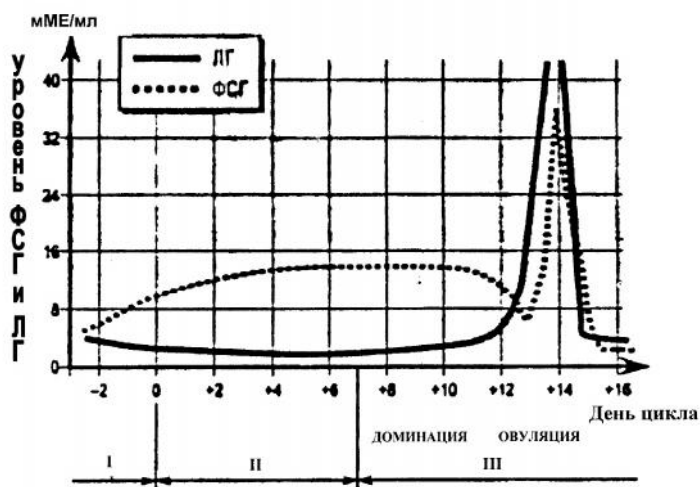


Рисунок 9 – Рост и созревание фолликула:
 I – ЭФР-зависимая фаза блокировки влияния ФСГ на клетки гранулезы;
 II – ФСГ-зависимая фаза роста фолликулов;
 III – ФСГ- и ЛГ-зависимая фаза роста фолликула и овуляция.

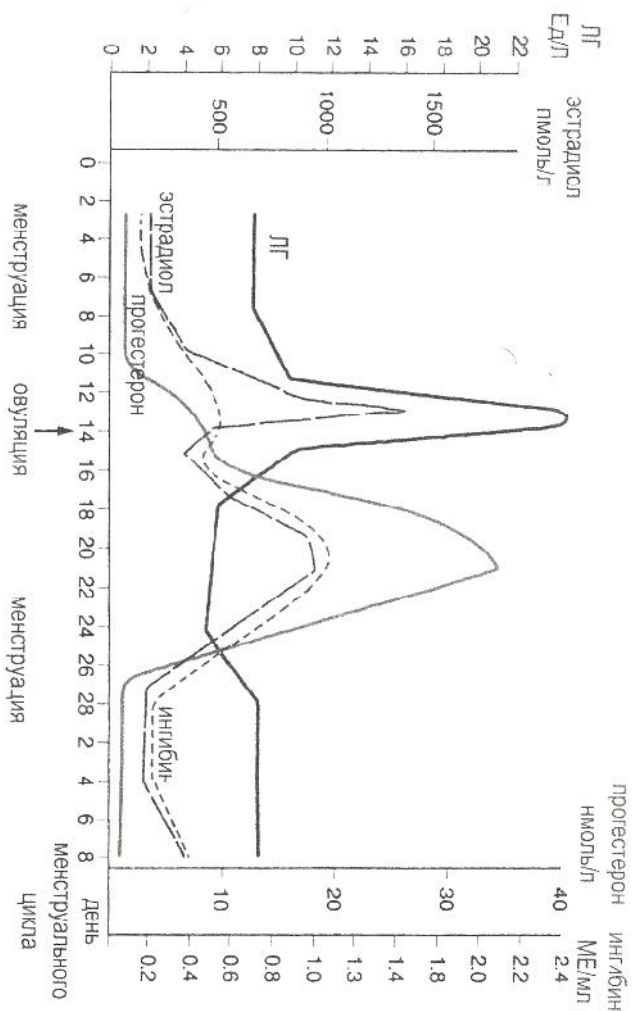


Рисунок 10 – Изменения уровня ЛГ, стероидных гормонов и ингибина в сыворотке крови на протяжении менструального цикла

Число растущих фолликулов зависит от возраста женщины:

- в 24–25 лет число растущих фолликулов, покидающих примордиальный пул, составляет около 37 в день;

- в 34–35 лет – 11;

- в 44–45 лет – только 2;

- эти данные важны при интерпретации УЗИ яичников у женщин с регулярным менструальным циклом;

- в ранней фолликулярной фазе выявление множества фолликулов (особенно у молодых женщин) диаметром до 8 мм, т. е. до стадии выбора доминантного фолликула и атрезии остальных (при этом часто необоснованно ставится диагноз поликистоза яичников, тогда как данное состояние соответствует физиологии фолликулогенеза);

- гонадотропинзависимый рост фолликулов начинается с повышения уровня ФСГ в конце предыдущего менструального цикла;

- увеличение синтеза и выделения ФСГ гипофизом происходит по механизму отрицательной обратной связи в ответ на снижение уровня эстрадиола, прогестерона и ингибина при регрессе желтого тела (при этом доминируется пул растущих антральных фолликулов, из которых выбирается доминантный преовуляторный фолликул в последующем цикле).

Стадии фолликулогенеза от конца лютеиновой фазы предыдущего цикла делят на следующие этапы:

- выбор когорты антральных фолликулов;

- селекция доминантного фолликула;

- овуляция с разрывом фолликула и выходом ооцита;

- формирование и функционирование желтого тела.

Повышение уровня ФСГ в конце лютеиновой фазы предыдущего цикла стимулирует рост антральных фолликулов с 1–3 до 5–6 мм в ранней фолликулярной фазе цикла.

С ростом фолликула резко уменьшается синтез эпидермального фактора роста (ЭФР) клетками гранулезы, который

блокирует выработку ингибина и чувствительность клеток гранулезы к ФСГ.

Особое значение имеет базальный уровень ФСГ на 2–4-й день менструального цикла (отражает минимальный уровень ФСГ, необходимый для формирования пула антральных фолликулов, и способность клеток гранулезы синтезировать ингибин и эстрадиол в ответ на действие ФСГ).

Увеличение базального уровня ФСГ отражает уменьшение пула антральных фолликулов и, соответственно, уменьшение выработки ими ингибина В и эстрадиола.

В ранней фолликулярной фазе до 6–7-го дня менструального цикла рост фолликулов зависит от ФСГ, их размеры составляют в диаметре от 5 до 10 мм.

Число растущих фолликулов четко коррелирует с возрастом женщины.

В этот период ФСГ стимулирует пролиферацию и дифференцировку клеток гранулезы, синтез в них ЛГ-рецепторов, активацию ароматаз и продукцию ингибина В.

ЛГ в ранней фолликулярной фазе влияет преимущественно на синтез андрогенов в клетках теки и имеет мало рецепторов на клетках гранулезы.

Инсулиноподобный фактор роста (ИПФР) стимулирует клетки гранулезы к пролиферации и дифференцировке, повышает их чувствительность к ФСГ и эстрадиолу, которые, в свою очередь, увеличивают синтез ИПФР.

Максимального значения уровень ФСГ достигает к 5–6-му дню менструального цикла, после чего он снижается, а затем повышается, одновременно с ЛГ.

Селекция доминантного фолликула происходит в период роста пула антральных фолликулов на 5–7-й день менструального цикла при размере в диаметре фолликулов 5–10 мм.

Доминантным становится фолликул наибольшего диаметра, с наибольшим числом клеток гранулезы и рецепторов ФСГ, что позволяет синтезировать наибольшее количество ингибина и эстрадиола.

Доминантный фолликул может сохранить способность к дальнейшему росту и синтезу эстрадиола к моменту снижения уровня ФСГ.

В быстром росте лидирующего фолликула играют роль возрастающие концентрации эстрадиола, ИПФР, синтез которых в клетках гранулезы активируется под влиянием гормона роста и гонадотропинов.

Синтез ингибина клетками гранулезы преовуляторного фолликула приводит к снижению выработки ФСГ гипофизом.

В остальных фолликулах, в которых синтез эстрадиола остается ФСГ-зависимым, снижающиеся дозы ФСГ вызывают процесс атрезии, механизм которого связан с апоптозом.

Состав фолликулярной жидкости доминантного и атретичных фолликулов различный:

- доминантный фолликул характеризуется высокой концентрацией эстрадиола и высоким значением отношения уровня эстрадиола к тестостерону ($E2/T$), что свидетельствует о высокой активности ароматаз, высокой концентрации ИПФР;

- в атретичном фолликуле, наоборот, высока концентрация тестостерона, отношение $E2/T$ низкое, снижена концентрация ИПФР;

- эти данные о доминантном «эстрогенном» фолликуле и «андрогенном» атретичном фолликуле важны для объяснения ряда патологических состояний (синдром поликистозных яичников).

В процессе овуляции происходят:

- достижение максимального уровня эстрадиола в преовуляторном фолликуле;

- овуляторный выброс ЛГ и ФСГ гипофизом;

– овуляция через 10–12 часов после пика ЛГ или через 24–36 часов после пика Е2;

– разрыв базальной мембраны фолликула под влиянием различных ферментов и биологически активных субстанций в клетках гранулезы (протеолитические ферменты, плазмин, гистамин, коллагеназа, простагландины, окситоцин, релаксин);

– после овуляции лютеинизация клеток гранулезы с образованием желтого тела;

– под влиянием ЛГ секреция желтым телом прогестерона.

Биосинтез стероидов в яичниках – сложный процесс:

– стероидопroduцирующие структуры яичника – клетки гранулезы, теки и в меньшей степени – строма;

– клетки теки – главный источник андрогенов и незначительного количества эстрогенов;

– основное место синтеза Е2 – клетки гранулезы;

– синтез прогестерона в клетках теки и лютеинизированной гранулезы;

– субстрат для всех стероидов – холестерин;

– основная роль в синтезе эстрогенов принадлежит яичникам, незначительная – надпочечникам;

– экстрагонадный синтез половых стероидов в жировой ткани.

Велика роль в фолликулогенезе факторов роста (ФР):

ФР – биологически активные вещества, стимулирующие или ингибирующие дифференцировку клеток (основные переносчики митогенного сигнала деления клеток);

– они синтезируются в неспецифических клетках различных тканей организма;

– обладают аутокринным, паракринным, интракринным и эндокринными эффектами;

– аутокринный эффект реализуется путем воздействия на клетки, непосредственно синтезирующие данный ФР;

– паракринный эффект реализуется действием на соседние клетки;

- интракринный эффект действует как внутриклеточный мессенджер;

- эндокринный эффект реализуется через кровотоки на отдаленные клетки.

Роль инсулиноподобных факторов роста I и II (ИПФР – I и ИПФР – II) в регуляции репродуктивной системы:

- ИПФР – I и ИПФР – II вырабатываются под влиянием ГР;

- место синтеза их – клетки гранулезы;

- они потенцируют действие гонадотропинов, усиливая их стероидогенную активность;

- митогенный механизм действия основан на ауто- и паракринном эффекте;

- биологическая активность ИПФР регулируется связывающими их протеинами ИПФРСП (ИПФР – связывающие протеины), их концентрация увеличивается прогрессивно с ранней до поздней лютеиновой фазы (особенно высока в децидуальной слизистой при беременности);

- при гиперпластических процессах на фоне гиперэстрогении имеет место снижение уровня ИПФРСП, соответственно повышение митогенной активности ИПФР;

- содержание ИПФР регулируется инсулином, при повышении уровня которого отмечается снижение синтеза ИПФРСП, а следовательно, рост активности ИПФР.

Эпидермальный фактор роста (ЭФР):

- наиболее мощный стимулятор клеточной пролиферации;

- обнаружен в клетках гранулезы, стромальных клетках эндометрия, молочных железах и других тканях;

- обладает онкогенным эффектом в эстрогензависимых тканях (эндометрий, молочные железы).

Трансформирующие факторы роста (α -ТФР и β -ТФР):

- обладают сильным митогенным эффектом;

- участвуют в росте и созревании фолликула, пролиферации клеток гранулезы;

- увеличение экспрессии этого фактора при раке эндометрия, яичников, шейки матки (онкогенное действие);

- роль андрогенов и инсулина в индукции синтеза α -ТФР.

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР):

- обладает мощным митогенным эффектом для эндотелиальных клеток;

- усиливает проницаемость сосудов;

- участвует в ангиогенезе;

- роль в функции клеток гранулезы преовуляторного фолликула;

- экспрессия этого фактора повышена при эндометриозе, опухолях яичников.

Ингибин:

- белковое вещество, образующееся в клетках гранулезы фолликула;

- участие в регуляции секреции ФСГ, тормозя ее, подобно эстрадиолу;

- возрастание образования ингибина к овуляции под влиянием ФСГ и, достигая максимума, тормозит его выделение;

- интраовариальный фактор регуляции овуляции, сходный с ФР.

ФР играют особую роль в механизмах ауто- и паракринной регуляции репродуктивной системы (РС) и, прежде всего, овариальной функции. 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6 фолликул, а затем желтое тело, на протяжении нормального менструального цикла.

При нарушениях в системе реализации цикла фолликул и желтое тело могут подвергаться преждевременной атрезии (1–1°, 2–2°, 3–3°, 4–4°, 5–5°). Гормональный уровень при этом падает – эстрогены значительно понижены.

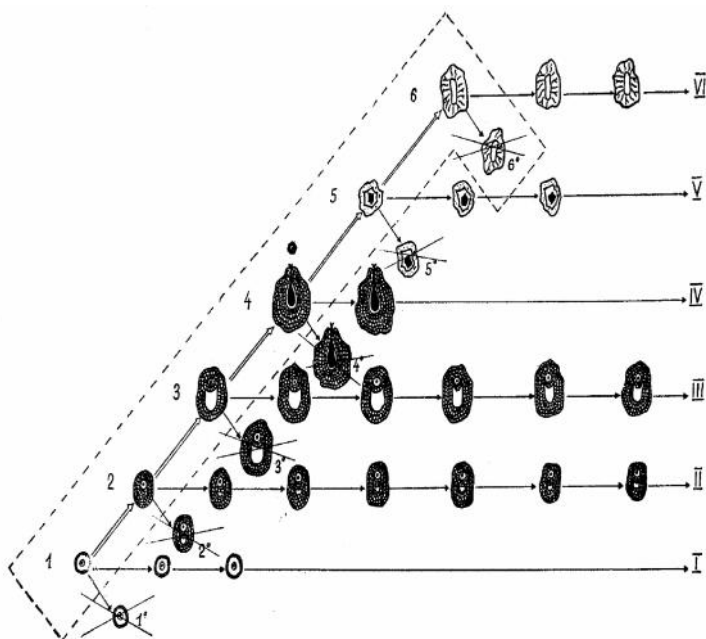


Рисунок 11 – Деятельность половых желез в течение нормального менструального цикла и при его нарушениях, обуславливающих возникновение дисфункциональных маточных кровотечений

– 1 – фолликул на ранних стадиях своего развития. Такой фолликул продуцирует небольшое количество эстрогенов, в организме наблюдается значительно пониженная эстрогенная насыщенность. Эндометрий находится в процессе менструального распада или имеет вид, как сразу же после окончания месячных, т. е. представлен только базальным своим слоем.

– 2 – незрелый, недоразвитый фолликул в середине первой фазы цикла. Функциональная его активность еще не достигла максимума, гормональная насыщенность организма – пониженная эстрогенная. Эндометрий находится в состоянии ранней или средней пролиферации.

– 3, 4 – зрелый фолликул в середине цикла и этот же фолликул сразу же после овуляции. В организме – наиболее высокая на протяжении цикла «достаточная» эстрогенная насыщенность. Эндометрий в состоянии поздней пролиферации.

– 5 – начавшее функционировать желтое тело. Гестагенная насыщенность организма понижена. В эндометрии – признаки более или менее выраженной секреции.

– 6 – желтое тело в стадии расцвета. Максимальная гестагенная насыщенность. Функциональный слой эндометрия в состоянии поздней секреции.

– 6 – желтое тело, подвергшееся физиологической атрезии в конце цикла. Снижение гормонального уровня до наиболее низкого на протяжении цикла – эстрогены значительно понижены. Функциональный слой эндометрия – в начале или в процессе менструального распада.

Морфология функционального слоя эндометрия до начала атрезии адекватна достигнутой стадии развития фолликула и желтого тела. После резкого снижения гормонального уровня, в связи с прекращением деятельности фолликула или желтого тела, функциональный слой эндометрия подвергается некрозу и распаду. Возникает дисфункциональное кровотечение.

Фолликул и желтое тело могут также останавливаться на любой стадии своего развития, не подвергаясь дальнейшим циклическим превращениям, но и, не прекращая функционирования (1 – I, 2 – II, 3 – III, 4 – IV, 5 – V, 6 – VI). Гормональная насыщенность остается при этом адекватной той стадии развития фолликула или желтого тела, на которой наступила их персистенция. В результате персистирующего гормонального влияния функциональный слой эндометрия подвергается гиперплазии. Последующий распад гиперплазированной слизистой также приводит к дисфункциональному кровотечению.

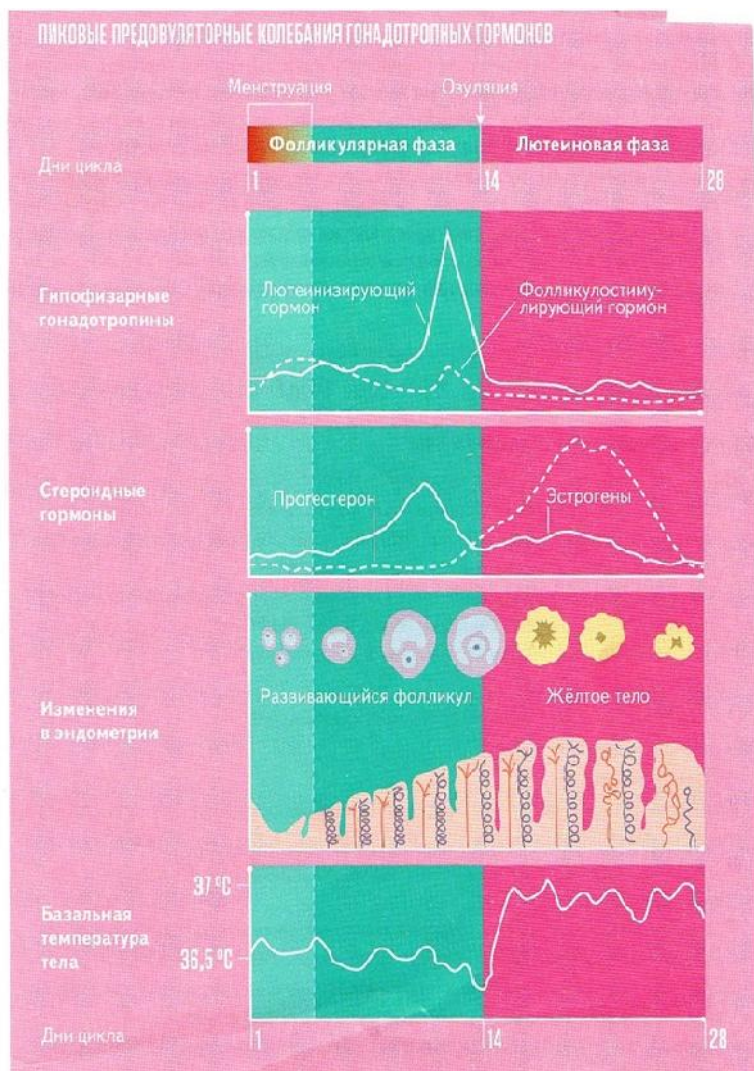


Рисунок 12 – Пиковые предовуляторные колебания гонадотропных гормонов

Стероидные рецепторы нормального эндометрия (таблица 3)

Эндометрий – многокомпонентная система, клеточные элементы которой находятся в сложной взаимосвязи, структурная единица эндометрия – маточная железа с окружающими ее стромой и прилежащими сосудами.

Строма эндометрия представляет собой специфическую соединительную ткань, клеточные популяции которой (фибробластоподобные клетки, гистиоциты, плазматические клетки) обеспечивают трофическую, защитную и пластическую функции эндометрия.

Регуляция роста и функционального соотношения желез эпителия осуществляется в результате прямого воздействия медиаторов, циркулирующих в крови сосудов, расположенных вблизи маточных желез и непосредственно под их базальной мембраной, а также опосредованно – через продукты секреции фибробластоподобных клеток, созревание и дифференцировка которых происходит раньше, чем эпителиальных клеток желез.

Эндометрий тела матки репродуктивного возраста состоит из базального и функционального слоев:

- базальный слой содержит стволовые клетки, обеспечивающие регенерацию эпителиальных структур после каждого менструального кровотечения, при дисфункциональных маточных кровотечениях, после абортов, родов, а также после выскабливания;

- реакция ткани базального эндометрия на гормональные воздействия слабая и непостоянная;

- функциональный слой высокочувствителен к половым стероидным гормонам;

- превращение функционального слоя эндометрия протекает соответственно яичниковому циклу в несколько последовательных стадий;

– эстрогены одновременно с пролиферацией клеток эпителия стимулируют в течение фазы пролиферации развитие секреторного аппарата клетки и синтез рецепторов к эстрогенам и прогестерону, подготавливая эндометрий для дальнейшей полноценной функции в фазе секреции.

Многогранное влияние гормонов на клетки осуществляется посредством взаимодействия со специфическими рецепторами клеточной поверхности и цитоплазмы:

– реализация гормонального эффекта начинается с образования комплекса гормона со специфическим рецептором;

– для каждого класса стероидов в клетке-мишени имеются соответствующие рецепторные системы;

– рецепторы к стероидным гормонам связываются, как гомодимеры, с зависимыми элементами ДНК, содержащими 2 основные последовательности нуклеиновых кислот;

– количество рецепторов зависит как от содержания соответствующего гормона в крови, так и от концентрации стероидов других классов.

Установлено существование двух типов эстрогеновых рецепторов (ЭР) – α и β :

– оба типа рецепторов кодированы различными генами;

– ЭР- α находится на хромосоме 6;

– ЭР- β находится на хромосоме 14;

– оба рецептора состоят из 6 доменов (A, B, C, D, E, F);

– оба подвида ЭР обладают практически одинаковым сродством к эстрадиолу;

– локализация α - и β -рецепторов различна в разных органах и тканях (от наличия одного типа рецепторов до их сочетания);

– ЭР- α и ЭР- β рецепторы обнаружены в мозге, кровеносных сосудах, в сердце, костях, молочных железах, яичниках, матке;

– только ЭР- β рецепторы выявлены в легких, мочевом пузыре, кишечнике;

- в матке и молочных железах доминируют ЭР- α ;
- оба типа ЭР по разному реагируют как на агонистов, так и на антагонистов ЭР (тамоксифен, ралоксифен и др.) в разных органах и тканях (это имеет большое значение в выборе терапии климактерических расстройств при наличии гиперпластических процессов и рака в молочных железах и матке) (таблица 3).

Таблица 3 – Распределение α - и β -эстрогеновых рецепторов в некоторых органах и тканях

Органы	α - и β -рецепторы	только α -рецепторы	только β -рецепторы
Мозг (гиппокамп)	+	–	+
Сердце	+	–	–
Сосуды	+	–	–
Кости	+	–	–
Легкие	–	–	–
Яичники	+	–	–
Матка	+	–	–
Почки	–	–	+
Мочевой пузырь	–	–	+
Кишечник	–	–	+
Молочные железы	+	–	–
Печень	–	+	–

Установлено два типа прогестероновых рецепторов (ПР) – А и Б:

- функционирование прогестероновых рецепторов (за редким исключением, как активаторов транскрипции прогестерон-стимулируемых генов в ответ на прогестерон);

– А-ПР играют минимальную роль или вообще не имеют значения;

– А-рецепторы могут ингибировать активность Б-рецепторов не только прогестерона, но и других стероидных гормонов;

– в разных клетках одного органа могут быть по-разному представлены изоформы ПР, поэтому и разные типы препаратов прогестагенов могут оказывать различный эффект;

– гетерогенность прогестероновых рецепторов имеет важное значение в действии антипрогестагенов – Ru 486 (мефипристон).

Основные этапы действия стероидного гормона в клетках:

– проникновение стероида в клетку;

– образование гормон – рецепторного комплекса;

– активация гормон – рецепторного комплекса с акцепторными зонами хроматина;

– избирательная инициация транскрипции специфических мРНК;

– посттранскрипционные модификации белков;

– завершение цикла рецепции выведением комплекса из хроматина;

– синтез рецепторов к стероидным гормонам осуществляется в шероховатом эндоплазматическом ретикулеуме, после чего происходит их транспорт в ядро клетки;

– стероидные гормоны проникают через клеточную мембрану путем простой диффузии, но факторы, влияющие на этот процесс, не установлены;

– в цитоплазме клеток-мишеней стероидные гормоны связываются с цитоплазматическими рецепторами;

– далее происходит транслокация стероид – рецепторного комплекса (СРК) в ядро клетки и его взаимодействие с ДНК, что приводит к продукции мРНК (транскрипция гена);

- во время транслокации происходит трансформация СРК, в основе которой лежит взаимодействие связывающего места рецептора со стероидными гормонами;
- благодаря трансформации СРК происходит его транслокация в ядро клетки;
- один из эффектов эстрогенов состоит в модификации его собственной активности и активности других стероидных гормонов путем влияния на концентрацию рецепторов к стероидным гормонам;
- в тканях-мишенях эстрогены увеличивают концентрацию своих рецепторов и цитоплазматических рецепторов к прогестерону и андрогенам (этот процесс называется «наполнением»);
- прогестерон ограничивает влияние эстрогенов на ткани – мишени путем блокирования этого механизма, снижая, таким образом, концентрацию рецепторов к эстрогенам;
- уменьшение их количества и концентрации стероидов в крови приводит к активации «наполнения»;
- после активации гена гормон – рецепторным комплексом происходит процессинг;
- процессинг рецептора к эстрогенам заключается в превращении высокоактивных связывающих мест рецептора в быстро диссоциирующие формы (он сопровождается потерей связывающей способности и завершается в течение 6 часов);
- прогестины ускоряют оборот синтезированных ранее рецепторов, что приводит к ингибированию эстроген-индуцированного синтеза рецепторов;
- у стероидных рецепторов есть 3 домена: углеводный – служит для связывания рецептора со специфическим гормоном, азотистый-модулирующий домен, функция которого в настоящее время неясна, средняя часть молекулы служит для связи с ДНК;
- свободные рецепторы к эстрогенам существуют в ядре, в виде слабо связанных мономеров;

- каждый мономер имеет один эстроген – связывающий домен;
- при связывании рецептора с эстрогеном происходит трансформация, в результате которой образуется димер;
- одним из аспектов трансформации является увеличение связывающей способности рецепторов;
- влияние эстрогенов – возможность влияния при связывании одного связывающего места на другое; связывающее место называется кооперативностью;
- повышение связывающих свойств называется положительной кооперативностью (наибольшей кооперативностью обладает эстрадиол, наименьшей – эстриол);
- рецепторы прогестерона состоят из двух субъединиц А и В, в соотношении 1:1 (считается, что рецептор А связывается с ДНК, а В – с очищенным хроматином);
- рецептор к прогестерону связывается с АТФ, при этом рецептор катализирует дефосфорилирование АТФ;
- активность рецептора к прогестерону, обуславливающая обмен фосфатов, является важным фактором в механизме действия гормона, выражающегося в активации определенного участка хроматина;
- прогестерон обладает высоким сродством к своему рецептору, однако комплекс, который он образует с рецептором, диссоциирует относительно быстро, и это создает серьезные трудности при лечении связывающих мест в эндометрии;
- все метаболиты прогестерона имеют меньшее сродство к рецептору, чем прогестерон;
- эстрадиол, кортизол и тестостерон имеют незначительное сродство к рецепторам прогестерона;
- в течение менструального цикла содержание в эндометрии рецепторов к эстрогенам и прогестерону претерпевает зако-

номерные колебания, синхронные с изменением концентрации эстрадиола и прогестерона в общем и маточном кровотоке;

- концентрация рецепторов к эстрогенам меняется обратно пропорционально содержанию гормонов в сыворотке крови и тканях, достигая максимума в ранней пролиферативной фазе, с последующим непрерывным снижением и достижением минимальных значений в поздней стадии фазы секреции;

- большинство авторов считают, что наибольшая концентрация ядерных рецепторов к эстрогенам характерна для конца поздней пролиферативной и начала секреторной фазы;

- в поздней стадии пролиферации начинается повышение концентрации рецепторов к прогестерону в эндометрии;

- максимальная концентрация рецепторов к прогестерону – в перiovуляторный период и в ранней стадии фазы секреции;

- заметный рост числа рецепторов к прогестерону до 16-го дня цикла, затем в цитозольной фракции наблюдается плато, вплоть до 19–20 дня цикла, с пиком концентрации в период имплантации;

- имеется прямая зависимость между содержанием эстрадиола в тканях и количеством рецепторов к прогестерону, а также концентрационной способностью эндометрия по отношению к прогестерону;

- концентрация рецепторов к эстрогенам и прогестерону постепенно нарастает к перiovуляторному периоду;

- до середины лютеиновой фазы сохраняется максимальное содержание рецепторов к прогестерону, тогда как количество суммарных рецепторов к эстрогенам в этот период менструального цикла медленно уменьшается;

- к концу цикла существенное снижение концентрации цитозольных рецепторов к прогестерону невелирует возникшую разницу уровней стероидных рецепторов;

– в норме наиболее высокая концентрация рецепторов, обладающих сродством к стероидным гормонам, отмечается в эндометрии в области дна матки и трубных углов;

– эстрадиол стимулирует синтез рецепторов к эстрогенам и прогестерону, а прогестерон подавляет этот процесс;

– в фолликулярную и перивуляторную фазу цикла концентрация не связанных с гормонами рецепторов к эстрогенам превышает концентрацию связанных, а в лютеиновой фазе имеется обратное соотношение указанных параметров;

– физиологическая концентрация цитозольного эстрадиола обеспечивает образование рецепторов к эстрогенам и прогестерону в отношении 1:2;

– в норме концентрация эстрадиола в цитоплазме клеток и содержание суммарных эстроген – связывающих мест, а также количество связанного эстрадиола и занятых рецепторов к эстрогенам примерно одинаковы;

– концентрация прогестерона внутри клетки существенно превышает количество прогестерон – связывающих мест;

– содержание рецепторов к прогестерону в фолликулярную и перивуляторную фазы достоверно превышает количество рецепторов к эстрогенам и только в середине лютеиновой фазы концентрация рецепторов становится одинаковой;

– в цитоплазме в течение цикла содержание рецепторов к прогестерону в 4,5 раза превышает таковые в ядерном пуле клетки;

– эстрадиол, в отличие от канцерогенов, не способен связываться непосредственно с молекулой ДНК и, следовательно, не нарушает процесс кодирования;

– при наследственном и приобретенном дефекте в геноме эстрадиол, стимулируя транскрипцию мРНК, способствует репликации имеющихся повреждений и, тем самым, извращению синтеза клеточных белков (высокая частота доброкачественных

и злокачественных гиперпластических заболеваний матки у родственниц больных с гиперплазией и раком эндометрия).

Таким образом, в течение 30–35 лет репродуктивного периода жизни, организм женщины функционирует в условиях циклического воздействия различных концентраций женских половых гормонов, которые, в свою очередь, оказывая геномный и негеномный эффекты, участвуют в обменных процессах.

Андрогены в физиологии и патологии репродуктивной системы (рисунок 13, 14; таблица 4)

Андрогены – часть нормальной физиологии женского организма, хотя их роль в организме женщины определена не так достаточно, как у мужчин.

Основные андрогены, синтезируемые в организме взрослой женщины:

- дегидроэпиандростендиона сульфат (ДГА-С);
- дегидроэпиандростендион (ДГА);
- андростендион (Ан);
- андростендиол (Ал);
- тестостерон (Т);
- дигидротестостерон.

Яичники, надпочечники, периферические ткани вносят различный вклад в продукцию андрогенов.

У здоровой женщины 25% суточного количества Т секретируется яичниками, 25% – надпочечниками и примерно 50% образуется путем конверсии из Ан в периферических тканях.

Приблизительно половину дневной продукции Ан осуществляют надпочечники, другую половину – яичники.

Андростендион играет важную роль в физиологии женского организма, так как является прегормоном и подвергается конверсии в Т или эстрон в периферических тканях.

В надпочечниках синтезируются 90% ДГА и практически 100% ДГА-С.

Продукция андрогенов яичниками и надпочечниками варьирует в ходе менструального цикла:

- в ранней фолликулиновой фазе дневная продукция андрогенов надпочечниками превышает таковую яичников;
- по мере созревания фолликула Ан и Т в большом количестве секретируются яичниками.

Стероидпродуцирующие железы, к которым относятся яичники, надпочечники, имеют общее эмбриональное происхождение, формируясь из уrogenитального гребешка:

- в результате сложного процесса дифференцировки каждая железа специализируется на доминирующем синтезе андрогенов, эстрогенов или кортикостероидов;
- характер стероидогенеза в них детерминирован набором различных ферментов;
- определяющим моментом в биосинтезе является строгая последовательность гидроксирования;
- цитохром P450 несет одну и ту же функцию во всех реакциях гидроксирования, но его ферментативная часть строго специфична каждого субстрата и обозначается соответственно P450 17 α , P450 11 β , P450C21 и P450C18.

В яичнике андрогены секретируются главным образом стромальной тканью, произошедшей из тека-клеток:

- при избыточном накоплении стромальной ткани или при наличии андрогенпродуцирующей опухоли тестостерон начинает секретироваться в значительном количестве;
- иногда гормонально-неактивная опухоль может вызывать пролиферацию стромы и увеличивать продукцию андрогенов.

Половые стероиды надпочечника представляют собой промежуточный продукт синтеза глюкокортикоидов и минералокортикоидов:

- избыточная продукция половых гормонов наблюдается только при появлении опухолевых клеток или недостаточности определенных ферментных систем;

- секреция кортизола (К), Ан и ДГА надпочечниками находится под общим контролем АКТГ;

- с возрастом, несмотря на постоянную концентрацию К, уровень ДГА-С плазмы крови заметно снижается;

- во время пубертата отмечается значительное повышение секреции ДГА-С при неизменном содержании АКТГ и К в плазме крови.

В норме около 80% тестостерона циркулирует в связанном с секс-стероид-связывающим глобулином (СССГ) виде, примерно 19% свободно связано с альбумином и только 1% циркулирует в свободном виде:

- свободный и связанный с альбумином тестостерон является биологически активным;

- продукция СССР уменьшается при повышении концентрации андрогенов и инсулина и снижении концентрации эстрогенов и гормонов щитовидной железы;

- однократное исследование ДГА-С достаточно для обследования женщин с гиперандрогенией, вследствие относительно постоянно высокой концентрации гормона и его длительного периода полужизни;

- метаболические превращения андрогенов происходят, главным образом, в печени, а продукты их деградации выводятся с мочой, в виде соединений серной или глюкуроновой кислоты;

- в тканях – мишенях тестостерон превращается в активные метаболиты – дигидротестостерон и эстрадиол.

Возрастающая продукция эстрадиола доминантным фолликулом, по механизму отрицательной обратной связи, приводит к уменьшению синтеза ФСГ гипофизом:

- повышение эстрадиола приводит как к количественному, так и к качественному повышению продукции ЛГ;

- возрастающее количество ЛГ стимулирует продукцию андрогенов тека-клетками;

- уникальная чувствительность доминантного фолликула к ФСГ позволяет использовать эти андрогены как субстрат для дальнейшего увеличения продукции эстрогенов.

В недоминантных фолликулах повышение концентрации андрогенов приводит к их превращению в более сильные 5α -редуцированные андрогены, которые не могут быть преобразованы в эстрогены и, кроме того, подавляют ароматазную активность:

- увеличение локальной концентрации андрогенов выше критического уровня ведет к фолликулярной атрезии;

- повышенная концентрация андрогенов (не важно, из какого источника) может приводить к нарушению нормального циклического процесса и вызвать хроническую ановуляцию.

Гиперандрогения – одна из наиболее частых причин хронической ановуляции.

Состояния, при которых наблюдается хроническая ановуляция и гиперандрогения:

- функциональная яичниковая гиперандрогения (синдром поликистозных яичников центрального и яичникового генеза);

- гипертеккоз яичников;

- андрогенпродуцирующие опухоли яичников или надпочечников;

- врожденная гиперплазия коры надпочечников (АГС классическая и стертые формы);

- болезнь, синдром Кушинга;

- нарушение жирового обмена, инсулинорезистентность;

- гиперпролактинемия;

- дисфункция щитовидной железы (гипертиреоз, гипотиреоз);

- прием препаратов, обладающих андрогенным действием.

Клинические проявления андрогенизации:

- различные нарушения в метаболизме андрогенов влекут за собой появление широкого спектра клинической симптоматики, которая определяется причиной патологических изменений и возраста больной;

- клинические проявления включают вирилизацию и анатомическую маску;

- в гинекологии чаще симптомы скрытой андрогенизации: ановуляция, аменорея, гипоплазия матки и молочных желез, алопеция, акне, жирная себорея, гирсутизм и др.;

- дериваты кожи – сальные железы и волосные фолликулы являются андрогенозависимыми и реагируют на повышение уровня андрогенов усилением продукции сала, избыточным ростом волос на теле и выпадением волос на голове;

- гирсутизм может варьировать от легкого (над губой и подбородке) до полного оволосения по мужскому типу (живот, бедра, спина);

- патогенетически гирсутизм является следствием повышения продукции андрогенов, усиления активности фермента 5-α редуктазы кожи, который способствует конверсии Т в ДГТ, а также повышения чувствительности рецепторов органов-мишеней к андрогенам;

- при повышении чувствительности рецепторов кожи к андрогенам развивается идиопатический гирсутизм, который, как правило, не сопровождается гиперандрогенией.

Основные диагностические критерии надпочечниковой ГА:

- характерный анамнез (наследственность, позднее менархе, нарушение менструальной функции с менархе, бесплодие, невынашивание беременности);

- специфический морфотип со значительным гирсутизмом, гипоплазией половых органов и молочных желез, слабым развитием подкожно-жирового слоя;

- результаты обследования (ановуляция, аменорея, неполноценность лютеиновой фазы цикла и др.);

- лабораторные данные и результаты проб (высокие 17-КС, ДГЭАС, ДГЭА, Т, 17 α -гидропрогестерон, положительная проба с дексаметазоном и АКТГ);

- раннее закрытие зон роста по данным рентгенологического исследования.

Яичниковые формы ГА:

- повышение продукции андрогенов яичниками наблюдается при СПКЯ, гипертекозе, некоторых видах опухолей;

- первичные СПКЯ обусловлены повышенным образованием андрогенов в яичниках из-за нарушения процессов ароматизации стероидов, в частности, недостаточности 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы;

- вторичные СПКЯ сопровождают ряд патологических процессов (неполноценность гипоталамических структур, гиперпролактинемия, АГС, изменение рецепции к гормонам на периферии и др.);

- гистологически СПКЯ – наличие множества кист, отсутствие доминантного фолликула, желтого тела, утолщение белочной оболочки, гиперплазия тека-интерна;

- гиперсекреция андрогенов при СПКЯ является процессом, зависимым от ЛГ;

- кроме повышения уровня ЛГ изменяется также индекс ЛГ/ФСГ в сторону увеличения;

- хроническая гиперстимуляция ЛГ проявляется гиперплазией тека – ткани яичников;

- синтез избыточного количества тестостерона (Т) и других андрогенов происходит в малых зреющих фолликулах, не достигших 6 мм, т. к. в них клетки гранулезы не являются зрелыми и в них не появилась ароматазная активность;

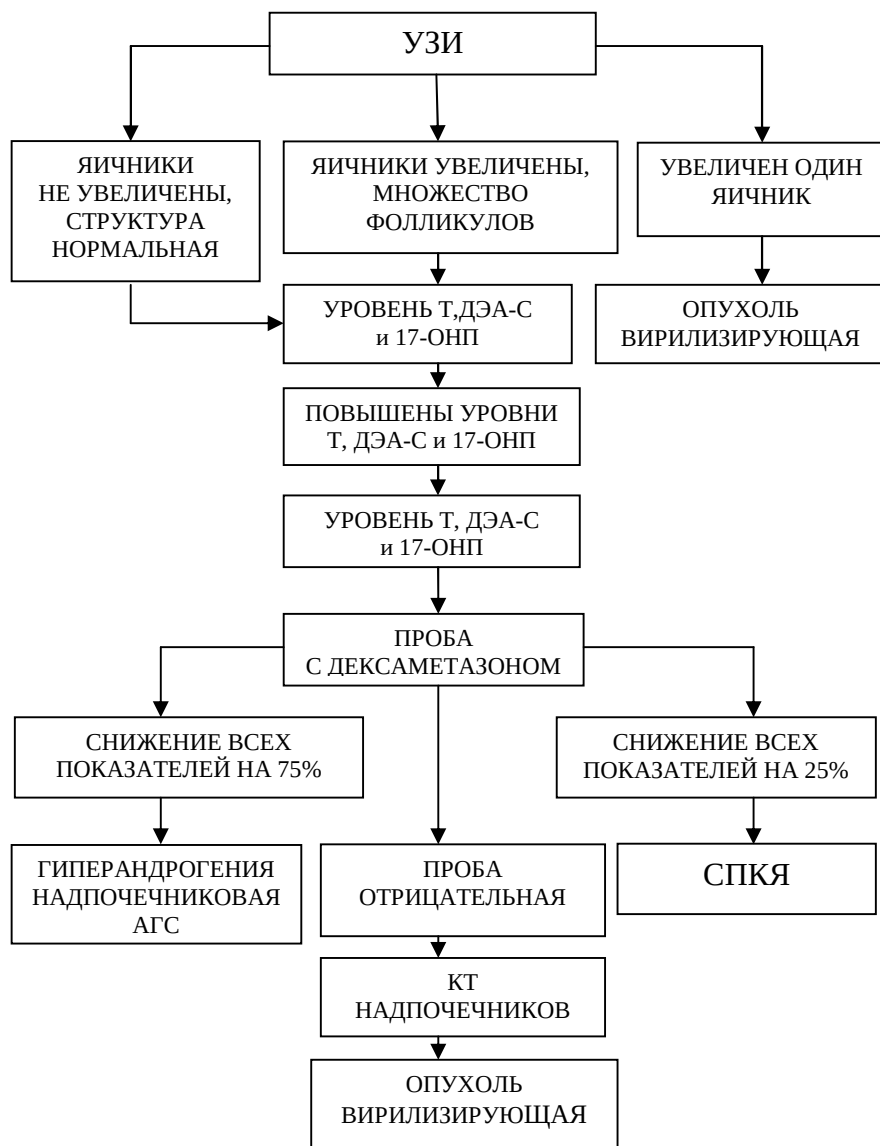


Рисунок13 – Дифференциально-диагностические критерии гиперандрогении



Рисунок 14 – Патогенетические механизмы развития СПКЯ с ожирением и без ожирения

– при большом количестве тестостерона увеличивается периферическая продукция эстрогенов, что рассматривается как одна из причин повышения уровня ЛГ при СПКЯ;

– создается метаболический порочный круг, приводящий к ановуляции, бесплодию и СПКЯ.

Основные диагностические критерии гиперандрогении (ГА) яичникового генеза:

– появление аменореи или олигоменореи после периода нормальных регулярных менструаций с началом половой жизни или после стрессовых ситуаций, прослеживается также отягощенная наследственность;

– морфотип женский с умеренно выраженным гирсутизмом и ожирением по женскому типу;

– увеличение яичников и СПКЯ по данным УЗИ и при лапароскопии;

– ановуляция на фоне относительной и абсолютной гиперэстрогении;

– лабораторные данные и результаты гормональных проб (высокий уровень Т, ЛГ, повышенный индекс ЛГ/ФСГ, иногда гиперпролактинемия, положительная проба с ХГ и др.).

Таблица 4 – Дифференциально-диагностические признаки адено-генитального синдрома и синдрома поликистозных яичников

Показатели	АГС	СПКЯ
1	2	3
Тестостерон	Повышен	
ДЭА, ДЭА-С	Повышены	В норме или повышены
17-ОНП	Повышен	В норме
ЛГ/ФСГ	Менее 2	Более 2,5

Продолжение таблицы 4		
1	2	3
Проба с дексаметазоном	Снижение показателей	
	На 75%	На 25%
Проба с АКТГ	Положительная	Отрицательная
Базальная температура	НЛФ	Монофазная
Степень выраженности гирсутизма	I–III	I–II
ИМТ	24–26	>26
Морфотип	Интерсексуальный	Женский
Генеративная функция	Невынашивание в 1-м триместре	Первичное бесплодие
Менструальная функция	Неустойчивый цикл с тенденцией к олигоменоре	Олигоменорея, ДМК
Яичники	Фолликулы различной стадии зрелости, объем до 6 см ³	Увеличены за счет стромы, фолликулы D до 5–8 мм, подкапсулярно, объем >9 см ³

$$\text{Антиандрогенный индекс КОК} = \frac{\text{Количество этинилэстрадиола}}{\text{Количество прогестagens с учетом биодоступности}} \times \text{Андрогенная активность прогестagens}$$

Терапия:

– лечение заболеваний, которые сопровождаются симптомами андрогенизации у женщин, определяются видом патологии, локализацией процесса, степенью тяжести, возрастом;

– лечение должно быть комплексным, охватывать все звенья и проявления;

– этиопатогенетическая терапия включает в себя удаление опухолей, прекращение ятрогенного влияния, подавление повышенного синтеза андрогенов, лечение синдрома и болезни Кушинга, гипотиреоза, каутеризация яичников, назначение препаратов с антиандрогенным действием.

Пути блокады андрогенных влияний:

– торможение биосинтеза андрогенов и секреции гормонов в железах;

– уменьшение гонадотропной стимуляции (ЛГ, ФСГ, АКТГ);

– снижение эффектов андрогенной стимуляции на органы-мишени за счет блокады РА в реагирующих клетках;

– уменьшение концентрации активных фракций андрогенов;

– повышение продукции ПССГ;

– ускорение метаболической инактивации андрогенов и выведения их из организма;

– реальные результаты можно получить при условии комплексного воздействия на разные звенья процесса андрогенизации, т. е. обеспечив значительное снижение уровня активных андрогенов, циркулирующих в крови, препятствуя образованию комплекса андроген-рецептор.

Апоптоз в гормональнозависимых тканях репродуктивной системы

Физиологическая гибель клеток происходит в тканях всего организма, в том числе и в органах женской репродуктивной системы, проявляясь, в частности, в процессах атрезии фолликулов и циклического отторжения эндометрия.

Несмотря на непрерывное обновление, количество клеток в тканях взрослого нормального организма остается относительно постоянным.

Для того, чтобы подчеркнуть естественный характер этого процесса, важность механизма контролируемой гибели клетки, призванных играть дополнительную, но противоположную митозу роль для регуляции клеточного гомеостаза, был введен термин «апоптоз» (греч. apo – полное, ptosis – падение, утрата), обеспечивающий гибель клетки путем распада на части.

Под апоптозом понимают такую форму гибели клетки, при которой в процессе ее жизнедеятельности выделяются определенные молекулы, непосредственно или косвенно участвующие в процессе самоуничтожения.

Апоптоз регулирует нормальное развитие ткани в эмбриогенезе, при росте и терминальной дифференцировке, участвует в становлении иммунных реакций, регуляции жизнеспособности клеток гормонами, факторами роста, в возрастной инволюции органов, поддерживает клеточный баланс в физиологических условиях и удаляет поврежденные и опухолевые клетки.

Апоптоз в настоящее время ассоциируется с патогенезом множества заболеваний человека, таких как нейродегенеративные и гиперпластические процессы, аутоиммунные заболевания и вирусные инфекции, злокачественные новообразования.

Апоптоз следует отличать от некроза, который представляет собой патологическую форму гибели клеток в результате их острого повреждения, характеризуется набуханием клетки с последующим нарушением целостности и обычно сопровождается воспалительной инфильтрацией.

В отличие от пассивного некроза апоптоз является активным процессом, находящимся под генетическим контролем:

- этому виду гибели клеток наиболее свойственна конденсация хроматина при сохранении структурной целостности цитоплазматических, а также органоидных мембран;
- конденсация хроматина сопровождается фрагментацией ядра и всей клетки с образованием дискретных апоптозных те-

лец, которые обычно поглощаются макрофагами или соседними клетками и, таким образом, элиминируются из ткани;

- поглощенный материал под воздействием лизосомальных ферментов уничтожается, причем фагоциты не подвергаются активации;

- воспалительной реакции при этом не наблюдается, что исключает повреждение других клеток.

Одним из основных маркеров апоптоза является повреждение хроматина в результате активации эндонуклеаз – расщепление ДНК на олигонуклеосомные фрагменты, которые при использовании гель-электрофореза имеют вид «лестницы» (серии прерывистых полос).

При некрозе клетки фрагментация ДНК неупорядочная и при электрофоретическом исследовании выглядит как сплошное пятно. Эти различия стали основой для определения апоптической деградации ДНК, в частности количественного, основанного на компьютерном анализе интенсивности окраски фракций с различной молекулярной массой.

Апоптоз можно распознать на основании электронно-микроскопического исследования, а также с помощью гистохимических и иммунологических реакций.

Апоптоз в яйчниках:

- яичник новорожденной содержит приблизительно 5 млн. ооцитов, из которых к началу репродуктивного периода сохраняется только 300000;

- на протяжении репродуктивного периода для осуществления менструальной и репродуктивной функций необходимо лишь 400 примордиальных фолликулов;

- апоптоз вовлечен в редуцирование многочисленных ооцитов на протяжении фетального периода, в процесс атрезии фолликулов, регрессию желтого тела;

- процесс фолликулогенеза происходит непрерывно, он начинается в антенатальном периоде и заканчивается в постменопаузе;
- основная масса фолликулов редуцируется путем атрезии, которая может происходить на любой стадии развития фолликула;
- только очень небольшая часть фолликулов проходит полный цикл развития от примордиального до преовуляторного и участвует в процессе овуляции;
- после овуляции образуется желтое тело, которое подвергается регрессии в отсутствие беременности;
- апоптоз клеток гранулезы – характерный признак атрезии фолликула;
- атретичные фолликулы имеют меньшее количество гранулезы и более низкую секрецию эстрогенов по сравнению с растущими фолликулами аналогичного размера;
- атрезия фолликулов сопровождается морфологическими изменениями, включая пикноз клеток гранулезы, уменьшение количества митозов, изменения базальной мембраны;
- эстрогены способствуют сохранению жизнеспособности клеток гранулезы, а андрогены и агонисты ГнРГ играют противоположную роль, индуцируя апоптоз в этих тканях;
- большинство гормонов и цитокинов действуют на клетки гранулезы фолликул посредством внутриклеточных вторичных медиаторов;
- в процессе гибели клетки участвует также антионкоген р-53, являющийся индуктором апоптоза (функция р-53 состоит в том, чтобы избавлять организм от клеток с дефектами в ДНК);
- антионкоген р-53 обнаружен в клетках гранулезы атретичных фолликулов;
- еще один медиатор апоптоза-рецептор клеточной поверхности Fas, известный также как АПО-1, Fas/СД-95;

– Fas является гомологом одного из важнейших эффекторных цитокинов – фактора некроза опухолей (ФНО), который также относится к индукторам апоптоза.

Апоптоз в эндометрии:

– изменения эндометрия на протяжении менструального цикла регулируются гормонами яичника, причем эстрогены вызывают пролиферацию слизистой оболочки тела матки, а прогестерон – секреторную трансформацию эндометрия;

– рецепторы эстрогенов функционируют на молекулярном уровне как транскрипционный фактор, регулируемый экспрессией генов, вовлеченных в эстрогензависимый митогенез;

– предотвратить гибель клеток эндометрия и индуцировать его секреторную трансформацию можно введением прогестинов;

– кроме стероидных рецепторов, в матке имеются рецепторы некоторых пептидов – ростовых факторов и их производных, включая эпидермальный фактор роста и ИФР-1, являющихся эффекторами стероидов яичников;

– на протяжении менструального цикла гибель клеток путем апоптоза и их регенерации происходят в строго регулируемой последовательности и зависят от стадии цикла;

– обнаружена зависимость уровня экспрессии Bcl-2 от стадии менструального цикла (молекулярно-генетические исследования: семейство Bcl-2 содержит 3 гена (Bcl-2, Bax и Bcl-x), активность которых реализуется в сложном взаимодействии друг с другом и с другими генами, регулирующими апоптоз);

– исчезновение Bcl-2 в поздней стадии секреции в эндометрии коррелирует с появлением в нем апоптозных телец;

– снижение активности $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ – зависимой эндонуклеазы при гиперпластических и, особенно, неопластических процессах эндометрия, может свидетельствовать об обратной корреляции между интенсивностью апоптоза и пролиферацией в клетках эндометрия;

– жизнеспособность и физиологическая активность клеток в органах и тканях женской репродуктивной системы регулируются гуморальными сигналами;

– гормоны на уровне целостного организма, а цитокины на паракринном уровне, действуют в качестве модуляторов митогенеза, поддерживая пролиферацию или осуществляя функцию дифференцировки клеток и тканей;

– физиологическое состояние клетки, специфичность и своевременность получения гуморального сигнала определяют судьбу каждой клетки в отдельности и органа в целом;

– наряду со способностью поддерживать выживание и нормальное функционирование клетки, гормоны и цитокины осуществляют также регуляцию клеточного гомеостаза в тканях, индуцируя гибель клеток путем апоптоза;

– гормоны играют роль факторов выживания клеток ткани-мишени, но они могут вызывать и гибель клеток других тканей (андрогены индуцируют программированную гибель клеток гранулезы в фолликулах яичников).

Биохимическую картину апоптоза гипотетически можно разделить на несколько этапов:

– действие фактора, вызывающего апоптоз;

– передача сигнала с рецепторной молекулы в клеточное ядро;

– активация летальных генов;

– синтез апоптоз-специфических белков;

– регулируемая активация эндонуклеаз и фрагментация ДНК.

Клетка округляется, теряя микроворсины, рецепторы и структуры, обеспечивающие ее межклеточные контакты.

Клетка отделяется от соседних клеток, происходит ее фрагментация с образованием апоптических телец, которые поглощаются макрофагами или соседними паренхиматозными клетками.

Весь процесс занимает 1–3 часа, однако, этому предшествуют латентные сдвиги в течение 12 часов.

Старение репродуктивной системы

(таблица 5, 6, 7; рисунок 15, 16, 17, 18)

В 2001 году рабочей группой по изучению этапов старения репродуктивной системы женщин (Stages of Reproductive Aging Vorkshop- STRAW) была разработана система критериев, с помощью которой практические врачи смогли бы выделить различные этапы функционирования репродуктивной системы женщины, начиная с подросткового возраста, вплоть до наступления менопаузы и далее постменопаузы:

- жизнь зрелой женщины разделена на три долгосрочных периода: репродуктивная стадия, переходный период, т. е. этап перехода в менопаузу (менопаузальный переход) и постменопауза;

- эти три стадии, в целом, включали семь этапов, при этом нулевой точкой отсчёта являлась последняя менструации (ПМ) (стадия 0);

- репродуктивный период был разделён на следующие стадии: ранний период (-5), период расцвета репродуктивной функции (-4) и поздний репродуктивный период (-3);

- переходный период был разделён на две стадии: раннюю (-2) и позднюю (-1);

- период постменопаузы также включал раннюю (+1) и позднюю стадии (+2).

В 2011 году рабочая группа экспертов STRAW+10 в ходе симпозиума пересмотрела эти критерии с учётом новых научных достижений:

- правомочность рекомендаций STRAW;

- более точно определены критерии менструального цикла позднего репродуктивного периода, раннего и позднего переходного периода;

- обоснована необходимость внесения изменений ряда количественных показателей (уровня ФСГ), характерных для поздней переходной стадии.

Ранний этап переходного периода (стадия):

- ранняя стадия перехода в менопаузу характеризуется нарастанием вариабельности продолжительности менструальных циклов, что определяется различиями на ≥ 7 дней при сравнении нескольких последовательных циклов;

- стабильный характер означает аналогичную картину в пределах 10 циклов с момента первого цикла, увеличенного по продолжительности;

- менструальные циклы в рамках раннего периода, периода в менопаузе тоже характеризуются повышенным уровнем ФСГ в фолликулиновой фазе при наличии вариабельности значений;

- низкие показатели антимюллера гормона и количества антральных фолликулов.

Поздний этап переходного периода (стадия 1):

- появление аменореи с продолжительностью от 60 дней и более;

- менструальные циклы характеризуются повышенной вариабельностью по длительности;

- выраженные колебания уровня гормонов;

- преобладание ановуляторных циклов;

- показатели уровня ФСГ иногда повышаются в пределах диапазона, характерного для постменопаузы (иногда они вписываются в рамки интервала значений, свойственных раннему репродуктивному периоду в сочетании с повышенным содержанием эстрадиола);

- показатели ФСГ, превышающие ФСГ 25МЕ/Л, определённые при случайном заборе образца крови, характерны для позднего переходного периода (эта стадия продолжается в среднем от одного года до трёх лет);

- на протяжении данного периода возможно появление симптомов, преимущественно вазомоторного характера.

Ранний постменопаузальный период (стадии + 1а, + 1в, +1с):

– динамика средних показателей содержания ФСГ и эстрадиола-содержание ФСГ продолжает повышаться, а содержание эстрадиола уменьшаться до истечения примерно 2-х лет с момента последней менструации, после чего уровень каждого из перечисленных гормонов стабилизируется.

– STRAW +10 рекомендует разделить раннюю постменопаузу на три стадии (+1a, +1в и +1с):

– каждая из стадий +1a и +1в длится год и завершается в тот момент, когда происходит стабилизация уровня ФСГ и эстрадиола;

– стадия +1a соответствует завершению 12-месячного периода аменореи, необходимого для подтверждения того факта, что последний менструальный цикл действительно, является завершающим (это означает завершение так называемой перименопаузы);

– стадия +1в включает оставшийся период, соответствующий быстрым изменениям среднего показателя уровней ФСГ и эстрадиола;

– стадия +1a и +1в вместе составляют в среднем 2 года;

– на протяжении этой стадии наиболее вероятно появление симптомов преимущественно вазомоторного характера;

– стадия +1с – стабилизация высокого содержания ФСГ и низкого уровня эстрадиола (может продолжаться от 3-х до 6-ти лет); для дальнейшего уточнения характеристик этой стадии необходимо проведение дополнительных исследований с оценкой тенденций динамики уровней ФСГ и эстрадиола, начиная с последней менструации и до поздней постменопаузы.

Поздний постменопаузальный период (стадия +2):

– соответствует периоду, на протяжении которого дальнейшие взаимосвязанные изменения репродуктивной и эндокринной функций организма уже менее выражены, при этом на первый план выходит соматическое старение;

- существенное нарастание вероятности симптомов в виде сухости влагалища и атрофии мочеполового тракта;
- возможно дальнейшее снижение уровня ФСГ у очень пожилых женщин.

Процесс старения репродуктивной системы, несмотря на влияние демографических факторов, образа жизни и индекса массы тела (ИМТ), проходит по чётко очерченной и предсказуемой схеме:

- такие факторы, как курение, повышение ИМТ, хоть и оказывают воздействие на уровень гормонов и сроки перехода из одной стадии в другую, не влияют на тенденции изменений характера менструальных кровотечений или гормонального фона в процессе старения репродуктивной системы.

Система стадийных критериев STRAW+10 применима ко всем женщинам вне зависимости от возраста, демографических характеристик, ИМТ и образа жизни.

Течение процесса старения репродуктивной системы у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников характеризуется намного более существенной вариабельностью, чем у женщин с нормальным старением репродуктивной системы.

У женщин, страдающих СПКЯ, как правило, отмечается олигоменорея, которая не связана с процессом старения яичников. Современные критерии, основанные на оценке менструальных циклов, не применимы для определения старения репродуктивной системы у данной популяции женщин.

Многие лекарственные средства и потеря жировой ткани могут приводить к развитию аменореи, что затрудняет определение срока и стадии наступления менопаузы:

- существует несколько подгрупп пациенток, в отношении которых определение стадии представляется затруднительным, однако они заслуживают особого внимания в отношении применимости тех или иных стадийных критериев;

– у значительной доли женщин, проводящих химиотерапевтические процедуры, особенно с применением алкилирующих соединений, отмечаются переходящие повышения содержания ФСГ и снижение антимюллера гормона, а также уменьшение антральных фолликулов, при этом может наблюдаться возобновление менструальных кровотечений спустя 12 месяцев и более с момента наступления аменореи: у такой категории женщин возобновление менструальных циклов может и не означать возвращение менструальной функции к норме.

Таблица 5 – Нормальные показатели концентрации гормонов в плазме крови у женщин репродуктивного возраста

Гормон	Показатели	
	ранняя фолликулиновая фаза	лютеиновая фаза
1	2	3
Пролактин, мМЕ/л	120–500	–
Лютеинизирующий гормон (ЛГГ), МЕ/л	1,4–16,1	0,1–16,1
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), МЕ/л	3,1–19,7	10,4–23,1
Эстрадиол, нмоль/л	226–400	280–940
Прогестерон, нмоль/л	0,32–4,8	8–89
Тестостерон, нмоль/л	1,5–2,5	–
Дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭАС) (ДЭА-SO ₄), нмоль/л	1,3–6,0	–
Кортизол, нмоль/л	200–400	–
Тиреотропный гормон (ТТГ), мМЕ/л	0,4–4,0	–
Общий трийодтиронин (ТЗ), нмоль/л	1,4–2,8	–

Продолжение таблицы 5		
1	2	3
Общий тироксин (Т4), нмоль/л	17–142	–
Свободный ТЗ, нмоль/л	1,0–1,7	–
Свободный Т4, нмоль/л	100–120	–
Антитела к тиреоидной пероксидазе, мМЕд/л	<100	–
Антитела к тиреоглобулину, мМЕ д/л	<100	–
17-гидроксипрогестерон (17-ОН), нмоль/л	0,5–2,1	1,1–8,8

В зависимости от целей и задач диагностического процесса определяют концентрации различных гормонов, исследования проводят в раннюю фолликулиновую фазу менструального цикла (на 2–3-й день менструации), а при аменорее – в любой день.

Таблица 6 – Основные параметры иммунного статуса у женщин

Основные показатели клеточного иммунитета		
показатель	содержание	
	относительное, %	абсолютное, 10^9 ед./л
1	2	3
Лейкоциты	100	4,5–9,5
Лимфоциты	15–39	1,6–2,4
СД3+(Т-лимфоциты)	56–75	1,0–1,0
СД4+(Т-хелперы)	14–48	0,6–1,2
СД8+ (цитотоксические лимфоциты)	19–30	0,3–0,7
СД4+/СД8+	–	0,5–2,6

Продолжение таблицы 6		
1	2	3
CD16+ (NK-клетки)	8–19	0,2–0,4
CD56+(NK-клетки)	5–18	–
CD3 – CD56, 16+	4–16	–
CD19+ (В-лимфоциты)	5–10	–
CD5+CD19+ (В1-лимфоциты)	1–2	–
CD95+	27–55	–
CD4+ CD25+ (активированные Т-лимфоциты)	1,8–75	–

Таблица 7 – Основные показатели гуморального звена иммунитета у женщин

Иммуноглобулины		Интерфероновый статус	
показатель	содержание в 1 г, г/л	показатель	ЕД/мл
IgM	0,5–2	сывороточный интерферон (ИФН)	<4
IgG	8–16	ИФН-α	32–256
IgA	0,7–3	ИФН-γ	16–64

Менархе



ЗМЦ (0)



Стадия	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Терминология	РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПЕРИОД				ПЕРЕХОД В МЕНОПАУЗУ		ПОСТМЕНОПАУЗА			
	Ранний	Расцвет	Поздний		Ранний	Поздний	Ранний		Поздний	
					Перименопауза					
Продолжительность	Различная				Различная	1-3 года	2 года (1+1)		3-6 лет	Остальной период жизни
ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ										
Менструальный цикл	Различный или регулярный характер	Регулярный	Регулярный	Незначительные изменения по обильности/продолжительности	Различная продолжительность, стабильные (от 7 дней и выше) колебания по продолжительности и последовательных циклов	Продолжительность аменореи от 60 дней и более				
ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ КРИТЕРИИ										
Эндокринные ФСГ АМГ Ингибин В			Низкий Низкий	Различный Низкий Низкий	↑Различный Низкий Низкий	↑>25МЕ/л Низкий Низкий	Различный Низкий Низкий	Стабильный Очень низкий Очень низкий		
Число антральных фолликулов			Низкое	Низкое	Низкое	Низкое	Очень низкое	Очень низкое		
ОПИСАТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ										
Симптомы					Вазомоторные симптомы вероятно	Вазомоторные симптомы весьма вероятно				Усугубление симптомов атрофии мочеполювого тракта

Рисунок 15 – Этапы старения репродуктивной системы женщины согласно критериям STRAW+0

ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ СЛАЛОМ

ДИНАМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДА

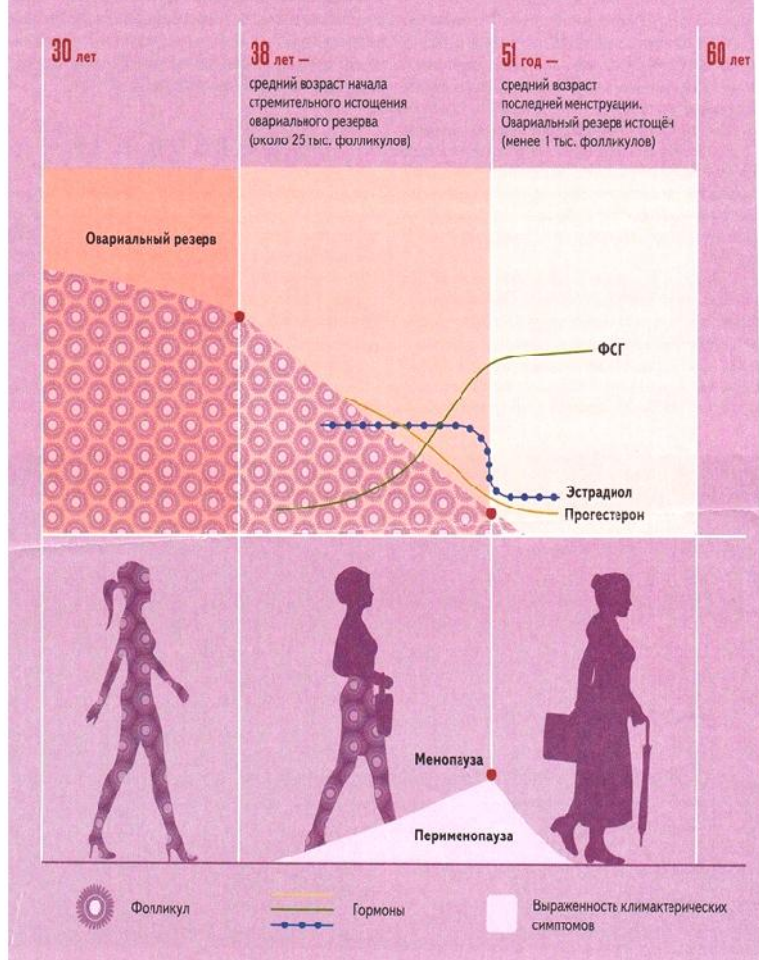


Рисунок 16 – Перименопаузальный слалом



Рисунок 17 – Пери- и постменопауза в цифрах



Рисунок 18 – Осенний синдром

Структурные особенности слизистой тела матки

Слизистая матки состоит из слизистой тела матки (эндометрий, истмической части тела матки и слизистой оболочки цервикального канала (эндоцервикс). Каждый из отделов слизистой матки отличается специфическими морфологическими и функциональными особенностями.

Эндометрий:

- состоит из базального и функционального слоёв;
- на основании структурных особенностей функционального слоя эндометрия в первую и во вторую половины менструального цикла (фолликулярная и лютеиновая фазы) различают соответственно слизистую тела матки стадии пролиферации и секреции;
 - в конце второй половины лютеиновой фазы цикла в функциональном слое слизистой тела матки образуются поверхностный компактный и более глубокий спонгиозный слой;
 - базальный слой эндометрия:
 - высотой 0,1–0,3 мм прилежит непосредственно к миометрию и представлен относительно плотной соединительной тканью, среди которой располагаются донья маточных желез;
 - последние выстланы однорядным цилиндрическим эпителием с овальными, интенсивно окрашенными ядрами и незначительным количеством цитоплазмы;
 - в базальном слое слизистой тела матки содержатся и базальные артерии;
 - составные компоненты базального слоя эндометрия слабо реагируют на воздействие эстрогенов и не реагируют на воздействие прогестерона;
 - базальный слой является резервным, благодаря ему осуществляется регенерация эндометрия после диагностического выскабливания слизистой тела матки или инструментального прерывания беременности;

- функциональный слой эндометрия:
- высота этого слоя постепенно снижается от дна к истмической части матки;
- на протяжении менструального цикла подвергается изменениям под воздействием стероидных гормонов;
- у женщин детородного возраста толщина функционального слоя эндометрия в начале фолликулярной фазы цикла не превышает 1 мм, к концу лютеиновой фазы она составляет 8–10 мм;
- основные компоненты эндометрия:
 - поверхностный эпителий;
 - маточные железы (крипты) с окружающей их стромой, содержащей кровеносные сосуды;
 - поверхностный эпителий эндометрия – однорядный цилиндрический и состоящий из секреторных (безрешетчатых) и мерцательных клеток, соотношение между которыми составляет от 20:1 до 30:1;
 - мерцательные клетки:
 - минимальное их число в области маточных углов;
 - по направлению от дна к истмической части матки число их постепенно увеличивается;
 - максимальное число мерцательных клеток в поверхностном и железистом эпителии эндометрия наблюдается в перiovуляторный период (функциональное состояние мерцательных клеток недостаточно ясно).
- В слизистой тела матки на единицу площади (1 мм²) приходится около 20 желез тубулярного строения, число их на протяжении менструального цикла не изменяется. Диаметр желез в эндометрии стадии пролиферации относительно стабилен, стадии секреции – увеличивается в 2–2,5 раза.
- Железистый эпителий состоит, преимущественно, из секреторных клеток, высота которых в эндометрии стадии пролиферации и в начале секреторных преобразований слизистой тела

матки остается постоянной, составляя в среднем 22,5 мкм. В последующем, в связи с выделением секреторных продуктов в просвет маточных желез, высота эпителиальных клеток снижается в среднем до 15,5 мкм.

– Жидкое содержимое в полости матки имеется на протяжении всего менструального цикла и образуется в результате транссудации различных компонентов сыворотки крови из сосудов эндометрия, а также секретиции белков, углеводов и других продуктов обмена, синтез которых осуществляется в эпителии маточных желез.

– Строма эндометрия:

– специфическая многокомпонентная система с мезенхимальными клетками, является преобладающим компонентом слизистой тела матки стадии пролиферации (соотношение между железистым и стромальным компонентами составляет от 1:2 до 1:3);

– фибробластоподобные клетки стромы эндометрия во время менструального цикла превращаются из малодифференцированных юных в зрелые клетки, фиброциты и фиброкласты;

– в эндометрии стадии пролиферации они продуцируют макромолекулярные предшественники коллагена и эластических волокон, гликопротеины внеклеточного матрикса;

– в слизистой тела матки стадии секретиции фибробластоподобные клетки трансформируются в предецидуальные клетки (или децидуальные клетки при имплантации бластоцисты), а также принимают участие в деградации основного вещества через синтез коллагеназы и других ферментов.

Гистиоциты (макрофаги):

– постоянные клеточные элементы стромы эндометрия;

– они образуются из периваскулярных клеток и из моноцитов кровеносных сосудов слизистой тела матки;

– основная функция макрофагов – фагоцитоз, денатурация белков, фрагментов клеток, тканевого матрикса;

- макрофаги обладают антибактериальной активностью (выделяют лизоцим, кислые гидролазы H_2O_2 , OH и O_2^- ;

- макрофаги оказывают стимулирующее воздействие на лимфоциты и запускают иммунные реакции, продуцируют липидные медиаторы (простагландины E_2 , лейкотриены), α -интерферон (блокирующий репликацию вирусов), ферменты, разрушающие внеклеточный матрикс (коллагеназа, гиалуронидаза, эластаза);

- макрофаги, благодаря синтезу факторов роста, способствуют пролиферации эпителиальных клеток (трансформирующий фактор роста – α) и др., пролиферации и активации фибробластов (тромбоцитарный фактор роста), синтезу коллагена фибробластами (трансформирующий фактор роста – β), формированию кровеносных сосудов (трансформирующий фактор роста – β);

- фагоцитоз, осуществляемый макрофагами, способствует сохранению тканевого гомеостаза;

- повышенное содержание макрофагов в строме эндометрия отмечается после внутриматочного введения нерастворимых веществ (радиоконтрастная среда при гистеросальпингографии) и некоторых патологических процессах эндометрия (у женщин в постменопаузе макрофаги в слизистой тела матки не содержатся).

Лимфоциты:

- они рассеяны в строме эндометрия, а также на границе между базальным и функциональным слоями (образуют очаговые скопления – лимфоидные фолликулы);

- лимфоциты участвуют в обеспечении иммунных реакций;

- Т-лимфоциты участвуют в клеточном и гуморальном иммунитете;

- среди Т-лимфоцитов различают СД 4 (Т-хелперы) и СД 8-лимфоциты (Т-супрессоры, предотвращающие нежелательные последствия иммунных реакций);

– СД 4-лимфоциты способствуют пролиферации и дифференцировке СД 8-лимфоцитов, образованию цитотоксических Т-лимфоцитов (Т-киллеры с функцией лизиса клеток с чужеродными или видоизмененными аутоантигенами, дифференцировке β -лимфоцитов (плазмоцитов);

– β -лимфоциты в неизмененном эндометрии единичны, число их значительно увеличивается при хроническом воспалении.

Эндометриальные гранулоциты (большие гранулярные лимфоциты):

– особая популяция естественных киллеров (НК-клетки);

– они отличаются высокой экспрессией СД 56 (адгезивная молекула, участвующая в реакциях цитотоксичности) при отсутствии других маркеров НК-клеток, а именно СД 16 и СД 57;

– эндометриальные гранулоциты способны к продукции цитокинов, таких, как α - и γ -интерфероны, интерлейкины (IL-1, IL-2, IL-4), факторы некроза опухоли α - и β -, колониестимулирующего фактора стволовых клеток и макрофагов, фактора стволовых клеток;

– цитокины оказывают влияние на функциональное состояние не только самих эндометриальных гранулоцитов (аутокринная регуляция), но и других клеток эндометрия (паракринная регуляция);

– благодаря секреции цитокинов эндометриальные гранулоциты способствуют взаимодействию между эпителиальными и стромальными клетками, а также осуществляют координацию деятельности клеток стромы эндометрия;

– число эндометриальных гранулоцитов в слизистой тела матки увеличивается на протяжении лютеиновой фазы цикла;

– эндометриальные гранулоциты участвуют в регулировании процессов имплантации, миграции и инвазии трофобласта, обеспечении толерантности материнского организма к развивающемуся эмбриону.

В строие функционального слоя эндометрия содержатся тучные клетки. Секретируемый клетками гепарин увеличивает проницаемость сосудов, триптаза способствует активации коллагеназы, дегидратации фибропектина, а протеазы и кислые гидролазы – разрушению тканевого матрикса. Тучные клетки, как и эозинофилы, участвуют в воспалительных и аллергических реакциях.

Васкуляризация слизистой тела матки:

- она связана с фазой менструального цикла;
- эндометрий отличается многочисленными кровеносными сосудами, исходящими из радиальных артерий прилежащего миометрия;
- они проникают в базальный слой слизистой тела матки и имеют название «базальные артерии»;
- последние подразделяются на горизонтальную ветвь, снабжающую кровью базальный слой эндометрия, и вертикальную ветвь, осуществляющую васкуляризацию функционального слоя слизистой тела матки;
- базальные артерии, имеющие мышечные слои с эластичной мембраной, слабо реагируют на воздействие гормонов;
- сосуды в функциональном слое эндометрия называют спиральными артериями (артериолами);
- в отличие от базальных артерий, спиральные артерии не имеют эластичной мембраны, их развитие и связь с капиллярной системой, расположенной под поверхностным эпителием эндометрия, обусловлены влиянием стероидных гормонов (эстрогены, прогестерон) и простагландинов;
- на протяжении стадии пролиферации длина спиральных артерий увеличивается в несколько раз, тогда как высота эндометрия только удваивается;
- интенсивный рост спиральных артерий отмечается после овуляции, особенно во вторую половину стадии секреции;

– спиральные артерии отдают мелкие ветви, как в сторону эндометрия, так и непосредственно под базальную мембрану маточных желез;

– наиболее дистальная часть спиральных артерий через артериолы связана с капиллярными сплетениями под поверхностным эпителием эндометрия;

– во время стадии пролиферации капилляры тонкие с узким просветом, впоследствии их просвет постепенно увеличивается и в конце стадии секреции в верхнем отделе функционального слоя эндометрия имеется сложная сеть капилляров, связанная с артериолами и венулами; последние нередко расширены и образуют тонкостенные лакунообразные «венозные озера».

Структурную единицу эндометрия составляет маточная железа с окружающими ее клеточными элементами и волокнистыми структурами стромы и прилегающими сосудами:

– клеткам эпителиального и стромального компонентов эндометрия женщин свойственна сопряженность структуры и функции;

– для обеспечения сохранения гомеостаза и гомеокинеза ткани эндометрия важное значение имеет функциональная гетерогенность клеточных элементов железистого эпителия и стромы слизистой тела матки;

– строма эндометрия представляет собой специфическую соединительную ткань, клеточные популяции которой (фибробластоподобные клетки, гистиоциты, лимфоциты, тучные и плазматические клетки) обеспечивают трофическую, защитную и пластическую функции слизистой тела матки, при этом межпопуляционные клеточные взаимодействия реализуются через контактную регуляцию, нерастворимые «структурные медиаторы» (коллаген, гликозаминогликаны) и внеклеточный матрикс;

– нарушение или сдвиг адаптации в каком-либо звене взаимосвязи между многочисленными клеточными элементами и (или)

популяции клеток приводит к изменениям эпителиально-мезенхимальных взаимоотношений в эндометрии и, как следствие, к развитию патологического процесса в слизистой тела матки.

Слизистая оболочка истмической части матки:

- участок между эндометрием и эндоцервиксом на уровне внутреннего зева, который является наиболее узкой частью и отделяет цервикальный канал от полости матки;

- данный участок слизистой матки длиной не более 1 см и высотой 1 мм называется гистологическим внутренним зевом;

- слизистая истмической части матки отличается и от эндометрия и от эндоцервикса;

- она состоит из относительно плотной стромы, содержащей значительное количество соединительной ткани, небольшого числа железистых структур, иногда с тенденцией к кистозному расширению (эпителий желез низкий, цилиндрический, с овальными или вытянутой формы темноокрашенными ядрами, занимающими почти всю клетку;

- слизистая истмической части матки почти не изменяется под воздействием гормонов;

- во время менструации слизистая истмической части матки не отторгается.

Эндометрий на протяжении менструального цикла

(таблица 8, рисунок см. приложение)

Регенерирующая слизистая тела матки:

- признаки регенерации эндометрия появляются через 30 часов после начала менструации на фазе низкого базального уровня стероидных гормонов;

- в регенерации эндометрия важное значение имеют факторы роста, в частности эпидермальный, α - и β -трансформирующий, инсулиноподобный и другие, экспрессия которых отмечается как в эпителиальных, так и в стромальных клетках;

- высота эндометрия составляет 0,5–2 мм;
- соскоб слизистой тела матки представлен небольшим числом мелких фрагментов относительно тонкого эндометрия;
- репаративные процессы в поверхностном эпителии более выражены, чем в эпителии маточных желез в строме;
- железы узкие, прямые, выстланы однорядным цилиндрическим эпителием с круглым ядром, занимающим значительную часть фитоплазмы;
- митозы в эпителии и строме эндометрия отсутствуют;
- строма слизистой тела матки состоит из компактно расположенных фибробластоподобных клеток, отмечается рассеянная инфильтрация лимфоцитами;
- участки эндометрия с морфологическими признаками инволюции имеют некоторое сходство с эндометрием поздней стадии секреции;
- поверхностный эпителий – цилиндрический, местами низкий цилиндрический, уплощенный, на отдельных участках с метапластическими изменениями.

Эндометрий в стадии пролиферации:

- в первой половине менструального цикла после регенерации эндометрия, в последнем начинаются изменения, обусловленные воздействием эстрогенов, продуцируемых растущими фолликулами яичников;
- в связи с морфологическими изменениями слизистой тела матки различают эндометрий ранней, средней и поздней стадии пролиферации.

Эндометрий ранней стадии пролиферации:

- толщина эндометрия 1–2,5 мм;
- структура мало отличается от регенерирующей слизистой тела матки;
- в связи с началом повышения сывороточного уровня E2 в эпителии маточных желез и строме появляются митозы;

- наличие митозов – один из критериев, позволяющих диагностировать эндометрий ранней стадии пролиферации;

- железы эндометрия прямые с узким просветом, равномерно распределены в рыхлой строме;

- эпителий желез цилиндрический, с округлыми и овальными темноокрашенными ядрами и небольшим количеством цитоплазмы;

- инфильтрация лимфоцитами в переменном количестве;

- спиральные артерии слабо развиты.

Эндометрий средней стадии пролиферации:

- увеличение высоты эндометрия (до 3,5–4 мм), что связано с увеличением отёка стромы и увеличением митотической активности в железистом и стромальном компонентах (по мере повышения сывороточного уровня E2);

- поверхностный эпителий становится цилиндрическим, увеличивается число мерцательных клеток;

- маточные железы распределены относительно равномерно, железистый эпителий представлен высоким цилиндрическим эпителием, многорядным;

- строма рыхлая, состоит из популяции относительно мелких фибробластоподобных клеток с округлыми или вытянутыми ядрами и незначительным количеством цитоплазмы, расположенных среди сети ретикулярных волокон;

- спиральные артерии остаются слабо развитыми.

Эндометрий поздней стадии пролиферации:

- высота эндометрия 4,5–5 мм с извилистой поверхностью;

- поверхностный эпителий – цилиндрический с мерцательными клетками;

- железы извитые, что обусловлено более интенсивной пролиферацией железистого компонента по сравнению со стромой эндометрия;

- железистый эпителий – многорядный, с митозами, в том числе, патологическими, цилиндрические клетки с ровным апикальным краем;

- ядра клеток железистого эпителия – округлой или вытянутой формы, некоторые с ядрышками, тенденция к расположению ядер в базальной части клеток;

- строма компактная, в связи с уменьшением отёка;

- лимфоциты в строме эндометрия локализуются преимущественно вблизи сосудов, представленными мелкими спиральными артериями и тонкостенными венулами.

Исследования эндометрия в первой половине менструального цикла имеет относительное значение, поскольку при исследовании соскоба слизистой тела матки в эти сроки не представляется возможным определить, является ли данный цикл двухфазным, овуляторным или наблюдается ановуляция, частота которой повышается с увеличением возраста женщины, особенно в период пременопаузы.

Фактически диагностическое выскабливание эндометрия в фолликулярную фазу цикла показано при подозрении на хронический эндометрит, причем соскоб слизистой тела матки следует проводить на 8–11 дни менструального цикла, поскольку для данного периода характерно наиболее низкое содержание лимфоцитов в строме эндометрия.

Значительные трудности имеются в дифференциальной диагностике не только между слизистой тела матки стадии пролиферации и гиперплазии эндометрия, но и в отношении раздробленного полипа слизистой тела матки. При отсутствии в соскобе эндометрия так называемой ножки полипа, морфологическая диагностика последнего не представляется возможной.

При клиническом подозрении на полип эндометрия, диагностическое выскабливание последнего следует производить во второй половине менструального цикла, в предменструальный

период, поскольку структурные компоненты полипа не подвергаются циклическим изменениям и его фрагменты легко идентифицировать среди участков слизистой тела матки с признаками секреторной трансформации.

– Иногда признаки секреторной трансформации могут появиться в эндометрии накануне овуляции, проявляясь снижением частоты митозов в железистом эпителии, в строме и появлением в отдельных клетках эпителия некоторых маточных желез субнуклеарных вакуолей. Это связано с началом повышения уровня прогестерона и его воздействия на составные компоненты эндометрия.

Слизистая тела матки в стадии секреции:

– при классическом 28-дневном менструальном цикле овуляция происходит на 14-й день, после неё начинается лютеиновая фаза;

– изменения в эндометрии в данную фазу цикла, в основном, связаны с образованием желтого тела, секрецией прогестерона;

– структурные изменения составных компонентов слизистой тела матки в эту фазу цикла позволяют не только выделить эндометрий ранней, средней и поздней стадии секреции, но и высказать суждение о дне после овуляции;

– однако при обычном микроскопическом исследовании специфические морфологические критерии секреторной слизистой тела матки можно наблюдать с 16-го по 28-й дни менструального цикла;

– высота эндометрия в секреторную фазу цикла увеличивается до 7–8 мм и поэтому соскоб слизистой тела матки всегда умеренный или обильный;

– в течение первой недели лютеиновой фазы цикла изменения, в основном, отмечаются в железистом компоненте эндометрия, второй недели – в стромальном компоненте;

- структурные изменения в эндометрии под воздействием гормонов никогда не бывают однородными, единообразными;
- различные структурные варианты эндометрия связаны со множественными факторами, включая такие, как особенности местной васкуляризации, метаболизма, выраженность экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона;
- в 1-й день после овуляции (15-й день менструального цикла) морфологические признаки воздействия прогестерона на слизистую тела матки отсутствуют;
- в структурном отношении эндометрий имеет сходство с таковым поздней стадии пролиферации;
- вместе с тем, в отличие от последнего, извитые железы слизистой тела матки с несколько расширенным просветом, с митозами в железистом эпителии;
- морфологические изменения, свойственные слизистой тела матки, начинаются через 36–48 часов после овуляции;
- различия между функциональным состоянием желтого тела и соответствующими изменениями в эндометрии не превышают двух дней.

Эндометрий ранней стадии секреции:

- на 2-й день после овуляции (16-й день цикла) базальные вакуоли появляются в клетках эпителия многих желез;
- поверхностный эпителий эндометрия остается высоким цилиндрическим, базальные вакуоли в клетках отсутствуют;
- строма в структурном отношении имеет сходство с таковой поздней стадии пролиферации, местами могут сохраняться очаги отёка;
- в строме эндометрия у части женщин можно наблюдать очаговые кровоизлияния («физиологические овуляторные кровоизлияния»), развивающиеся вследствие резкого снижения продукции эстрогенов после овуляции.

Эндометрий средней стадии секреции:

- структурные изменения в составных компонентах эндометрия средней стадии секреции по времени совпадают с максимальной секрецией прогестерона желтым телом и имплантацией бластоцисты;

- железы извитые с широким просветом, ядра клеток везикулярные, располагаются базально, признаки апокринной секреции в просвет желез;

- на 6-й день после овуляции (20-й день цикла) железы извитые с расширенным просветом, содержащим секрет;

- в строме эндометрия, особенно в поверхностном отделе функционального слоя, развивается отёк;

- отёк связан с повышением сывороточного уровня Е2 в этот период лютеиновой фазы, (21–22-е дни менструального цикла), который способствует усилению синтеза циклооксигеназы, связанного продукцией простагландинов (последние повышают проницаемость капилляров, что приводит к развитию отёка);

- на 8-й день после овуляции (22-й день цикла) высота функционального слоя слизистой тела матки повышается до 7–8 мм.

Эндометрий поздней стадии секреции:

- при отсутствии nidации бластоцисты, в связи с регрессивными изменениями желтого тела, снижением сывороточного уровня прогестерона, в эндометрии происходят процессы, направленные на подготовку к отторжению слизистой тела матки (менструальное кровотечение), в частности – уменьшение отёка, в эндотелии кровеносных сосудов и окружающей их строме под воздействием простагландина Е2 появляются митозы;

- пролиферация эндотелия способствует извитости спиральных артерий, формированию сосудистых пучков в спонгиозном слое;

- вокруг сосудов появляются прецедуальные клетки, эндометриальные гранулоциты;

– на 9-й день после овуляции (23-й день цикла) отёк стромы уменьшается, в ней появляются извитые спиральные артерии с образованием «клубков»;

– на 11-й день после овуляции (25-й день цикла) компактный слой состоит из предецидуальных клеток (децидуальная реакция) с инфильтрацией эндометриальными гранулоцитами, отёк стромы выражен слабо, железы сохраняют извитость, высота клеток которого в предыдущие дни постепенно снижается, становится кубическим с несколько округлого вида ядрами;

– на 12-й день после овуляции (26-й день цикла) начинается снижение высоты эндометрия;

– отмечается «сморщивание» желез спонгиозного слоя, строма компактная, хорошо дифференцированная;

– некоторые сосуды, особенно вблизи покровного эпителия, с расширенным просветом.

Предменструальная слизистая тела матки:

– в дни, предшествующие менструации, из-за регресса желтого тела и значительного снижения сывороточного уровня прогестерона, в эндометрии происходят процессы дезинтеграции и инволюции;

– на 13-й день после овуляции (27-й день цикла) компактный слой эндометрия с рассеянной инфильтрацией эндометриальными гранулоцитами, гистиоцитами и лимфоцитами, просвет желез узкий, часть клеток эпителия – с дистрофическими изменениями в виде пикноза ядер;

– дистрофические изменения наблюдаются преимущественно в железах, расположенных в компактном слое;

– в связи с уменьшением высоты функционального слоя эндометрия, резко усиливается извитость артерий, особенно в слое замедляется кровоток, что сопровождается появлением в сосудах стаза, нарушениям сосудистой проницаемости, развитием гипоксии в строме слизистой тела матки;

– в строге эндометрия происходят процессы инволюции слизистой тела матки.

Менструальная слизистая тела матки:

– во время менструации, продолжительность которой составляет 3–4 дня, в эндометрии происходят процессы десквамации и регенерации;

– отторжению подвергается компактный слой и небольшая часть спонгиозного слоя эндометрия;

– отторжение всего функционального слоя отмечается лишь местами;

– на отдельных участках слизистой тела матки, даже через 54 часа после начала менструации, могут сохраняться структурные особенности, свойственные эндометрию в последние дни перед менструацией;

– процесс десквамации начинается в слизистой дна матки, распространяется в направлении к нижней трети тела матки и наиболее выражен в первые 2 дня менструации, притом половина детрита выделяется в первые 24 часа менструации;

– десквамация эндометрия прекращается через 60 часов после начала кровотечения;

– отторгающаяся часть эндометрия состоит из дистрофически измененных предецидуальных клеток, мало измененных клеток поверхностного эпителия, спавшихся желез, клеточного детрита с инфильтрацией лейкоцитами и лимфоцитами;

– в неотторгшейся части функционального слоя эндометрия дезинтеграция стромального компонента не наблюдается;

– в этих участках слизистой тела матки уменьшается просвет маточных желез, выстилающий их эпителий – высокий цилиндрический с базально расположенными округлой и вытянутой формы ядрами;

– в структурном отношении морфологическая картина слизистой тела матки приобретает некоторое сходство с таковой

эндометрия без признаков функциональной активности (подобному состоянию слизистой тела матки способствует фагоцитоз клеточного детрита в сочетании с дегидратацией стромы эндометрия);

- в последние 2 дня менструации в эндометрии преобладают процессы регенерации, эпителизация происходит из сохранившихся эпителиальных клеток маточных желез (регенерация эпителия стимулируется и поддерживается также соседними фибробластоподобными клетками);

- длительность менструации контролируется сокращением базальных артерий и артерий в подслизистом слое миометрия под воздействием простагландинов, особенно простагландина F2 α (концентрация простагландинов наиболее высокая во время менструации), поскольку артерии функционального слоя эндометрия лишены эластических волокон и поэтому не способны к сокращению;

- менструальная кровь характеризуется высокой фибринолитической активностью, что предотвращает образование сгустков;

- повышенная фибринолитическая активность способствует лизису отторгающейся ткани эндометрия;

- для подтверждения неполноценного состояния слизистой тела матки диагностическое выскабливание целесообразно производить накануне предполагаемой менструации, за 2–3 дня до ее начала.

В связи с гетерогенностью функционального состояния клеток, составных компонентов эндометрия на протяжении менструального цикла, в функциональном слое можно обнаружить единичные изолированно расположенные кистозно-расширенные железы, а также железы без функциональной активности, наличие которых в слизистой тела матки стадии пролиферации и секрети не должно влиять на оценку функционального состояния эндометрия.

При определении состояния эндометрия следует учитывать морфологические особенности составных компонентов функционального слоя, при этом, в последнем, можно наблюдать отдельные железы или группу желез, которые в структурном отношении соответствуют предыдущим дням развития слизистой тела матки (данные особенно не сказываются на функциональном состоянии эндометрия).

При определении функционального состояния слизистой тела матки не следует принимать во внимание фрагменты слизистой истмической части матки и/или базального слоя эндометрия, которые слабо изменяются под воздействием стероидных гормонов (эти фрагменты слизистой матки нельзя рассматривать и как патологию, в частности принимать их как фрагмент полипа эндометрия).

Почти всегда, несмотря на раздельное диагностическое выскабливание слизистой матки, в соскобе с маркировкой «эндометрий» могут находиться структурные компоненты неизмененного эндоцервикса, пласты многослойного плоского или метапластического эпителия, а также, патологически измененная слизистая цервикального канала, включая фрагменты полипа эндоцервикса, микрожелезистой гиперплазии, плоской кондиломы, диспластического измененного эпителия, в том числе, CIN3 (тяжелая дисплазия, карцинома in situ).

Возрастные особенности слизистой тела матки:

– период детства: в детском возрасте слизистая тела матки тонкая с небольшим числом мелких желез, выстланных кубическим или цилиндрическим эпителием без признаков функциональной активности и митозов; строма компактная с многочисленными мелкими клетками, васкуляризация развита слабо, биопсии не производятся;

– пубертатный период: с началом полового созревания, становления функциональной активности системы гипоталамус-

гипофиз-яичники, нередко отмечается постпонирующий менструальный цикл – чередование овуляторных циклов сновуляцией; основным клиническим показанием к диагностическому выскабливанию эндометрия в этот период являются аномальные кровотечения; при гистологическом исследовании эндометрия таких больных отмечается гиперпластический процесс разной степени тяжести, преимущественно простая гиперплазия, изредка – сложная и атипическая гиперплазия; применение гормонального гемостаза (назначение гестагенов) с лечебной целью создает сложности в определении характера патологического процесса, особенно если терапевтический эффект отсутствует, что служит показанием к диагностическому выскабливанию слизистой матки; при наличии фрагментов гормонально измененной слизистой тела матки, судить об исходной патологии – простая или атипическая гиперплазия – не представляется возможным;

– репродуктивный период: у женщин с регулярным менструальным циклом и сохраненной репродуктивной функцией спорадически может наблюдаться неполноценная секреторная трансформация эндометрия.

Слизистая тела матки неполноценной стадии секреции:

– различные морфологические картины;
– гистологическое заключение о неполноценности секреторной трансформации слизистой тела матки – отсутствие синхронного преобразования эпителиального и стромального компонента эндометрия (обычно разница составляет 4 дня и более) в лютеиновую фазу цикла;

– диагностика слизистой тела матки с неполноценной секреторной трансформацией основана и на наличии в эндометрии стадии секреции участков с железистым компонентом, который свойственен стадии пролиферации, в том числе с различной формой желёз железистого эпителия, преимущественно, с признаками слабовыраженной пролиферации, как правило, без ми-

тозов или же с железами, выстланными индифферентным эпителием без признаков функциональной активности;

- эндометрий, взятый для исследования в конце лютеиновой фазы цикла, характеризуется отсутствием синхронного развития эпителиального и стромального компонентов, несмотря на то, что на отдельных участках морфологическая картина эндометрия соответствует дню цикла после овуляции;

- подобная морфологическая картина эндометрия может быть обусловлена как неадекватной секрецией эстрогенов в фолликулярную фазу, или ФСГ и ЛГ в преовулярный период, так и изменением продукции прогестерона в лютеиновую фазу цикла;

- однако, слизистая тела матки неполноценной стадии секреции может явиться следствием хронического эндометрита, внутриматочных сращений (синехий), проведения неадекватной гормональной терапии, применения внутриматочных механических средств с контрацептивными и лечебными целями;

- иногда этиологические факторы развития неполноценной секреторной трансформации остаются недостаточно ясными;

- диагностирование слизистой тела матки неполноценной стадии секреции, в связи с вариабельностью морфологической картины эндометрия на протяжении менструального цикла, нередко представляет значительные трудности; слизистая тела матки неполноценной стадии секреции нередко отмечается у женщин с бесплодием;

- неполноценная секреторная трансформация эндометрия не всегда является свидетельством неполноценной лютеиновой фазы (у некоторых женщин гормональные показатели второй фазы менструального цикла могут соответствовать норме, тогда как при исследовании эндометрия ставится диагноз неполноценной стадии секреции и, наоборот, морфологическая слизистая тела матки может полностью соответствовать дню после овуляции, а полученные при гормональном исследовании дан-

ные свидетельствуют о неполноценной лютеиновой фазе (такие женщины должны подвергаться дальнейшему обследованию с сопоставлением содержания сывороточного уровня стероидных гормонов и структурными особенностями эндометрия на протяжении нескольких менструальных циклов).

Частота встречаемости женщин с неполноценной секрецией эндометрия увеличивается с возрастом, нередко подобное состояние слизистой тела матки диагностируется у женщин в перименопаузе.

Для диагностирования неполноценной секреторной трансформации эндометрия важное значение имеют сведения о возрасте женщины, состоянии менструальной и генеративной функций, показателях сывороточного уровня гонадотропных и стероидных гормонов и пролактина, информация об органических поражениях половых органов.

Дифференциальную диагностику необходимо проводить с неизменной слизистой тела матки, гиперплазией эндометрия с секреторной трансформацией.

В отличие от эндометрия неполноценной стадии секреции, неизменная слизистая тела матки характеризуется наличием единичных железистых структур, функциональное состояние которых может не соответствовать дню менструального цикла, для большей части фрагментов слизистой тела матки характерна картина эндометрия стадии секреции, свойственная дню цикла после овуляции.

Простая и сложная (аденоматозная) гиперплазия эндометрия с секреторной трансформацией отличается специфическими морфологическими особенностями, при этом отличается секреторная трансформация железистого эпителия, преимущественно с появлением в клетках базальных вакуолей.

Фрагменты слизистой истмической части матки нельзя рассматривать как признак, свидетельствующей о неполноценной секреторной трансформации эндометрия.

Слизистая тела матки неполноценной стадии может наблюдаться в сочетании с гиперплазией базального слоя и очаговыми изменениями в виде сложной (аденоматозной) гиперплазии.

При сочетании с базальной гиперплазией неполная секреторная трансформация слизистой тела матки может представлять собой «маску» хронического эндометрита, а при сочетании с очаговыми изменениями в виде сложной (аденоматозной) гиперплазии – быть обусловлена местными изменениями аутокринных и паракринных факторов.

К сожалению, составить представление об этиологии развития неполноценной секреторной трансформации на основании морфологического исследования эндометрия невозможно. Тесное содружество патолога и акушера-гинеколога способствует полноценной трактовке изменений и своевременному проведению соответствующих лечебных мероприятий.

Пременопауза:

- угасание гиперактивной и менструальной функций;
- возрастные изменения в системе гипоталамус-гипофиз-яичники;
- изменения циклической секреции гонадотропных и стероидных гормонов;
- менее частые овуляции;
- изменение циклов секреции гонадотропных и стероидных гормонов;
- при сохраненном менструальном цикле уровень прогестерона в лютеиновую фазу ниже, чем у молодых женщин;
- нередко ановуляция чередуется с овуляторными циклами, причем последние могут сопровождаться персистенцией желтого тела;

– подобные возрастные изменения часто сопровождаются нерегулярным менструальным циклом, гипер- или гипоменореей, ациклическими кровотечениями.

В связи с неполноценным развитием эндометрия в фолликулярную фазу цикла или вследствие неполноценной лютеиновой фазы, морфологическая картина во второй половине менструального цикла нередко соответствует эндометрию неполноценной стадии секреции.

В период перименопаузы с незначительной продукцией эстрогенов яичниками и прекращением секреции прогестерона наблюдаются также гипопластическая слизистая тела матки и эндометрия без признаков функциональной активности.

Гипопластическая слизистая тела матки:

– наличие морфологических критериев стадии пролиферации с различным функциональным состоянием железистого компонента;

– железы – разной формы, с преобладанием прямых с узким просветом, распределены неравномерно, во многих железах эпителий полиморфного типа, в части желёз – без признаков функциональной активности;

– строма относительно плотная, состоит, в основном, из мелких фибробластоподобных клеток, вакуолизация слабая;

– в клиническом отношении данная морфологическая картина нередко наблюдается в соскобах слизистой тела матки на фоне олигоменореи у женщин с климактерическими кровотечениями.

Эндометрий без признаков функциональной активности:

– эндометрий относительно небольшой толщины;

– поверхностный эпителий кубический, железистый и стромальный компоненты имеют сходство с эндометрием ранней и средней стадии пролиферации, при этом железы с узким просветом, тенденцией располагаться параллельно по-

верхности слизистой тела матки, клетки однорядного железистого эпителия с ядрами, расположенными на разном уровне;

- подобный эпителий называют индифферентным (в отличие от пролиферативного и секреторного типа);

- одним из характерных признаков является отсутствие митозов в эпителии желез и строме, которая состоит из мелких фибробластоподобных клеток;

- при ановуляции с разной выраженностью длительность секреции эстрогенов и регрессии персистирующих фолликулов можно наблюдать эндометрий стадии пролиферации, диспластическую слизистую тела матки, простую и/или сложную и атипическую гиперплазии, а также гипопластическую слизистую тела матки.

Слизистая тела матки стадии пролиферации:

- наличие желез разной формы с варибельным функциональным состоянием железистого эпителия;

- поверхностный эпителий кубический в прямых маточных железах с узким просветом, эпителий однорядный, в слабо извитых железах – многорядный цилиндрический, в кистозно-расширенных железах (последние единичны) эпителий преимущественно кубический и цилиндрический;

- в эпителии отдельных желез имеются митозы, однако, митотическая активность низкая;

- строма преимущественно компактная, состоит из мелких фибробластоподобных клеток, местами с нерезким отёком, небольшим числом лимфоцитов;

- сосуды развиты слабо, другими словами, морфологическая картина не соответствует ни одной из стадий пролиферации, свойственных нормальному менструальному циклу;

- фактически слизистая тела матки представляет «мозаику» из структурных особенностей ранней, средней, поздней стадий

пролиферации, на отдельных участках с тенденцией к развитию гиперпластических процессов.

Постменопауза:

– эндометрий подвергается атрофическим изменениям, что обусловлено функциональным состоянием системы гипоталамус – гипофиз – яичники.

Атрофическая слизистая матки:

– отсутствие разграничения функционального и базального слоев;

– толщина эндометрия 0,5 мм и менее;

– снижение объема эндометрия;

– направление желез косое, они имеют узкий просвет, некоторые кистозно расширены, железистый эпителий в основном, кубический или утолщенный;

– строма часто с повышенным содержанием коллагеновых волокон;

– подобная морфологическая картина эндометрия, которая свойственна женщинам с физиологическим течением пре- и постменопаузы, может наблюдаться также у девушек и женщин, страдающих первичной и вторичной аменореей.

– У женщин, у которых в пременопаузе наблюдались гиперпластические изменения эндометрия, в постменопаузе нередко отмечается формирование кистозного варианта атрофический слизистой тела матки. При данном варианте эндометрий относительно высокий, состоит из многочисленных, разной формы и величины кистозно – измененных желез, выстланных цилиндрическим, кубическим или уплотненным эпителием, митозы отсутствуют, строма между железами богата коллагеновыми волокнами.

Таблица 8 – Оптимальные сроки выскабливания эндометрия для его полноценной гистологической диагностики

Клиническая симптоматика	Наилучший период времени для диагностического выскабливания эндометрия
Метроррагия, при подозрении на: – злокачественное поражение эндометрия; – неполный выкидыш; – плацентарный полип.	По возможности в самый ближайший срок после госпитализации
Меноррагия, в том числе при подозрении на: – нерегулярные (фрагментированные) отторжения эндометрия; – хронический эндометрит.	4–7-й дни менструального цикла 9–11-й дни менструального цикла
Олигоменорея – при овуляторных циклах; – при ановуляции.	Накануне или в 1-й день менструации; во вторую половину периода времени, исходя из продолжительности срока между 2–3 предшествующими последовательными кровотечениями
Гипоменорея	Непосредственно перед или вскоре после начала менструации
Аменорея (не обусловленная беременностью), первичная или вторичная	В любой день, независимо от длительности аменореи

По мере прогрессирования менопаузы атрофические изменения в слизистой тела матки усиливаются:

- эндометрий может быть представлен слоем кубического поверхностного эпителия с незначительным количеством подэпителиальной фиброзной ткани с единичными железами с низким кубическим эпителием;

- у многих кровотечения в постменопаузе при атрофической слизистой тела матки, вероятно, связаны с атеросклеротическими изменениями сосудов, стазом в венозных сосудах, особенно при опущении и выпадении матки, а также кровотечениями в связи с разрывом кистозноизмененных маточных желез;

- атрофические изменения эндометрия могут быть и следствием удаления яичников, преждевременной менопаузы, развитием синдрома Шихана, у некоторых женщин – после длительного приема гормональных контрацептивных средств.

Эндометрий на фоне применения гормональных средств

Гормональные средства назначаются для контрацепции, при лечении маточных кровотечений, бесплодии эндокринного генеза, для лечения эндометриоза, гиперпластических процессов, аденокарциномы эндометрия, карциномы молочной железы и других заболеваний:

- под воздействием экзогенных гормональных средств в эндометрии происходят структурные изменения, интерпретация которых часто вызывает трудности;

- во время гормональной терапии биопсия эндометрия показана, в основном, при появлении кровотечения, а также для оценки эффективности лечения;

- функциональное состояние слизистой тела матки зависит от их дозы и длительности использования, поэтому информация от них имеет существенное значение для гистологической диагностики

ки и суждения о структурно-функциональных сдвигах в составных компонентах эндометрия.

Эстрогены:

- эстрогены натуральные (эстрадиол, эстриол, эстрон, конъюгированные), синтетические (этинилэстрадиол, местранол);
- гормоны вызывают рост и пролиферацию эндометрия;
- в биоптированной ткани можно наблюдать морфологическую картину слизистой тела матки стадии пролиферации, свойственную ановуляции (выделение ранней, средней и поздней стадий пролиферации не представляется возможным) с очагами плоскоклеточной и менструально-клеточной метаплазии в эпителии; иногда отмечаются вариабельность формы и величины желез и функциональное состояние железистого эпителия, строма местами с отёком, артерии развиты слабо;
- диффузная гиперплазия эндометрия при применении лекарственных средств с эстрогенной активностью возникает редко;
- однако, у некоторых женщин, длительная терапия эстрогенами (в течение 2–3 лет и более) может сопровождаться развитием атипической гиперплазии и аденокарциномы эндометрия;
- вероятно, длительность терапии является более важным фактором, чем доза препарата;
- в связи с пролиферативным воздействием эстрогенов на эндометрий и риском аденокарциномы слизистой тела матки для лечения, как правило, применяются комбинированные эстроген-гестагенные препараты.

Гестагены:

- обладают прогестероновой активностью;
- используются самостоятельно или в сочетании с лекарственными средствами с эстрогенной активностью, при нарушениях менструального цикла или с целью контрацепции, при лечении эндометриодных поражений, гиперплазии и аденокарциномы эндометрия;

– в настоящее время большое число синтетических гестагенов, которые являются производными 19-нортестостерона (ли-нестренол, норэтиндрон, норэтистерон, дезогестрел, левоноргестрел, норгестрел и др.), 17-гидроксипрогестерона (дидрогестерон, мегестрола ацетат, хлормадинона ацетат, ципротерона ацетат и др.) и дроспиренон – производное спиронолактона;

– лекарственные средства с прогестероновой активностью, в связи с угнетающим влиянием на секрецию ФСГ, подавляют овуляцию и, как следствие, блокируют рост эндометрия, в котором отмечается угнетение функционального состояния эпителиального компонента, децидуоподобная трансформация стромального компонента и нарушение развития сосудистого компонента;

– морфологическая картина зависит не столько от фазы препарата, сколько от выраженности прогестероновой активности, продолжительности применения препарата;

– длительное применение гестагенов (как и прогестерона) приводит к атрофическим изменениям слизистой тела матки;

– при их применении, независимо от способа введения (внутрь, внутримышечно или иным способом), вначале отмечается децидуоподобная реакция стромы, просвет желез сужается, железистый эпителий лишается признаков функциональной активности, несмотря на наличие эозинофильного секрета (обратная секреция) в просвете отдельных маточных желез; местами имеются очаговые кровоизлияния, некротические изменения, отек, рассеянная инфильтрация лимфоцитами;

– нарушение развития спиральных артерий с трансформацией последних в тонкостенные сосуды синусового типа (подобные сосуды, расположенные под поверхностным эпителием, могут подвергаться тромбозу с развитием дистрофических изменений в окружающей ткани, при этом отторжение такого участка не происходит, что клинически проявляется «кровоотечением прорыва»;

- для прекращения кровотечения показано назначение конъюгированных эстрогенов или этинилэстрадиола;
- со временем специфичность ответа эндометрия на экзогенное гормональное воздействие утрачивается, слизистая тела матки становится тонкой с незначительным количеством узких прямых желез с индифферентным эпителием;
- строма представлена веретенообразными клетками, местами фиброзного характера, сосуды преимущественно синусоидного типа;
- у части женщин структурные изменения эндометрия под воздействием гестагенов могут сохраняться в течение нескольких месяцев после их отмены.

Комбинированные пероральные контрацептивы:

- использование эстроген-гестагенных средств не только с целью контрацепции, но и при различных нарушениях менструального цикла (дисменорея, предменструальный синдром, нерегулярные или обильные менструации);
- они вызывают в эндометрии изменения, выраженность которых зависит от комбинации эстрогена и гестагена, дозы и длительности приема, исходного состояния слизистой тела матки;
- преимущественно применяют препараты в низкой дозе (не более 35 мкг);
- все комбинированные пероральные контрацептивы характеризуются преобладанием прогестероновой активности;
- гестаген в комбинированных препаратах предотвращает овуляцию через угнетение секреции ЛГ путем воздействия на негативную обратную связь гипоталамуса;
- эстрогенный компонент оказывает подобное действие на секрецию ФСГ, его функция связана со стимулирующим действием на состояние эндометрия, предотвращение «кровотечения прорыва», притом усиление негативной обратной связи способствует снижению дозы гестагена;

– при низком содержании эстрогена в комбинированном препарате часто отмечается неадекватная стимуляция роста эндометрия и развитие аменореи (при продолжительном приеме такого препарата могут наблюдаться «кровотечения прорыва»).

– Морфологическая картина эндометрия при приеме комбинированных пероральных контрацептивов имеет некоторое сходство таковых при назначении только гестагенов.

Вместе с тем, при приеме этих контрацептивов в эндометрии наблюдается пестрая картина:

– наличие участков с разной степенью дифференцировки желез и стромы;

– значительное преобладание стромального компонента над железистым;

– отсутствие в железистом компоненте признаков секреторной трансформации, местами отек, на других участках – децидуальная трансформация стромы;

– недостаточное развитие спиральных артерий в сочетании с пролиферацией капилляров, особенно в поверхностном отделе слизистой тела матки.

При длительном приеме комбинированных контрацептивов эндометрий приобретает сходство с атрофической слизистой тела матки:

– наблюдается резкое снижение числа желез, последние имеют узкий просвет;

– железы выстланы уплощенным эпителием, иногда их трудно отличить от капилляров;

– сосуды в основном тонкостенные, синусоидного типа;

– в строме – разрастание коллагеновых волокон;

– децидуоподобная реакция отсутствует, лишь местами, изредка удается обнаружить мелкие участки со слабой реакцией;

– при приеме комбинированных контрацептивов в эндометрии может быть рассеянная инфильтрация лимфоцитами, иногда

с примесью гистиоцитов и лейкоцитов, которые наиболее многочисленны вокруг участков распада (данную инфильтрацию слизистой тела матки не следует рассматривать в качестве хронического эндометрита, которому свойствен иной характер инфильтрации, в частности с наличием плазматических клеток). Знание спектра изменений эндометрия под воздействие комбинированных пероральных контрацептивов позволяет диагностировать гормонально измененную слизистую тела матки, притом в гистологическом заключении необходимо отразить ее основные структурные особенности.

Внутриматочные средства (ВМС):

- немедикаментозные (инертные) ВМС, изготовленные из полиэтилена с добавлением сульфата бария;
- медикаментозные, содержащие медь или гестаген.

Инертные ВМС:

- в области локализации ВМС проходит реакция на инородное тело – отёк, инфильтрация лимфоцитами и гистиоцитами, с примесью плазматических клеток;
- иногда многоядерные гигантские клетки;
- очаговые фиброзные изменения стромы;
- усиление васкуляризации поверхностного отдела эндометрия;
- появление в просвете маточных желез детрита;
- со временем область имплантации ВМС в эндометрии подвергается фиброзным изменениям, а на поверхности слизистой шейки матки можно наблюдать плоскоклеточную метаплазию;
- эти изменения сочетаются с асинхронной преждевременной децидуоподобной реакцией вокруг спиральных артерий в лютеиновую фазу цикла;
- структурные особенности эндометрия вне области локализации ВМС имеют сходство со слизистой тела матки неполноценной стадии секреции;

– у части женщин длительное применение инертного ВМС способствует развитию хронического эндометрита.

Медьсодержащие ВМС:

- контрацептивный эффект;
- сперматотоксическое влияние;
- воздействие на метаболические параметры эндометрия;
- на медьсодержащую ВМС реакция эндометрия менее интенсивная;
- нередко в просвете маточных желез содержатся лейкоциты;
- имеется экссудат на поверхности слизистой тела матки.

ВМС с левоноргестрелом (Мирена):

- изменения в эндометрии при приеме гестагенов, а именно, снижение количества маточных желез с неравномерным их распределением и отсутствием признаков функциональной активности;
- появление тонкостенных расширенных кровеносных сосудов;
- развитие децидуоподобных реакций;
- в области локализации ВМС со временем отмечается усиление фиброзных изменений, а при длительном применении – появление очагов обызвествления сосудов с утолщенной стенкой;
- у некоторых женщин, в связи с фиброзными изменениями эндометрия вблизи ВМС, морфологическая картина может иметь сходство с полипом слизистой тела матки.

Наличие любого ВМС, независимо от длительности использования, способствует колонизации или инфицированию актиномицетами; при удалении ВМС почти всегда производится диагностическое выскабливание слизистой матки:

- необходимо знать структурные особенности эндометрия при использовании ВМС, в противном случае возможна неадекватная трактовка морфологической картины и ошибочное заключение, в частности, в отношении полипа эндометрия;

– диагностика хронического эндометрита при использовании ВМС представляет значительные трудности.

Тамоксифен:

- нестероидный антиэстроген;
- относится к группе лекарственных средств, называемых селективными модуляторами эстрогенных рецепторов, часто применяется в адъювантной терапии рака молочной железы;
- использование данного средства нередко сопровождается повышением сывороточного уровня эстрогенов и прогестерона;
- не исключается, что, в отношении слизистой тела матки, тамоксифен может действовать как антагонист, так и как агонист эстрогенов;
- при применении препарата слизистая тела матки становится без признаков функциональной активности, нередко в сочетании с муцинной метаплазией и светлоклеточными изменениями железистого эпителия;
- не исключается, что данное лекарственное средство может способствовать гиперплазии миометрия, росту лейомиомы, развитию аденомиоза;
- во время терапии тамоксифеном целесообразно УЗИ матки и при наличии показаний – диагностическое выскабливание эндометрия.

Кломифен (цитрат):

- селективный модулятор эстрогеновых рецепторов, нестероидное средство;
- структурно подобен диэтилстильбэстролу;
- используется для вызывания овуляции у женщин, страдающих бесплодием, обусловленным ановуляцией, а также для лечения неполноценной лютеиновой фазы;
- препарат оказывает стимулирующее воздействие на развитие фолликулов;

– препарат связывается с эстрогеновыми рецепторами в гипоталамусе и способствует повышению секреции ФСГ и ЛГ, что и вызывает овуляцию;

– подобно тамоксифену, кломифен в отношении эндометрия характеризуется как эстрогенной, так и антиэстрогенной активностью;

– изменение эндометрия под воздействием кломифена цитрата разноречивы (полноценная секреторная трансформация эндометрия, неполноценная стадия секреции, преждевременная секреторная трансформация, асинхронное развитие железистого и стромального компонентов).

Гонадотропины:

– менопаузальный гонадотропин человека (МГЧ), который состоит из ФСГ, ЛГ и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), в структурном и биологическом отношении имеющий сходство ЛГ, используется для стимуляции преовуляторного пика секреции последнего;

– ХГЧ, совместно с МГЧ и кломифеном, широко применяется для вызывания овуляции, особенно при лечении бесплодия.

Влияние этих гонадотропинов на структурные изменения эндометрия остаются недостаточно ясными:

– введение МГЧ (ХГЧ) может приводить как к задержке секреторной трансформации слизистой тела матки, так и к более раннему развитию секреторных преобразований, появлению в железистом эпителии типа реакции Ариас-Стеллы:

– специфические морфологические изменения слизистой тела матки, которые могли бы корректировать с действием этих гормонов, не наблюдаются.

Агонисты (бусерелин, гозерелин) и антагонисты (ганиреликс, цетрореликс гонадолиберин) ГнРГ:

– используют перед резектоскопией, аблацией эндометрия и перед гистероскопической миомэктомией, с целью снижения

размера лейомиомы и уменьшения кровопотери во время оперативного вмешательства, а также для лечения некоторых гинекологических заболеваний (эндометриоз, гиперплазия эндометрия, предменструальный синдром); антагонисты – для предотвращения процесса преждевременной овуляции при контролируемой овуляции яичников в рамках вспомогательных репродуктивных технологий;

- при их применении отмечается снижение секреции ФСГ и ЛГ, блокирование роста слизистой тела матки, при исследовании которой определяется эндометрий с причудливой формой желез без признаков функциональной активности или имеющей сходство с атрофической слизистой тела матки;

- при сочетанном применении агониста гонадолиберина с гестагеном (с целью контрацепции) в эндометрии наблюдаются изменения, подобные таковым при воздействии средств с прогестероновой активностью.

Даназол:

- производное синтетического стероида 17-этинилтестостерона;

- относится к группе антигонадотропных средств;

- является слабым андрогеном;

- учитывая угнетающее влияние данного средства на эндометрий, оно используется при лечении нарушений менструального цикла, гиперпластических процессов слизистой тела матки, эндометриальных поражениях, лейомиомах;

- через несколько месяцев применения даназола уменьшается объем ткани эндометрия, в последнем появляются нерезко выраженные признаки секреторной трансформации в виде слабой извитости желез, железистый эпителий становится преимущественно однорядным с базальным расположением ядер, строма остается цитогенного характера;

– при длительной терапии признаки секреторной трансформации отсутствуют, эндометрий имеет сходство с атрофической слизистой тела матки.

RU 986 (мифепристон):

– синтетическое стероидное средство, которое блокирует действие прогестерона на уровне рецепторов;

– вызывает усиление сократительной деятельности миометрия, чувствительности последнего к простагландинам, стимулирует экспрессию интерлейкина в хориальной и дицидуальной тканях;

– применяется для прерывания маточной беременности ранних сроков (задержка менструации не более 42 дней, а также для лечения эндометриоза и лейомиомы матки, снижения тяжести дисменореи и метроррагии;

– назначение мифепристона в лютеиновую фазу цикла сопровождается блокированием секреторных преобразований в эндометрии;

– при применении в течение нескольких месяцев у части больных отмечается развитие в слизистой тела матки изменений, имеющих сходство с простой (железистой) гиперплазией эндометрия.

Заместительная (менопаузальная) гормональная терапия:

– в постменопаузе способствует улучшению клинической симптоматики, снижает риск остеопороза;

– назначение в этом возрасте только эстрогенов вызывает у многих развитие в эндометрии гиперпластического процесса, тогда как при сочетанном применении эстрогенов и синтетических гестагенов или прогестерона, в зависимости от дозы и длительности терапии, частота развития гиперплазии эндометрия значительно снижается;

– использование при ЗГТ непрерывного применения эстрогенного и прогестеронового компонентов более 5 лет позволяет сохранить слизистую тела матки в атрофическом состоянии;

– в биоптированной ткани эндометрия, в зависимости от дозы препарата, длительности лечения, комбинированного и последовательного режима применения, наконец, времени взятия биопсии слизистой тела матки, можно наблюдать разнообразные морфологические картины, а именно: атрофическую слизистую тела матки или слизистую гипопластического типа, эндометрий стадии пролиферации, с признаками секреторной трансформации (неполноценной) к инволюции, с – и без очаговой децидуоподобной реакцией, с очаговой гиперплазией и др.

– в постменопаузе децидуоподобная реакция слизистой тела матки обычно обусловлена применением ЗГТ в высоких дозах.

Основными показаниями к диагностическому выскабливанию слизистой тела матки при проведении гормональной терапии являются:

– определение морфологического субстрата кровотечения, исключение органического поражения как источника кровотечения;

– определение эффективности лечения гиперпластического процесса или предракового состояния эндометрия;

– определение функционального состояния слизистой тела матки в процессе вызывания овуляции у женщин, страдающих бесплодием;

– определение состояния эндометрия при проведении ЗГТ в постменопаузе, исключение гиперпластического и неопластического процессов.

Некоторые диагностические и лечебные приёмы

Зондирование матки:

– прием, который производят либо как вспомогательный этап перед последующими внутриматочными манипуляциями, либо как самостоятельную диагностическую процедуру;

– зондирование матки показано при необходимости изучить проходимость канала шейки матки, для диагностики узлов фиб-

ромиомы (субмукозные, деформирующие полость матки), определения аномалий развития матки, обнаружения или установления локализации внутриматочных сращений;

- зондирование проводится с помощью специального инструмента – гибкого металлического маточного зонда;

- длина маточного зонда 20–30 см, на одном конце – пуговчатое утолщение, другой конец снабжен плоской рукояткой;

- на поверхности зонда имеются сантиметровые деления, что дает возможность пользоваться зондом в качестве измерительного прибора;

- проведение зондирования матки – в условиях асептики и антисептики;

- перед каждым зондированием органа обязательное условие – выполнение бимануального исследования (уточнение особенностей положения матки, а также пространственное взаимоотношение шейки и тела матки);

- после бимануального исследования – обнажение влагалища при помощи ложкообразного зеркала и подъемника (в последующем соответствующая обработка стенок влагалища, шейки матки и шейечного канала);

- для фиксации матки – на переднюю и заднюю губы шейки – наложение пулевых щипцов;

- удаление подъемника, подтягивание матки за пулевые щипцы кпереди, удаление слизи и смазывание шейечного канала матки спиртом или настойкой йода с помощью зонда Плейфера;

- сначала введение (осторожно) зонда в канал шейки матки (у перешейка ощущение небольшого сопротивления), затем в полость матки;

- кривизна маточного зонда должна совпадать с осью шейечного канала и полости матки, поэтому при правильном положении матки пуговку зонда направляют сначала несколько назад, а затем вперед и вверх;

– если при ретродевиации матки направление хода канала и полости располагается вперед и кзади, изгиб зонда должен быть обращен кзади;

– при зондировании обязательно измерение раздельно длины канала шейки и полости матки;

– введя зонд в полость матки, затем, скользя зондом по передней, задней, боковым стенкам матки, определение формы полости, наличие в ней выпячиваний (опухолей), шероховатостей (полипы), перегородок;

– на основе поэтапного ощупывания (зондирования) стенок полости матки создается представление о ее размерах, форме или отклонениях от нормы;

– исследование с помощью зонда позволяет определить локализацию опухоли (в матке или вне матки);

– зондирование матки может вызвать осложнения (кровотечение, перфорацию матки, занесение инфекции);

– противопоказания к диагностическому зондированию: острые и подострые воспалительные заболевания влагалища, матки и придатков, наличие распадающихся раковых язв на шейке матки, подозрение на беременность.

Аспирационные цитологические исследования эндометрия

Материал из полости матки может быть получен несколькими способами:

– 1 способ – после определения размера и положения матки обнажают с помощью зеркал шейку матки, обрабатывают ее спиртом, фиксируют пулевыми щипцами, в полость матки вводят катетер диаметром 2–4 мм и производят аспирацию содержимого полости матки с помощью шприца (может быть использован шприц Брауна); после извлечения катетера из полости матки полученный материал наносят на предметное стекло и приготавли-

вают тонкий мазок (как при исследовании крови). Стекла должны быть предварительно обезжирены эфиром, маркированы. Полученные мазки передаются в цитологическую лабораторию, соответствующим образом оформляется направление.

– 2 способ – в шприц набрать 2–3 мл стерильного физиологического раствора с добавлением нескольких капель 10% раствора цитрата натрия для предотвращения образования сгустков крови в аспирате, ввести указанный раствор через катетер в полость матки и тотчас аспирировать его в шприц. После извлечения катетера из полости матки полученную смывную жидкость поместить в центрифужную пробирку и центрифугировать 5 минут при скорости вращения центрифуги не более 1000 об/мин (при большей скорости возможно разрушение клеток эндометрия). Надосадочную жидкость слить, а из остатка приготовить цитологические препараты.

– 3 способ – изготовить двухканальный катетер общим диаметром 3,5–4,5 мм с боковыми отверстиями на конце каждого канала. Противоположные концы каналов соединяются каждый с определенным шприцем одинакового объема (по 10–20 мл) с помощью гибких, но достаточно упругих трубок (могут быть использованы дуоденальные зонды или хлорвиниловые трубки от систем переливания крови). В один шприц набирают физиологический раствор с добавлением цитрата натрия, другой шприц – для сбора смывной жидкости. После введения катетера в полость матки производят синхронно (!) введение раствора и его аспирацию (что может быть облегчено, если оба шприца зафиксированы на жесткой подставке). Таким образом, полость матки тщательно промывается достаточным количеством жидкости. При этом исключается ее нагнетание в маточные трубы и брюшную полость. В последующем смывная жидкость центрифугируется и из осадка приготавливаются цитологические препараты. Последний (третий) способ получения материала из

полости матки является лучшим. При всех трех способах в аспирате (смыве) нередко обнаруживаются небольшие кусочки ткани. В этих случаях, наряду с цитологическим, могут быть получены и гистологические препараты. Для этого кусочки ткани следует поместить в пробирку с формалином и передать в гистологическую лабораторию.

– При наличии у больных гиперпластических изменений эндометрия, в цитологических препаратах находят значительное число клеток эндометрия с признаками пролиферации, выраженными в различной степени, при атрофии клеток мало, они мелкие, мономорфные, расположены разрозненно.

– Цитологическое исследование является самостоятельным методом, который позволяет получить важные данные о выраженности пролиферативного процесса в эндометрии, степени клеточной атипии, вплоть до неопровержимых признаков рака. Необходимо знать, что отсутствие признаков злокачественных изменений в материале, полученном методом аспирации (фактически – это поверхностные клетки эндометрия) не гарантирует отсутствие злокачественного процесса в глубоких слоях слизистой оболочки, поэтому диагностическое выскабливание является обязательным, если по данным цитологического исследования не обнаружен рак.

– Выскабливание эндометрия без гистероскопии нередко приводит к оставлению патологического очага в матке и, следовательно, к ошибочной диагностике. При этом может быть нераспознан своевременно аденоматоз и даже рак эндометрия и упущены сроки для своевременного оперативного лечения. Неполное удаление эндометрия при выскабливании может привести к грубой ошибке – установлению в последующем рецидивирующего процесса, что, в свою очередь, может приводить не всегда к оправданному оперативному вмешательству.

Цитоморфологическая характеристика патологических процессов эндометрия

В основе гиперпластических и диспластических процессов эндометрия лежат:

- пролиферативные изменения эпителия функционального слоя (в том числе желез);
- метапластические изменения эпителия функционального слоя;
- атрофические изменения эпителия функционального слоя;
- дистрофические изменения функционального слоя;
- структурная и цитоморфологическая перестройка эпителия функционального слоя;
- проявления стромальной реакции.

Гиперпластические процессы эндометрия:

- присутствие в мазках железистых, сосочковых структур, объемных многослойных пластов, тканевых фрагментов;
- плотное расположение клеток;
- часто преобладание объема ядер над объемом цитоплазмы;
- преобладание укрупненных овальных, вытянутых, палочковидных гиперхромных ядер с диффузным гиперхромным окрашиванием;
- ровные контуры ядер;
- увеличение объема клеток выражено нерезко и не является постоянным признаком;
- чаще преобладание какого-либо одного вида эпителиальных клеток.

Метапластические процессы:

- присутствие плоскоэпителиальных полигональных клеток среднего и мелкого размера с центрально расположенными округлыми небольшими гиперхромными ядрами (плоскоклеточная метаплазия);

- цитоплазма обильная;
- нередко переход от кубических клеток эндометрия к клеткам, сходным с плоским эпителием;

– цитоплазма базофильная.

Атрофические процессы:

- мономорфный клеточный состав из клеток «индифферентного маточного типа»;

– веретенообразные клетки;

– лимфоциты.

Рак эндометрия:

- максимально выраженные признаки атипичности, затрагивающие практически все визуально определяемые структуры клеток.

Неизмененный эндометрий:

– различное количество эпителиальных клеток;

– отсутствие признаков патологической пролиферации.

Пролиферация клеток эндометрия:

- признаки патологической пролиферации эпителиальных клеток;

– значительное увеличение эпителиальных клеток;

– гиперхромия и укрупнение ядра;

– появление палочковидных ядер;

– возможно присутствие многослойных эпителиальных пластов;

– единичные неплотные железистоподобные сосочковые комплексы;

– незначительное количество стромальных клеток.

Гиперплазия эндометрия:

– обилие эпителиальных клеток различного вида;

– обилие плотных железистоподобных комплексов (они являются преобладающими, много сосочков и многослойных пластов);

- нечеткие границы клеток в многоклеточных эпителиальных структурах и многослойных пластах;
- присутствие большого количества разрозненно расположенных клеток (значительная часть с признаками дистрофии);
- при выраженной гиперплазии – увеличение размеров клеток со значительной атипией, более заметный ядерно-цитоплазматический сдвиг в сторону ядра.

Полип эндометрия:

- клеточная картина, характерная для гиперплазии;
- массивные сосочковые образования с базальной ориентацией ядер в клетках;
- в центре сосочка – строма из вытянутых, продольно расположенных клеток.

Атипическая гиперплазия:

- железы резко извиты;
- железы тесно прилежат друг к другу;
- эпителий крупный с эозинофильной цитоплазмой;
- большие ядра, бледно окрашены, с глыбками хроматина;
- выражена клеточная атипичность, граничащая со злокачественной трансформацией;
- обильный клеточный состав;
- нередко присутствие железистых, сосочковых структур.

Атипическая гиперплазия, подозрительная по переходу в рак:

- значительное количество клеток призматического эпителия (разрозненное расположение клеток и образование комплексов);
- выраженный клеточный и ядерный полиморфизм;
- нарушение ядерно-цитоплазматического соотношения в пользу ядра;
- ядра крупные, полиморфные, гиперхромные;
- наличие гигантских «голых ядер» с гипертрофированными нуклеолами.

Адекватное взятие материала из полости матки у лиц, относящихся к группе риска по патологии репродуктивной системы, изготовление качественных цитологических препаратов и грамотная трактовка цитологической картины являются необходимыми условиями раннего выявления предраковых состояний и рака эндометрия.

При простой и атипической железистой гиперплазии, как и при полипах (с явлениями пролиферации и без них), цитологическая диагностика трудна (правильным является лишь указание степени гиперплазии и атипии маточного эпителия: «умеренная гиперплазия эндометрия», «выраженная гиперплазия эндометрия», «гиперплазия эндометрия с выраженным клеточным атипизмом»; первые два заключения отражают гистологическую картину при железистой гиперплазии эндометрия и аденоматозе без пролиферации, третье-железистую атипическую гиперплазию эндометрия и аденоматозные полипы с пролиферацией и атипией).

Получение материала для гистологического исследования

Материал для исследования функциональных состояний эндометрия получают:

- выскабливанием;
- вакуум-аспирацией;
- штрих-кюретажем;
- из удаленной во время операции матки.

Чаще всего используются выскабливание слизистой матки, вакуум-аспирация, применяемые нередко с целью остановки кровотечения и позволяющие предоставлять в распоряжение морфолога весь функциональный слой слизистой полости матки.

При штрих-кюретаже извлекаются и могут быть, затем подвергнуты исследованию только узкие полосы слизистой. Состояние тканей на большом протяжении полости матки остается при

этом неизвестным, в связи с чем увеличивается вероятность нераспознавания «морфологической» патологии.

Соскоб или аспират перед помещением их в фиксирующую жидкость промывают, если нужно, холодной водой и процеживают через 1–2 слоя марли.

Для фиксации используют 10% раствор формалина, 70% этиловый спирт или, в зависимости от применяемого в последующем метода окраски, также и другие фиксирующие растворы.

При бережном выскабливании полости матки с умеренным надавливанием кюретки, а также при вакуум-аспирации, функциональный слой эндометрия в местах воздействия кюреткой или наконечником вакуум-экскохлеатора удаляется, а базальный слой – полностью сохраняется и может остаться неповрежденным.

Слизистая полости матки после правильно проведенного вмешательства имеет такой же вид, как и после окончания нормальных месячных.

Повторные проходы кюретки по одному и тому же месту стенки матки или однократный грубый цуг наносят повреждения и полностью разрушают также и базальный слой.

Грубое, чрезмерно тщательное выскабливание может травмировать и мышцу матки.

Вакуум-аспирация эндометрия – вмешательство значительно менее травматичное (практически оно почти совсем не повреждает базального слоя эндометрия).

Структурные особенности слизистой полости матки зависят от характера, интенсивности и продолжительности гормональных влияний. Поэтому строение функционального слоя эндометрия позволяет определить, какие половые гормоны, в каких концентрациях и как долго действовали в организме.

Для развития каждой «функциональной» структуры слизистой необходимо определенное время, строение эндометрия не

всегда отражает актуальную гормональную насыщенность, т. е. состояние гормональной насыщенности организма в момент получения материала для исследования.

Действие половых гормонов обуславливает развитие специфических гистологических структур функционального слоя слизистой полости матки – «функциональных состояний» эндометрия.

Гистологическое строение материала, полученного из полости матки, изучается в двух направлениях:

- расположение патологических структур «морфологического» характера, способных давать маточное кровотечение и без каких-либо нарушений менструального цикла;

- интерпретация гормонально обусловленных морфологических особенностей эндометрия, функциональных его состояний, т. е. структур, возникающих в результате действия в организме половых гормонов.

Выскабливание слизистой оболочки матки:

- диагностическое выскабливание слизистой оболочки матки – один из видов биопсии, где материалом для исследования (гистологического) служит слизистая оболочка матки, полученная путем выскабливания;

- данное вмешательство показано при маточных кровотечениях, вызывающих подозрение на злокачественную опухоль (рак, хориокарцинома), подозрение на остатки плодного яйца, при подозрении на полипоз слизистой оболочки матки, туберкулез эндометрия, а также, для определения причины нарушения менструального цикла (циклические и ациклические кровотечения невыясненной этиологии);

- диагностическое выскабливание противопоказано при острых и подострых воспалительных процессах, подслизистой фибромиоме матки (возможность кровотечения или некроз), гонорейном эндоцервиците;

– необходимые инструменты: ложкообразные влагалищные зеркала, пулевые щипцы, маточный зонд, набор расширителей Гегара, кюреток (окончатые петлеобразные ложечки различной формы и величины, применяемые для выскабливания слизистой оболочки матки);

– выполнение данного вмешательства производится при соблюдении всех правил асептики и антисептики;

– после обнажения шейки матки с помощью влагалищных зеркал и захватывания передней и задней стенки пулевыми щипцами – протирание цервикального канала и смазывание его спиртом и настойкой йода с помощью зонда Плейфера;

– затем выполнение зондирования и расширение цервикального канала (под местным или внутривенным обезболиванием);

– расширение цервикального канала расширителями Гегара с 3–4- до 8–9-го номера или вибродилататором;

– введение расширителей осторожно, чтобы видимый конец каждого расширителя миновал перешеек матки и немного прошел в ее полость;

– при использовании виброрасширителя его наконечники вводят в начальный отдел шеечного канала, а затем, при небольшом усилии, направленном по оси шейки, включают вибратор;

– после расширения канала шейки матки небольшой острой кюреткой – выскабливание слизистой оболочки;

– введение кюретки в матку так, чтобы ее изгиб соответствовал изгибу матки;

– конец кюретки вводят до дна матки, затем выскабливающим движением от дна до канала шейки матки постепенно и последовательно выскабливают, и удаляют слизистую оболочку матки (до базального слоя), особенно тщательно у углов матки;

– получение материала для определения функционального состояния эндометрия (фазы цикла и полноценности циклических

преобразований слизистой) может быть достигнуто путем, так называемого, штрихового соскоба, для выполнения которого кюретку продвигают до дна матки, и ее острый край прижимают к задней и передней стенке матки, затем кюретку выводят к области шеечного канала и по пути соскабливают слой эндометрия;

- при необходимости получения данных о локализации опухоли (рак эндометрия) производят раздельное выскабливание материала из области дна, передней и задней стенок, перешейка с раздельным сбором эндометрия из каждого участка;

- для удаления всей слизистой матки производят равномерные движения кюреткой по всем стенкам, дну, трубным углам матки и, лишь затем, удаляют весь материал;

- при выскабливании того или иного участка матки нет необходимости каждый раз выводить кюретку через шеечный канал (уменьшает опасность излишней травматизации канала и возможность последующих осложнений);

- самой маленькой кюреткой выскабливание углов матки (места отхождения маточных труб) и боковых стенок ее;

- сбор всего соскоба слизистой оболочки матки в лоток, с последующим помещением в банку 5–10% раствора формалина и отправлением на гистологическое исследование;

- при необходимости повторного выскабливания (для наблюдения за менструальным циклом можно проводить *strichabrasio*, т. е. маленькой кюреткой делают только одно движение от дна к перешейку матки);

- при диагностическом выскабливании стенок полости матки возможны ложноотрицательные результаты (скудность соскоба при небольших размерах неопластического процесса, непопадание патологических элементов в микропрепарат для гистологического исследования);

- в подобных случаях целесообразно либо осуществлять динамическое наблюдение, либо произвести обзорную гистеро-

скопию без расширения шейки матки в сочетании с прицельной биопсией патологически измененного процесса.

Ультразвуковая диагностика патологии эндометрия (таблица 9)

Ультразвуковая эхография в настоящее время для диагностики патологии эндометрия получила наиболее широкое распространение.

У женщин детородного возраста на протяжении менструального цикла эндометрий (М-эхо) претерпевает существенные изменения.

Под М-эхо (срединным маточным эхом) понимают отражение от стенок полости матки и эндометрия.

Эндометрий – эхопозитивное образование, расположенное в полости матки:

- форма линейная (после месячных, овальная или каплеобразная);
- контуры четкие и ровные;
- толщина (степень его выраженности зависит от фазы менструального цикла);
- сразу после окончания месячных слизистая практически не лоцируется или прослеживается в виде узкой эхо-позитивной полоски («следы эндометрия»);
- день окончания месячных – оптимальная точка отсчета;
- в дальнейшем увеличение степени выраженности эндометрия до 16–22 мм перед месячными;
- средняя скорость «прироста» эндометрия составляет 2–5 мм в неделю;
- на 3–4-й день менструального цикла (стадия регенерации) М-эхо имеет толщину 0,1–0,4 см (оно может изображаться в виде тонкой гипер- эхогенной полоски, гиперэхогенного образования неоднородной структуры или, как полностью, анэхогенное

образование, представляющее собой расширенную полость, заполненную кровью);

- эхоплотность эндометрия расценивается как средняя;
- в первой фазе цикла – структура однородная или с зоной повышенной плотности в центре;

- на 5–7 день цикла (ранняя стадия пролиферации) при отсутствии кровяных выделений из половых путей отмечается некоторое утолщение М-эхо до 0,3–0,6 см (эндометрий характеризуется низкой эхогенностью и имеет однородную структуру);

- на 8–10 день цикла (средняя фаза пролиферации) эндометрий не претерпевает заметных структурных изменений, его толщина увеличивается до 0,6–1,0 см.;

- на 11–14 день (поздняя стадия пролиферации) эхогенность эндометрия несколько повышается, толщина его составляет 0,8–1,5 см;

- в преовуляторном периоде в верхней и нижней частях его формируются две вытянутые зоны низкой плотности, разделенные эхопозитивной линией (характерное трехслойное строение);

- на 15–18 день цикла (ранняя стадия фазы секреции) толщина М-эхо колеблется от 1,0 до 1,6 см (повышение эхогенности эндометрия с распространением от периферии к центру эндометрия);

- после овуляции из-за секреторных изменений (результат продукции прогестерона) структура эндометрия однородная, вплоть до начала месячных (эхоплотность средняя);

- на 19–23 день цикла (средняя фаза секреции) эндометрий становится еще более эхогенным (его толщина достигает максимальных размеров и составляет 1–2 см);

- на 24–28 день цикла (поздняя фаза секреции) эндометрий становится гиперэхогенным (иногда может быть некоторая неоднородность, толщина его 1,0–1,7 см);

– с середины второй фазы менструального цикла на границе эндометрия и миометрия формирование зоны отторжения в виде эхонегативного, четко очерченного ободка (максимум достигает непосредственно перед месячными).

Оценка динамики физиологической трансформации эндометрия имеет существенное значение при определении факторов бесплодия и в диагностике железистой гиперплазии, полипов и рака.

Обязательная скрупулезная корреляция особенностей УЗ-изображения слизистой с фазами менструального цикла (а также состоянием фолликулярного аппарата яичников) и, в ряде случаев, проведение повторных исследований для оценки динамики эхографической картины.

Оптимальным способом УЗ-оценки состояния эндометрия является трансвагинальное сканирование, обеспечивающее очень высокое качество изображения слизистой полости матки, с отличной оптической проработкой мелких деталей за счет большой разрешающей способности (использование этой методики обязательно во всех сомнительных случаях).

Особого внимания заслуживает определение толщины М-эхо в менопаузе, поскольку именно в этот период наиболее часто наблюдается рак эндометрия.

Толщина М-эхо в менопаузе составляет 0,3–0,7 см, однако она не должна превышать 0,5 см:

М-эхо изображается в виде тонкой гиперэхогенной полоски толщиной 0,1–0,2 см;

– в отдельных случаях у здоровых женщин расширенная до 0,2–1 см и заполненная однородным жидким содержимым полость матки (функциональная окклюзия цервикального канала и скопление серозной жидкости).

Железисто-кистозная гиперплазия:

– лучше использование трансвагинальной эхографии;

– у женщин репродуктивного возраста обследование следует осуществлять в первые трое суток после окончания менструаций (т. е. когда эндометрий наименее выражен);

– образование повышенной эхогенности различных размеров;

– патологически измененный участок эндометрия может иметь как очень небольшие размеры, составляя всего 0,3–0,5 см, так и занимать почти всю полость матки;

– внутренняя структура образования чаще является однородной и обычно имеет губчатое строение с наличием множественных анэхогенных включений;

– толщина гиперплазированного эндометрия в основном не превышает 1,2 см, однако в отдельных случаях она может достигать 2 см.

Атипичная гиперплазия эндометрия:

– может иметь такое же внутреннее строение, как железисто-кистозная гиперплазия;

– однако внутренняя структура при данной патологии обычно бывает более однородной, а губчатость – менее выраженной;

– толщина эндометрия не превышает 1,5 см;

– звукопроводимость данного неопластического процесса средняя.

Полипы:

– наиболее частая патология эндометрия;

– наличие четких границ между выявляемым образованием и окружающими тканями;

– деформация срединной линейной гиперэхогенной структуры; М-эхо может являться единственным указанием на наличие очень небольших (диаметром 0,2–0,4 см), акустически не выявляемых, полипов эндометрия;

– расширение полости матки и заполнение ее жидким содержимым;

– один из возможных признаков полипа (аналогичная картина может быть при злокачественных заболеваниях матки, шейки и хронических эндометритах).

Железисто-кистозные полипы:

– средней или повышенной экзогенности образования, диаметр которых редко превышает 1,5 см;

– внутренняя их структура однородная и в значительном числе случаев представлена множеством точечных анэхогенных включений;

– иногда позади больших полипов некоторый акустический эффект усиления.

Железисто-фиброзные полипы:

– нередко имеют довольно большие размеры, занимая по длине всю полость матки;

– в отдельных случаях длина полипа 2,5–3,5 см;

– экзогенность в основном повышенная;

– структура в большинстве случаев однородная;

– в отдельных случаях единичные или множественные полости (диаметр до 0,6 см);

– звукопроводимость обычная.

Фиброзные полипы:

– имеют аналогичное акустическое строение, однако структура их более однородная;

– повышенная плотность (иногда позади них некоторый акустический эффект ослабления).

Аденоматозные полипы:

– величина различная (большие, диаметр до 4 см);

– внутренняя структура однородная, экзогенность средняя;

– в паренхиме полипов могут быть отдельные эконегативные образования диаметром 0,2–0,3 см;

– нередко позади полипов некоторый акустический эффект усиления;

– в единичных случаях склерозированные полипы (высокая экзогенность).

В основном полипы бывают одиночными, но могут встречаться и множественные полипы.

Не всегда все полипы определяются при эхографии, особенно если плотно прилегают друг к другу.

Определенные трудности выявления сочетания полипов и гиперплазии эндометрия.

Рак эндометрия:

– определенные трудности диагностики;

– основное внимание отводится определению толщины М-эхо;

– толщина эндометрия в менопаузе более 0,5 см – ведущий эхографический признак данной патологии;

– наиболее характерные признаки рака эндометрия: неоднородность внутренней структуры образования; неровность контуров; более высокая экзогенность по сравнению с мышцей матки; большие размеры образования, составляющие половину или более толщины матки; наличие жидкостных включений неправильной формы и различной величины; заметное увеличение размеров образования при динамическом наблюдении; отсутствие четкого изображения контуров матки вследствие перехода опухолевого процесса на смежные органы;

– локальное утолщение М-эхо, составляющее 0,3 см и более должно так же рассматриваться как патологическое явление, не исключающее возможности рака эндометрия.

Несмотря на высокую информативность эхографии, при ее применении возможны как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты.

За патологию эндометрия (ложноположительные результаты) в основном принимают небольшие субмукозные миомы, внутренний эндометриоз 1 стадии распространения, внутриматочные полипы.

точные синехии, хронический эндометрит, нормальный эндометрий при задержке менструаций в климактерическом периоде, участки не отторгнувшегося эндометрия при дисфункциональных маточных кровотечениях.

Причиной ложноотрицательных результатов чаще всего являются множественные кальцинированные и значительных размеров миоматозные узлы, затрудняющие визуализацию полости матки, внутриматочные контрацептивы.

Отрицательные результаты при эхографии рака эндометрия могут быть обусловлены тремя основными причинами:

- появлением патологии эндометрия после проведения эхографии;
- недостаточно высокой разрешающей способностью ультразвуковой аппаратуры;
- невозможностью выявить небольшие, а также мало отличающиеся от миометрия объемные образования с возникновением злокачественного процесса на фоне нормального или атрофического эндометрия.

Эхография представляет ценный метод, использование которого позволяет получить важную информацию о неопластических заболеваниях эндометрия (таблица 9):

- отличить субмукозные миоматозные узлы от полипов можно на основании следующих признаков: форма миомы на продольных сканограммах обычно круглая, а при полипах – овальная; при миомах можно наблюдать их непосредственную связь с миометрием, в то же время как при полипах, в большинстве случаев, определяется четкая граница между ними и стенками полости матки;
- при хроническом эндометрите, при обследовании во второй фазе менструального цикла в зоне М-эхо иногда выявляются включения повышенной эхогенности, схожие в своем эхографическом изображении с полипами эндометрия (однако

в отличие от полипов, они в основном имеют менее правильную форму и не выявляются при повторном обследовании, проведенном в первые дни после окончания менструации);

– при многочисленных синехиях (иногда) на сканограммах может наблюдаться картина, напоминающая гиперплазию эндометрия, вследствие появления в зоне расположения М-эхо множественных кистозных включений (основное отличие двух этих патологических образований состоит в том, что при гиперплазии эндометрия они небольшие – точечные, в то время как при синехиях их величина может достигать 0,2–0,3 см в диаметре).

Таблица 9 – Эхоскопические параметры матки и яичников в норме и при эндокринных нарушениях

Размеры матки у женщин репродуктивного возраста, см	
1	2
Длина	3,6–5,9
Переднезадний размер	2,8–4,2
Ширина	4,6–6,2
Наличие родов в анамнезе увеличивает каждый размер на	0,7–1,2
В постменопаузе (после 60 лет) размеры уменьшаются	до 3,5–2,2–1,3 см соответственно
Толщина эндометрия (М-Эхо), мм:	
начало первой фазы цикла	5–7
конец первой фазы цикла	9–12
конец второй фазы цикла 22–26-й день цикла	10–14
гиперплазия эндометрия	15–20
аденокарцинома эндометрия	>20
толщина эндометрия в постменопаузе более 3 лет	<5

Продолжение таблицы 9	
1	2
Размеры яичников женщины репродуктивного возраста:	
длина (L), см	2,9±0,4
ширина (S), см	2,7±0,2
толщина (H), см	1,4±0,4
объем (V), см ³	5,7±0,4
объем (V), см ³ в постменопаузе	3,5–2,6
диаметр преовуляторного фолликула в репродуктивном периоде, мм	20±2

Объем яичников рассчитывается по формуле (1):

$$V = 0,523(L \times S \times H), \quad (1)$$

где 0,523 – постоянный коэффициент (в норме объем яичников – до 9 см³).

Гистероскопия

Гистероскопия (ГС) позволяет выявить внутриматочную патологию.

Показания к проведению ГС:

- маточные кровотечения у женщин любого возраста циклического и ациклического характера, клиническая картина которых и данные анамнеза позволяют заподозрить внутриматочную патологию; необходимость проведения ГС женщинам, у которых после лечебно-диагностического выскабливания, произведенного по поводу маточного кровотечения, продолжают кровянистые выделения;

- контроль за терапией гиперпластических процессов эндометрия;

- подозрение на внутриматочные синехии, пороки развития.

Абсолютные показания:

- нарушение ритма менструаций;
- контактные кровотечения;
- мено- и метроррагия;
- дисменорея.

Противопоказания к проведению ГС:

- острые и подострые инфекционные заболевания;
- наличие III–IV степени чистоты влагалищного мазка (даже без клинических признаков воспаления гениталий).

Подготовка кишечника: диета, очистительная клизма накануне операции.

Обезболивание: общий внутривенный наркоз, возможна местная анестезия.

- Общие принципы проведения ГС:
- время проведения по отношению к дням цикла определяется характером подозреваемой патологии;
- первая фаза цикла – гистероскопия предпочтительна при подозрении на внутренний эндометриоз, субмукозную миому матки, полипы эндометрия;
- вторая фаза цикла – при наличии внутриматочных синехий, гиперплазии эндометрия, бесплодие неясного генеза;
- использование жидкостных сред предпочтительно, т. к. позволяет проводить любые внутриматочные операции и их последующий контроль;
- контрольная гистероскопия является обязательной после любой манипуляции в области матки;
- разделение синехий в полости матки предпочтительно проводить под контролем лапароскопии.

Диагностическая ГС:

- женщину располагают в гинекологическом кресле в положении для малых гинекологических операций;
- дезинфицирующим раствором (иодонат, 5% раствор йода, спирт и т. п.) обрабатывают область малых и больших половых

губ, лобок, верхние трети внутренней поверхности бедер, промежность;

- шейку матки обнажают с помощью влагалищных зеркал, обрабатывают дезинфицирующим раствором;

- на переднюю губу шейки матки тангенциально накладывают пулевые щипцы;

- шейку матки подтягивают на себя за пулевые щипцы левой рукой;

- правой рукой производят зондирование полости матки;

- зонд при зондировании держат свободно, охватив его ручку как писчее перо;

- усилием кисти продвигают зонд в полость матки до ее упора в дно полости матки;

- отмечают максимальную глубину проникновения зонда по измерительным отметкам;

- после зондирования приступают к расширению цервикального канала с помощью расширителей Гегара;

- расширители, начиная с малых размеров, вводят осторожно без чрезмерного насилия, продвигая их усилием кисти;

- указательный палец при этом следует располагать таким образом, чтобы ограничивать продвижение расширителя в полость матки до глубины на 1 см за внутренний зев (это необходимо во избежание травмирования слизистой оболочки, что может затруднять интерпретацию гистероскопической картины и приводить к диагностическим ошибкам);

- цервикальный канал расширяют до № 11 расширителем Гегара с тем, чтобы обеспечить свободный отток жидкости из полости матки во время ГС;

- постоянный отток жидкости из полости матки через пространство между корпусом гистероскопа и стенками цервикального канала способствует быстрому удалению крови и слизи из полости матки, обеспечивает четкую видимость стенок полости

(кроме того, в этих условиях попадающая в полость матки жидкость в значительно меньшем количестве проникает в маточные трубы и свободную брюшную полость, что снижает риск инфекционных осложнений);

- расширение цервикального канала до № 11 расширителем Гегара позволяет обеспечить достаточно хороший доступ для проведения последующего оперативного этапа гистероскопии;

- еще раз проверить правильность сборки гистероскопа;

- гистероскоп соединяют со световодом и стерильной промывной системой;

- перед введением гистероскопа в полость матки, включив на короткое время подачу жидкости, заполняют ею пространство между его наружным корпусом и оптической трубкой с тем, чтобы избежать попадание пузырьков воздуха в полость матки во время гистероскопии;

- попавшие в полость матки пузырьки воздуха затрудняют осмотр полости и могут быть причиной эмболических осложнений;

- ГСс подключенными и выключенными осветительной и промывной системами вводят за внутренний маточный зев и приступают к осмотру полости матки;

- осмотр, как правило, начинают с общего обзора полости матки;

- во время осмотра обращают внимание на величину и форму полости матки, рельеф стенок матки, на состояние слизистой, окраску, толщину, характер складчатости, степень выраженности и равномерности сосудистого рисунка, на доступность и состояние устьев маточных труб;

- далее продвигают тубус гистероскопа к дну матки и с близкого расстояния осматривают область дна, трубных углов, боковые стенки, истмический отдел, цервикальный канал.

Полость матки в норме выглядит в виде вытянутого в поперечном направлении овала, в области полюсов которого видны устья маточных труб.

Эндометрий в раннюю пролиферативную фазу – тонкий, бледно-розового цвета, сквозь него отчетливо просвечивает густая сосудистая сеть.

Ближе ко дню овуляции эндометрий образует продольные и поперечные складки, сосудистый рисунок становится менее заметным и начиная с 9–10 дня менструального цикла – незаметным.

Цвет слизистой в средней и поздней фазе пролиферации ярко розовый, равномерный, несколько более интенсивный, чем в секреторную фазу.

Эндометрий в секреторной фазе бледно-розовый, равномерно окрашенный с бархатистой поверхностью, вследствие резкого утолщения образует складки с плоскими вершинами (промежутки между складками выглядят в виде узких щелей).

За 1–2 дня до начала менструального цикла окраска эндометрия становится более интенсивной, появляющиеся кровоизлияния в области начинающегося отторжения имеют вид темно-багровых участков.

Устья маточных труб лучше видны в раннюю и среднюю фолликулярную фазу. В более поздние дни менструального цикла маточные трубы могут визуализироваться с трудом из-за утолщения эндометрия и образования складок.

Обычно устья маточных труб выглядят в виде овальных или щелевидных ходов, расположенных в центре округлых углублений в маточных углах.

Все методы ГС:

– требуют специальной аппаратуры, внешнего источника света и светопередающего устройства (кабеля); гистероскопы достаточно просты в обращении, но требуют специальной подготовки;

– при использовании в качестве наполнителя физиологического раствора и раствора декстрозы существенных различий между ними нет (доступность, простота введения; недостаток – ухудшение изображения из-за быстрого смешивания с кровью и слизью);

– лучшим наполнителем является декстран, так как он наиболее вязок и дольше находится в полости матки, медленно смешиваясь с кровью и слизью, почти не попадает в брюшную полость через маточные трубы; к его недостаткам следует отнести затруднения при введении в полость матки и сложность ухода за прибором из-за вязкости раствора;

– использование газов в качестве наполнителя требует применения дополнительной аппаратуры, создает возможность осложнений, вплоть до газовой эмболии.

Несмотря на ряд недостатков гистероскопических систем и методов их применения, осмотр полости матки является ценным методом диагностики различных форм внутриматочной патологии.

ГС не всегда применима по следующим причинам:

– деформация шейки матки не позволяет герметизировать цервикальный канал и наполнить полость матки жидкостью;

– интенсивность кровяных выделений, при которых практически невозможно получить прозрачную среду;

– попадание жидкости или газов в брюшную полость (боль в животе, возможны и другие осложнения, включая эмболию).

Оперативная гистероскопия

После визуального осмотра диагностическая гистероскопия может перейти в оперативную в зависимости от вида выявленной патологии и характера предполагаемой операции.

Для выполнения гистероскопических операций необходим определенный перечень оборудования и инструментария:

- жесткий панорамный гистероскоп с диагностическим и операционными корпусами;

- оптические операционные инструменты (ножницы, щипцы-резектор);

- гибкие и полужесткие вспомогательные инструменты – ножницы, биопсийные щипцы;

- резектоскоп с набором электродов;

- эндомат;

- видеомониторинг;

- источник Вт-тока;

- источник света (галогеновый, ксеноновый).

Гистероскопические операции:

- простые;

- сложные.

Простые гистероскопические операции могут быть выполнены во время диагностической гистероскопии, не требуют лапароскопического контроля, проводятся прицельно, под контролем гистероскопа, не требуется сложной аппаратуры, используется операционный канал гистероскопа и вспомогательный инструментарий.

К простым операциям относятся:

- удаление небольших полипов;

- разделение тонких синехий;

- удаление свободно находящегося в полости матки внутриматочного контрацептива (ВМК);

- удаление небольших субмукозных миоматозных узлов на ножке;

- удаление тонкой внутриматочной перегородки;

- трубная стерилизация;

- удаление гиперплазированной слизистой оболочки матки;

- удаление остатков плацентарной ткани и плодного яйца.

Сложные гистероскопические операции:

- удаление больших пристеночных фиброзных полипов эндометрия;
- рассечение плотных фиброзных и фиброзно-мышечных синехий;
- рассечение широкой внутриматочной перегородки;
- миомэктомия;
- резекция (абляция) эндометрия;
- удаление инородных тел, внедрившихся в стенку матки.

Все гистероскопические операции лучше проводить в раннюю фазу пролиферации, если не требуется предварительная подготовка гормонами.

При предварительной гормональной терапии операцию следует осуществлять через 4–6 недель после последней инъекции с применением агонистов ГнРГ и сразу после окончания лечения антигонадотропными гормонами или гестагенами.

Различают следующие методики оперативной ГС:

- механическую;
- электрохирургию;
- лазерную хирургию.

Для проведения внутриматочных хирургических вмешательств обычно применяют жидкостную ГС.

При операциях, проводимых механическими инструментами, используют простые жидкости для расширения полости матки (физиологический раствор, растворы Рингера, Хартмана и т. п.). Это легко доступные и дешевые среды.

При электрохирургии следует использовать жидкости, не проводящие электрическую энергию. Для этого предпочтительнее низкомолекулярные растворы (5% декстроза, 3% сорбитол, 5% глюкоза, полиглюкин, реополиглюкин).

При использовании лазера можно применять простые физиологические жидкости: физиологический раствор, раствор Хартмана и т. п.

Использование всех жидких сред требует осторожности, так как при их значительной абсорбции в сосудистое русло могут возникнуть определенные проблемы – синдром жидкостной перегрузки сосудистого русла (EFAS – Endoscopis Fluid Absorbition Syndrom). Следовательно, чтобы избежать эти грозные осложнения, необходимо тщательно контролировать баланс введенной и выведенной жидкости. Если дефицит жидкости составляет 1500 мл, лучше операцию прекратить.

Для предотвращения этих осложнений необходимо также следить за внутриматочным давлением. Жидкость подают в полость матки под минимальным давлением, обеспечивающим адекватный обзор, это обычно составляет 40–100 мм рт. ст., в среднем – 75 мм рт. ст. Для облегчения контроля давления в полости матки и подсчета баланса жидкости лучше использовать аппарат «Эндомат».

Для безопасности гистероскопической операции, как в плане жидкостной перегрузки, так и кровотечения, самое главное – это ограничение глубины повреждения миометрия. При слишком глубоком внедрении в миометрий можно повредить сосуд большого диаметра.

Предоперационная подготовка к оперативной ГС:

- не отличается от диагностической лапароскопии;
- при обследовании пациентки и подготовке к сложной гистероскопической операции необходимо помнить, что любая операция может закончиться лапароскопией или лапаротомией.

Независимо от сложности и продолжительности операции, даже для самых коротких манипуляций, необходимо иметь полностью оборудованную операционную, чтобы вовремя распознать и начать лечить как хирургические, так и анестезиологические осложнения.

Обезболивание:

– при проведении простых гистероскопических операций применяются те же виды обезболивания, что и при диагностической ГС;

– можно использовать местную анестезию (лидокаин), но следует помнить о возможных аллергических реакциях;

– более предпочтительно использовать внутривенную анестезию (кеталар, диприван), если не предполагается длительная операция (более 30 мин);

– для более продолжительных операций можно применять эндотрахеальный наркоз или эпидуральную анестезию;

– при сочетании с лапароскопией предпочтительнее эндотрахеальный наркоз;

– после аблации эндометрия неизбежным является абсорбция жидкости, вводимой в полость матки, в сосудистое русло;

– при дефиците жидкости 1000 мл следует ускорить окончание операции;

– дефицит жидкости 1500–2000 мл является показанием к срочному прекращению операции;

– под общей анестезией заметить признаки чрезмерной абсорбции жидкости в сосудистое русло и реакцию пациентки трудно, если не развился отек легких;

– после пробуждения можно наблюдать признаки церебральной раздражительности (беспокойство, спутанность сознания, головная боль, приводящая к судорогам);

– при выявлении признаков синдрома абсорбции жидкости вводят диуретики и проводят инфузионную терапию под контролем показателей электролитов в крови, кардиальную терапию.

Прицельная биопсия эндометрия:

– обычно проводят при диагностической гистероскопии;

– после тщательного осмотра полости матки, через операционный канал корпуса гистероскопа, вводят биопсийные щипцы;

- под контролем зрения из подозрительных участков берут прицельную биопсию эндометрия и направляют на гистологическое исследование.

Удаление гиперплазированной слизистой оболочки матки:

- сразу же после обнаружения данной патологии кюреткой удаляют гиперплазированную слизистую матки и осуществляют контроль за полным удалением патологического очага.

Удаление полипов эндометрия:

- наиболее частая операция;
- удаление одиночных полипов на ножке щипцами или ножницами, введенными через операционный канал гистероскопа;
- под контролем зрения ножницы подводят к ножке полипа и пересекают ее;
- после удаления полипа необходима контрольная гистероскопия, чтобы убедиться, что ножка полипа иссечена полностью;
- более сложно удалять полипы, располагающиеся в области устьев маточных труб, когда подвести инструменты не всегда удобно;
- при использовании механического метода удаления крупных полипов эндометрия необходимо дополнительно расширить цервикальный канал (до № 12–13 расширителем Гегара), затем абортцангом зафиксировать полип и удалить методом откручивания с гистероскопическим, нередко неоднократным, контролем (до полного удаления полипа);
- ножку полипа при таком методе иногда сложно удалить (если полип фиброзного строения);
- в таких случаях приходится дополнительно иссекать ножку полипа ножницами или щипцами, проведенными через операционный канал гистероскопа;
- механический метод удаления полипов прост, не требует сложной аппаратуры (длительность операции 5–10 мин);

- для удаления полипов можно также использовать петлю резектоскопа или лазерный проводник, которыми иссекают ножку полипа;

- резектоскоп или лазер особо необходимы при пристеночных полипах и плотных фиброзных полипах, которые трудно удалить механическими инструментами.

Рассечение внутриматочных синехий:

- хирургическое рассечение внутриматочных синехий без травмирования окружающего эндометрия;

- если у пациентки имеются менструации, оперировать лучше в фазу пролиферации и в любое время при аменорее;

- характер операции, ее эффективность и отдаленные результаты зависят от вида внутриматочных синехий и степени окклюзии полости матки;

- нежные, слабые синехии легко рассекают корпусом гистероскопа или механическими инструментами-ножницами или щипцами;

- более плотные синехии рассекают ножницами постепенно до восстановления нормальной формы полости матки;

- при небольшой окклюзии полости матки операция производится под УЗ-контролем, при значительной окклюзии полости матки – под лапароскопическим контролем;

УЗ-контроль облегчает ориентацию в полости матки во время операции, так как под давлением вводимой жидкости полость матки расширяется, хорошо определяются ее контуры;

- лапароскопический контроль позволяет избежать травмирования стенки матки и близлежащих органов электрическим током;

- каждую спайку постепенно рассекают на незначительную глубину, тщательно контролируют освободившуюся полость, и так, шаг за шагом, постепенно производят всю операцию;

- начинают рассекать синехии из нижних отделов и продвигают в сторону дна матки и устьев маточных труб;

- операции по рассечению внутриматочных синехий относят к высшей категории сложности и должны выполняться опытным эндоскопистом;

- после рассечения обширных внутриматочных синехий целесообразно введение ВМС в полость матки на 2 месяца (риск возникновения повторных синехий до 50%);

- допустимо введение в матку катетера Фолея или специального силиконового баллона (до недели) под прикрытием антибиотиков широкого спектра действия;

- для улучшения процессов реэпителизации раневой поверхности целесообразна заместительная гормональная терапия в течение 2–3 месяцев.

Миомэктомия:

Гистероскопический доступ оптимальный для удаления субмукозных миоматозных узлов, что важно для женщины репродуктивного периода, особенно нерожавших.

Гистероскопическая миомэктомия показана женщинам с целью сохранения фертильности, с нарушениями репродуктивной функции (вызванные субмукозным узлом), патологическими маточными кровотечениями.

Гистероскопическая миомэктомия не показана при:

- величине полости матки более 10 см;

- подозрении на рак эндометрия и лейосаркому;

- сочетании субмукозного узла с выраженным аденомиозом и наличием миоматозных узлов другой локализации.

После предварительной диагностики, проведения квалификационной характеристики субмукозного узла, решается вопрос о методе его удаления, сроках проведения операции, необходимости предоперационной подготовки и методе анестезии:

- предоперационную гормональную подготовку перед миомэктомией трансцервикальным путем проводить при размерах

субмукозного узла, превышающего 4–5 см, а при наличии субмукозного узла на широком основании – независимо от его размера;

- цель гормональной подготовки – не столько в уменьшении размеров узла, сколько в уменьшении самой матки (при этом узел как бы выдавливается в полость матки и становится более «субмукозным»);

- предоперационная подготовка гормонами приводит также к атрофии эндометрия, что улучшает условия проведения операции за счет хорошей видимости и уменьшения кровопотери;

- такая подготовка позволяет восстановить уровень гемоглобина до нормальных цифр и производить операцию в более благоприятных условиях;

- наряду с положительными моментами, иногда, при лечении агонистами ГнРГ миоматозные узлы с большим диаметром в стенке становятся интерстициальными, что затрудняет выбор метода операции (приходится откладывать операцию на неопределенный срок или производить миомэктомию лапаротомическим доступом);

- в зависимости от характера узла (субмукозный узел на узком основании или субмукозно-интерстициальный узел) операция может быть выполнена одномоментно или в два этапа;

- одномоментное удаление более рискованно: при удалении интерстициальной части узла надо всегда помнить о глубине повреждения стенки матки, которое повышает риск кровотечения и жидкостной перегрузки сосудистого русла;

- при выполнении операции одномоментно, особенно при удалении узла с интерстициальным компонентом, целесообразно, спустя 2–3 месяца выполнить контрольную гистероскопию для доказательства отсутствия каких-либо оставшихся фрагментов миомы;

- двухэтапная операция рекомендуется при узлах, у которых большая часть располагается в стенке матки;

- после предоперационной подготовки гормонами проводят гистероскопию и частичную миомэктомию (миолизис оставшейся части узла при использовании лазера);

- затем повторный прием гормонов в течение 8 недель и осуществляют гистероскопию;

- за это время оставшаяся часть узла как бы выдавливается в полость матки и легко иссекается полностью;

- у пациенток с бесплодием и наличием множественной миомы во время одной операции рекомендуется удаление узла на одной стенке матки, а узлы, расположенные на противоположной стенке, удаляют через 2–3 месяца, во избежание образования внутриматочных синехий;

- у пациенток старше 40 лет целесообразно миомэктомию сочетать с резекцией или аблацией эндометрия, вследствие этого риск рецидива меноррагий у этих пациенток снижается;

- механическая миомэктомия применяется при чистых субмукозных узлах на узком основании при размерах узла, не превышающих 5–6 см;

- возможность удаления узла механическим путем зависит также от места его локализации (легче удаляются узлы, расположенные в дне матки);

- для удаления узла необходимо обеспечить достаточное расширение цервикального канала (до № 13–16 расширителя Гегара в зависимости от размера узла);

- узел можно прицельно фиксировать абортцангом и удалить методом откручивания с последующим гистероскопическим контролем;

- под контролем гистероскопа резектором рассекают капсулу узла или его ножку, затем узел извлекают из полости матки;

- преимущества механической миомэктомии – небольшая длительность операции (5–10 мин), не требуется дополнительного оборудования и специальной жидкой среды, позволяет из-

бежать осложнения электрохирургической операции (перегрузка сосудистого русла, возможные повреждения крупных сосудов и ожоги соседних органов);

- электрохирургическая миомэктомия: ткань узла постепенно срезают петлевым электродом в виде стружки, при этом электрод постоянно должен двигаться по направлению к хирургу;

- скопившиеся кусочки узла периодически удаляют из матки щипцами или маленькой неострой кюреткой;

- резекция интерстициальной части узла не должна быть глубже 8–10 мм слизистой;

- интерстициальная часть узла сама выдавливается в полость матки по мере удаления узла (если такового выдавливания не происходит, операцию прекращают; повторная резекция оставшейся части узла – через 2–3 месяца);

- мощность электрического тока, которая составляет 80–110 Вт в режиме «резать», регулируют в ходе операции под контролем зрения;

- в конце операции петлевой электрод заменяют на шаровый, снижают внутриматочное давление и коагулируют кровоточащие сосуды в режиме коагуляции при мощности тока 40–80 Вт;

- лазерная миомэктомия: использование Nd–Vag–лазер по контактной методике;

- при субмукозном узле с большим диаметром в полости матки операцию выполняют как одноэтапную;

- основание узла иссекают от стенки матки обнаженным лазерным проводником при мощности излучения 80 Вт, а затем удаляют из матки щипцами или кюреткой;

- при субмукозном узле с большим интерстициальным компонентом операцию производят в два этапа;

- в оставшуюся интерстициальную часть узла лазерный проводник направляют как можно более перпендикулярно и вводят на глубину 5–10 мм;

– во время воздействия лазерной энергии проводник постепенно удаляют (аналогичные действия проводятся во многих местах оставшейся части узла);

– после миомэктомии назначают гормоны на 8 недель, а затем проводят повторную гистероскопию, при которой удаляют оставшуюся часть узла, уменьшившуюся в размерах и выдавившуюся в полость матки; при наличии множественных субмукозных узлов небольших размеров проводят миолизис каждого узла по описанной выше методике;

– выбор метода гистероскопической миомэктомии зависит от вида субмукозного узла, его локализации и величины, технической оснащенности эндоскопическим оборудованием и оперативных навыков хирурга.

Абляция эндометрия

Меноррагия нередко является основным показанием к удалению матки у женщин репродуктивного возраста.

Гистерэктомия – наиболее сложная и травматичная из гинекологических операций, она сопровождается значительным числом осложнений и высокой частотой функциональных расстройств в послеоперационном периоде.

Эндометрий обладает высокой способностью к регенерации за счет базального слоя, для успешного местного лечения меноррагии необходимо его полное разрушение.

С внедрением в гинекологическую практику гистероскопии впервые удалось достоверно разрушить эндометрий под визуальным контролем с помощью хирургического лазера или электрического тока высокой частоты.

Абляция эндометрия – операция, включающая удаление функционального и базального слоев эндометрия с подлежащим миометрием на глубину 3–5 мм.

Абляция эндометрия может быть операцией выбора для лечения пациенток:

- с ожирением;
- с отягощенным соматическим анамнезом (заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой систем, сахарный диабет, заболевания системы крови и хронические заболевания почек);
- с имеющимися противопоказаниями к гормональной терапии;
- с высоким риском интра- и послеоперационных осложнений при гистерэктомии.

Предоперационное обследование:

- трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза;
- гистероскопия;
- диагностическое выскабливание эндометрия с гистологическим исследованием соскоба;
- кольпоскопия;
- цитологическое исследование мазков-отпечатков с поверхности шейки матки.

Ультразвуковое исследование:

- измерение общих размеров матки;
- измерение толщины эндометрия;
- выявление эхо-признаков миомы матки и внутреннего эндометриоза;
- выявление патологических образований в яичниках.

Гистероскопия:

- оценка состояния эндометрия;
- оценка размеров полости матки;
- выявление деформации полости матки;
- выявление эндометриoidных ходов;
- прицельная биопсия или полное выскабливание эндометрия с последующим гистологическим исследованием для ис-

ключения атипической гиперплазии и рака эндометрия (абляция эндометрия противопоказана в этом случае).

При размерах матки, соответствующих более 12 недель беременности, эффективность абляции эндометрия снижается, а частота осложнений возрастает.

Методики абляции эндометрия:

- наиболее распространенный метод – абляция эндометрия с помощью излучения Nd-ИАР;

- электрорезекция или электрокоагуляция эндометрия.

Лазерная деструкция эндометрия:

- лазерное излучение вызывает термическое, механическое и химическое разрушение тканей;

- большая часть поглощенной световой энергии трансформируется в тепловую и распространяется вглубь от места приложения лазерного луча;

- часть энергии в виде ударной волны разрушает структуру ткани;

- образуется зона вапоризации непосредственно в месте воздействия, окруженная зоной коагуляционного некроза;

- глубина воздействия зависит от длины волны лазера, мощности лазерного излучения и поглощающих способностей ткани.

Nd- и АГ-лазер:

- оптимальные свойства для оперативного вмешательства;

- лазер имеет длину волны 1064 нм;

- зона коагуляционного некроза 4–6 мм;

- коагуляционный некроз всей толщи слизистой оболочки матки, включая базальный слой и подлежащий слой миометрия;

- энергия мощностью более 100 Вт (для тщательного удаления эндометрия).

Последовательность проведения операции:

- начало абляции эндометрия с области устья маточных труб;

- обработка дна матки;

- обработка передней, боковых и задней стенок матки до области внутреннего зева;

- интактность области внутреннего зева во избежании стеноза цервикального канала.

Лазерная абляция эндометрия контактным и бесконтактным способами:

- введение в полость матки через рабочий канал гистероскопа лазерного световода;

- непосредственное соприкосновение световода с поверхностью эндометрия;

- постепенное перемещение световода в наружном направлении, образуя серию параллельных, близко расположенных борозд, представляющих собой V-образную зону вапоризации с золотисто-коричневым основанием, под которым расположена зона коагуляционного некроза глубиной 4–5 мм;

- нарушается архитектоника эндометрия;

- световод проникает до подлежащего миометрия, пересекая при этом кровеносные и лимфатические сосуды;

- бесконтактный метод – расположение лазерного световода на расстоянии 1–5 мм от поверхности эндометрия и медленное перемещение над ним;

- обработанная зона эндометрия белая и несколько уплотненная;

- при бесконтактном методе важно соблюдение правильного угла между лазерным световодом и поверхностью эндометрия (это относительно легко в области дна и значительно труднее в области стенок и нижнего сегмента);

- комбинация контактного метода (обработка стенок матки) и бесконтактного (дно матки и область трубных углов).

Основные недостатки лазерной абляции эндометрия:

- сложность;

- высокая стоимость оборудования;

- отсутствие материала для последующего гистологического исследования.

Метод электрорезекции эндометрия:

- гистероскопический резектоскоп аналогичен урологическому;

- трансцервикальная резекция эндометрия выполняется по принципу трансуретральной резекции предстательной железы;

- при воздействии электрического тока высокой частоты на эндометрий происходит трансформация электрической энергии в тепловую;

- постепенное нагревание тканей до 45–70°C дает коагуляционный эффект, обусловленный высыханием тканей и денатурацией белка;

- одновременно достижение гемостаза в результате коагуляции кровеносных сосудов;

- быстрое нагревание тканей до 100°C и выше приводит к мгновенному приходу жидкого содержимого клеток в газообразное состояние и к разрыву клеток из-за увеличения объема (это обуславливает режущий эффект);

- коагулирующее или режущее воздействие высокочастотного тока на ткани зависит от характера электрической волны, мощности тока, а также от свойства ткани;

- для электрорезекции эндометрия применение петлевого электрода резектоскопа и режущий ток мощностью 90–110 Вт;

- осуществление электрокоагуляции эндометрия шариковым электродом резектоскопа с использованием коагулирующего электрического тока мощностью от 40 до 110 Вт;

- последовательность операции как и при лазерной абляции;

- использование 90-градусного петлевого электрода в области дна и трубных углов сопряжено значительными трудностями, поэтому необходимо использование 45-градусной петли или шарикового электрода.

Основные недостатки резекции эндометрия:

- вскрытие просвета крупных сосудов миометрия;
- нарушение визуализации во время операции;
- риск попадания растворов, используемых в качестве среды для расширения полости матки, в сосудистое русло;
- этих недостатков лишен шариковый электрод;
- шариковый электрод обеспечивает глубокую коагуляцию эндометрия с подлежащим миометрием, не нарушая архитектоники тканей и целостности сосудистого русла.

Эффективность и безопасность гистероскопической абляции эндометрия:

- адекватный выбор дистанционной среды;
- правильный режим расширения полости матки;
- любой раствор для дистанционной среды должен обладать хорошими оптическими свойствами;
- при попадании в кровоток растворов не вызывает выраженных нарушений гемодинамики;
- использование растворов с низкой плотностью (1,5% раствор глицина, 3% раствор сорбитола, 5% раствор глюкозы, 5% раствор маннитола);
- эти растворы не смешиваются с кровью, обеспечивают хорошую визуализацию во время гистероскопии, их попадание в сосудистое русло минимально;
- при использовании растворов возможно развитие аллергической реакции вплоть до анафилактического шока;
- эти растворы обладают хорошими оптическими свойствами и, при попадании в сосудистое русло, не приводят к гипонатриемии, хотя риск синдрома водной перегрузки с отеком легких остается;
- наиболее распространено использование изотонического раствора хлорида натрия или раствора Рингера.

Использование жидких дистанционных сред:

- необходим тщательный контроль за внутриматочным давлением;
- контроль за объемом введенной и выведенной жидкости;
- внутриматочное давление не должно превышать среднего артериального давления пациентки, и, как правило, поддерживаться на постоянном уровне в пределах от 45 до 100 мм рт. ст.;
- при внутриматочном давлении менее 45 мм рт. ст. кровотечение из сосудов миометрия мгновенно нарушает визуализацию;
- при чрезмерном повышении внутриматочного давления дистанционная среда в большом объеме поступает в сосудистое русло, что приводит к синдрому водной перегрузки;
- контроль объема выведенной жидкости после введения каждые 500–1000 мл жидкости;
- при дефиците более 1000–1500 мл операцию следует немедленно прекратить и решить вопрос о применении диуретиков.

Абляция эндометрия:

- общая или местная анестезия;
- эндотрахеальный наркоз;
- перидуральная или спинальная анестезия;
- при местной анестезии – у многих больных схваткообразные боли внизу живота;
- продолжительность операции в среднем 60–70 мин.

Выполнение операции без медикаментозной супрессии эндометрия в первую фазу цикла или после диагностического выскабливания имеет ряд преимуществ.

Гормональные препараты дают ряд побочных эффектов, противопоказаны при многих соматических заболеваниях.

Однако предоперационная гормональная подготовка эндометрия имеет принципиальное значение перед Nd-ИАГ лазерной аблацией, а перед электрорезекцией ее можно не проводить.

Неподготовленный эндометрий имеет неодинаковую толщину:

- при лазерной аблации это затрудняет достижение адекватной глубины лазерного воздействия;

- возможна неполная деструкция базального слоя эндометрия на ряде участков;

- неподготовленный эндометрий имеет ярко-розовый цвет и легко кровоточит;

- энергия Nd-ИАГ лазера в большей степени поглощается кровью и тканями красного цвета, лазерное излучение недостаточно глубоко проникает в ткань эндометрия и эффективность операции снижается;

- использование для предоперационной подготовки гестагенов, антигонадотропинов (даназол), аналогов гонадотропин-рилизинг-гормонов;

- чистые гестагены в больших дозах, как правило, вызывают атрофию эндометрия;

- в течение 4–8 недель перед операцией – назначение мед-роксипрогестерона ацетата по 30–50 мг ежедневно или, однократно, депо-провера по 200–400 мг за 4–8 недель до операции;

- у ряда больных на фоне терапии гестагенами вместо атрофии наступает децидуоподобная реакция эндометрия с выраженным отеком стромы и повышенной васкуляризацией, что значительно ухудшает визуализацию во время операции;

- в качестве предоперационной подготовки в течение 4–8 недель даназол по 400–800 мг в день (высокая стоимость, большое количество побочных эффектов – прибавка массы тела, появление акне, гирсутизм, изменение голоса);

- использование аналогов гонадотропин-рилизинг-гормонов (золадекс в дозе 3,6 мг однократно за 4–6 недель до операции).

Эффективность аблации эндометрия:

- отличный результат (аменорея и гипоменорея);
- хороший (нормализация менструаций);
- неудовлетворительный (сохранилась меноррагия).

Осложнения абляции эндометрия:

- интраоперационные:
- перфорация матки;
- синдром водной перегрузки;
- кровотечение;
- ранние послеоперационные:
- инфекционные осложнения;
- отсроченные кровотечения;
- возникновение гематометры с синдромом циклических тазовых болей;
- поздние послеоперационные:
- связанные с рецидивом симптомов;
- потенциальным риском наступления беременности;
- возникновением злокачественных новообразований.

Перфорация матки:

- наиболее серьезное интраоперационное осложнение;
- может произойти травма кишечника, мочевого пузыря, крупных сосудов;
- перфорация матки жесткими инструментами (маточным зондом, расширителями Гегара, резектоскопом);
- частота перфорации матки 0,3–4,8%;
- наиболее часто перфорация матки в области трубных углов, где толщина миометрия минимальная;
- лапароскопический контроль за аблацией эндометрия дает возможность уменьшить риск данного осложнения, а при его возникновении во многих случаях позволяет ликвидировать последствия.

Синдром водной перегрузки:

– во время абляции эндометрия вскрывается просвет крупных сосудов миометрия, что приводит к попаданию раствора, используемого для расширения полости матки, в системный кровоток;

– абсорбция большого количества раствора брюшиной при его попадании в брюшную полость через маточные трубы или при перфорации матки;

– особенно опасно это осложнение при использовании растворов не электролитов при резектоскопии, так как оно сопровождается снижением концентрации натрия в плазме крови ниже 131 ммоль/л, что в свою очередь может привести к появлению неврологических симптомов из-за отека мозга (спутанность сознания, возбуждение), судорогам, коме и летальному исходу (ТУР-синдром);

– при использовании изотонического раствора хлорида натрия абсорбция не сопровождается развитием гипонатриемии, но остается угроза развития отека мозга;

– отек легких встречается в среднем в 0,4–1% случаев.

Кровотечение:

– массивное интраоперационное кровотечение во время абляции эндометрия является редким осложнением (коагуляция большинства сосудов мелкого калибра при воздействии электрической или лазерной энергии; внутриматочное давление, создаваемое дистанционной средой, предотвращает поступление крови из сосудов в полость матки);

– кровотечение может начаться при повреждении крупного сосуда миометрия во время глубокой электрорезекции или при снижении внутриматочного давления в конце операции;

– при неконтролируемом кровотечении может потребоваться экстирпация матки;

– частота кровотечения 0,4–4,8%.

Инфекция:

- некротические ткани, остающиеся в полости матки после абляции эндометрия, создают благоприятную среду для развития инфекции;

- эндометрит диагностируется на основании повышения температуры, появления болей и гнойных выделений из цервикального канала;

- частота данного осложнения 0,2–2%.

Болевой синдром:

- у некоторых больных сильные боли в дни предполагаемой менструации при отсутствии кровянистых выделений из половых путей;

- по данным УЗИ нередко диагностируется гематометра;

- развитие гематометры обусловлено остаточными островками эндометрия, как правило, в области трубных углов и дна матки, изолированных внутриматочными синехиями.

Показания к оперативному лечению (удаление матки):

- рецидив кровотечений;

- развитие синдрома хронических тазовых болей;

- рост миомы матки;

- возникновение злокачественных новообразований.

В случае рецидива кровотечения возможна повторная абляция эндометрия.

После повторной абляции эндометрия практически всегда достигается аменорея или выраженная гипоменорея.

У женщин репродуктивного и перименопаузального возрастов, особое внимание привлекает риск наступления беременности после операции и возникновения злокачественных новообразований, особенно рака эндометрия:

- маточная беременность обычно заканчивается самопроизвольным выкидышем на различных сроках;

- имеет место и донашивание беременности;

- риск возникновения после абляции эндометрия истинного приращения плаценты;

- после абляции эндометрия – лапароскопическая стерилизация или использование надежных методов контрацепции.

Онкологическая настороженность:

- риск развития рака эндометрия после абляции значительно ниже, чем в популяции, так как после эффективной операции сохраняется лишь ничтожная часть эндометрия;

- риск развития рака шейки матки и рака яичников после абляции эндометрия соответствует таковому в популяции.

Абляция эндометрия:

- операция благоприятна в психоэмоциональном плане;

- избавляет от кровотечений;

- сохранение матки – органа, олицетворяющего для многих женщин женское начало;

- высокая эффективность;

- хорошая переносимость;

- значительно меньшее количество осложнений по сравнению с гистерэктомией;

- быстрое восстановление трудоспособности;

- короткий период пребывания в стационаре;

- тщательный учет показаний и противопоказаний к операции;

- правильный отбор больных;

- постоянное усовершенствование техники операции;

- альтернатива гистерэктомии более чем в 50% случаев.

Гистологическая диагностика функционального состояния эндометрия

Распознавание изменений составных компонентов эндометрия на протяжении менструального цикла, при нарушениях последнего и при развитии патологии, является одним из наиболее

сложных разделов гистологической диагностики заболеваний женской половой системы.

Для правильной трактовки функционального состояния эндометрия, при гистологическом исследовании срезов слизистой тела матки, необходимо иметь представление не только о структурных особенностях эндометрия в различные фазы менструального цикла и в разные возрастные периоды женщины, об индивидуальных вариантах строения слизистой тела матки, изменениях эндометрия при патологии, но и учитывать клиническую картину заболевания, данные клинико-лабораторных обследований.

Врач должен иметь четкое представление о значении гистологического исследования соскоба слизистой матки для постановки клинического диагноза.

Показания к диагностическому выскабливанию слизистой матки с последующим гистологическим исследованием удаленной ткани:

- выявление причины патологического маточного кровотечения (англ. – abnormal uterine bleeding); под данным наименованием подразумевается любое маточное кровотечение, включая как дисфункциональное маточное кровотечение или при осложненном течении беременности, так и при органическом поражении, особенно у женщин в постменопаузе; подозрение на злокачественное поражение эндометрия, даже при отсутствии кровотечения;

- определение функционального состояния эндометрия у женщин, страдающих бесплодием, особенно при регулярном менструальном цикле;

- исследование хориальной ткани при самопроизвольном выкидыше и неразвивающейся беременности;

- оценка эффективности гормональной терапии, в том числе при проведении заместительной гормональной терапии, плацентарный полип после аборта или родов.

Противопоказания для выскабливания слизистой тела матки:

– острые воспалительные процессы, за исключением тех случаев, когда операцию выполняют с лечебной целью (например, при остром эндометрите на фоне задержки плацентарной ткани).

Техника операции:

– операцию выполняют под внутривенным обезболиванием под контролем гистероскопии;

– после опорожнения мочевого пузыря, в положении пациентки на гинекологическом кресле, непосредственно перед операцией производят двуручное влагалищное исследование, при котором уточняют величину и положение матки;

– после обработки наружных половых органов и влагалища шейку матки обнажают ложкообразными зеркалами, затем захватывают её двумя пулевыми щипцами за переднюю губу;

– для выпрямления шеечного канала шейку матки подтягивают книзу и кзади (при положении матки *anteflexio*) или кпереди (при положении матки *retroflexio*);

– с помощью маточного зонда определяют длину и направление полости матки;

– цервикальный канал расширяют расширителями Гегара, обычно до № 8–9;

– расширители вводят, начиная с малого размера, без чрезмерного усилия, продвигая расширитель вперед, пока он не преодолеет сопротивление внутреннего зева;

– каждый расширитель оставляют в канале на несколько секунд, а, если следующий по размеру расширитель входит с большим трудом, то еще раз вводят предыдущий.

При выскабливании кюреткой ее осторожно продвигают до дна матки и обратным движением захватывают и удаляют части слизистой оболочки:

- выскабливают последовательно переднюю, левую, заднюю и правую стенки;
- углы матки выскабливают кюреткой меньшего размера;
- выскабливание выполняют до ощущения «гладкости» стенки матки;
- выскабливание до «хруста» может приводить к повреждению нервно-мышечного аппарата матки.

Полноценное гистологическое заключение во многом зависит от метода получения ткани эндометрия. Для оптимизации диагностики функционального состояния слизистой тела матки идеальным методом является полный (тотальный) соскоб эндометрия, позволяющий при технически правильно произведённом диагностическом выскабливании (эндометрий последовательно удаляется со всех стенок матки плавными движениями кюретки в направлении от дна матки к цервикальному каналу с обязательным выскабливанием углов матки, кюретка с тканью слизистой тела матки в виде ленты каждый раз выводится из цервикального канала, удалённый материал помещается на марлю, расположенную на вагинальном зеркале (получить по возможности крупные, нераздробленные фрагменты ткани).

При несистематических манипуляциях кюреткой, хаотичном удалении ткани, некоторые участки эндометрия, в том числе патологически измененные фрагменты, могут сохраниться нетронутыми, а часто – остаться в полости матки. Измельчение ткани эндометрия создает трудности при морфологическом исследовании последнего, в отношении воспроизведения топографии слизистой матки и обнаружения в ней патологии.

Раздельное диагностическое выскабливание слизистой матки (соскобы эндометрия и эндоцервикса) со сбором материала в разные ёмкости позволяет выяснить состояние как слизистой оболочки цервикального канала, так и эндометрия, определить локализацию и распространение поражения. Поэтому раздель-

ное диагностическое выскабливание особенно показано при подозрении на злокачественный процесс.

При обильном соскобе эндометрия, подозрительном на злокачественное поражение, проведение выскабливания требует особой осторожности, всегда следует помнить о возможности инвазивного роста карциномы в миометрий. Поэтому при диагностическом выскабливании у женщин с указанной патологией не нужно пытаться удалить все поражение, учитывая возможность перфорации матки. Следует помнить, что дифференцировка опухолевой ткани при исследовании биопсии эндометрия может не соответствовать таковой при окончательной диагностике в удаленной матке.

При кровотечениях, связанных с полипом эндометрия, гиперпластическими изменениями слизистой тела матки и при неполном выкидыше, диагностическое выскабливание слизистой тела матки имеет не только диагностическое значение, но и является терапевтической процедурой. Целесообразность полного соскоба эндометрия сомнительна у женщин с нарушениями свертываемости крови.

При выполнении операции с диагностической целью во всех случаях выполняют раздельное выскабливание. Сначала выскабливают слизистую оболочку цервикального канала, не заходя за внутренний зев. Затем зондируют и после этого выскабливают слизистую оболочку полости матки.

Цуг-эндометрия (так называемая штрих-биопсия):

- при использовании специальных кюреток не требуется расширения цервикального канала и, как следствие, проведения анестезии;

- как и при соскобе эндометрия, при получении материала с помощью данного метода кюретка должна выводиться из цервикального канала вместе с фрагментом слизистой тела матки;

– обычно данным методом удаляется менее 1% объёма ткани эндометрия, у большинства женщин оценка функционального состояния слизистой тела матки является относительной, а иногда невозможной;

– если поражение эндометрия очаговое, незначительное по величине (начальные этапы развития поражения), то при штрих-биопсии оно может быть не диагностировано;

– методику цугов нельзя применять у больных с маточными кровотечениями;

– несмотря на эти недостатки, в отдельных клинических ситуациях, например, при контроле за изменениями слизистой тела матки во время проведения гормональной терапии, и в некоторых других случаях, взятие цуга эндометрия представляется более целесообразным, чем тотальное выскабливание последнего.

Аспирационная биопсия эндометрия:

– минимально инвазивный метод, который позволяет определить выраженность пролиферативных изменений эндометрия;

– используется как скрининговый метод анализа состояния эндометрия при изменении его по данным УЗИ, а также при динамическом контроле эффективности лечения.

У менструирующих женщин аспирацию проводят на 25–26-й день менструального цикла, у женщин постменопаузального возраста – в любое время:

– после определения размеров и положения матки при бимануальном исследовании шейку матки обнажают с помощью зеркал, обрабатывают ее спиртом, фиксируют пулевыми щипцами, вводят катетер диаметром 2–4 мм (может быть использован шприц Брауна);

– после извлечения катетера из матки полученный материал наносят на предварительно обезжиренное эфиром маркированное предметное стекло (приготавливается тонкий мазок, как при исследовании крови);

– можно также ввести через катетер в полость матки 2–3 мл стерильного 0,9% раствора натрия хлорида с добавлением нескольких капель 10% раствора цитрата натрия (для предотвращения образования сгустков крови в пробирке); необходимо тотчас аспирировать содержимое полости в шприц;

– в этом случае после извлечения катетера из матки полученную жидкость помещают в пробирку и центрифугируют в течение 8 минут при скорости вращения центрифуги не более 1000 об/мин (во избежание разрушения клеток эндометрия); надосадочную жидкость сливают, а из осадка приготавливают мазок.

В последние годы большое распространение получила методика аспирационной биопсии с помощью специального катетера «Пайпель», который позволяет извлечь кусочки ткани эндометрия для гистологического исследования:

– активно пролиферирующие клетки эндометрия в комплексных железистоподобных структурах служат цитологическим признаком гиперплазии эндометрия;

– при атрофии эндометрия клеток в препарате мало, они мелкие, монморфные, расположены разрозненно.

Цитологическое исследование является самостоятельным скрининговым методом, но не дает четкого представления о гистологической структуре эндометрия (чувствительность метода 62–91%, специфичность – 94%, ложноположительные результаты встречаются в 31% случаев, ложноотрицательные – в 7–8%).

При аспирации содержимого матки удаляется лишь поверхностная часть функционального слоя эндометрия, при этом ткань слизистой тела матки подвергается значительной фрагментации, что отмечается и при использовании иных, в частности механических, вакуум-аспираторов:

– у многих больных удаление полипа эндометрия или другой очаговой патологии при вакуум-аспирации не происходит, они остаются не диагностированными;

– аспирационная биопсия эндометрия не всегда является адекватной в отношении оценки функционального состояния слизистой тела матки, тем более в выявлении патологических изменений эндометрия.

Оптимальные сроки для диагностического выскабливания слизистой тела матки у женщин с нарушениями менструального цикла:

– метроррагия – при подозрении на злокачественное поражение эндометрия, неполный выкидыш, плацентарный полип – по возможности в самый ближайший срок после госпитализации;

– олигоменорея при овуляторном цикле – накануне или в 1-й день менструации, при ановуляции – во вторую половину периода времени, исходя из продолжительности срока между 2–3 предшествующими последовательными кровотечениями;

– меноррагия, в том числе при подозрении на нерегулярное (фрагментарное) отторжение эндометрия – на 4–7-й дни менструального цикла, при подозрении на хронический эндометрит – на 9–11-й дни менструального цикла;

– гипоменорея – непосредственно перед – или вскоре после начала менструации;

– аменорея (не обусловленная беременностью, первичная или вторичная) – в любой день независимо от длительности аменореи.

Диагностическое выскабливание эндометрия должно производиться с учетом клинической картины заболевания:

– необходимо отметить, что у некоторых женщин ациклические кровянистые выделения или кровотечения из половых путей могут быть следствием лейкемии, идиопатической тромбоцитопении, дефицитом факторов свертывания крови и других заболеваний;

– у этих женщин в анамнезе нередко имеются указания на тенденцию к усилению интенсивности менструальных кровотечений;

– у женщин репродуктивного возраста вследствие длительной меноррагии может развиваться железодефицитная анемия; кроме того, дефицит железа сам по себе может стать причиной продолжительных кровотечений;

– нарушения менструального цикла могут наблюдаться у женщин с различными пороками сердца (особенно при декомпенсации) и при заболеваниях щитовидной железы;

– гистологическое исследование эндометрия у больных с нарушениями свертывающей системы крови, с декомпенсированными заболеваниями сердца и щитовидной железы имеет относительное значение; нормализации менструального цикла у таких больных способствует проведение эффективной патогенетической терапии.

Диагностическое выскабливание эндометрия в овуляторный период мало информативно для определения характера цикла:

– для подтверждения овуляторного цикла диагностическое выскабливание целесообразно осуществлять накануне предполагаемой менструации (за 2–3 дня до ее начала);

– преимущества гистологического исследования эндометрия за 2–3 дня до менструации общеизвестны: в этот период морфологическая картина слизистой тела матки позволяет судить как о выраженности секреторных преобразований в эндометрии на протяжении лютеиновой фазы, так и об изменениях его при инволюции желтого тела.

При метроррагии, с увеличением срока между началом кровотечения и выскабливанием слизистой тела матки, большая часть патологически измененного эндометрия нередко подвергается некрозу и отторжению, что может затруднить гистологическую диагностику характера поражения, вследствие ограниченного (скудного) количества ткани, направляемого на исследова-

ние (возможность полноценной диагностики при морфологическом исследовании соскоба эндометрия, полученного после начала кровотечения, в 2 раза меньше, чем при исследовании слизистой тела матки, удаленной после прекращения кровотечения).

У некоторых женщин кровянистые выделения в середине менструального цикла могут быть связаны с овуляцией и вызваны кровоизлиянием в строме под поверхностным эпителием эндометрия вследствие снижения уровня эстрогенов в крови в преовуляторном периоде:

- для установления источника появления умеренного кровотечения диагностическое выскабливание эндометрия показано только тогда, когда такие кровотечения начинают беспокоить женщину, причем выскабливание слизистой тела матки следует проводить именно в период кровянистых выделений.

При исследовании соскоба эндометрия при эктопической беременности децидуальная ткань и гравидарная слизистая тела матки наблюдаются менее чем у половины женщин:

- морфологическое исследование соскоба имеет относительное клиническое значение;

- однако, наличие в соскобе децидуальной ткани и гравидарной слизистой тела матки в сочетании с продолжающимися кровянистыми выделениями, после выскабливания эндометрия, наряду с клинической симптоматикой, способствует постановке клинического диагноза;

- в неясных случаях существенно облегчает диагностику эктопической беременности определение уровня β -субъединицы ХГ, УЗИ.

Большое значение в определении функционального состояния и патологических изменений эндо- и миометрия имеют данные УЗИ, которые позволяют оценить выраженность развития

эндометрия в лютеиновую фазу цикла, способствуют выявлению полипа, гиперплазии и карциномы эндометрия, маточной и внематочной беременности, а также диагностировать трофобластическую болезнь, особенно пузырный занос. Вместе с тем, УЗИ не может заменить диагностическое выскабливание эндометрия, поскольку морфологическое исследование слизистой тела матки остается «золотым стандартом» для определения функционального состояния эндометрия и выявления его патологических состояний.

Эффективным эндоскопическим методом является гистероскопия:

- применение ГС до- и после диагностического выскабливания эндометрия способствует определению полноценности удаления поражения;

- однако ГС может сопровождаться обширным кровоизлиянием в эндометрий, при котором гистологическая диагностика функционального состояния слизистой тела матки или патологических изменений последнего представляется невозможной;

- большое количество материала необходимо брать для исследования при пузырном заносе для адекватного определения состояния ворсин хориона и выраженности пролиферации хориального эпителия.

Таким образом, для назначения адекватного лечения, важное значение имеют своевременно произведенное диагностическое выскабливание эндометрия и наличие у врача четкого представления о структурных изменениях слизистой тела матки на протяжении нормального менструального цикла и при патологии. При несоответствии морфологической картины состояния эндометрия и клинических данных акушер-гинеколог и патолог должны обсудить это, при необходимости, провести дополнительное обследование больной. Полноценная диагностика

патологических изменений эндометрия способствует выбору наиболее рационального лечения.

Основные принципы гормонотерапии

Гормонотерапия является определяющей при многих нарушениях репродуктивной системы.

Основные направления гормонотерапии:

- стимуляция;
- торможение;
- замещение гормональной функции яичников.

Химическая природа, биосинтез и процессы метаболизма гормонов разнообразны:

- некоторые из них сразу синтезируются в своей активной форме (эстрадиол, гидрокортизон, альдостерон);
- другие гормоны для проявления биологической активности должны подвергнуться внутри клетки модификации (проинсулин – инсулин, паратгормон – паратиреоидный гормон);
- некоторые гормоны в периферических тканях превращаются в более активные соединения (превращение T_3 в T_4 в печени и гипофизе, тестостерона в гидротестостерон в андрогенчувствительных тканях и т. д.).

В организме человека выделено около 200 дифференцированных клеток, но, лишь немногие из них продуцируют гормоны, однако, все 72 триллиона клеток организма служат мишенями для одного или нескольких из 50 известных гормонов.

Реакция тканей (органов) – мишеней на действие гормона определяется его концентрацией вблизи этой ткани и физиологическим состоянием этого органа (ткани).

Локальная концентрация гормона вблизи органа-мишени зависит от скорости его синтеза и секреции, анатомической близости органа-мишени к источнику гормона, констант ассоциации и диссоциации гормона со специфическим белком-

переносчиком, скорости перехода гормона из неактивного в активное состояние и скорости распада (метаболизма).

Функциональное состояние органа-мишени определяется активностью и степенью занятости в нем специфических рецепторов гормона, а также его физиологической активностью – уровнем или скоростью процессов сенсилизации-десенсилизации (постепенное снижение фармакодинамических эффектов при одной и той же концентрации гормона).

Наиболее часто в основе механизмов регуляции деятельности (активности) гормона лежит принцип отрицательной обратной связи, осуществляемый концентрацией самого гормона (эстрадиол блокирует выделение ФСГ или фоллиберина), а также положительной обратной связи (стимуляция эстрогенами и прогестероном выброса ЛГ для овуляции).

Состояние межклеточной коммуникации зависит от количества в клетке молекул узнавания – рецепторов, которые строго специфичны для каждого гормона (они могут располагаться на мембранах клеток или внутриклеточно).

Гормонорецепторное взаимодействие зависит от температуры, pH, концентрации солей, характерных для каждого гормона (это взаимодействие определяется гидрофобным или электростатическим механизмом, поэтому легко обратимо).

Выраженность биологического эффекта гормона зависит от степени связывания ими рецепторов (свободные рецепторы считаются резервными).

Концентрация рецепторов и их сродство к гормону – регулируемые параметры (после определенного времени взаимодействия при данной концентрации гормона исчезает биологический эффект, и это явление носит название десенсилизации; оно связано с утратой (занятостью) рецепторов и их инактивацией).

Среди гормонов и гормоноподобных веществ различают сионисты (связывают, активируют рецепторы и вызывают

должный биологический эффект), частичные сионисты (связывают рецептор, но активируют его не полностью и поэтому вызывают частичный эффект), и антагонисты (связывают рецептор, не активируют его и не оказывают эффекта).

Основой правильного диагноза и, соответственно, адекватного лечения служит понимание происходящих в организме женщины патофизиологических процессов и их количественная оценка.

Заболевания эндокринной системы, обусловленные избыточной или недостаточной продукцией гормонов, с одной стороны, и патологией рецепторов с другой, могут эффективно корректироваться при правильном использовании теоретических знаний клинической медицины.

Гормоны классифицируются по химическому составу, растворимости, локализации рецепторов и природе сигнала, обеспечивающий гормональный внутриклеточный эффект с учетом посредников:

– **I группа** – эстрогены, прогестины, андрогены, кортикостероиды, тиреоидные гормоны и кальцитриол (они липофильны, кроме Т3 и Т4), производные холестерина;

– после секреции они связываются с транспортными белками, и этот комплекс имеет продолжительный период полураспада (часы и дни); в свободном виде гормон легко проходит через плазматическую мембрану клеток-мишеней и связывается с рецепторами цитоплазмы или ядра (комплекс гормон-рецептор рассматривается как внутриклеточный посредник действия гормонов);

– **II группа** – гормоны водорастворимы и присоединяются к плазматической мембране клеток-мишеней;

– у части гормонов этой группы внутриклеточным посредником является цАМФ (ФСГ, ЛГ, АКТГ, ТТГ, ангиотензин II, антидиуретический гормон, липотропин и меланоцитстимулирующий гормон); у части – кальций или фосфатидил гликозиды

(альфа – адренергические катехоламины, тиролиберин, холецистокинин, вазопрессин, гастрин); у ряда гормонов он неизвестен (пролактин, инсулин, инсулиноподобные факторы, гормон роста, хорионический соматотропин).

Механизм действия гормонов первой группы сводится к следующему:

- их липофильные молекулы диффундируют сквозь плазматическую мембрану любых клеток, но лишь в клетках органов-мишеней они соединяются со специфическим рецептором и образуют комплекс гормон-рецептор, который подвергается активации;

- гормон-рецептор способен связываться с хроматином и вследствие контакта со специфической областью ДНК – инактивируют или активируют специфические гены;

- происходит изменение содержания определенных белков, что сказывается на процессах метаболизма;

- это ядерный механизм действия стероидных и тиреоидных гормонов хорошо изучен;

- данные гормоны также действуют на компоненты цитоплазмы и различные органеллы клетки.

Механизм действия гормонов второй группы связан с коротким периодом полураспада (минуты) и проявлением эффекта после присоединения к рецепторам, локализованным на плазматических мембранах (ответная реакция связана с внутриклеточным посредником):

- гормоны, имеющие вторым посредником в клетке цАМФ, реализуют свое действие через аденилатциклазу, активируя (АКТГ, АДГ, бета-адренергические гормоны, кальцитонин, кортиколиберин, ФСГ, ЛГ, ХГЧ, липотропин, ТТГ, ПТГ) или ингибируя ее активность (ацетилхолин, альфа-адренергические гормоны, ангиотензин, соматолиберин, соматостатин) и тем самым увеличивая и снижая уровень цАМФ, который в прокариотиче-

ских клетках связывается со специфическим белком (КРБ – катаболический регуляторный белок), а последний, в свою очередь, соединяется с ДНК и воздействует на экспрессию гена (этот эффект аналогичен действию стероидных гормонов);

- в эукариотических клетках цАМФ связывается с протеинкиназой (гетеротетрамерный белок) различных типов (I и II), избирательно их активируя;

- протеинкиназы, в свою очередь, делятся на гормоночувствительные и гормононечувствительные;

- эффект цАМФ на эукариотические клетки опосредован фосфорилированием и дефосфорилированием белков с помощью фосфопротеинов (таким путем цАМФ воздействует на стероидогенез, секрецию, транспорт ионов, метаболизм углеводов и жиров, индукцию ферментов, рост и деление клеток, регуляцию генной транскрипции);

- действие гормонов, опосредованное увеличением цАМФ в клетке, прекращается путем гидролиза (распада) цАМФ фосфодиэстеразами (в этом процессе участвует и такой внутриклеточный посредник как кальций с кальмодулином);

- циклический гуанозин-монофосфат (цГМФ) образуется из ГТФ под действием гуанилатциклазы, которая существует в растворимой и мембраносвязанной формах (играет роль внутриклеточного посредника в действии гормонов);

- цГМФ способствует расширению сосудов, расслаблению гладких мышц и торможению секреции альдостерона;

- действие гормонов, опосредованное кальцием и фосфонуклеотидами, обусловлено быстрым изменением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и определением роли Ca^{2+} , как регулятора фосфодиэстеразной активности; внеклеточная концентрация Ca^{2+} составляет 5 ммоль/л и строго регулируется, а внутриклеточная гораздо ниже (0,1–10 мкмоль/л), как и концентрация Ca^{2+} , связанного с внутриклеточными органеллами (1–

20 мкмоль/л), роль связи Ca^{2+} с кальцийзависимым белком кальмодулином;

- комплекс Ca^{2+} – кальмодулин влияет на функцию многих структурных элементов в клетке, в том числе актин-миозинового комплекса, находящегося под контролем бета-адренергических рецепторов;

- действие стероидогенных агентов (АКТГ, ЛГ и др.) связано с возрастанием концентрации фосфатидной кислоты, фосфоинозитола (это ведет к активации Ca^{2+} – зависимой протеинкиназы, которая в свою очередь фосфорилирует ряд белков, в том числе и участвующих в высвобождении ТТГ);

- Ca^{2+} с кальмодулином считаются внутриклеточными медиаторами действия рилизинг-гонадотропного гормона на высвобождение ЛГ;

- в основе действия гормонов с неизвестным посредником (инсулин, гормон роста, пролактин, хорионический гормон, соматотропин, окситоцин) лежат совершенно разные механизмы внутриклеточной регуляции, но традиционные посредники в этих процессах не участвуют.

Стимулирующая гормонотерапия:

- предусматривает коррекцию гипофункции эндокринного органа введением специфического для него гормона (небольшие дозы половых стероидных гормонов при гипофункции яичников);

- введение гормонов для стимуляции сниженной функции соответствующих периферических желез;

- введение тройных гормонов (гипофиза) для коррекции нарушений нижележащих по периферической лестнице эндокринных органов;

- стимуляция овуляции и суперовуляции в современных условиях осуществляется применением гонадотропных гормонов;

- прямая стимуляция пришла на смену стимуляции функции яичников через так называемый «ребаунд эффект» – усиление

ния выделения эндогенных гонадотропинов в ответ на отмену подавления их препаратами половых гормонов или антиэстрогенами (кломифен);

- стимуляция развития нескольких фолликулов производится при лечении ановуляторного бесплодия, перед внутриматочной инсеминацией спермой мужа или донора и входит в программу – так называемый протокол – экстракорпорального оплодотворения.

Ингибирующая (подавляющая) гормонотерапия:

- направлена на подавление функции соответствующей железы введением гормона периферической железы;

- вмешиваются в систему регуляции с отрицательной обратной связью и тормозят тропную функцию гипофиза по отношению к данной железе;

- торможение функции яичников – основной принцип действия гормональной контрацепции;

- использование тормозящего действия гормональных препаратов для лечения гормональнозависимых заболеваний;

- тормозящий (подавляющий) синтез эстрогенов достигается выключением всех отделов, регулирующих гормональную функцию яичников, гипофиза, гипоталамуса;

- с целью торможения синтеза эстрогенов используют синтетические аГнРГ, блокирующие рецепторы гонадотропинов гипофиза (это делает его нечувствительным к релизингам, подавляется синтез эндогенных гонадотропинов и – опосредованно – эстрогенов в яичниках);

- выключение эстрогенного влияния приводит к атрофическим изменениям в патологически измененном эндометрии (в перименопаузальном возрасте это необратимый процесс, переходящий в естественную менопаузу);

- в репродуктивном возрасте при применении аГнРГ процесс обратимый;

– тормозящее секрецию гонадотропинов действие оказывают при длительном применении в непрерывном режиме однофазные КОК (содержащие 0,05 мг этинилэстрадиола), препараты синтетических прогестинов (дюфастон), производные 19-норстероидов, даназол (даноген), гестринон;

– тормозящее действие аГнРГ используют также в протоколах ЭКО для десенситации гипофиза и создания оптимального фона для стимуляции экзогенными гонадотропинами.

Заместительная гормонотерапия (ЗГТ):

– проводится природными гормонами и их синтетическими производными;

– при этом гормональная недостаточность компенсируется, но заболевание не излечивается;

– заместительная терапия чаще всего проводится пожизненно;

– она может быть эффективна при строгом соблюдении дозировки, кратности введения с учетом физиологических ритмов выделения гормонов и их фармакокинетики;

– передозировка гормональных препаратов проявляется симптомами избытка аналогичных эндогенных гормонов;

– проведение заместительной терапии возможно пероральным и парентеральным путями;

– современная фармацевтическая промышленность выпускает множество препаратов, применяемых для ЗГТ;

– в отличие от КОК, в них используются натуральные, а не синтетические эстрогены (17 β -эстрадиол и его дериваты – эстрадиола валерат, микродозированный эстрадиол, конъюгированные эстрогены: эстрола сульфат, эстронперазинат, эстриол и его дериваты – эстриол сукцинат;

– только эстрогены (без гестагенов) используются у женщин после удаления матки;

– во всех остальных случаях к эстрогенам добавляют гестагены, необходимые для секреторной трансформации;

- прогестагены (синонимы – гестагены, прогестины) являются синтетическими агонистами прогестерона;

- в составе препаратов для ЗГТ используются различные прогестагены (дидрогестерон, левоноргестрел, медоксипрогестеронацетат), которые могут обладать различными эндокринными и метаболическими эффектами;

- основное свойство всех прогестагенов – это способность вызывать секреторные изменения в эндометрии;

- большинство препаратов, используемых для ЗГТ, двухфазные (первые 11 таблеток содержат эстрадиол, следующие 10-эстрадиол + гестагены);

- использование находят также депонированные препараты;

- абсолютными противопоказаниями для ЗГТ являются рак молочной железы или эндометрия, коагулопатии, нарушения функции печени, тромбофлебит, маточные кровотечения неуточненного генеза.

При проведении гормонотерапии следует иметь ввиду, что:

- рецепторы стероидных гормонов способны к перекрестному связыванию (прогестерон связывается с рецепторами андрогенов, андрогены – с рецепторами эстрогенов, эстрогенные соединения – друг с другом);

- под воздействием стероидных гормонов повышается концентрация рецепторов как данных конкретных гормонов, так и других;

- ряд гормонов увеличивает скорость кругооборота своих рецепторов;

- гормоны проявляют еще и действие, независимое от их специфичности.

Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода

Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода (АМК ПП) – патологические кровотечения, обусловленные от-

клонениями отторжения эндометрия у девочек – подростков (МКБ-10 № 92.2).

Обильные менструации в пубертатном периоде: обильные кровотечения в начале менструального периода, пубертатная меноррагия, пубертатные кровотечения.

Девочки-подростки, имеющие риск длительного сохранения ановуляторных менструальных циклов:

- девочки, менструации у которых появились в возрасте до 10 лет и после 13 лет;
- подростки, имеющие воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), нарушения питания (нервная или психогенная анорексия, булимия, резкое снижение массы тела);
- подростки, находящиеся в сильном психическом стрессе, либо пережившие его;
- подростки, профессионально занимающиеся спортом, особенно в течение первых лет с менархе;
- выделение группы риска имеет значение для предупреждения развития АМК ПП.

В 2009 году члены Международной Федерации акушеров-гинекологов (FIGO) утвердили термин «аномальные маточные кровотечения» (АМК), подразумевающий любое маточное кровотечение, не отвечающее возрастным параметрам нормальной менструации. Практически целесообразность термина обеспечила принятие его к использованию экспертами ВОЗ.

Следует учитывать, что к АМК ПП относятся кровотечения из тела и шейки матки, но не из влагалища и вульвы. В соответствии с классификацией при определении типа АМК ПП у девочек-подростков, также как у женщин репродуктивного возраста, учитываются клинические особенности и причины его возникновения.

Острое АМКПП – эпизод настолько обильного кровотечения, что предоставляет врачу достаточные основания для срочного вмешательства с целью предотвращения дальнейшей кровопотери; острое АМКПП может возникнуть на фоне давно существующего хронического АМКПП, или возникнуть остро и никогда не встречаться ранее.

Хроническое АМКПП – аномальное по объему, регулярности и/или частоте маточное кровотечение, наблюдающееся в течение большинства из последних 6 месяцев (как правило, не требует незамедлительного врачебного вмешательства).

Менструальное маточное кровотечение – кровотечение между четкими предсказуемыми сроками менструации.

К категории АМКПП следует относить и тяжелое менструальное кровотечение (heavy menstrual bleeding), подразумевающее более обильную по объему и длительности менструацию, а также нерегулярные (irregular menstrual bleeding) и длительные (prolonged menstrual bleeding) менструальные кровотечения (анемия не является обязательным критерием тяжелого маточного кровотечения).

Основные компоненты тяжелого маточного кровотечения – физический, эмоциональный, социальный и материальный дискомфорт пациентки.

Основная причина АМКПП – незрелость репродуктивной системы в сроки, близкие к менархе (до 3 лет):

- имеется дефект отрицательной обратной связи яичников и гипоталамо-гипофизарной области ЦНС;
- характерное для периода полового созревания увеличение уровня эстрогенов не приводит у подобных девочек к уменьшению секреции ФСГ, что, в свою очередь вызывает стимуляцию роста и развития сразу многих фолликулов;
- сохранение более высокой, чем в норме, секреции ФСГ при дискоординированной разноамплитудной секреции ЛГ –

фактор, тормозящий выбор и развитие доминантного фолликула из множества, одновременно созревающих полостных фолликулов;

- отсутствие овуляции и последующей выработки прогестерона желтым телом вызывает состояние хронического влияния эстрогенов на органы мишени, в том числе на эндометрий;

- когда пролиферирующий эндометрий переполняет полость матки, на отдельных участках возникают нарушения трофики с последующим локальным отторжением и кровотечением;

- кровотечение поддерживается повышенным образованием простагландинов в длительно пролиферирующем эндометрии;

- продолжительность и обильность кровотечения могут быть обусловлены недостаточной вазоконстрикцией сосудов, вторичными нарушениями свертывающей системы крови, нарушением процессов регенерации эндометрия, неполноценной десквамацией морфологически измененного эндометрия;

- затянувшееся отсутствие овуляции и прогестероновых влияний существенно повышает риск АМКПП, тогда как, даже одной случайной овуляции бывает достаточно для временной стабилизации эндометрия и более полноценного отторжения без кровотечения.

Основные категории аномальных маточных кровотечений:

- обусловленные патологией матки: связанные с беременностью (самопроизвольный выкидыш, полип, трофобластическая болезнь, нарушение эктопической беременности);

- заболевания шейки матки (эндометриоз шейки, цервицит, полип эндоцервикса, рак шейки матки, миома матки с шеечным расположением узла);

- заболевания тела матки (миома матки, полип эндометрия, внутренний эндометриоз матки, гиперпластические процессы

эндометрия и рак эндометрия, саркома тела матки, эндометриты, генитальный туберкулез, артериовенозная аномалия матки;

– дисфункция эндометрия (сюда же относятся и овуляторные кровотечения, кровотечения на фоне хронического эндометрита).

АМК ПП, не связанные с патологией матки:

– заболевания придатков матки (кровотечение после резекции яичника или овариоэктомии, на фоне редукции или персистенции фолликулярной кисты яичника или кисты желтого тела, при поликистозе яичников, на фоне развития гормонально-активной опухоли яичника, на фоне воспалительных процессов в придатках матки).

Кровотечения, связанные с ятрогенными факторами (после деструкции эндометрия, кровотечение из зоны биопсии шейки матки, на фоне применения прогестинов, заместительной гормональной терапии, глюкокортикоидов, НПВС, антикоагулянтов, нейротропных препаратов).

АМК ПП невыясненной этиологии: Международная Федерация акушеров-гинекологов (FIGO) предложила использовать классификационную систему PALM – COEIN.

К группе PALM относят АМК ПП, вызванные структурными объективными причинами, которые могут быть оценены с помощью методов визуализации и/или гистопатологии:

- polyp (полип);
- adenomyosis (аденомиоз);
- leiomyoma (лейомиома);
- malignancy (малигнизация);
- hyperplasia (гиперплазия).

К группе COEIN относят АМК ПП, причины, которых не поддаются объективизации (неструктурные):

- coagulopathy (коагулопатия);
- ovulatory dysfunction (овуляторная дисфункция);

- endometrial (эндометриальная);
- iatrogenic (ятрогенная);
- not classified (не классифицированная, так как редко встречается или четко не определена).

Базовая классифицированная система отражает только наличие (1) или отсутствие (0) конкретной причины, что облегчает и оптимизирует выбор дальнейшей тактики ведения больных, следовательно, обследование подростков с АМК ПП должно быть всесторонним и тщательным, в зависимости от клинической ситуации и доступных ресурсов.

Критерии маточного кровотечения:

- продолжительность кровяных выделений из влагалища меньше 2 или больше 7 дней на фоне укорочения (менее 21–24 дней) или удлинения (более 42 дней) менструального цикла;
- кровопотеря более 80 мл или, субъективно 50 мл, выраженная по сравнению с обычными менструациями;
- наличие межменструальных или посткоитальных кровяных выделений.

Детальное физикальное обследование и сопоставление физического и полового созревания (по Таннеру) с возрастными нормативами, оценка менструального календаря:

- особенности клинико-психологического портрета девочек с гипоестрогенным типом (хрупкое телосложение, значительное отставание уровня полового развития от сверстниц);
- нормоэстрогенный тип (гармоничное физическое и половое развитие, выраженная склонность к тревожно-депрессивным психическим расстройствам);
- гиперэстрогенный тип (дисгормоничное ускорение развития молочных желез и внутренних половых органов, в сочетании с физической акселерацией, при замедленном психосоматическом развитии).

Большое значение имеют лабораторные методы исследования:

- исключить грубую патологию свертывающей системы крови (АЧТВ, протромбиновый индекс, активированное время рекальцификации, время кровотечения);

- ПЦР-диагностика хламидий, гонококка, вируса простого герпеса и цитомегаловирусов, микоплазм в соскобе со стенок влагалища и из цервикального канала);

- определение уровня гормонов: ТТГ и тироксина (для уточнения функции щитовидной железы); эстрадиола, тестостерона, ДГЭАС, андростендиона, антимюллера гормона (АМГ), ЛГ, ФСГ, инсулина, с-пептида (для исключения синдрома поликистозных яичников и метаболического синдрома); 17-оксипрогестерона, суточного ритма кортизола (для исключения неклассической врожденной дисфункции коры надпочечников); пролактина (не менее 3 раз для исключения гиперпролактинемии); прогестерона в сыворотке крови (на 21-й день при 28-дневном менструальном цикле или на 25-й день при 32-дневном менструальном цикле) для подтверждения ановуляторного характера маточного кровотечения;

- биохимический анализ крови (глюкоза, креатинин, билирубин, мочевины, сывороточное железо, ферритин);

- проведение теста толерантности к углеводам при выявлении синдрома поликистозных яичников и избыточной массы тела (индекс массы тела равен 25 и выше).

Оценка состояния слизистой оболочки влагалища, эстрогенная насыщенность:

- гиперэстрогения – выраженная складчатость слизистой влагалища, сочный гимен, шейка матки цилиндрической формы, обильные прожилки слизи в кровяных выделениях;

- гипоестрогения – слизистая оболочка влагалища бледно-розового цвета, складчатость слабо выражена, гимен тонкий,

шейка матки субконической или конической формы, кровяные выделения без признаков слизи;

– нормоэстрогенемия – форма и окраска слизистой оболочки влагалища, размеры шейки матки и состояние слизистой оболочки цервикального канала соответствуют возрасту подростка.

Эхография органов малого таза: уточнение размеров матки и эндометрия для исключения беременности, порога развития матки (двурогая, седловидная матка), патология матки и эндометрия (аденомиоза, миомы матки, полипов и гиперплазии эндометрия, аденоматоза и рака эндометрия, эндометрита, рецептурных дефектов эндометрия и внутриматочных синехий), оценить размеры, структуру и размер яичников, исключить функциональные кисты и объемные образования в придатках матки.

Диагностическая гистероскопия и выскабливание у подростков применяется редко и используется для уточнения состояния эндометрия при обнаружении эхографических признаков полипов эндометрия и цервикального канала.

Дифференциальная диагностика АМК ПП:

– уточнение основных этиологических и провоцирующих факторов развития АМК ПП;

– дифференциальная диагностика со следующими состояниями и заболеваниями:

– осложнения беременности – прерывающую беременность; кровотечение после состоявшегося аборта, в том числе, у девочек, отрицающих сексуальные контакты; кровотечение возникает чаще после непродолжительной задержки свыше 42 дней, реже – при укорочении менструального цикла, менее 21 дня или ближе к ожидаемой менструации, в анамнезе указание на половые контакты в предыдущем менструальном цикле; нагрубание молочных желез, тошноту; кровяные выделения, как правило,

обильные, со сгустками, с кусочками тканей, нередко болезненные; положительные тесты на беременность;

– дефекты свертывающей системы крови: данные семейного анамнеза (склонность к кровотечениям у родителей) и анамнеза жизни – носовые кровотечения, удлиненное время кровотечения при хирургических манипуляциях, частое и беспричинное возникновение петехий и гематом; маточные кровотечения имеют характер меноррагий с менархе; бледность кожных покровов, кровоподтеки, желтизна окраски ладоней и верхнего неба, гирсутизм, стрии, угри, витилиго, множественные родимые пятна, данные анализа крови, гемостазиограмма, тромбоэластограмма, факторы свертывания крови – все это позволяет подтвердить наличие патологии системы гемостаза.

Начальный скрининг направлен на выявление основной патологии гемостаза при выявлении любого из следующих признаков:

- чрезмерная менструальная кровопотеря с менархе;
- кровотечение, связанное с хирургическим вмешательством;
- кровотечение из десен при стоматологических процедурах.

Поиск патологии системы гемостаза должен проводиться и у больных, имеющих два и более из следующих симптомов:

- появление синяков от ушибов 1–2 раза в месяц;
- носовое кровотечение 1–2 раза в месяц;
- частая кровоточивость десен;
- неблагоприятный семейный анамнез по нарушению гемостаза.

При положительном результате начального скрининга необходимы дальнейшее тестирование и консультация у гематолога.

Полипы шейки и тела матки: кровотечение, как правило, ациклические, с короткими светлыми промежутками; выделения умеренные, нередко с тяжами слизи; при эхографии: гиперплазия эндометрия (толщина эндометрия на фоне кровотечения со-

ставляет 10–15 мм, с гиперэхогенным образованием различных размеров); данные гистероскопии и последующего гистологического исследования удаленного образования эндометрия.

Аденомиоз:

- маточные кровотечения на фоне аденомиоза с выраженной дисменореей, длительными мажущими кровяными выделениями с характерным коричневым оттенком до и после менструации;

- данные эхографии в 1- и 2-й фазе менструального цикла;

- данные гистероскопии (у больных с выраженным болевым синдромом и при отсутствии эффекта медикаментозной терапии).

Воспалительные заболевания органов малого таза: как правило, маточное кровотечение имеет ациклический и рецидивирующий характер, возникает после переохлаждения, незащищенных, особенно случайных или неразборчивых половых контактов у сексуально активных подростков, на фоне обострения хронических тазовых болей; АМКПП на фоне воспалительных заболеваний органов малого таза возможны у девочек, никогда не имевших половых контактов; боли внизу живота, дизурия, гипертермия, обильные патологические бели вне менструации, приобретающие резкий неприятный запах на фоне кровотечения; при ректоабдоминальном исследовании – увеличенная в размерах размягченная матка, пастозность тканей в области придатков матки; ПЦР – диагностика отделяемого из влагалища на наличие инфекций, передаваемых половым путем, бактериологический посев из заднего свода влагалища – все вышеперечисленное способствует уточнению диагноза.

Синдром поликистозных яичников: при АМКПП задержки менструаций, избыточный рост волос, простые угри на лице, груди, плечах, спине, ягодицах и бедрах, прогрессирующее на-

рушение ритма менструации по типу олигоменореи и/или аменореи с менархе.

Гормонопродуцирующие образования: АМК ПП – нередко первый симптом эстрогенпродуцирующих опухолей или опухолевидных образований яичников: УЗИ половых органов с определением объема и структуры яичников, определение уровня эстрогенов в венозной крови.

Нарушение функции щитовидной железы: возникновение АМК ПП у больных с субклиническим или клиническим гипотиреозом; жалобы на слабость, зябкость, отечность, увеличение массы тела, снижение памяти, сонливость, депрессия; по данным УЗИ – увеличение щитовидной железы; при осмотре больных – сухость и субэктричность кожи, пастозность тканей, одутловатость лица, глоссомегалия, брадикардия; определение содержания ТТГ и свободного тироксина в венозной крови.

Гиперпролактинемия: осмотр и пальпация молочных желез с уточнением характера отделяемого из сосков; определение содержания пролактина в венозной крови, рентгенография костей черепа или МРТ головного мозга.

Показания к госпитализации:

- обильное (профузное) маточное кровотечение, не купирующееся медикаментозной терапией;
- угрожающее жизни снижение гемоглобина (ниже 70–80 г/л) и гематокрита (ниже 20%);
- необходимость хирургического лечения и гемотрансфузии.

Основные цели медикаментозного лечения маточных кровотечений пубертатного периода:

- остановка кровотечения во избежание острого геморрагического синдрома;
- антианемическая терапия;

- стабилизация и коррекция ритма менструаций и состояния эндометрия;

- профилактика рецидивов.

Транексамовая кислота:

- per os в дозе 1–1,5 г в течение первого часа терапии;

- затем по 1,0 г каждые 3–4 часа до полной остановки кровотечения;

- возможно внутривенное введение в разовой дозе 15 мг на 1 кг массы тела (развести в 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия, в течение 15–20 мин), затем капельное введение по 1–2 мг на 1 кг массы тела в час до остановки кровотечения или вводить повторные дозы препарата из расчета 10–15 мг/кг каждые 6–8 часов;

- суммарная доза не должна превышать 6 г;

- при больших дозах увеличивается опасность развития синдрома внутрисосудистого свертывания, а при одновременном применении эстрогенов – тромбоэмболических осложнений;

- возможно профилактическое использование препарата в дозировке 0,5–1 г перорально 3–4 раза в сутки с 1-го по 4-й дни менструации, что уменьшает объем кровопотери на 50%.

Нестероидные противовоспалительные средства (препараты) – НПВС (мефенамовая кислота, ибупрофен, диклофенак, индометацин, нимесулин): подавление активности циклооксигеназы типов 1 и 2, регулируя метаболизм арахидовой кислоты, снижая продукцию простагландинов и тромбоксинов в эндометрии, уменьшается объем кровопотери во время менструации на 30–35%:

- ибупрофен – по 400 мг каждый 4–6 часов (суточная доза 1200–3200 мг в дни менструации);

- мефенамовая кислота – стартовая доза 500 мг, затем по 250 мг 4 раза в сутки;

- нимесулид – по 50 мг 4 раза в сутки, максимальная суточная доза – 200 мг до остановки кровотечения;

- увеличение суточной дозы препаратов может вызвать нежелательное увеличение протромбинового времени и повышение в сыворотке крови содержания лития;

- эффективность сопоставима с КОК, аминокaproновой кислотой;

- в целях повышения НПВС целесообразно добавление с 4–5-го дня от начала лечения транексамовой кислоты или гормональных препаратов (исключение составляют больные гиперпролактинемией, структурными аномалиями половых органов и патологией щитовидной железы).

Даназол у девочек с АМК ПП использовать нецелесообразно, так как выражены побочные реакции: тошнота, огрубение голоса, выпадение и повышение сальности волос, появление угревой сыпи, гирсутизма.

Низкодозированные КОК с современными прогестагенами (дезогестрел 150 мкг, диеногест 200 мкг, гестоден 75 мкг) – наиболее часто используемые препараты у больных с профузными или ациклическими маточными кровотечениями:

- этинилэстрадиол в составе комбинированных оральных контрацептивах (КОК) обеспечивает гемостатический эффект, прогестагены – стабилизацию стромы и базального слоя эндометрия;

- для остановки кровотечения используются только монофазные КОК;

- наиболее популярная схема применения КОК в гемостатических целях: по 1 таблетке через 6 часов – 4 суток, затем по 1 таблетке через 8 часов – 3 суток, затем по 1 таблетке 2 раза в сутки, затем по 1 таблетке в сутки до конца второй упаковки препарата;

– применение КОК в указанном режиме сопряжено с рядом серьезных побочных эффектов: повышением АД, тромбофлебитом, тошнотой, рвотой, аллергией, сложностью подбора подходящей антианемической терапии;

– возможно применение КОК по ½ таблетки через каждые 4 часа до наступления полного гемостаза.

Вне кровотечения, с целью регуляции менструального цикла, назначают конъюгированные эстрогены (по 0,625–1,25 мг/сут.) или эстрадиол (по 2 мг/сут.) для перорального применения в течение 21 дня и обязательным добавлением прогестерона в течение 12–14 дней во 2-ю фазу менструального цикла.

При выборе способа регуляции ритма менструаций и с целью профилактики следует учитывать тип маточных кровотечений:

– при гиперэстрогенном типе – эффективно применение низкодозированных монофазных КОК (21-дневные курсы с 7-дневными перерывами между ними или монофазные КОК с эстрадиолом валератом по непрерывной схеме); патогенетически не оправдано применение КОК короткими курсами (по 10 дней во 2-ю фазу модулированного цикла или 21-дневном режиме до 3 мес.; в случае недостаточной лютеиновой фазы применение дидрогестерона по 20 мг/сут. во 2 фазу менструального цикла или по 10 мг/сут. с 5 по 25-й дни менструального цикла (в случаях овуляторных АМК ПП); или микронизированного прогестерона в суточной дозе 200 мг в течение 12 дней на фоне непрерывной терапии эстрогенами у больных с ановуляторными маточными кровотечениями прогестины целесообразно назначать во 2-ю фазу менструального цикла на фоне постоянного применения эстрогенов;

– при гипоестрогенном типе кровотечения оправданы КОК, однако следует учитывать, что у половины больных после отмены наблюдается возобновление нарушений ритма менструаций

по типу олигоменореи; применение прогестагенов у подростков с гипоэстрогенным типом кровотечения в целях профилактики маточных кровотечений малоэффективно, и у 1/3 больных является рецидив маточных кровотечений в течение 6–12 месяцев после отмены лечения;

- при нормоэстрогенном типе кровотечения назначение в профилактических целях гормональных препаратов не оправдано.

Выскабливание слизистой оболочки тела и шейки матки (раздельное) у девочек производится очень редко. Хирургическое вмешательство требует обязательного гистероскопического контроля, поэтому должно осуществляться в стационаре, имеющем специалистов и соответствующую медицинскую аппаратуру.

Показания к хирургическому лечению АМК ПП:

- острое профузное маточное кровотечение, не останавливающееся на фоне медикаментозной терапии;

- наличие клинических и УЗ-признаков полипов эндометрия и(или) цервикального канала.

Пациентки с маточными кровотечениями пубертатного периода нуждаются в постоянном динамическом наблюдении:

- большинство девочек-подростков благоприятно реагируют на медикаментозное лечение и в течение первого года у них формируются полноценные овуляторные менструальные циклы и нормальные менструации;

- девочки с АМК ПП на фоне терапии, направленной на торможение формирования синдрома поликистозных яичников в течение первых 3–5 лет после менархе, крайне редко имеют рецидивы маточных кровотечений;

- прогноз кровотечения, связанного с патологией системы гемостаза или при системных хронических заболеваниях, зависит от степени компенсации имеющихся нарушений;

- подростки, сохраняющие избыточную массу тела и имеющие рецидивы АМК ПП в возрасте 13–19 лет, должны быть включены в группу риска по развитию рака эндометрия;
- пациентки должны быть информированы о целесообразности коррекции и поддержания оптимальной массы тела (как и при дефиците, так и при избыточной массе тела, нормализации режима труда и отдыха);
- показано назначение препаратов железа для предотвращения и профилактики железодефицитной анемии.

Аномальные кровотечения репродуктивного возраста, в пред- и постменопаузальном периодах

Аномальные маточные кровотечения (АМК) – кровотечения чрезмерные по длительности (более 7 дней), объему кровопотери (более 80 мл) и (или) частоте (с интервалом менее 21 дня):

- возникают вне беременности;
- могут иметь различный генез, определяющий тактику ведения;
- у подростков АМК возникают чаще вследствие ановуляции, в результате незрелости и дисрегуляции гипоталамо-гипофизарно – яичниковой системы, нарушения в системе гемостаза (приблизительно до 20%) и инфекции;
- частые причины АМК в репродуктивном возрасте – органическая патология (субмукозная миома матки, аденомиоз, полипы, гиперплазия эндометрия), хронический эндометрит, прием КОК;
- в перименопаузе АМК – на фоне ановуляции, различной патологии эндо- и миометрия;
- с возрастом увеличивается вероятность злокачественного поражения эндометрия.

В 2011 году Международной экспертной группой под эгидой FIGO была создана новая система номенклатуры маточных кровотечений – PALM – COEIN:

– от термина «дисфункциональные маточные кровотечения» рекомендуется отказаться, поскольку женщины, попадающие под данную категорию, обычно имеют какую-либо причину АМК или их сочетание: коагулопатию, нарушение овуляции или нарушение функционального состояния эндометрия (например, локальное нарушение гемостаза или синтеза простагландинов);

– частота маточных кровотечений в репродуктивном возрасте – 10–30%, в перименопаузе – до 50%; среди женщин репродуктивного возраста – 20–30% всех визитов к акушеру-гинекологу – по причине маточных кровотечений, в постменопаузе этот показатель достигает 70%.

Термин «АМК» включает обильные маточные кровотечения (heavy menstrual bleeding), ранее называемые меноррагиями, и межменструальные маточные кровотечения (intermenstrual bleeding), ранее называемые метроррагиями, менометроррагиями.

Согласно этиологии выделены 9 основных категорий маточных кровотечений:

- polyp (полип);
- adenomyosis (аденомиоз);
- leiomyoma (лейомиома);
- malignancy (малигнизация) и hyperplasia (гиперплазия);
- coagulopathy (коагулопатия);
- ovulatory dysfunction (овуляторная дисфункция);
- endometrial (эндометриальные);
- iatrogenic (iatrogenic) (iatrogenic);
- not yet classified (еще не классифицировано).

Данная классификация позволяет отразить как одну причину АМК, так их совокупность, наличие любой категории обозначается цифрой – 1, отсутствие – 0:

– первые 4 категории, объединенные в группу PALM, отражают органические или структурные изменения, которые могут быть оценены с помощью методов визуализации и (или) гистероскопии;

– категория лейомиомы (L) подразделяется на две – субмукозная миома (L_{SM}) и другие формы миомы, не деформирующие полость матки (L_O).

Другие возможные этиологические факторы включены в группу COEIN:

– она состоит из 4 категорий неорганических причин маточных кровотечений, не поддающихся объективизации и одной категории, характеризующей нарушения, редко встречающиеся и пока не классифицированные.

Полип:

- полипы (АМК-Р) эндометрия и эндоцервикса;
- чаще доброкачественные образования, состоящие из сосудистого, железистого, фиброзно-мышечного и соединительнотканного компонентов;
- обозначается как P1, отсутствие – как P0.

Аденомиоз:

- аденомиоз (АМК-А);
- наличие гетеротопии ткани эндометрия в миометрии;
- гипертрофия миометрия;
- разграничение диффузной и узловой (многоочаговой) форм патологии.

Лейомиома:

- наличие лейомиомы (L1) или ее отсутствие (L0), в зависимости от расположения, количества и размера узлов;
- дополнительная классификация (АМК-Л) – деформирующая полость матки (подслизистая–submucosae, SM), от других ее форм (others-o), так как именно подслизистые миоматозные узлы часто вызывают АМК.

Малигнизация и гиперплазия:

- гиперплазия и рак (АМК-М) эндометрия;
- важные причины АМК, при этом используются общепринятые классификации ВОЗ и FIGO для оценки типа гиперплазии эндометрия или стадии рака эндометрия.

Коагулопатия:

- коагулопатические (АМК-С) кровотечения;
- широкий спектр врожденных или приобретенных нарушений гемостаза;
- до 20% подростков, до 10% женщин репродуктивного возраста с обильными менструальными кровотечениями имеют коагулопатии (болезнь Виллебранда, тромбоцитопении, реже – острая лейкемия, заболевания печени);
- терапия часто начинается по коррекции нарушений системы гемостаза.

Овуляторная дисфункция:

- овуляторная дисфункция (АМК-О);
- может быть связана с нарушением функции желтого тела;
- частные причины АМК – эндокринопатии и нарушения ЦНС (синдром поликистозных яичников, гипотиреоз, гиперпролактинемия, ожирение, анорексия, потеря веса или экстремальные спортивные тренировки).

Нарушения функции эндометрия:

- эндометриальная категория (АМК – Е);
- причины: нарушения рецепции, ангиогенеза, увеличение локального синтеза простагландина E_2 , простаглицлина (I_2), эндотелина – 1, ускоренный лизис образующихся во время менструации сгустков крови, в результате избыточной продукции активаторов плазминогена, нарушение молекулярных механизмов регенерации эндометрия, воспалительная реакция;
- категория АМК-Е – после исключения других объективно существующих нарушений.

Ятрогенная категория:

- ятрогенные АМК (АМК-I);
- причинами могут быть фармакологические средства, внутриматочные устройства (влияние на эндометрий и процессы коагуляции или системное влияние на механизмы овуляции);
- эпизоды нерегулярных (прорывных) кровотечений в результате непрерывного приема стероидных гормонов – КОК или прогестагенов (недостаточное ингибирование ФСГ, персистенция фолликулов, продуцирующих избыток эстрогенов, морфофункциональные изменения сосудистого компонента эндометрия, лечение антикоагулянтами и антибиотиками (рифампицин, гризеофульвин).

Неклассифицированные АМК:

- неклассифицированные АМК (АМК-N);
- не могут быть выявлены специфическими, биохимическими и молекулярно-биохимическими методами;
- по мере получения новых доказательств они могут быть выделены в отдельную категорию или отнесены в уже существующие категории данных классификационной системы.

Для выбора рациональной тактики ведения, необходимо установить причину АМК и отнести его к одной из указанных выше категорий:

- сбор анамнеза;
- клиническое и гинекологическое исследование;
- уточнение характера менструального цикла, его становление, наличие гинекологических заболеваний, факторов риска гипотиреоза, нарушений свертывающей системы крови, сведения о приеме лекарственных препаратов, КОК, прогестинов, нестероидных противовоспалительных средств, антикоагулянтов, внутриматочных средств;

- исключение возможной беременности (β -ХГЧ в сыворотке крови);
- обследование на наличие анемии;
- исключение нарушений свертывающей системы крови: при положительных скринингах – коагулограмма, специальное обследование при болезни Виллебранда;
- при нерегулярном менструальном цикле – определение уровня гормонов и при гипотиреозе (определение уровня ТТГ, прогестерона);
- исключение патологии шейки матки (кольпоскопия, ПАП-тест);
- УЗИ органов малого таза (трансвагинальное и/или абдоминальное для оценки состояния эндометрия и миометрия), доплерометрия (дополнительная информация о характере патологии эндометрия и миометрия);
- диагностическая гистероскопия и биопсия эндометрия (золотой стандарт для исключения предраковых поражений и рака эндометрия, при наличии факторов риска рака тела матки – СПКЯ, ожирение) у всех пациентов с АМК после 45 лет; биопсия эндометрия информативна при диффузных поражениях и адекватном заборе материала;
- в зависимости от выявленной причины АМК относят к той или иной категории в соответствии с классификационной системой PALM – COEIN.

Клиническая картина АМК:

- они могут манифестироваться регулярными, обильными (более 80 мл) и длительными (более 7 дней) менструациями;
- причины обильных менструальных кровотечений – аденomioз, субмукозная миома матки, коагулопатии, функциональные нарушения эндометрия;

- причины межменструальных выделений на фоне регулярных менструаций – полипы эндометрия, хронический эндометрит, овуляторная дисфункция;
- причины нерегулярных длительных и/или обильных кровянистых выделений – гиперплазия, предрак и рак эндометрия.

АМК – острые и хронические (FIGO, 2009):

- хроническое кровотечение – это маточное кровотечение, аномальное по объему, регулярности и/или частоте, наблюдающееся в течение 6 месяцев и более, как правило, не требующее незамедлительного врачебного вмешательства;
- острое кровотечение – эпизод обильного кровотечения, требующий срочного вмешательства с целью ликвидации дальнейшей кровопотери (может возникнуть впервые или на фоне уже существующего хронического АМК);
- маточное кровотечение – одна из основных причин возникновения железодефицитных анемий.

Лечебные мероприятия при АМК проводятся дифференцированно, в зависимости от выявленной патологии; при этом следует учитывать ее эффективность, возможные побочные эффекты, возраст женщины, заинтересованность в беременности или контрацепции.

Терапия АМК должна воздействовать на патогенетическое звено:

- при субмукозной миоме матки (АМК-Л) и полипах эндометрия (АМК-Р) – гистерорезектоскопия;
- при аденомиозе (АМК-А), гиперплазии и предраковых изменениях эндометрия (АМК-М) проводится гормонотерапия прогестинами, агонистами гонадотропин релизинг – гормона или КОК; в перименопаузе, при отсутствии эффекта от гормонотерапии – хирургическое лечение;

– при АМК, не связанных с органической патологией (АМК-О, К, Е, Н), в качестве терапии 1-й линии рассматривается медикаментозное лечение, позволяющее женщинам сохранить репродуктивную функцию.

Наличие АМК предусматривает использование негормональных нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), ингибиторов фибринолиза, препаратов, уменьшающих ломкость сосудов и увеличивающих образование фибриновых тромбов) и гормональных (прогестины, КОК, антигонадотропины, агонисты гонадотропин – рилизинг – гормона) лекарственных средств:

– в качестве негормональных препаратов 1-й линии применяются антифибринолитики, в частности, транексамовая кислота (транексам) в дозе 1,5–4,5 г/сут.; согласно рекомендациям FDA оптимальная доза 3,9–4,0 г/сут., длительность приема – до 5 дней;

– НПВС-мефенамовая кислота, ибупрофен (200–400 мг 3–4 раза в сутки).

Для остановки маточных кровотечений использование КОК:

– их действие опосредуется подавлением секреции гонадотропинов, функции яичников, ингибированием роста железистого эпителия эндометрия;

– применение низкодозированных контрацептивов, содержащих дезогестрел, гестоден для гемостаза при маточных кровотечениях, и затем, для профилактики АМК в течение 6 месяцев по контрацептивной схеме (данная схема гормональной коррекции при маточных кровотечениях – минимально необходима по длительности; длительное применение КОК служит профилактикой гиперпластичных процессов эндометрия);

– из числа гормональных препаратов для лечения АМК применяют прогестагены в циклическом и непрерывном режимах.

Наиболее эффективно применение прогестагенов в непрерывном режиме, системно или в виде внутриматочной системы, выделяющей левоноргестрел (ЛНГ-ВМС):

- воздействие левоноргестрела рассматривается как терапия 1-й линии для лечения АМК у женщин, не заинтересованных в беременности;

- применение ЛНГ-ВМС:

- дает возможность сохранить реализацию репродуктивной функции;

- сопряжено с меньшим количеством осложнений;

- обеспечивает контрацептивный эффект;

- более экономически выгодно.

Для лечения маточных кровотечений не следует использовать даназол, короткую схему прогестинов, этамзилат.

При рецидивирующих маточных кровотечениях и противопоказаниях к гормонотерапии, отсутствии данных о злокачественной патологии половых органов, возможно проведение абляции эндометрия 1- и 2-й генераций:

- к первой категории относят:

- гистероскопическую лазерную абляцию (HLA);

- трансцервикальную резекцию эндометрия (TCRE);

- абляцию с применением шарового регулятора (Rollerball);

- методы абляции 2-го поколения включают:

- термобаллонную абляцию (Thermachoice CavaTerm);

- лазерную термоабляцию (ELITT);

- гидротермическую абляцию (HTA);

- микроволновую абляцию (MEA);

- абляцию с регулируемым биполярным импедансом (NovaSure).

Показания к гистерэктомии: рецидивы кровотечений, неэффективность или невозможность проведения гормонотерапии или малоинвазивных методов лечения.

Своевременная диагностика причин АМК, адекватно проведенная терапия, служат профилактикой рецидивов маточных кровотечений, обусловленных различной патологией эндометрия и развития онкологических заболеваний.

Кровотечения в перименопаузе и постменопаузе:

- маточные кровотечения в пери- и постменопаузе – циклические, или чаще ациклические кровяные выделения из половых путей;

- условно различают четыре основных вида маточных кровотечений в пери- и постменопаузе:

- органические, обусловленные патологией эндометрия, шейки матки, влагалища и яичников;

- дисфункциональные (неорганические), связанные с ановуляцией в перименопаузе и атрофией в постменопаузе;

- ятрогенные, связанные с влиянием гормональных (ЗГТ) и негормональных препаратов;

- обусловленные экстрагенитальными заболеваниями (коагулопатии, цирроз печени и др.).

Кровотечения в пери- и постменопаузе, возникающие на фоне органических изменений эндометрия:

- ГПЭ (чаще в возрасте 45–55 лет);

- полипов эндометрия (в пери- и постменопаузе);

- рака эндометрия (чаще в возрасте 55–65 лет);

- реже кровотечения могут сопровождать изменения миометрия: субмукозную миому матки, саркому матки, аденомиоз (в перименопаузе);

- довольно редко кровотечения обусловлены патологией яичников (гормонопродуцирующие опухоли, злокачественные заболевания), шейки матки, атрофическими изменениями слизистой оболочки влагалища;

- в более редких случаях кровотечения могут возникнуть при отсутствии органической патологии, в результате дефицита про-

гестерона и относительной гиперэстрогении, а также появляться на фоне атрофии эндометрия, вследствие нарушения ангиогенеза, увеличения плотности сосудов эндометрия, проницаемости эндотелия и его разрывов, повышения локального фибринолиза, нарушения экспрессии матриксных металлопротеиназ.

Клиническая картина может проявляться:

- менометроррагиями – нерегулярными, длительными маточными кровотечениями, обычно возникающими после задержки менструации;
- меноррагиями (гиперменореей) – регулярными длительными (более 7 дней) и обильными (более 80 мл) маточными кровотечениями;
- метроррагиями – ациклическими (межменструальными кровяными выделениями);
- полименореей – регулярными маточными кровотечениями (менструациями) с интервалом менее 21 дня.

Диагностика:

- оценить интенсивность и характер кровотечения;
- выяснить источник кровотечения – маточное или нематочное (обусловленное изменениями влагалища, шейки матки, уретры);
- определить генез кровотечения – органическое, дисфункциональное, ятрогенное или связанное с экстрагенитальной патологией.

Методы обследования пациенток:

- клинико-анамнестическое обследование с оценкой кровопотери;
- анализ характера миелограммы;
- определение β -ХГЧ (в пременопаузе);
- клинический анализ крови (гемоглобин, эритроциты);
- биохимический анализ крови (сывороточное железо, билирубин, печеночные ферменты);
- исследование свертывающей системы крови;

- гормональное обследование (ЛГ, ФСГ, эстрадиол, прогестерон, при подозрениях на патологию щитовидной железы
- гормоны щитовидной железы);
- концентрация онкомаркеров (СА125, СА19-9, при образованиях в яичниках;
- трансвагинальное УЗИ органов малого таза;
- МРТ органов малого таза по показаниям;
- мазок на онкоцитологию из шейки матки (ПАП-мазок);
- биопсия эндометрия (при подозрении на патологию эндометрия);
- гистероскопия и отдельное диагностическое выскабливание эндометрия и эндоцервикса;
- морфологическое исследование эндометрия.

Лечение маточных кровотечений направлено на остановку кровотечения и профилактику рецидива:

- 1-й этап – остановка маточного кровотечения (показаны гистероскопия и отдельное лечебно-диагностическое выскабливание, резектоскопия, абляция эндометрия или гистерэктомия – в зависимости от обнаруженной патологии; при доказанном отсутствии органических причин кровотечения – симптоматическое гемостатическое лечение или гормональный гемостаз с предварительным исследованием системы гемостаза; при экстрагенитальной патологии – лечение основного заболевания;
- 2-й этап – лечение обнаруженной патологии (медикаментозное или хирургическое) с целью профилактики рецидивов кровотечения.

Симптоматическая гемостатическая терапия:

- ингибиторы простагландинсинтетазы: мефенамовая кислота по 1500 мг/сут., флурбипрофен по 200 мг/сут., напроксен по 750 мг/сут., (препараты уменьшают кровопотерю на 20–25%, а также купируют дисменорею, головные боли, диарею, связан-

ные с менструацией; на фоне приема препаратов возможны нарушения функции ЖКТ;

- ингибиторы фибринолиза: транексамовая кислота по 3–6 г/сут., аминотетилбензойная кислота по 750 мг/сут.

- При отсутствии эффекта от негормонального гемостатического лечения ДМК в пременопаузе иногда проводят гормональный гемостаз.

- При патологии эндо- и миометрия, шейки матки и новообразованиях в яичниках показано лечение соответствующих заболеваний.

Полипы эндометрия (рисунок см. приложение)

(Код по МКБ-10: N84.0 – полип эндометрия)

Полипы эндометрия являются одним из вариантов гиперпластических процессов слизистой тела матки, наиболее часто встречаясь в репродуктивном и пременопаузальном периодах, реже – в пубертатном возрасте и постменопаузе.

Полипы с признаками выраженной пролиферации железистого эпителия в основном наблюдаются у женщин старше 40 лет.

Данная патология приводит к временной нетрудоспособности женщин в наиболее активный период жизни (30–50 лет). Кроме того, отдельные виды полипов эндометрия (аденоматозные полипы и полипы с очаговым аденоматозом), так же, как и атипическая гиперплазия, относятся к предраку слизистой тела матки.

Полипы эндометрия возникают на фоне: дисфункции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы (нарушение циклического выброса гонадотропных гормонов гипофиза ФСГ и ЛГ); изменения концентрации половых стероидов (эстрадиола и прогестерона) в плазме крови, локальных изменений гормональных рецепторов в ткани эндометрия (травматическое повреждение базального слоя слизистой тела матки при многократных абортах и диагностических выскабливаниях, либо воспалительных

изменениях ее); патологических изменений сосудов базального слоя эндометрия (утолщение и склерозирование их стенок, иногда вплоть до гиалиноза); нарушения обмена веществ тканей, соответствующих участков слизистой тела матки.

Морфологически полипы эндометрия характеризуются особенностями стромального и железистого компонентов и наличием расширенных, с утолщенными склерозированными стенками кровеносных сосудов, расположенных в основании их и (или) ножке.

В зависимости от соотношения стромального и железистого компонентов и пролиферативной активности полипов они подразделяются на:

- железистые полипы;
- железисто-фиброзные полипы;
- фиброзные полипы;
- аденоматозные полипы;
- полипы с очаговым аденоматозом.

Полипы, покрытые функциональным слоем, встречаются только у больных репродуктивного возраста, с сохраненным двухфазным менструальным циклом и располагаются на фоне секреторной слизистой тела матки. Функциональный слой, которым покрыт полип, подвергается циклическим изменениям, соответствующим той стадии, в которой находится окружающая его слизистая тела матки; этот признак отсутствует во всех других видах полипов.

Железистые полипы отличаются преобладанием железистого компонента над стромальным, железы располагаются беспорядочно, имеют различную форму и величину. Полипы данного вида чаще всего встречаются у женщин, имеющих и другие гинекологические заболевания.

Железисто-фиброзные полипы – преобладание стромального компонента над железистым, их расположение на фоне слизистой тела матки различного морфофункционального со-

стояния (стадии секреции, пролиферации, гиперплазии и атрофии эндометрия), частое сочетание с другой гинекологической патологией.

В фиброзных полипах (они встречаются редко) железы единичные, либо отсутствуют, эпителий их нефункционирующий.

Полипы с очаговым аденоматозом чаще возникают на фоне гиперплазии эндометрия:

- нередко выраженный очаговый аденоматоз в эндометриальных полипах характеризуется интенсивной пролиферацией части желез и их эпителия;

- выраженный очаговый аденоматоз характеризуется еще и атипизмом его;

- гистологически аденоматозные полипы характеризуются обилием желез, при выраженной форме – структурная перестройка их эпителия;

- чаще их локализация в области дна и углов матки.

Клиника полипов эндометрия (основной симптом – маточное кровотечение) наиболее четко проявляется у больных с этим заболеванием в качестве самостоятельной нозологической формы.

После полного удаления полипов (во время диагностического выскабливания) – непостоянные кровянистые выделения в постменопаузе, либо кровотечения типа меноррагии и (или) в межменструальном периоде, как правило, прекращаются при отсутствии другого источника кровотечения.

Нередко гиперполименорея приводит к анемизации больных, ухудшению их общего самочувствия и снижению работоспособности.

У больных, имеющих, помимо полипов эндометрия, подслизистую или интрамуральную миому небольших размеров, внутренний эндометриоз и (или) гиперплазию слизистой тела матки, отмечаются либо ациклические кровотечения и бесплодие эндокринного генеза, либо обильные затяжные и болезнен-

ные менструации (в репродуктивном периоде и пременопаузе), или непостоянные кровянистые выделения из половых путей (на фоне длительной постменопаузы).

Причиной кровянистых выделений у больных в постменопаузе, кроме полипов и гиперплазий эндометрия, могут быть рак эндометрия, реже – внутренний эндометриоз, подслизистая миома матки и атрофия эндометрия (при наличии в последнем склеротически измененных кровеносных сосудов и гипертонии у больной), (применение дополнительных инструментальных методов исследования помогает практическому врачу поставить правильный диагноз).

Клинический диагноз полипа эндометрия ставится редко ввиду трудности его обнаружения и сходства клинической симптоматики с другими гинекологическими заболеваниями, такими, как подслизистая миома или миома матки с центрипетальным ростом интерстициально расположенных узлов, внутренний эндометриоз тела матки, полип слизистой цервикального канала, гиперплазия эндометрия в репродуктивном периоде и постменопаузе (возможность сочетания полипов эндометрия не только с указанной патологией, но и с аденокарциномой эндометрия).

Кроме общеклинического и гинекологического обследования больной, включая осмотр шейки матки в зеркалах и расширенную кольпоскопию, для распознавания полипов эндометрия, при необходимости, используют гистеросальпингографию и эхографию; обязательной для диагностики и полного удаления полипов слизистой тела матки является гистероскопия.

После диагностического выскабливания эндометрия весь полученный соскоб необходимо подвергать гистологическому исследованию.

Рентгенологически полипы слизистой тела матки характеризуются наличием дефектов заполнения различной формы

и величины, чаще располагающихся в области дна и углов матки. У больных с полипами на фоне сопутствующих гинекологических заболеваний, кроме того, определяется зазубренность контуров матки и повышение ее тонуса (при гиперплазии эндометрия), а также крупные дефекты наполнения, чашеобразно расширяющие ее полость (при подслизистой миоме матки); (диагностическая ценность данного метода исследования невысока – мелкие полипы чаще не выявляются, а крупные и средней величины нередко неправильно интерпретируются как подслизистые миоматозные узлы или гиперплазия эндометрия).

При эхографии крупные и средних размеров эндометриальные полипы проявляются в виде четко отграниченных образований, несколько большей акустической плотности, а мелкие характеризуются наличием в срединной структуре плотных акустических участков (мелкие полипы 0,3–0,4 см при ультразвуковом сканировании диагностируются редко, так же как и полипы средних размеров, расположенных на фоне гиперплазии слизистой тела матки).

При гистероскопии, являющейся наиболее точным инструментальным методом клинической диагностики данного заболевания, полипы эндометрия, покрытые функциональным слоем, железисто-фиброзные и железистые, выглядят в виде образований размером от 0,5 до 3 см, округлой или вытянутой формы с гладкой поверхностью, от бледно-розового до ярко-красного цвета, чаще располагающиеся в области дна и углов, реже – в верхних и средних отделах тела матки.

Эндоскопический диагноз эндометриального полипа наиболее вероятен при обнаружении в полости матки образований овальной или вытянутой формы, размером 1 см и более, имеющих ножку и расположенных в области дна и углов матки.

При расположении полипов на фоне тонкого эндометрия (ранней стадии пролиферации и атрофическом) гистероскопиче-

ский диагноз рассматриваемой патологии может быть поставлен и при меньших размерах полипов (0,3–0,7 см).

При проведении клинической дифференциальной диагностики целесообразно последовательное применение дополнительных методов исследования:

- ультразвуковое сканирование показывает, что для внутреннего эндометриоза характерно наличие в толще миометрия мелко- и среднеячеистых полостей;
- для подслизистой миомы – наличие в полости матки образования, исходящего из миометрия и имеющего округлую форму с неправильно разбросанными ЭХО-сигналами;
- прямые рентгенологические признаки внутреннего эндометриоза – законтурные тени, наиболее часто локализующиеся в области дна матки и косвенные – ригидность контуров матки;
- применение гистероскопии позволяет подтвердить диагноз этих заболеваний и снизить процент ложноотрицательных результатов, наблюдающихся при гистеро- и эхографии;
- иногда мелкая субмукозная миома матки может быть ошибочно расценена как железисто-фиброзный полип эндометрия;
- обнаружение в полости матки, при эндоскопическом исследовании, образования овальной или вытянутой формы, плотной консистенции, неподвижного при изменении скорости вводимой в матку жидкости и имеющего на поверхности расширенные кровеносные сосуды, свидетельствует о наличии подслизистой миомы матки.

Необходимость в проведении дифференциального диагноза между полипами слизистой канала шейки матки и полипами эндометрия возникает в тех случаях, когда последние, имея крупные размеры (длина до 6–8 см), выходят за пределы внутреннего зева шейки матки (обычное гинекологическое исследование и осмотр шейки матки в зеркалах в таких случаях не всегда информативны).

Если при кольпоскопии обнаруживается полип, покрытый многослойным плоским эпителием, то это свидетельствует о том, что он исходит из шейки матки (об этом же свидетельствует прикрепление ножки полипа в наружном зеве шейки матки).

Если полип покрыт цилиндрическим эпителием, он может быть полипом слизистой и канала, и тела матки (в таком случае рентгенологический метод исследования малоинформативен, редко помогает правильной диагностике и ультразвуковое исследование; только гистероскопия позволяет уточнить место, откуда исходит полип, и, таким образом, поставить правильный диагноз).

При комплексном обследовании больных, с подозрением на полип эндометрия, следует рекомендовать последовательное применение эхографии и гистероскопии, с последующим диагностическим выскабливанием слизистой тела матки и направлением всего соскоба на гистологическое исследование (морфологический метод исследования является решающим для постановки диагноза данного заболевания).

Даже при морфологическом методе, иногда возникают затруднения в диагностике, особенно в тех случаях, когда полипы представлены в соскобе в виде отдельных фрагментов, а также при полиповидной форме гиперплазии.

Тактика ведения больных с полипами эндометрия определяется возрастом женщины, видом полипа, функциональным состоянием эндометрия и яичников, сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологией.

Больные репродуктивного возраста и находящиеся в постменопаузе, имеющие только полипы эндометрия (железисто-фиброзные, фиброзные и покрытые функциональным слоем), после их удаления под контролем гистероскопии подлежат лишь диспансерному наблюдению, во время которого выясняется их катамнез, проводится гинекологическое обследование и эхографический контроль.

При наличии у больных наряду с полипами и других гинекологических заболеваний проводят лечение последних.

При внутреннем эндометриозе I–II степени распространения рекомендуется гормональная терапия.

Для лечения больных с ановуляцией целесообразно назначение синтетических прогестинов циклически или «чистых» гестагенов во II фазу цикла, применение стимуляторов овуляции (кломифен).

Гиперпластические процессы эндометрия

(таблица 10, 11, 12, 13, 14.; рисунок см. приложение)

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) – различные варианты гиперплазии эндометрия (ГЭ) и полипы эндометрия.

ГПЭ представляют гетерогенную группу патологических процессов, включающих доброкачественную эстрогензависимую пролиферацию желёз или разрастания генетически измененной ткани. Одна из основных форм пролиферативных заболеваний эндометрия и считается наиболее распространенной патологией слизистой полости матки.

Код по МКБ – 10:

- № 84.0 – полип тела матки;
- № 85.0 – железистая гиперплазия эндометрия (ЖГЭ);
- № 81.1 – аденоматозная гиперплазия эндометрия (АГЭ).

Спорные вопросы классификации ГЭ:

– дискуссии вокруг ГЭ разворачиваются не только по поводу особенностей патогенеза и лечения – вопрос о классификации также пока не находит однозначного ответа;

– отдельные специалисты, по-прежнему, предпочитают ориентироваться на классификацию ВОЗ 1994 года, согласно которой, выделяют следующие формы ГЭ:

- простая неатипическая гиперплазия;
- сложная (комплексная) гиперплазия (аденоматоз без атипии);

- простая атипическая гиперплазия;
- сложная (комплексная) атипическая гиперплазия (аденоматоз с атипией);
- аденокарцинома;
- однако, у неё есть свои минусы – например, описательный характер изменений, что приводит к низкой преимственности патоморфологических заключений и их сомнительной прогностической ценности;
- в 2014 году специалисты ВОЗ предложили новую классификацию ГЭ, где её подразделяют только на две формы – с атипией и без атипии.

Классификация была принята на основании не только ранее описанных категорий, но и результатов генетических исследований, что позволило рассматривать заболевание в свете современного понимания молекулярно-генетических механизмов формирования новообразований эндометрия.

Деление на формы с атипией и без нее существенно уменьшает вероятность терминологических разночтений, облегчает понимание специалистами конкретной ситуации и позволяет проводить клинические исследования на однородных выборках пациенток.

Номенклатура ВОЗ 2014 года легла также в основу российской патоморфологической классификации, согласно которой выделяют:

- ГЭ без атипии: простую и сложную;
- ГЭ с атипией: простую и сложную.

Возможные изменения этой классификации в настоящее время – предмет обсуждения.

Однако специалисты ЛПУ хотя и учитывают данные патоморфологических заключений и основывают на них тактику дальнейшего лечения пациенток, но диагноз ГЭ кодируют согласно МКБ–10:

- № 85.0 – железистая ГЭ;
- № 85.1 – аденоматозная ГЭ.

Такое разнообразие актуальных номенклатур затрудняет, в том числе и понимание реальной распространенности различных гистологических вариантов ГЭ.

ГЭ – пролиферация эндометриальных желёз эндометрия без цитологической атипии:

- простая ГЭ характеризуется увеличенным количеством желёз, но сохранённой их архитектоникой;
- сложная (аденоматозная) ГЭ соответствует атипической гиперплазии I степени, отличается от простой ГЭ структурной перестройкой желёз и пролиферацией эпителия желёз.

Атипическая гиперплазия эндометрия (АГЭ) – пролиферация эндометриальных желёз с патологической атипией:

- простая АГЭ соответствует II степени, отличается выраженной пролиферацией железистого эпителия при отсутствии в нём признаков клеточного и ядерного полиморфизма;
- комплексная или сложная АГЭ (аденоматоз с атипией) соответствует III степени с признаками клеточного и ядерного полиморфизма наряду с дезорганизацией эпителия эндометриальных желёз.

АГЭ отличается нарушением тканевой дифференцировки. Сложная атипическая гиперплазия, в отличие от высокодифференцированной аденокарциномы, не имеет признаков стромальной инвазии.

Морфологически к предраку эндометрия относят АГ и аденоматозные полипы.

Морфологическая классификация, согласно которой условно к предраку эндометрия относят:

- АГЭ и аденоматозные полипы в любом возрасте;

– рецидивирующую железистую гиперплазию эндометрия (ЖГЭ) на фоне нейроэндокринных расстройств и нарушений обмена веществ в любом возрасте;

– ЖГЭ, впервые обнаруженную в постменопаузе.

Эндометрий – орган-мишень для половых гормонов:

– ведущее место в патогенезе ГЭ отводят гиперэстрогении (относительной или абсолютной);

– причинами гиперэстрогении могут быть патологические или возрастные изменения центральной регуляции репродуктивной функции (гиперпластические процессы в яичниках или гормонопродуцирующие опухоли яичников, гиперплазия коры надпочечников, неправильное использование гормональных препаратов);

– эстрогены не являются канцерогенами в классическом смысле этого слова, поскольку не повреждают ДНК;

– эстрогены усиливают деление клеток, стимулируя, таким образом, уже запущенные стадии канцерогенеза.

В развитии ГЭ, как и рака эндометрия (РЭ), в большей степени играет роль не абсолютная, а относительная гиперэстрогения, вследствие длительного воздействия эстрогенов на фоне дефицита прогестерона, обладающего антипролиферативным эффектом (именно поэтому хроническую ановуляцию рассматривают как фактор риска ГЭ). Абсолютная гиперэстрогения менее значительна, поскольку встречается редко, обычно при эстрогенпродуцирующих опухолях яичников, при которых ГЭ диагностируют в 45–95% случаев.

Факторы риска пролиферативных изменений эндометрия: гиперинсулинемия, ожирение, заболевания щитовидной железы, дисфункция коры надпочечников, патология гепатобилиарной системы.

Значительную роль в патогенезе ГЭ отводят нарушениям тканевой рецепции:

- повышение содержания эстрогеновых рецепторов (ЭР) при ЖГЭ, но их концентрация уменьшается при АГЭ и РЭ;

- наиболее высокие концентрации цитозольных ЭР и прогестероновых рецепторов (ПР) обнаруживают при полипах эндометрия;

- изменения рецепторного аппарата клеток эндометрия могут быть также обусловлены травматическими повреждениями слизистой оболочки матки при внутриматочных манипуляциях, а также при воспалительных процессах, которые диагностируют до 50–55% пациенток при ГЭ;

- в регуляции пролиферативной активности клеток эндометрия, наряду с эстрогенами, участвуют биологически активные вещества: факторы роста, цитокины, метаболиты арахидоновой кислоты, а также системы клеточного и гуморального иммунитета (у женщин с ГЭ угнетена активность Т-клеток и снижено число В-клеток).

Гормональные сдвиги, способствующие ГЭ:

- возникающие у большинства женщин с 30–35 лет ановуляторные циклы характеризуются определенным гормональным дисбалансом;

- в первую очередь, ввиду расхождения яичникового резерва, нестабильность проявляет содержание эстрадиола: оно падает до 300 ммоль/л у женщин в возрасте 35–39 лет в 12% менструальных циклов, а в возрасте 40–45 лет – в 20%;

- по механизму «обратной связи» растёт концентрация ФСГ, поэтому следующие менструальные циклы могут характеризоваться повышением секреции эстрогенов;

- таким образом, уровень выработки ФСГ и эстрогенов у конкретной пациентки непредсказуем и может быть подвержен резким колебаниям до поздней фазы менопаузального периода.

ГЭ – результат патологической, а именно, эстрогензависимой перестройки железистого и, отчасти, стромального компо-

нентов слизистой оболочки тела матки. Несмотря на то, что до сих пор возникают вопросы о механизме подобных изменений, роль абсолютного гиперэстрогенизма бесспорна и наиболее очевидна на примере выраженной ГЭ у пациенток с СПКЯ и хронической ановуляцией. Кроме того, раннее (до 12 лет) менархе и поздняя (более 50 лет) менопауза сопряжены более чем 2-кратным увеличением риска ГЭ. Таким образом, абсолютный гиперэстрогенизм – одна из прямых причин активизации в органах мишенях, в том числе в эндометрии, пролиферативных процессов.

Помимо высокой чувствительности эндометрия к эстрогенам, чрезвычайно важна подверженность слизистой оболочки тела матки влиянию прогестерона. Недостаток выработки этого гормона, типичного для ановуляторных циклов, может приводить к относительному гиперэстрогенизму, когда нормальный синтез эстрогенов не уравновешен прогестероном. Возникающий дисбаланс также может стать толчком к развитию ГЭ.

Устранение гормонального дисбаланса – интуитивно понятный шаг на пути лечения и профилактики ГЭ, чем и пользуются вдумчивые клиницисты, правда, с чрезвычайной оглядкой на форму ГЭ.

ГЭ – весьма неоднородная группа патологических состояний, разный патогенез простой и сложной ГЭ, с атипией и без нее, обуславливает очевидную вариабельность прогноза. Наиболее трагическое последствие – малигнизация:

ГЭ – значимый фактор риска развития рака эндометрия (РЭ), частота которого значительно увеличилась за последние десятилетия, и, согласно долгосрочному прогнозу ВОЗ, через несколько лет в структуре женской онкологической заболеваемости будет на первом месте в большинстве развитых стран;

– возникновение РЭ в 20–30% случаев ответственны именно рецидивирующие формы ГЭ, главным образом – варианты сложной ГЭ и формы с атипией;

– при этом, для риска малигнизации чрезвычайно важна форма ГЭ: достоверно прослежена взаимосвязь РЭ со сложной ГЭ с атипией, сложной ГЭ без атипии и простой ГЭ;

– простая ГЭ без атипии (самая частая), как уже было сказано, – физиологическая реакция организма на функциональные сбои репродуктивной системы, тогда как иные, гораздо более редкие варианты ГЭ – последовательные стадии предракового процесса, идущие совершенно другим патологическим путем (АГЭ представляет собой прогрессирующее моноклональное мутационное повреждение с независимым от гормонального воздействия локальным ростом);

– именно простая ГЭ без атипии – та форма, при которой в полной мере может быть востребована гормональная терапия, включая КОК (как «успокаивающих» пикообразные колебания гормонов гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы);

– в случае простой ГЭ без атипии у гиперэстрогенизма есть вполне очевидная и устранимая причина – дисбаланс гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, ликвидировав которую врач, также может добиться значимых противорецидивных успехов;

– в основе и контрацептивного, и лечебного эффекта КОК, лежит один и тот же принцип действия – обратимое угнетающее влияние на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось (аналоги яичниковых гормонов, включаясь в систему «обратной связи», стабилизируют пульсовую секрецию нейrogормонов гипоталамуса и предотвращают пиковые выбросы гипофизом ФСГ и ЛГ, снижая интенсивность стероидогенеза в яичниках и, следовательно, защищая органы – мишени от избыточных эстрогеновых влияний;

– под влиянием КОК эндометрий в пролиферативную фазу цикла быстро регрессирует, происходит преждевременная секреторная трансформация эндометриальных желёз, а в строме наблюдают децидуоподобную реакцию; таким образом, стромальный компонент преобладает над железистым;

– в тех случаях, когда нужно нивелировать риск рецидива простой ГЭ, особенно у женщин репродуктивного возраста, дополнительно нуждающихся в контрацепции, есть смысл идти от простого к сложному, чтобы не получилось как в цитате Ф.М. Достоевского: «Самое простое понимается всегда лишь под конец, когда уже перепробовано все».

Клиническая картина ГЭ:

– основной клинический симптом – маточные кровотечения (чаще ациклические, контактные кровяные выделения, реже – меноррагии);

– в репродуктивном возрасте кровотечения протекают по типу менометроррагии, в пременопаузальном – ациклические, в постменопаузе – в виде кровянистых выделений различной интенсивности;

– при полипах эндометрия большого размера могут быть боли схваткообразного характера внизу живота;

– чаще в репродуктивном возрасте жалобы на бесплодие, как правило, первичное.

Диагностика ГЭ:

– диагноз ГЭ устанавливают на основании анализа клинической картины, данных ультразвукового, эндоскопического исследований и патоморфологического (обязательно) исследования соскоба из полости матки;

– при лабораторном исследовании выявляют гиперандрогению, ановуляцию и нарушения углеводного обмена;

– УЗИ с влагалищным датчиком при подозрении на гиперплазию эндометрия проводят на 5–7-ой дни менструального

цикла (диагностическая ценность при полипах достигает до 80%, при железистой гиперплазии – до 90%);

- наиболее информативный инструментальный метод диагностики состояния эндометрия и полости матки

- гистероскопия с прицельной биопсией и раздельное диагностическое выскабливание слизистой оболочки цервикального канала и полости матки, с последующим гистологическим исследованием;

- гистологическое исследование соскоба эндометрия – основной способ диагностики (раздельное диагностическое выскабливание слизистой оболочки полости матки и в области углов матки);

- ультразвуковое исследование:

- трансвагинальное УЗИ – скрининговый высокоинформативный метод диагностики;

- во время УЗИ оценивают М-эхо: при отсутствии патологии структура его однородная, контуры ровные, а максимальная толщина в постменопаузе не более 4–5 мм;

- в репродуктивном или перименопаузальном периоде при оценке М-эха учитывают фазу менструального цикла (оптимальное время для исследования – 5–7-й дни цикла);

- тонкое и однородное М-эхо соответствует полному отторжению функционального слоя эндометрия;

- локальное или равномерное утолщение М-эха расценивают как патологию;

- максимальная толщина М-эха не превышает 12–15 мм (в секреторную фазу);

- у пациенток в постменопаузе, получающих гормональную терапию, толщину М-эха оценивают индивидуально, в зависимости от вида, режима и доз гормональной терапии;

- при увеличении толщины М-эха в постменопаузе более 5–8 мм показана биопсия эндометрия;

– информативность эхографии в диагностике ГЭ колеблется от 60 до 90% в зависимости от возраста женщины;

– утолщение М-эха выше возрастной нормы, его неомогенная структура или повышенная эхоплотность, наличие эхонегативных включений, ровные контуры – патогномоничные признаки ГЭ;

– отличить ЖГЭ от АГ при УЗИ невозможно;

– информативность УЗИ снижают ожирение, спаечный процесс в малом тазу, миома матки, аденомиоз, низкая разрешающая способность аппаратуры;

– диагностику облегчает наличие жидкости в полости матки (менструальная кровь, серозометра), благодаря чему полость матки контрастируется и достигается чёткость визуализации полипа;

– диагностические признаки полипа эндометрия – локальное или равномерное (при больших полипах) утолщение М-эха, включения повышенной, либо неравномерной эхогенности округлой или овальной формы в структуре М-эха;

– при УЗИ затруднена диагностика железистых полипов, которые, за счёт конфигурации по форме полости матки, имеют уплощённую листовидную форму, а их звукопроводимость близка к звукопроводимости эндометрия;

– наличие жидкости в полости матки (серозометра) в постменопаузе может быть обусловлено возрастным стенозом шейки матки или начальными проявлениями патологии эндометрия;

– при ультразвуковых признаках атрофии эндометрия пациенткам с серозометрой показано диагностическое выскабливание;

– при утолщении эндометрия, неровных контурах полости матки, наличие включений в полости матки показаны гистероскопия, отдельное диагностическое выскабливание с гистологическим исследованием соскоба.

Гистероскопия в диагностике ГЭ:

- информативность метода достигает 60–95%;
- ложноположительные результаты чаще встречаются в репродуктивном возрасте (35–40%), чем в постменопаузе (25–28%) (гистологическое исследование удалённой ткани при диагностическом выскабливании – окончательный метод диагностики патологии эндометрия).

Гистероскопическая картина ГЭ зависит от ее характера (обычная или полиповидная), распространённости (очаговая или диффузная), наличия кровотечений и его длительности:

- при простой ГЭ и отсутствии кровяных выделений эндометрий утолщен в виде складок различной высоты, бледнорозового цвета, отёчный, с большим количеством протоков желёз (прозрачные точки);
- при изменении скорости потока жидкости в полости матки отмечают волнообразное движение эндометрия;
- при проведении гистероскопии, на фоне длительных кровяных выделений, в области дна матки и устьев маточных труб определяют бахромчатые обрывки, эндометрий бледно-розового цвета, на остальном протяжении эндометрий тонкий, бледный (при этом трудно дифференцировать от эндометрия в фазе ранней пролиферации, окончательный диагноз устанавливают при гистологическом исследовании соскоба);
- при полиповидной форме ГЭ его поверхность выглядит неровной, в виде ямок, кист, бороздок, участков полиповидной формы бледно-розового цвета;
- полиповидную ГЭ, особенно накануне менструации, трудно отличить от эндометрия в фазе поздней секреции (в подобных случаях сопоставляют гистероскопическую и клиническую картины заболевания, день менструального цикла).

При АГЭ и аденоматозных полипах отсутствуют характерные эндоскопические признаки (эндоскопическая картина ха-

рактерна для обычной ГЭ и полипа эндометрия; окончательный диагноз устанавливают после гистологического исследования).

Фиброзные полипы эндометрия при гистероскопии:

- единичные бледные образования, чаще небольшого размера (0,5–1,5 см), с плотной ножкой и гладкой поверхностью;

- полипы могут быть больших размеров и плотно прилегать к стенке матки (при гистероскопии их можно ошибочно принять за стенку матки);

- в некоторых случаях, они напоминают подслизистые миоматозные узлы;

- при обнаружении полипа его осматривают со всех сторон, оценивают размер, локализацию, место прикрепления, величину ножки;

- железисто-кистозные полипы – чаще большого размера (0,5–6 см);

- чаще единичные образования, но может быть одновременно несколько полипов;

- форма полипов продолговатая, конусовидная, в некоторых случаях поверхность гладкая, на ней выступают кистозные образования с тонкой стенкой и прозрачным содержимым (цвет их бледно-розовый, бледно-желтый, серовато-розовый);

- аденоматозные полипы эндометрия чаще локализируются ближе к устьям маточных труб, бывают небольшого размера (0,5–1,5 см), выглядят тусклыми, серыми, рыхлыми.

Характерная особенность полипов эндометрия – изменчивость их формы при изменении скорости подачи жидкости или газа в полость матки. Полипы при этом сплющиваются, увеличиваются в диаметре, при уменьшении давления они вытягиваются в длину и совершают колебательные движения.

Полипы эндометрия в постменопаузе, как правило, одиночные, реже их два и очень редко три. Их определяют всегда на фоне атрофичной слизистой оболочки. Иногда они достигают

больших размеров и, выходя за пределы наружного зева шейки матки, имитируют полипы цервикального канала. В репродуктивном периоде и перименопаузе полипы эндометрия могут развиваться на фоне ГЭ или нормальной слизистой оболочки различных фаз менструального цикла.

Цитологическое исследование из полости матки используют при динамическом наблюдении за эффективностью гормонального лечения и как скрининговый метод.

Гистологическое исследование соскоба слизистой оболочки полости матки – окончательный метод диагностики ГЭ.

Лечение ГЭ:

- лечение зависит от патоморфологической характеристики эндометрия, возраста пациентки, этиологических и патогенетических особенностей заболевания, сопутствующей патологии;

- в репродуктивном возрасте целесообразно восстановление менструальной функции, в перименопаузе – подавление менструального цикла, в постменопаузе – использование хирургических методов лечения (абляция эндометрия и удаление матки);

- в репродуктивном возрасте чаще используют эстрогенгестагенные препараты и комбинированные оральные контрацептивы (КОК);

- в качестве эстрогенного компонента наиболее часто используется этинилэстрадиол;

- прогестагенный компонент представлен производными 19-нортестостерона – норэтинодрел (I поколение); норэтистерон, этинодиола диацетат, линестренол, левоноргестрел, норгестрел (II поколение); дезогестрел, гестоден, норгестимат (III поколение) и не содержащий этильную группу диеногест; производными 17-гидроксипрогестерона – медроксипрогестерона ацетат, ципротерона ацетат, дидрогестерон и производным спиронолактона – дроспиренон;

– прогестероновая активность левоноргестрела и норгестрела в 10 раз выше по сравнению с норэтинодрелом и этинодиола диацетатом;

– новые дериваты 19-норстероидов (прогестины III поколения) – гестоден, дезогестрел, норгестимат химически близки к левоноргестрелу, но имеют более выраженное селективное действие на рецепторы прогестерона, подавляя овуляцию в меньших дозах, чем левоноргестрел, норэтистерон, норэтинодрел, обеспечивая клинически значимый антипролиферативный эффект на эндометрий;

– под влиянием КОК в слизистой оболочке матки происходит быстрая регрессия пролиферативных изменений (при длительном применении развивается атрофия эндометрия).

Наиболее эффективное влияние на систему «гипоталамус – гипофиз – яичники – органы-мишени» при патологической трансформации эндометрия имеют агонисты гонадолиберина:

- подавление синтеза яичниковых стероидов;
- прекращение влияния стероидов яичников на эндометрий;
- преимущества перед другими методами медикаментозной терапии – эффективность и безопасность.

Применение агонистов Гн РГ приводит к гипоестрогении, наступлению псевдоменопаузы, которая сопровождается симптомами, характерными для климактерического синдрома. Из-за возможных тяжёлых побочных эффектов, в особенности влияния на костную ткань, применяют агонисты Гн РГ не дольше 6 месяцев.

Для лечения ГЭ пациенткам репродуктивного возраста обычно назначают КОК или гестагены и другие препараты.

Рецидивирование ГЭ может быть связано с формированием гормонально активных структур в яичниках, что требует уточнения их с помощью эхографии, биопсии яичников при лапароскопии; отсутствие морфологических изменений в яичниках по-

зволяет продолжить гормональное лечение более высокими дозами препаратов.

Таблица 10 – Гормональное лечение гиперплазии эндометрия без атипии в репродуктивном возрасте

Препарат	Суточная доза	Режим введения	Длительность лечения (месяцы)
КОК	1 таблетка	С 5-го по 26-й дни менструального цикла	5–6 месяцев
Дидрогестерон	20 мг	С 5-го по 25-й дни менструального цикла	5–6 месяцев
Медروксипрогестерона капроат	250 мг в/м	14- и 21-й дни менструального цикла	3–6 месяцев
Медроксипрогестерон	200 мг в/м	14- и 21-й дни менструального цикла	3–6 месяцев

ГЭ и неэффективность гормонального лечения могут быть связаны с наличием инфекций, поэтому показано обследование на все виды инфекций. При сочетании ГЭ с выраженным аденоматозом или миомой матки с центрипетальным ростом решают вопрос о гистерэктомии или эмболизации маточных артерий (ЭМА).

Гормональное лечение в перименопаузе: применение препаратов, подавляющих продукцию эстрогенов и митотическую активность эндометриальных клеток (прогестины, антигонадотропины, агонисты Гн РГ).

Таблица 11 – Гормональная терапия атипической гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте

Препарат	Суточная доза	Режим введения	Длительность лечения (месяцы)
Медروксипрогестерон	500 мг в/м	2 раза в неделю	6 месяцев
Гидроксипрогестерона капроат	500–600 мг в/м	3 раза в неделю	6 месяцев
Гестринон	2,5 мг	2 раза в неделю	6 месяцев
Бусерелин Трипторелин Гозерелин	3,5 мг п/к	1 раз в 28 дней	3 инъекции
Даназол	400 мг	С 1 дня цикла	4 месяца

Подбор гормонального препарата для пациенток перименопаузального периода затруднен, так как гормональное лечение нередко абсолютно или относительно противопоказано из-за часто встречающихся в этом возрасте экстрагенитальных заболеваний, в том числе, и нейрообменно-эндокринного характера.

Рецидив ГЭ, а также сочетание с миомой матки или внутренним эндометриозом у пациенток в пре- и перименопаузе, требуют расширения показаний к оперативному вмешательству (абляция, гистерэктомия).

При выявлении ЖГЭ без атипии в постменопаузе методом выбора является оперативное лечение в объёме гистерэктомии.

При наличии тяжёлой соматической патологии возможно назначение гормонального лечения пролонгированными гестагенами (гидроксипрогестерона капроат, медоксипрогестерон), в непрерывном режиме на 8–12 месяцев (лечение под контролем ультразвукового и цитологического исследований, по показани-

ям – раздельное диагностическое выскабливание слизистой оболочки матки по контролю гистероскопии).

Таблица 12 – Гормональное лечение гиперплазии эндометрия без атипии и полипов в пременопаузе

Препарат	Доза	Режим введения	Продолжительность лечения (месяцы)
Норэтистерон	10 мг в сутки	С 5-го по 25-й дни менс. цикла или непрерывно	6 месяцев
Гидроксипрогестерона капроат	250 мг в/м	2 раза в неделю	6 месяцев
Дезогестрел	0,075 мг	ежедневно	6 месяцев
Медроксипрогестерон	200 мг в/м	1 раз в неделю	6 месяцев
Бусерелин (эндонозальный спрей)	0,9 мг в сутки	3 раза в сутки (равными порциями, через 8 часов)	6 месяцев
Гозерелин, трипторелин, бусерелин (депо-форма)	3,6 мг п/к	1 раз в 28 дней	3–4 инъекции

Контроль эффективности: УЗИ через 6–12 месяцев.

При рецидиве ЖГЭ в постменопаузе показана экстирпация матки с придатками.

Гормональное лечение АГЭ в репродуктивном возрасте:

- использование трёх групп препаратов: гестагены (гидроксипрогестерона капроат, медоксипрогестерон и др.), антигондотропины и агонисты ГнРГ;

- лечение прогестагенами эффективнее при структурной атипии, чем при клеточной;

- гормональное лечение низкоэффективно при сочетании АГЭ с патологией миометрия и яичников.

При лечении АГЭ агонистами ГнРГ целесообразно использование небольших доз эстрогенов в сочетании с прогестагенами (как при заместительной гормональной терапии) или использование медоксипрогестерона (это увеличивает приемлемость, т. е. оптимальность, лечения агонистами ГнРГ и позволяет их использовать продолжительно).

Гормональное лечение проводят под строгим динамическим наблюдением:

- диагностическое выскабливание слизистой матки (желательно под контролем гистероскопии) показано через 3 месяца на фоне лечения и после его окончания;

- отсутствие эффекта и сохранение АГЭ в репродуктивном возрасте – показание для лапароскопии, проведения каутеризации яичников при СПКЯ, исключение гормонопродуцирующей опухоли яичников;

- наличие неполного эффекта гормонотерапии (выявление ЖГЭ при контрольном исследовании) – показание для пролонгации гормонального лечения более высокими дозами;

- аспирационная биопсия в качестве контроля малоэффективна, так как для исследования доступны лишь клетки поверхностного слоя эндометрия;

- критерий выздоровления – достижение атрофии эндометрия (далее необходим реабилитационный этап лечения, направленный на восстановление функциональной способности эндо-

метрия; на этом этапе применяют КОК на протяжении 6 месяцев по контрацептивной схеме);

– после окончания гормонального лечения целесообразно диагностическое выскабливание слизистой оболочки матки под контролем гистероскопии.

После прекращения гормонального лечения у пациенток репродуктивного возраста необходимо следить за восстановлением спонтанной овуляции, поскольку риск рецидива выше на фоне ановуляторных циклов. При отсутствии овуляции у пациенток репродуктивного возраста целесообразна стимуляция овуляции гормональными препаратами (кломифеном), а при неэффективности их применения – хирургический метод (у пациенток с СПКЯ).

В периоды пре- и постменопаузы при АГЭ – радикальное хирургическое вмешательство (экстирпация матки). При противопоказаниях к оперативному вмешательству – назначение более высоких доз парентеральных гестагенов или агонистов ГнРГ (контроль эффективности лечения через 2–3 месяца с помощью цитологического исследования аспирата из полости матки и УЗИ; через 6 месяцев показано раздельное диагностическое выскабливание слизистой оболочки матки под контролем гистероскопии; наступление стойкой постменопаузы – прогностически благоприятный фактор.

Рецидив АГЭ или аденоматозных полипов эндометрия, несмотря на адекватное консервативное лечение – показание для экстирпации матки.

Таблица 13 – Гормональное лечение атипической гиперплазии эндометрия у пациенток репродуктивного возраста

Препарат	Доза	Режим введения	Продолжительность лечения (месяцы)
Гидроксипрогестерона капроат	500 мг в/м	3 раза в неделю	6 месяцев
Медроксипрогестерон	500 мг в/м	2 раза в неделю	6 месяцев
Бусерелин (эндонозалыный спрей)	0,9 мг в сутки	3 раза в сутки (равными порциями, через 8 часов)	6 месяцев
Гозерелин, трипто-релин, бусерелин (депо-провера)	3,6 мг п/к	1 раз в 28 дней	3 инъекции

* – контроль эффективности: УЗИ через 1, 3, 6, 12 месяцев; раздельное диагностическое выскабливание под контролем гистероскопии через 3 и 6 месяцев; диспансерное наблюдение: не менее одного года стойкой нормализации менструального цикла.

Таблица 14 – Гормональное лечение атипической гиперплазии эндометрия в периоде менопаузы

Препарат	Доза	Режим введения	Продолжительность лечения (месяцы)
1	2	3	4
Гидроксипрогестерона капроат	500 мг в/м	2 раза в неделю	6–9 месяцев

Продолжение таблицы 14			
1	2	3	4
Медрокси-прогестерон	400–600 мг в/м	1 раз в неделю	6–9 месяцев
Бусерелин (эндонозаль- ный спрей)	0,9 мг в сутки	3 раза в день (равными порциями, через 8 часов)	6 месяцев
Гестринон	2,5 мг	2–3 раза в неделю	6–9 месяцев
Гозерелин, трипторелин, бусерелин (депо-форма)	3,6 мг п/к	1 раз в 28 дней	4–6 инъекций

* – контроль эффективности: УЗИ через 3, 6, 12 месяцев; аспирационная биопсия эндометрия через 2–3 месяца; раздельное диагностическое выскабливание и гистероскопия через 6 месяцев.

Альтернативные методы лечения ГЭ

Неэффективность гормонального лечения и/или противопоказания к нему, особенно при сочетании ГЭ с миомой матки или аденомиозом, противопоказания гистерэктомии у отягощённых больных в пре-и постменопаузе – применение абляции эндометрия (электрохирургическая, лазерная, баллонная).

Показания к абляции эндометрия при ГЭ:

- рецидивирующие ГЭ без атипии;
- отказ пациентки от гормонального лечения;
- невозможность проведения гормонального лечения;
- риск для жизни осложнений при выполнении гистерэктомии (при показаниях к ней).

Перед применением всех видов абляции эндометрия необходимо исключить РЭ на основании гистологического исследования слизистой оболочки матки.

Условия выполнения абляции эндометрия:

- доброкачественный характер внутриматочной патологии;
- незаинтересованность пациентки в сохранении репродуктивной функции;
- отсутствие деформации полости матки (для гистероскопической методики абляции);
- длина полости матки по зонду, не превышающая 12 см;
- отсутствие выпадения матки.

Преимущества петлевой резекции эндометрия:

- эндометрий иссекают со всех отделов матки и подвергают гистологическому исследованию, что уменьшает риск пропуска или запоздалой диагностики патологии эндометрия;
- гормональная предоперационная подготовка не так важна, как при других методах, что снижает стоимость процедуры и позволяет избежать побочных эффектов применения гормональных препаратов;
- возможно излечение поверхностного аденомиоза, так как иссекают часть миометрия;
- для пациенток, желающих сохранить менструацию, возможно выполнение частичной резекции эндометрия или сохранение в нижнем сегменте полости матки;
- субмукозные миоматозные узлы и полипы эндометрия могут быть удалены, одновременно без необходимости отмены процедуры или смены инструментов.

Недостатки петлевой резекции эндометрия:

- большая сложность техники операции;
- возможность травматических и ожоговых осложнений;
- зависимость результатов операции от опыта хирурга.

Недостатки лазерной гистероскопической абляции:

- дороговизна;
- большая абсорбция жидкости;
- отсутствие материала для гистологического исследования.

После эффективной абляции эндометрия отсутствуют маточные кровотечения и рецидивы ГЭ (у пациенток развивается аменорея, гипоменорея), эффект гистероскопической абляции эндометрия поддерживается в течение 1–2 лет). Маточные кровотечения рецидивируют у 8–30% пациенток, как правило, в первые 14–18 месяцев после операции. На результаты лечения влияют возраст пациентки, величина полости матки, наличие аденомиоза.

Баллонная абляция эффективна в 75–95% случаев, доступна, проста в исполнении и безопасна. К недостаткам баллонной абляции эндометрия относятся: одноразовость аппликатора при абляции эндометрия, что повышает стоимость операции.

Условия для применения не гистероскопических методик абляции эндометрия:

- предварительная гистероскопия;
- доброкачественный характер патологии эндометрия;
- длина полости матки по зонду от 4 см до 12 см;
- отсутствие субмукозной миомы, перегородки в матке, ВМС;
- предоперационная гормональная подготовка или выскабливание слизистой оболочки матки;
- отсутствие заинтересованности менструирующей пациентки в репродуктивной функции.

Морфологическая характеристика гиперпластических процессов эндометрия

Простая гиперплазия эндометрия

Различные виды гиперплазии функционального слоя эндометрия – это структуры, не наблюдающиеся при нормальном менструальном цикле.

При гиперпластических процессах эндометрия имеются ясно выраженные признаки повышенной пролиферации, функциональный и базальный слои не дифференцируются.

Гиперплазия эндометрия возникает как реакция слизистой на более продолжительную, чем в норме, гормональную стимуляцию.

Гиперплазия, возникшая при действии более высоких концентраций эстрогенов, отличается увеличением числа митозов, заметным повышением активности клеточных делений в железистом эпителии и строме избыточно разросшегося функционального слоя.

Гиперплазированный эндометрий, развивавшийся при длительном влиянии пониженных количеств эстрогенов, выглядит иначе (гиперплазия преимущественно железистого эпителия, редкие митозы; количество клеток железистого эпителия увеличивается, что приводит к его «многорядности» и увеличению числа «светлых клеток»).

Разница между базальным и функциональным слоями по мере развития гиперплазии становится все более нечеткой (постепенное увеличение содержания дезоксирибонуклеиновой кислоты в ядрах клеток железистого эпителия, в результате чего наступает выраженная их гиперхромазия).

Микроскопическое распознавание гиперплазии эндометрия обычно не вызывает затруднений:

- неравномерное расположение желез;
- беспорядочное расположение желез;
- кистовидные расширения;
- извитость некоторых желез;
- толщина слизистой неравномерная;
- чаще толщина слизистой избыточная.

Нередко гиперплазированный эндометрий имеет местами форму выступающих полиповидных образований, чередующихся с гладкой и даже втянутой поверхностью. Полиповидные выросты, состоящие из гиперплазированного функционального слоя, не могут считаться полипами, если они не имеют характерного для полипов определенного микроскопического строения.

Состояние желез при гиперплазиях эндометрия сильно варьирует (узкие, прямые, также и извилистые, с неравномерными просветами железы, кистовидно расширенные, без какой-либо закономерности, различной формы и размеров).

Если кистовидные расширения желез многочисленны и сильно выражены, то говорят о строении «швейцарского сыра», определяя эту гистологическую структуру как железисто-кистозную гиперплазию эндометрия.

Кистозное строение функционального слоя эндометрия не имеет существенного значения помимо того, что оно является одним из признаков продолжительного действия половых гормонов в организме.

При гиперплазии, развивающейся под влиянием преимущественно эстрогенов, сосуды расширены, стенки их утолщены, в них нередко образуются тромбы (при действии гестагенов наблюдается увеличенное количество сосудов без существенных изменений их стенок и без наличия тромбов).

Интерпретация фиксируемых признаков и их уровней позволяет установить, имеет ли место железистая гиперплазия с признаками пролиферации или железистая гиперплазия с признаками секреции (признаки пролиферации указывают на преимущественное действие эстрогенных гормонов, а признаки секреции – на влияние гестагенов).

Смешанная гиперплазия эндометрия – наличие на фоне гиперплазированного эндометрия с признаками пролиферации участков, в железах которых выражены секреторные изменения.

При непосредственном гистероскопическом наблюдении гиперплазированная слизистая имеет темно-красный цвет с расширенными извитыми сосудами и геморрагическими участками, в отличие от розового с тонкими сосудами нормального эндометрия.

При сильно выраженной железистой пролиферации, наряду с вытеснением стромы, наблюдается беспорядочная извитость и тесное расположение железистых трубок.

Базальный слой при нормальном менструальном цикле богат эластическими волокнами, функциональный – беден ими. При гиперплазиях эндометрия строма заметно неравномерная. Количество эластических волокон в ней повышено, располагаются они с различной плотностью. Наличие отечных, разрыхленных, бедных клеточными элементами участков стромы характерно для железистой гиперплазии.

Кровотечение при гиперплазиях эндометрия возникает из ограниченных, но не четко демаркированных, участков геморрагических некрозов, располагающихся на неповрежденной на остальном протяжении слизистой. Некрозы состоят большей частью из геморрагических инфарктов с расширенными капиллярами, обильно наполненными эритроцитами.

После отторжения омертвевших участков функционального слоя слизистой, возникают обширные раневые поверхности, кровоточащие из обнажившихся сосудов. Кровотечение обычно не останавливается сокращениями матки и прекращается только после удаления всего функционального слоя. Даже после довольно продолжительного кровотечения в соскобе, иногда, можно найти гиперплазированную слизистую без признаков некроза.

Иногда некроз гиперплазированного функционального слоя происходит быстро, равномерно захватывая одновременно всю его толщину, с последующим полным отторжением до базального слоя, как это обычно бывает при нормальных месячных. Такой исход гиперплазии эндометрия наблюдается в случаях быстрого обратного развития, атрезии, предварительно персистировавшего фолликула или желтого тела с быстрым снижением гормональной насыщенности организма.

При гиперплазии слизистой полости матки, в результате длительного воздействия существенно пониженных гормональных концентраций (персистенция более ранних стадий развития фолликула), возможно развитие структуры функционального слоя с резко уплотненной, склерозированной волокнистой стромой (диспластический эндометрий).

Структура диспластического эндометрия может формироваться также и вторично, из предварительно развившейся гиперплазии функционального слоя эндометрия, если снижение уровня гормональной насыщенности у больной с гиперплазией происходит медленно и постепенно.

Диспластический эндометрий характеризуется небольшой, неравномерной толщиной. Поверхность его гладкая или неровная, с отдельными полиповидными выростами. Расположение желез беспорядочное, распределяются они неравномерно и имеют неодинаковую форму. Строма диспластического эндометрия мелкоклеточная, неравномерно уплотненная с преобладанием волокнистых структур.

Кровотечение у больных с диспластическим эндометрием начинается вследствие диапедеза и разрыва расширенных полнокровных сосудов подэпителиального слоя эндометрия. Этот процесс сопровождается распадом и отторжением только очень небольших участков ткани, после чего происходит регенерация отдельных участков нарушенного функционального слоя.

Затруднения для полного отторжения диспластического функционального слоя связаны с патологической морфологией стромы, более плотной волокнистой ее структурой, представленной избыточно густой сетью эластических волокон.

В климактерии и в начальный период менопаузы, когда функция половых желез существенно снижается и их гормонообразовательная деятельность отличается монотонностью, эндометрий часто попадает под влияние длительного действия

значительно пониженных гормональных концентраций. В этих условиях нередко развиваются морфологические картины эндометрия, получившие название – «переходный эндометрий».

Функциональный слой переходного эндометрия богаче фибриллами и плотнее, толщина его равна или только несколько превосходит высоту базального слоя. Железы прямые, иногда попадаются и не прямые, местами – кистовидные расширения желез, отсутствие признаков секреции.

Терминами «диспластический» и «переходный» эндометрий охватывается большое разнообразие морфологических картин, детали которых обуславливаются степенью гормональной насыщенности организма и продолжительностью их формирования. Оба термина определяют структуры, возникающие при длительном существовании в организме больной существенно пониженной гормональной концентрации.

Базальная гиперплазия проявляется в утолщении базального слоя эндометрия с кистовидными превращениями желез, весьма неравномерными границами этого слоя с функциональным и с мышцами матки. Строма гиперплазированного базального слоя плотная, неодинаково уплотненная в различных участках, часто фиброзная, состоящая из вытянутых элементов.

Расширение гиперплазированного базального слоя захватывает эндометрий всей полости матки или наблюдается только на отдельных ее участках. Оно не сопровождается существенным увеличением общей толщины слизистой, так как функциональный слой при этом обычно становится тоньше, но может быть одновременно и гиперплазия функционального слоя.

В отделах, расположенных ближе к функциональному слою, гиперплазированный базальный слой может участвовать в его циклических превращениях.

Сосуды при базальной гиперплазии резко выделяются, стенки их утолщены, часто склерозированы. На границе с мы-

шечной стенкой или ближе к функциональному слою сосуды образуют клубки неправильной формы.

Незначительная гиперплазия базального слоя эндометрия у женщин во вторую половину репродуктивного периода считается возрастной нормой, если она не дает каких-либо клинических проявлений. Резко выраженная базальная гиперплазия представляет собой патологическое явление.

Атипическая гиперплазия эндометрия

Атипическая гиперплазия эндометрия – большое многообразие морфологических картин гиперплазированной слизистой полости матки, располагающихся в диапазоне между типичной доброкачественной гиперплазией и ясно выраженной карциномой эндометрия.

Проявление признаков злокачественности выражаются, в одних случаях, преимущественно в атипическом строении желез, в других – в атипии клеток железистого эпителия (наблюдаются и смешанные формы). Строма подвергается атипическим превращениям очень редко.

Признаки атипического превращения могут быть выражены в различной мере и наблюдаться на всем протяжении гиперплазированной слизистой или только на отдельных ее участках.

Атипия строения желез чаще в виде аденоматоза:

- чрезмерная густота желез;
- увеличение числа желез на единицу поверхности;
- образование характерных структур «еще более железистых, чем сама железистая ткань»;
- железы сильно извитые, с многочисленными разветвлениями;
- плотное расположение желез друг возле друга (местами почти вытесняют собой строму);
- некоторые железы расширены, имеют сосочковые выросты по направлению просвета железы.

Атипия клеток эпителия желез в более или менее выраженной их анаплазии:

- клетки становятся более «моложе»;
- клетки становятся менее дифференцированными, чем исходные клетки цилиндрического эпителия;
- клетки теряют способность адекватно отвечать на гормональные влияния;
- чем выраженнее анаплазия, тем выше способность клеток к автономному, неуправляемому росту;
- увеличение размеров клеток и их ядер и более светлом, бледном их окрашивании;
- иногда окраска ядер клеток полихромна;
- повышенная тенденция к пролиферации анаплазированного железистого эпителия;
- расположение клеток в несколько слоев, образуя разветвления и выросты в просветы желез;
- возникновение большого количества «светлых клеток»;
- образование эпителиальных клеток с чрезмерно повышенной слизеобразовательной функцией, проявляющейся вне связи с секреторными превращениями эндометрия.

Атипия клеток в виде акантоза:

- трансформация цилиндрического эпителия;
- цилиндрический эпителий похож на плоский многослойный эпителий по внешнему виду клеточных элементов и по характеру их роста;
- образование псевдоплоскоклеточным эпителием узелков, выпячивающихся в просветы желез, иногда почти полностью их заполняя.

Клиническое течение атипической гиперплазии эндометрия не дает достаточных оснований для диагноза и прогноза заболевания.

Распознавание процесса базируется на гистологическом исследовании – оценке степени выраженности и распространенности признаков атипии в структуре желез, их эпителия и строме.

Степень злокачественности атипичической гиперплазии у конкретной больной может быть точнее определена, если изучению подвергается материал, полученный при повторных выскабливаниях или вакуум-аспирации эндометрия. При этом имеет значение аденоматоз, анаплазия, акантоз, атипия стромы.

Критерием степени злокачественности гиперплазированной эндометрия может служить его митотический режим, а также изменение объемных соотношений ядра и цитоплазмы. В случае прогрессирования процесса малигнизации, количество патологических митозов растет, при этом увеличиваются относительные размеры ядер эпителиальных клеток.

Диагностика предрака эндометрия

В оценке предраковых изменений эндометрия большое значение имеют:

- исследование слизистой оболочки матки;
- фон, на котором развивается заболевание;
- особенности возрастного периода жизни женщины.

Как правило, больные с предраковыми состояниями эндометрия в детородном и климактерическом периодах жалуются на длительные кровянистые выделения, совпадающие с менструациями, либо наступающие после задержки их; некоторые женщины отмечают появление межменструальных кровянистых выделений.

В период менопаузы кровянистые выделения из половых путей могут появиться в самые различные сроки после прекращения менструаций (от 1 года до 20 лет и более) и какой-либо определенной закономерности в развитии гиперпластических

процессов в зависимости от возраста, так и от длительности менопаузы, отметить не удастся.

Кровянистые выделения из матки после первого года менопаузы могут быть обусловлены продолжающейся деятельностью яичника, тем не менее, и они, нередко, могут быть проявлением как предраковых, так и раковых заболеваний эндометрия.

Ряд женщин в период менопаузы отмечают быстрое прекращение кровянистых выделений, однако это, не указывает на отсутствие заболеваний эндометрия.

Следует всегда помнить о том, что даже при выраженных изменениях эндометрия, вплоть до раковых, кровянистые выделения могут продолжаться очень ограниченное время, неслучайно кровотечения в любые сроки менопаузы должны явиться основанием для детального обследования женщины.

Учитывая роль в возникновении рака и предрака эндометрия нейрообменных нарушений, следует при опросе больной обращать внимание на жалобы, которые связаны с дисэнцефальной природой этих нарушений.

Нейроэндокринные нарушения при аденоматозе играют особую роль, так как они создают тот неблагоприятный фон, на котором впоследствии развивается рак эндометрия (гормональнозависимый).

Кроме нарушений менструальной функции и маточных кровотечений в период менопаузы, больные жалуются на головные боли, нарастание массы тела, патологическое оволосение, периодически возникающую жажду, нарушение сна, задержку жидкости (отеки).

Головные боли обычно являются выражением транзиторной гипертензии, которая возникает в начале нейрообменных изменений и переходит в дальнейшем в церебральную форму гипертонической болезни (головные боли не всегда сопровож-

дают состояние гипертензии, они могут быть обусловлены и внутричерепной гипертензией).

Нарастание массы тела является очень частым симптомом нейрообменно-эндокринного синдрома (тип ожирения – гипофизарный – массивное туловище с относительно «худыми» конечностями).

Сравнительно часто у больных с ожирением обнаруживаются и признаки гипоталамического ожирения (отложение жира в виде фартука, галифе, поясного ожирения).

Начало гипоталамического нейрообменно-эндокринного синдрома чаще всего совпадает с периодом быстрой прибавки массы тела, и наоборот, ремиссия заболевания совпадает со стабилизацией массы, а улучшение состояния сопровождается уменьшением массы.

Периодически возникающая жажда является признаком гипоталамического несахарного диабета и при нейрообменно-эндокринном синдроме служит несомненным признаком вовлечения в патологический процесс гипоталамуса.

Нарушение сна чаще всего выражается в виде сонливости, реже – бессонницы (эти симптомы – признаки гипоталамической патологии и их следует учитывать при диагностике диэнцефального синдрома).

Задержка жидкости (отеки) характерна для нейрообменно-эндокринного синдрома и встречается практически у каждой больной с ожирением.

В репродуктивном возрасте много женщин жаловались на первичное и вторичное бесплодие, которое было обусловлено нарушением овуляции.

При изучении анамнеза, у женщин с нарушениями менструальной функции, особое внимание следует обратить на особенности менструального цикла в прошлом, состояние детородной

функции, динамику гиперпластического процесса и его рецидивирование.

Тщательная оценка качества и эффективности терапии гиперпластического процесса эндометрия.

При прогнозе заболевания и выборе лечения должен учитываться переход одного вида гиперпластического процесса в другой (если ранее у больной был диагностирован полипоз или гиперплазия эндометрия, а в дальнейшем аденоматоз, то такая динамика заболевания является неблагоприятной).

Рецидивы гиперпластического процесса – один из важных прогностических признаков (он особенно настораживает в отношении возможности возникновения рака эндометрия).

Эффективность ранее проводимой терапии следует проверить дополнительными методами диагностики (цитология эндометрия, биопсия эндометрия, УЗИ).

Если адекватно назначенная терапия не дает эффекта и гиперпластический процесс рецидивирует, то такую больную следует отнести в группу повышенного риска развития рака эндометрия.

При общем клиническом обследовании больной особое внимание необходимо обратить на выявление диэнцефального нейрообменно-эндокринного синдрома:

- ожирение;
- гипертензия;
- округлой формы лицо;
- гирсутизм;
- розоватые или бледные стрии на коже молочных желез, живота, бедер;
- данные ЭЭГ;
- сахарная кривая;
- содержание глюкокортикоидов в моче или крови.

При специальном гинекологическом обследовании, по тестам функциональной диагностики при сохраненном ритме менструаций, определение характера менструального цикла (недостаточность желтого тела или овуляции).

При функциональных маточных кровотечениях выявление эстрогенной насыщенности организма (абсолютная или относительная гиперэстрогения).

Оценка состояния половых органов и тестов функциональной диагностики имеет принципиальное значение.

При длительно существующем нейрообменно-эндокринном синдроме у женщин детородного и климактерического возрастов значительная вероятность возникновения синдрома поликистозных яичников (патология структуры и функции яичников, основными критериями которой являются хроническая ановуляция и гиперандрогения), а в период менопаузы – это относится к гормонально-активным опухолям яичников.

Помимо общепринятых методов обследования, включая обязательное гистологическое исследование соскоба эндометрия, для выявления характера патологических изменений слизистой оболочки матки целесообразно использование дополнительных методов исследования (цитологическое исследование промывных вод эндометрия, УЗИ, гистерография, гистероскопия), а с целью уточнения состояния яичников применяются УЗИ, лапароскопия.

Цитологическое исследование в комплексе методов диагностики:

- получение материала путем аспирации;
- получение материала путем струйного орошения полости матки;
- свободное орошение полости матки жидкостью позволяет всегда получить материал для исследования, в то время как

у некоторых женщин в период менопаузы при попытке аспирировать содержимое матки путем отсоса его не обнаруживают;

- использование в амбулаторных условиях для массового обследования женщин и контроля за лечением.

При биопсии нередко не обнаруживают ожидаемых патологических изменений в эндометрии, особенно при предраковых изменениях эндометрия:

- одна из причин – техника получения материала для гистологического исследования (при биопсии отдельные участки эндометрия могут быть оставлены в матке);

- другая причина – неполное гистологическое исследование материала соскоба эндометрия, а выборочно, вследствие чего небольшие очаги патологической ткани могут не попасть в гистологический препарат;

- третья причина – значительные сложности и противоречия в оценке гистологической картины при предраке эндометрия;

- указанные сложности не дают основания сомневаться в ценности гистологического исследования соскоба эндометрия, однако, несоответствие клинической картины заболевания и результатов диагностического выскабливания должны насторожить врача и побудить его к проведению более углубленного исследования эндометрия (пересмотр имеющихся гистологических препаратов, серийное приготовление гистологических срезов из всего сохранившегося материала соскоба эндометрия, возможность необходимого повторного диагностического выскабливания под контролем гистероскопии).

При железистой гиперплазии эндометрия на рентгенограммах (гистерография) выявляются бахромчатость или фестончатость контуров, которые бывают особенно выражены в дне матки.

Для полипов матки наиболее характерно образование множественных округлых дефектов наполнения с ровными контурами (гораздо более информативна гистероскопия).

Применение гистероскопии со стекловолоконной оптикой дает возможность в полном объеме производить осмотр стенок полости матки до и после выскабливания ее слизистой оболочки, облегчает визуальное восприятие вследствие более четкой передачи и большего увеличения объекта, позволяет выполнить прицельную биопсию под контролем глаза, а также производить фото- и киносъемки.

Гистероскопия важна не только для ориентировочной диагностики внутриматочной патологии, но и для прицельной биопсии, а также (что особенно важно) для контроля за тщательностью удаления слизистой оболочки при гиперпластических процессах в эндометрии (не полное удаление патологически измененной слизистой оболочки в последующем может приводить к необоснованному заключению о рецидиве заболевания).

Все дополнительные методы исследования должны предшествовать основному методу диагностики предраковых состояний матки – гистологическому исследованию соскоба эндометрия или сопровождать его.

Помимо выявления характера изменения эндометрия, чрезвычайно важно установить возможные причины этих изменений, заключающихся в гормональных и обменных нарушениях.

Обследование больных с маточными кровотечениями необходимо проводить в определенной последовательности:

- на первом этапе внимание врача должно быть направлено на уточнение характера патологического процесса эндометрия;
- на втором этапе – на выявление возможных общих заболеваний и определение гормонального статуса больных.

Гиперплазия эндометрия в пубертатном периоде

ГЭ в пубертатном периоде обнаруживается до 10% у девочек.

Чаше данная патология связана:

- с нервно-психической неуравновешенностью;
- с перенесенными инфекциями (грипп, пневмония, тонзиллит и др.);
- с голоданием и недостатком витаминов и микроэлементов;
- с перегрузкой занятиями спортом и др., при этих обстоятельствах медленно устанавливается координированная гипоталамо-гипофизарная активность;
- длительно сохраняется нестабильность частоты и амплитуды выброса гонадолиберина, соответственно неполноценно координируется продукция и выделение ФСГ и его влияние на яичники (во многих циклах фолликулы подвергаются атрезии раньше, чем достигнут стадии развития, соответствующей овуляции, и циклы становятся ановуляторными).

Клиническая картина:

- маточное кровотечение («ювенильное»);
- чаще кровотечение по типу непрерывной олигоменореи, нередко с развитием железодефицитной анемии.

Методы диагностики:

- результаты клинического исследования;
- ультразвуковое исследование (УЗИ);
- анализ крови (для определения выраженности анемии) и показатели свертываемости крови (для дифференциальной диагностики).

Терапия включает несколько этапов:

- остановить кровотечение, ликвидируя ГЭ;
- предотвратить рецидивы ГЭ (и соответственно кровотечение);
- помочь установлению нормального цикла;
- ликвидировать анемию.

Тактика гемостатической терапии зависит от интенсивности кровотечения:

– при очень сильном кровотечении и анемии (концентрация гемоглобина в крови ниже 70 г/л и/или гематокрит ниже, чем 20%), в целях экстренного гемостаза (и ликвидации гипертрофированного эндометрия) приходится (для спасения жизни) прибегать к *abrasio cavi uteri*, начиная с 16 дня после этого применять (в течение 10 дней) один из гестагенов;

– при уровне гемоглобина выше 70 г/л – «гормональный гемостаз» (комбинация эстрогена с гестагеном);

– многие исследователи считают, что *abrasio cavi uteri* проводится при подозрении, что причина кровотечения ГЭ в сочетании с полипозом или неоплазия (данные УЗИ и/или гистероскопия с биопсией);

– выскабливание матки – наиболее быстрый путь гемостаза, который также позволяет судить о состоянии эндометрия (пролиферация, гиперплазия и т. д.);

– при выскабливании, во избежание дефлорации, гимен обкалывают раствором новокаина с лидазой и пользуются маленькими (детскими) зеркалами;

– при нерезко выраженной анемизации используется гормональный гемостаз (чаще используют КОК, содержащие эстрогены и прогестины);

– низкодозированные и трехфазные контрацептивы мало эффективны;

– рекомендуются однофазные препараты, содержащие этинилэстрадиол в дозе 0,05мг и прогестины группы норстероидов;

– поскольку гемостатическим эффектом обладают эстрогены, использовать только прогестины не следует;

– препарат назначают в дозе 4–6 таблеток в сутки и продолжают прием в течение 3 недель;

– как правило, в течение первых двух дней кровотечения останавливается;

– в течение времени до ответной менструальной реакции, которая наступает через 2–3 дня до окончания приема гормональных контрацептивов, проводится антианемическая терапия (препараты железа, витамины);

– для гормонального гемостаза можно использовать препараты натуральных эстрогенов (не синтетических), например, прогинова (эстрадиол валериат), эстроферм (17 β -эстрадиол);

– натуральные эстрогены назначают также, как гормональные контрацептивы, но после наступления гемостаза и применения указанных препаратов еще в течение 2 недель, следует обязательно назначать прогестины (дюфастон) в течение 10 дней;

– через 2–3 дня после окончания приема прогестинов начинается менструальноподобная реакция, иногда довольно обильная, во время которой можно использовать утеротонические и гемостатические средства.

Следующий этап терапии – профилактика рецидива кровотечения:

– оптимальный метод профилактики – циклический прием гормональных контрацептивов в первые три месяца – однофазных;

– эффективность лечения основана на нормализации выделения гонадотропинов и подавлении пролиферации эндометрия;

– следующие три месяца можно использовать только прогестины – с 16 по 25-й дни сформированного цикла (по показаниям проводится гемостимулирующая терапия, соблюдается оптимальный режим питания, следует избегать косметических диет);

– контроль эффективности проводимой терапии – УЗИ на 20–22-й день «цикла», при котором регистрируются толщина и структура эндометрия;

– из прогестинов предпочтение следует отдавать дюфастону;

– в пубертатном периоде девушек часто беспокоят проявления гиперандрогении: угревая сыпь, гирсутизм, связанный с фи-

зиологической активацией андрогенной функции коры надпочечников (это приводит к социальному дискомфорту, отказу от гормональной терапии);

- рекомендовано назначение препаратов чистого прогестерона или синтетических производных прогестерона – дюфастона, лишенных андрогенных и метаболических эффектов;

- препарат назначается с 16-го по 25-й дни цикла по 20 мг в день на 3–6 месяцев;

- после становления овуляторных менструальных циклов девочек может беспокоить дисменорея, при лечении которой также следует отдавать предпочтение дюфастону, а не препаратам, подавляющим овуляцию, так как в пубертатном возрасте это может привести к развитию стойкой ятрогенной аменореи.

Гиперплазия эндометрия в репродуктивном возрасте

В этиологии ГЭ играют роль ряд факторов:

- перенесенный аборт (аборты);
- инфекционные заболевания;
- гипертиреоз;
- гипотиреоз;
- ослабление организма (голодание);
- физическая перегрузка;
- интоксикация (наркотиками, медикаментами);
- опухоли яичников, продуцирующие эстрогены.

Возможно несколько патогенетических вариантов ГЭ:

- Дискоординация регуляции гипоталамо-гипофизарного уровня (психоэмоциональный стресс, голодание для быстрого снижения веса, нервная анорексия, расстройство допаминзависимых функций – «диэнцефальный синдром», гиперпролактинемия);

- нарушение обратной связи «эстрогены (и ингибин) – ЛГ» (в середине цикла уровень эстрогенов достаточно высок, не происходит активации выброса ЛГ, а значит и овуляция;

– локальные изменения в яичниках (вызванный инфекцией дефицит ЛГ рецепторов (персистенция фолликула без овуляции); опухоль, продуцирующая эстрогены.

В результате перечисленных нарушений наблюдаются:

– абсолютная эстрогения, >200 пкг/мл (в редких случаях может быть гипоестрогения – ювенильный вариант ГЭ или climacterium praesox);

– ановуляция;

– дефицит прогестерона;

– чрезмерная и затянувшаяся пролиферация эндометрия, т. е. ГЭ (кистозная или аденоматозная, без атипии или с атипией).

Клиническая картина:

– дисфункциональные маточные кровотечения (со слабостью, головокружениями, сердцебиениями и другими признаками анемии или основного заболевания);

– бесплодие;

– спонтанные аборты.

Методы диагностики:

– результаты клинического исследования;

– фракционное выскабливание полости матки с гистологическим исследованием полученных при этом образцов эндометрия;

– трансвагинальное УЗИ;

– гистероскопия с биопсией.

Терапия включает два этапа:

– **I этап** – гемостаз, для которого используется только лечебно-диагностическое выскабливание;

– выскабливание также позволяет определить последующую терапию, направленную на профилактику рецидива кровотечения;

– гормональный гемостаз без предварительного выскабливания является ошибкой;

- после выскабливания следует провести гистероскопию, что позволяет убедиться в удалении всей слизистой и диагностировать сопутствующую патологию (аденомиоз, миомы матки, полипы, «ускользнувшие» от кюретки);
- удаленный соскоб подвергают гистологическому исследованию, результат которого определяет тактику дальнейшего лечения;
- в подавляющем большинстве случаев, эндометрий находится в состоянии гиперплазии;
- при наличии гиперплазии и отсутствии противопоказаний для гормонотерапии их используют с этой целью;
- препараты однофазных оральных контрацептивов (содержащих 0,05 мг эстрадиола) в течение не менее 6 месяцев;
- чистые гестагены – дюфастон в дозе 10–20 мг в день с 5-го по 26-й дни менструального цикла в течение 6 месяцев;
- антиэстрогены – даназол (и этинилтестостерон) в дозе 400 мг в день, неместран (гестринон) в дозе 2,5 мг 2 раза в неделю в течение 6 месяцев (препараты назначают в непрерывном режиме);
- при рецидивирующей железисто-кистозной гиперплазии можно использовать препараты агонистов гонадотропных рилизинг – гормонов (а ГнРГ) (связывание с рецепторами клеток гипофиза, секретирующих гонадотропные гормоны);
- наиболее удобны в применении препараты золадекс (доза 3,6 мг для подкожного введения) и декапептил (доза 3,75 мг для подкожного введения);
- препараты заключены в биodeградирующую капсулу, из которой в течение 28 дней выделяется аГн РГ;
- золадекс активнее натурального ГнРГ в 100 раз, декапептил – в 36 раз;
- препараты вводятся один раз в 28 дней в течение 3–6 месяцев в зависимости от характера патологического процесса;

- другие препараты менее удобны, так как приготовлены в виде эндоназального спрея или ежедневных инъекций;
- для орального применения препараты непригодны, так как быстро инактивируются в кишечнике;
- **II этап** – оптимальной профилактикой рецидива кровотечения является восстановление овуляторного цикла;
- с целью восстановления овуляторного цикла используют, как правило, кломифен;
- кломифен относится к нестероидным синтетическим эстрогенам;
- механизм действия кломифена основан на блокаде рецепторов эстрадиола;
- после отмены кломифена по механизму обратной связи происходит усиление секреции Гн РГ, что нормализует выброс ЛГ и ФСГ и, соответственно, рост и созревание фолликулов;
- кломифен не стимулирует яичники непосредственно, а оказывает воздействие через гипоталамо-гипофизарную систему;
- стимуляция овуляции кломифеном начинается с 5-го по 9-й дни менструального цикла, по 50 мг в день (при таком режиме повышение уровня гонадотропинов, индуцированное кломифеном, происходит в то время, когда уже завершился выбор доминантного фолликула; более раннее назначение кломифена может стимулировать развитие множества фолликулов и увеличивает риск многоплодной беременности);
- при отсутствии овуляции, по данным УЗИ и базальной температуры, дозу кломифена можно увеличивать в каждом последующем цикле на 50 мг (если нет эффекта при назначении 150 мг кломифена, то дальнейшее увеличение дозы нецелесообразно);
- при отсутствии овуляции, при максимальной дозе в течение 3 месяцев, пациентку можно считать резистентной к кломифену;
- критериями эффективности стимуляции овуляции служат: восстановление регулярных менструальных циклов с гипертер-

мической базальной температурой в течение 12–14 дней; уровень прогестерона в середине второй фазы цикла 15 нг/мл и более, преовуляторный пик ЛГ; УЗИ признаки овуляции на 13–15-й день цикла (наличие доминантного фолликула диаметром не менее 18 мм, толщина эндометрия не менее 8–10 мм); при наличии этих показателей рекомендуется введение овуляторной дозы 7500–10000 МЕ человеческого хорионического гонадотропина – ЧХГ (профази, хорагон), после чего овуляция отмечается через 36–48 ч; раннее назначение ЧХГ может привести к преждевременной лютеинизации незрелого фолликула, а позднее назначение – к лютеолитическому эффекту;

- кломифен обладает антиэстрогенными свойствами, уменьшает количество цервикальной слизи («сухая шейка»), что препятствует пенетрации сперматозоидов и тормозит пролиферацию эндометрия и приводит к нарушению имплантации в случае оплодотворения яйцеклетки (с целью устранения этих нежелательных эффектов препарата рекомендуется после окончания приема кломифена принимать натуральные эстрогены в дозе 1–2 мг или синтетические аналоги (микрофоллин) с 10-го по 14-й дни цикла для повышения проницаемости шейечной слизи и пролиферации эндометрия);

- при недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) рекомендуется назначать гестагены во вторую фазу цикла с 16-го по 25-й дни (предпочтительнее препараты прогестерона (дюфастон), так как производные норстероидов могут оказывать лютеолитический эффект);

- при резистентности к кломифену назначают гонадотропные препараты, прямые стимуляторы овуляции:

- используется человеческий менопаузальный гонадотропин (ЧМГ), приготовленный из мочи женщин постменопаузального возраста (содержит ЛГ и ФСГ по 75 МЕ-пергонал, хумегон и др.);

– при назначении гонадотропинов пациентка должна быть информирована о риске многоплодной беременности, возможном развитии синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), в процессе лечения обязательный трансвагинальный УЗ-мониторинг фолликулогенеза и состояния эндометрия;

– хирургический метод стимуляции овуляции (при лапароскопии производится каутеризация яичников с помощью различных видов энергии (термо-, электро-, лазерной), который основан на разрушении стромы точечным электродом (производится от 15 до 25 пунктур в каждом яичнике); обязательным является тщательное промывание брюшной полости, что снижает риск развития спаек;

– женщинам, не планирующим беременность, после первого этапа стимуляции овуляции кломифеном, направленного на выявление резервных возможностей репродуктивной системы (РС), также рекомендуется назначение комбинированных оральных контрацептивов или гестагенов для регуляции цикла, профилактики гиперпластических процессов;

– хирургическое лечение – удаление матки с придатками или без них, в зависимости от сопутствующих заболеваний, производится при рецидивирующей железисто-кистозной гиперплазии в сочетании с миомой, аденомиозом;

– альтернативным является применение аГнРГ у тех пациенток, которым хирургическое лечение противопоказано;

– при аденоматозной гиперплазии эндометрия (при наличии противопоказаний к хирургическому лечению, возможна консервативная терапия – аГнРГ в течение 6 месяцев, или медоксипрогестерона ацетат (МПА) по 100 мг 3 раза в неделю в течение 6 месяцев в непрерывном режиме, или 17-ОПК в дозе 250 мг 3 раза в неделю в непрерывном режиме в течение того же времени;

– контролем эффективности консервативной гормональной терапии при атипической ГЭ является лечебно-диагностическое

выскабливание (ЛДВ) через месяц, а затем через 3 месяца после начала терапии (ежемесячное применение УЗИ для определения толщины эндометрия);

- аденоматозная (атипическая) гиперплазия даже после длительной терапии прогестинами может рецидивировать.

Гиперплазия эндометрия в перименопаузальном периоде

С приближением менопаузы нарушается координация гипоталамо-гипофизной активности:

- изменяется частота и интенсивность выброса гонадолиберина;

- изменяется частота и интенсивность выделения ФСГ;

- изменяется влияние ФСГ на яичники;

- развитие дисфункции яичников (в середине цикла уровень эстрогенов (хотя еще довольно высок) не достигает 200 пкг/мл, необходимые для стимуляции пика выделения ЛГ, который бы ингибировал овуляцию);

- пролиферация эндометрия переходит в гиперплазию;

- возможно развитие как кистозной, так и аденоматозной ГЭ (в том числе – с атипией);

- возможно развитие также полипоза и даже аденокарциномы;

- в прекращении овуляций имеет значение также истощение количества фолликулов, связанное с физиологическими возрастными изменениями.

Клинические проявления изменений функции яичников в перименопаузе:

- характер менструальных циклов;

- наличие регулярных циклов, вплоть до наступления менопаузы;

- чередование регулярных циклов с пролонгированными;

- задержка менструаций (олигоменорея) продолжительностью от недели до нескольких месяцев;
- чередование задержек менструаций различной продолжительности с кровотечениями.

Клиническая картина:

- маточные кровотечения (со слабостью, головокружениями, сердцебиениями и другими признаками анемии);
- боли в нижних отделах живота с иррадиацией в район крестца;
- анамнез (аборты, аденомиоз и другие гинекологические заболевания).

Методы диагностики:

- результаты клинического исследования;
- диагностическое выскабливание матки с гистологическим исследованием полученного материала;
- гистероскопия с биопсией;
- до диагностического выскабливания или гистероскопии – УЗИ;
- снижение секреции прогестерона, неполноценное желтое тело или отсутствие последнего приводит к развитию гиперэстрогении и гиперплазии эндометрия различной степени выраженности;
- прогрессивное снижение уровня эстрадиола в крови;
- снижение секреции ингибина яичниками;
- прогрессирующее повышение уровня ФСГ в крови;
- уменьшение частоты овуляторных циклов;
- снижение фертильности.

Терапия включает несколько этапов:

- остановка кровотечения;
- «гормональный гемостаз» противопоказан;
- лечение только эстрогенами не рекомендуется;

– для гемостаза и одновременно для диагностики – фракционное диагностическое выскабливание с гистологическим исследованием;

– терапия зависит от морфологической структуры эндометрия, установленной при выскабливании и наличия или отсутствия сочетаний анатомической патологии матки и придатков (миомы, аденомиоза, гормонально-активной опухоли яичников);

– терапия в этом возрасте направлена на подавление пролиферативных процессов в эндометрии, т. е. на наступление менопаузы;

– гемостаз проводится только хирургическим путем – выскабливание стенок матки под контролем гистероскопии;

– при железисто-кистозной гиперплазии (при отсутствии противопоказаний для гормонотерапии) использование чистых гестагенов (дюфастон, медоксипрогестерон, норколут в дозе 10–20 мг и более в день с 5-го дня цикла по 26-й день цикла в течение 6 месяцев и более; антиэстрогены – даназол (в дозе 400 мг в день в течение 6 месяцев) в непрерывном режиме;

– антипролиферативный эффект прогестагенов включает в себя снижение синтеза ДНК, снижение митотической активности, торможение эстрогеновых рецепторов, активацию 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы, а также стимуляцию экспрессии белка, связывающего ИПФР-1;

– при рецидивирующей железисто-кистозной гиперплазии – препараты агонистов гонадотропных релизинг-гормонов (аГнРГ);

– аГнРГ образуются в нервных клетках переднего и среднего гипоталамуса и регулируют синтез и выделение гонадотропных гормонов гипофиза, опосредованно-образование половых гормонов в яичниках;

– механизм действия аГнРГ (как и натуральных) состоит в связывании с рецепторами клеток гипофиза, синтезирующих гонадотропные гормоны;

– при длительной терапии аГнРГ на первом этапе происходит короткая стимуляция, связывание рецепторов ЛГ, ФСГ, нарастание их секреции и – опосредованно – увеличение синтеза эстрадиола в яичниках (этот этап достигает максимума через 4 часа после инъекции препарата); на втором этапе наступает блокада рецепторов ЛГ и ФСГ, приводящая к торможению выделения гонадотропинов, в ответ на это через 10 дней после инъекции препарата снижается образование эстрогенов до постменопаузального уровня (развитие картины, сходной при гипогонадотропной аменореи), этот феномен называют также медикаментозной кастрацией (процесс обратимый: после прекращения введения аГнРГ через 14–21 день восстанавливается функция всей гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы у женщин репродуктивного возраста;

– наиболее удобны в применении декапептил (доза 3,75 мг для подкожного введения), золадекс (доза 3,6 мг для подкожного введения) препараты заключены в биodeградирующую капсулу, из которой в течение 28 дней выделяется аГнРГ;

– препараты вводятся один раз в 28 дней в течение 6 месяцев и более;

– использование аблации эндометрия при гистерорезектоскопии (под контролем зрения производить резекцию (абляцию) эндометрия с базальным слоем при помощи лазерной или электроэнергии), полость матки облитерируется, и наступает маточная аменорея, при которой пролиферация эндометрия невозможна;

– хирургическое лечение – удаление матки с придатками или без них в зависимости от сопутствующих заболеваний –

производится при рецидивирующей железисто-кистозной гиперплазии в сочетании с миомой, аденомиозом;

– аденоматозная (атипическая) гиперплазия эндометрия является показанием для оперативного лечения – удаление матки с придатками.

Гиперплазия эндометрия, связанная с инсулинорезистентностью

Синдром инсулинорезистентности (резистентности к инсулину) называют также «синдром гиперинсулинемии», «метаболический синдром», «х-синдром» и др.

Гиперплазия эндометрия (ГЭ), связанная с инсулинорезистентностью, может развиваться в любом возрасте, но чаще всего – в перименопаузе.

Первичное звено в развитии данной патологии (по данным последних публикаций) – генетически унаследованная резистентность к инсулину, а поликистоз яичников, ожирение, гиперандрогения являются лишь вторичными проявлениями, отмечаемыми к тому же не у всех женщин с инсулинорезистентностью.

Резистентность к инсулину передается генетически по аутосомно-доминантному (ген P450SCC) или полигенному типу наследования.

Уровень инсулина повышается компенсаторно, в связи с «неудовлетворенной потребностью» в нем периферии, недостаточным использованием в тканях.

Эта инсулинорезистентность тканей может быть следствием нескольких процессов:

– имеется передаваемый по наследству дефицит рецепторов инсулина;

– рецепторы инсулина блокированы инсулиноподобными факторами роста (GF) и (G2), гиперпродукция которых передается по наследству или антиинсулиновыми антителами;

– имеются наследственные дефекты в пострецепторной активности инсулина, в частности, в необходимом для метаболизма глюкозы, фосфорилировании аминокислоты серина.

Вследствие наследственных нарушений развивается ряд патологических изменений метаболизма, функции и структуры органов и систем:

– оказывается сниженной энергетическая утилизация глюкозы и «сгорание» жирных кислот (жиров);

– может развиваться гипергликемия и сахарный диабет II типа;

– развивается ожирение обычно «по мужскому типу» (талия больше, чем таз);

– повышается риск артериальной гипертензии и коронарной болезни сердца;

– инсулин, циркулируя в повышенном количестве, воздействует на (GF) рецепторы в яичниках, стимулируя при этом одновременно созревание многих фолликулов, которые, персистируя, превращаются в кисты (поликистоз) или длительно продуцируют андрогены (гиперандрогения), ароматизирующиеся в эстрогены (гиперэстрогения), что приводит к ановуляции и гиперплазии эндометрия;

– в жировой ткани (избыточной) также происходит ароматизация избыточных андрогенов с повышенной, по сравнению с нормой, продукцией эстрогена;

– в печени инсулин (избыточный) подавляет продукцию глобулина, связывающего половые гормоны (секс стероид связывающий глобулин), и это поддерживает избыточно активное состояние эстрогенов (и андрогенов).

Методы диагностики:

– результаты клинического исследования (данные об ановуляции с несвоевременными и чрезмерными маточными кровотечениями, ожирением «по мужскому типу», гирсутизмом, *acne vulgaris*);

– дополнительные лабораторные методы исследования (определение уровня глюкозы и инсулина в крови натощак), если при этом отношение «глюкоза/инсулин» оказывается меньше 4,5 – это считается признаком инсулинорезистентности;

– избыточность массы тела (степень ожирения) – метод расчета «индекса массы тела» (ИМТ):

ИМТ = Вес (кг): Рост (м) в квадрате;

18,5–24,9 = норма;

25,0–29,9 = пограничное состояние;

30,0–34,9 = ожирение I степени;

35,0–39,9 = ожирение II степени;

≥40 = ожирение III степени;

– данные УЗИ (увеличение толщины слоя эндометрия > 4 мм свидетельствует об его гиперплазии, обнаружение в яичнике по 10 и более анэхогенных кист размерами по 7–11 мм подтверждается диагноз поликистоз);

– у многих больных повышение уровня ряда гормонов в крови (эстрогена, дегидроэпиандростендиона, андростендиона, тестостерона, пролактина, отношение ЛГ/ФСГ);

– точный морфологический диагноз при лапароскопии (увеличенные в 1,5–2 раза оба яичника с кистозно-измененными фолликулами, размерами по 7–11 мм).

Тактика лечения включает несколько этапов:

– гемостаз путем лечебно-диагностического выскабливания (определяет последующую терапию, направленную на профилактику кровотечения);

– после выскабливания – гистероскопия (убедиться в удалении всей слизистой и диагностировать сопутствующую патологию-аденомиоз, миома матки, полипы);

– удаленный соскоб подвергается гистологическому исследованию, результат которого определяет тактику дальнейшего лечения;

– при железисто-кистозной гиперплазии показаны гестагены с 16-го по 25-й дни менструального цикла после кюретажа и далее, во – второй половине каждого цикла, пока установится менопауза;

– при аденоматозной гиперплазии в сочетании с аденомиозом, миомой матки, показана гистерэктомия;

– при наличии признаков атипии показана гистерэктомия;

– оптимальной профилактикой рецидива кровотечения у женщин репродуктивного возраста является восстановление овуляторного цикла (стимуляция овуляции кломифеном с 5-го по 9-й дни цикла в дозе 50–75 мг в день);

– применение кломифена предпочтительнее;

– его антиэстрогенное влияние на эндометрий для этой патологии весьма желательно;

– во второй фазе цикла назначают прогестины (дюфастон);

– после трех циклов стимуляции овуляции рекомендуется только прогестины с 16-го по 26-й дни цикла;

– контроль овуляторного цикла;

– базальная температура, размер фолликула и толщина эндометрия при УЗИ;

– проведение всех лечебных мероприятий после нормализации массы тела;

– стимуляция овуляции проводится после нормализации массы тела;

– при отсутствии овуляции кломифеном с 5-го по 9-й дни цикла добавляется прегнил (7500–10000 ЕД на 12 или 13 день цикла) и ЧХГ (5000–7500 ЕД) на 12 или 13 день цикла;

– при отсутствии эффекта от терапии кломифеном рекомендуется назначить гонадотропины (ФСГ+ЛГ) – метродин, пурегон.

Особые сложности в практической деятельности отмечают-ся при выборе типа гестагенного препарата у женщин с метаболическими нарушениями:

- ожирение по центральному типу (индекс отношения объема талии к объему бедер более 0,8);
- гипертензия;
- участки гиперпигментации кожи;
- гирсутизм;
- акне.

Нередко выявляются инсулинозависимый диабет II-типа, дислипотеинемия.

На фоне терапии производными 19-норстероидов у подобных больных может отмечаться отрицательная динамика метаболических нарушений, которая проявляется увеличением массы тела, задержкой жидкости, повышением уровня триглицеридов и ЛПНП и снижением содержания ЛПВП в крови, гипертензией, прогрессированием симптомов гиперандрогении.

Для лечения подобного контингента больных наиболее показанным является использование дидрогестерона (дюфастон).

Дидрогестерон по химической структуре и фармакологическому действию является пероральным аналогом натурального прогестерона.

По сравнению с натуральным прогестероном, он имеет немаловажное преимущество – предсказуемую биоактивность после приема внутрь.

Молекула дидрогестерона отличается от природного прогестерона лишь иным расположением в пространстве атома водорода и одной из метильных групп (поэтому его называют также ретропрогестероном, именно эти различия обеспечивают высокую активность препарата при пероральном приеме).

Препарат хорошо абсорбируется, после перорального приема максимальная концентрация его в крови достигается через 0,5–2,5 часа.

Дюфастон обладает исключительно прогестагенной активностью и лишен других гормональных эффектов.

В пременопаузе дюфастон назначают по 10–20 мг/сутки в течение 14 дней или по контрацептивной схеме в течение 21 дня.

Лечение прогестагенами эффективно и показано для нивелирования пролиферативного влияния эстрогенов на эндометрий.

Возрастающая длительность терапии прогестагенами (более 7–10 дней) в каждом цикле (месяце) оказывает более благоприятное влияние на пролиферативный эндометрий.

Нормализация массы тела:

- снижение массы тела на фоне редуccionной диеты приводит к нормализации углеводного и жирового обмена;

- диета предусматривает снижение общей калорийности пищи до 2000 ккал в день, из них 50–52% приходится на углеводы, 16–18% на белки и 30–32% на жиры, причем насыщенные жиры должны составлять не более 1/3 общего количества;

- важным компонентом диеты является ограничение острой и соленой пищи, жидкости;

- очень хороший эффект отмечается при использовании разгрузочных дней;

- нецелесообразно голодание (расход белка в процессе глюконеогенеза);

- повышение физической активности является важным компонентом не только для нормализации массы тела, но и повышения чувствительности мышечной ткани к инсулину.

Медикаментозное лечение метаболических нарушений – гиперинсулинемии (ГИ) и инсулинорезистентности (ИР):

- медикаментозное лечение проводится при отсутствии эффекта от редуccionной диеты и физических нагрузок;

- препаратом, повышающим чувствительность периферических тканей к инсулину, является метформин из класса бигуанидов;

- метформин приводит к снижению периферической ИР, улучшая утилизацию глюкозы в печени, мышцах и жировой ткани; нормализует также липидный профиль крови, снижает уровень триглицеридов и ЛПНП (препарат назначается по 1000–1500 мг в сутки в течение 3–6 месяцев под контролем глюкозотолерантного теста).

Гиперплазия эндометрия формируется в условиях гиперэстрогении и дефицита прогестерона.

Подобные гормональные условия возникают при ановуляции, характерной для синдрома поликистозных яичников, нейрообменно-эндокринном синдроме, гормонально-активных опухолях яичников.

В группу риска развития ГЭ входят:

- больные диабетом;
- больные ожирением;
- больные гипертонией.

При диабете определенную роль играет инсулинорезистентность, при ожирении – гиперэстрогения внегонадным синтезом эстрогенов в жировой ткани, а при гипертонии механизм развития ГЭ не ясен, однако гипертония часто сочетается с диабетом и ожирением.

Профилактика ГЭ:

- своевременное лечение причин ановуляции и ее клинических проявлений (ДМК в пубертатном и репродуктивном периодах, лечение СПКЯ, нейрообменно-эндокринного синдрома);
- применение гормональной контрацепции, тормозящей процессы пролиферации эндометрия.

Принципы наблюдения за больными с гиперпластическими процессами эндометрия

Больные с гиперпластическими процессами эндометрия, которым после обследования в амбулаторных условиях, гинекологическом стационаре назначается консервативное лечение, должны находиться под наблюдением, включающим регулярные осмотры (каждые 2,5–3 месяца), контроль за выполнением предложенной схемы лечения, коррекция при необходимости, проведение в назначенные сроки контрольных исследований эндометрия, аспирационного, цитологического, а при показаниях – раздельного диагностического выскабливания, под контролем гистероскопии.

Гистероскопию необходимо производить во всех случаях, если при предыдущем диагностическом выскабливании был обнаружен аденоматозный полип или атипичная гиперплазия эндометрия и предпринята попытка их консервативного лечения.

Этим больным срок контрольного диагностического исследования назначается в зависимости от степени выраженности аденоматозных изменений (в среднем через 3–6 месяцев), контрольное диагностическое выскабливание назначается также больным железистой гиперплазией или полипом эндометрия, у которых, при контрольном цитологическом исследовании на фоне консервативного лечения, обнаруживается нарастание признаков пролиферации клеток эндометрия, выделение отдельных черт атипии.

Диагностическое выскабливание может подтвердить и уточнить нарастание гиперпластических изменений в эндометрии (необходимо, чтобы стекла – препараты первого и последующих выскабливаний сравнивались одним специалистом).

Нарастание гиперпластических процессов свидетельствует о неэффективности консервативного лечения, и, в зависимости от конкретных данных результатов исследования эндометрия,

и общего состояния больной, ставится вопрос о необходимой коррекции консервативного лечения, либо проведения хирургического лечения.

Если в процессе динамического наблюдения за больными железистой гиперплазией или эндометриальными полипами выясняется, что после проведенного лечения симптомы заболевания не возобновляются, а данные цитологического исследования свидетельствуют об ослаблении пролиферативных процессов в эндометрии, то контрольное диагностическое выскабливание не назначается. Сроки контрольных осмотров и исследований назначаются индивидуально.

Длительность динамического наблюдения за больными, у которых в соскобе эндометрия были обнаружены атипичная гиперплазия или аденоматоз – 5 лет.

После прекращения гормональной терапии показано 2 раза в год цитологическое исследование содержимого матки. При благоприятных показателях в течение года по окончании лечения цитологическое исследование аспирата производится один раз в год в течение 5-ти лет динамического наблюдения.

Женщины, у которых в соскобе эндометрия были обнаружены полипоз или железистая гиперплазия, нуждаются в динамическом наблюдении в возрасте до 45 лет в течение 1,5–2 лет регулярного менструального цикла, а старше 45 лет – в течение 1,5–2 лет менопаузы.

В последние годы особое внимание уделяют изучению стероидных рецепторов в эндометрии, что способствует выяснению патогенеза и оптимизации лечебных мероприятий.

Для уточнения патогенетических механизмов развития болезни у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия целесообразно изучение состояния и функциональной активности центральной нервной системы, печени, щитовидной железы, желудочно-кишечного тракта.

Лечебная тактика при гиперпластических процессах зависит от патоморфологической характеристики и патогенеза заболевания, сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии.

Терапия в различные возрастные периоды складывается из остановки кровотечения и профилактики рецидива гиперпластического процесса.

Если в пубертатном периоде речь наиболее часто идет о гормональном гемостазе и последующей профилактике рецидива кровотечения гормональными препаратами, то в репродуктивном и климактерическом периодах гемостаз осуществляют путем раздельного диагностического выскабливания слизистой оболочки матки с обязательным гистероскопическим контролем до и после выскабливания.

У женщин репродуктивного возраста 2-й этап терапии преследует цель – профилактика рецидивов гиперпластических процессов эндометрия с последующим восстановлением овуляторного менструального цикла.

В перименопаузальном периоде 2-й этап терапии преследует цель – профилактика рецидива гиперпластического процесса с сохранением ритмичной менструальноподобной реакции или стойким прекращением менструаций.

В период полового созревания к развитию гиперпластических процессов эндометрия в основном приводит ановуляция по типу атрезии фолликулов, что сопровождается пролонгированной стимуляцией эндометрия низкими дозами эстрогенов и прогестеронодефицитным состоянием. Клиническая картина характеризуется длительными (более 7 дней), обильными и анемизирующими ациклическими маточными кровотечениями.

Метод остановки кровотечения в ювенильном возрасте определяется общим состоянием больной, величиной кровопотери и анемией.

При удовлетворительном состоянии наиболее часто применяется гормональный гемостаз эстроген-гестагенными препаратами в гемостатическом режиме (в 1-й день 3–5 таблеток с последующим постепенным снижением дозы до 1 таблетки в день с общей продолжительностью приема в течение 21 дня).

Выскабливание слизистой оболочки матки девочкам показано:

- тяжелое состояние;
- обильное кровотечение;
- постгеморрагическая анемия (содержание гемоглобина менее 70 г/л);
- падение гематокрита до 20%;
- пониженное АД и тахикардия;
- выскабливание с гистероскопическим контролем и предварительной профилактикой разрыва девственной плевы.

Помимо гормонального или хирургического гемостаза, индивидуально решается вопрос о дополнительных лечебных мероприятиях (антианемическая, инфузионная, гемостатическая, утеротоническая и др. терапия).

Второй этап терапии заключается в профилактике рецидивов кровотечения, обусловленного гиперпластическим процессом эндометрия. Наиболее часто используют гормональную терапию, назначая внутрь эстроген-гестагенные препараты или «чистые» гестагены для приема внутрь или внутримышечного введения (норколут, примолут-нор, дюфастон, норлутен, 12,5% раствор 17-оксипрогестерона капроната, 1% раствор прогестерона) во вторую фазу сформированного цикла или трехфазные контрацептивы в течение 21 дня с общей продолжительностью лечения 3–6 месяцев, неоднократным ультразвуковым контролем (через 1, 3, 6 мес.) и изучением тестов функциональной диагностики после окончания лечения.

Крайне редко в периоде полового созревания встречаются аденоматозная гиперплазия и полипы, лечение которых необхо-

димо проводить в согласовании с общими принципами терапии атипической гиперплазии эндометрия.

Профилактика гиперпластических процессов эндометрия и маточных кровотечений у девочек должна предусматривать также полноценное питание, нормализацию режима труда и отдыха, подвижные игры, прогулки на свежем воздухе, что в комплексе с медикаментозным лечением и физиотерапевтическими процедурами способствует становлению нормальной циклической системы, предупреждает возникновение эндокринного бесплодия и невынашивания беременности.

В репродуктивном возрасте у больных с гиперпластическими процессами эндометрия и нарушениями менструального цикла по типу менометроррагий лечение начинают с раздельного диагностического выскабливания слизистой оболочки матки под контролем гистероскопии.

Последующая тактика ведения в основном зависит от данных гистологического исследования соскобов. Гормональное лечение при железистой, железисто-кистозной гиперплазии и полипах эндометрия начинают по контрацептивной или укороченной схеме с применением эстроген-гестагенных препаратов или «чистых» гестагенов в среднем в течение 3–4 месяцев.

Терапия больных с аденоматозными изменениями эндометрия проводится, как правило, гормональными средствами в непрерывном режиме или, реже, по контрацептивной схеме в течение 6 месяцев и более.

Наряду с «чистыми» гестагенами, при лечении аденоматозной гиперплазии эндометрия, могут быть использованы препараты с выраженным антигонадотропным действием (даназол, гестринон), которые принято назначать в непрерывном режиме в течение 6 месяцев.

Для оценки эффективности гормональной терапии гиперпластических процессов эндометрия через 3 месяца от начала

лечения показано контрольное обследование, включающее эхографию, изучение цитологии аспирата из полости матки. Кроме того, после окончания лечения (через 6 мес.) следует произвести контрольное диагностическое выскабливание слизистой оболочки матки с гистероскопией, а у больных с аденоматозными изменениями эндометрия подобное обследование выполняют через 3 и 6 мес. от начала лечения.

С целью формирования овуляторного менструального цикла у молодых женщин в дальнейшем показано применение стимуляторов овуляции (кломифен), при гиперпролактинемии-парлодел. В отдельных случаях, больным показаны препараты гонадотропинов (метродин, пергонал, профази) под контролем тестов функциональной диагностики (базальная температура, цервикальное число), эхографии и уровня эстрадиола в крови.

При установлении нормального 2-фазного менструального цикла лечение прекращается, но пациентки остаются под наблюдением в течение 12–24 месяцев.

Особого внимания заслуживают гиперпластические процессы эндометрия в постменопаузальном периоде, причиной которых в основном бывают гормонально-активные структуры яичников (стромальная гиперплазия, текаматоз, тека- и гранулезоклеточные опухоли) или обменно-эндокринные нарушения (ожирение, диэнцефальная патология). Подход к лечению гиперпластических процессов эндометрия в этом возрасте неоднозначен.

Рецидив гиперпластического процесса свидетельствует скорее всего о недостаточной терапии, либо о гормонально-активных структурах в яичниках, что требует уточнения их состояния путем эндоскопической биопсии или резекции. Отсутствие морфологических изменений в яичниках позволяет продолжить гормональную терапию более высокими дозами препаратов или по контрацептивной схеме в непрерывном режиме.

Повторное возникновение аденоматозных изменений эндометрия, несмотря на адекватную гормональную терапию, требует расширения показаний к оперативному лечению (эндоскопическая абляция эндометрия, резекция яичников, экстирпация матки с придатками).

У больных с гиперпластическими процессами эндометрия с клиническими проявлениями (менометроррагия) и без них в пременопаузальном периоде первый этап лечения осуществляется путем диагностического выскабливания слизистой оболочки матки с гистероскопическим контролем.

В дальнейшем лечение гиперпластического процесса зависит от:

- результатов патоморфологического исследования;
- сопутствующей гинекологической и соматической патологии;
- преследует цель – предупреждение рецидива заболевания, сохранение ритмичной менструальноподобной реакции (до 50 лет) или стойкого прекращения менструаций;
- гормональная терапия железистой гиперплазии и полипов эндометрия в этой возрастной группе предусматривает назначение «чистых» гестагенов (норколут, примолут-нор, провера и депо-провера, депостат, 12,5% раствор 17-оксипрогестерона капроната) по контрацептивной или укороченной схеме в течение 6 мес.;
- для стойкого прекращения менструаций использование чистых гестагенов в непрерывном режиме.

Гестагены получили должное признание в клинике в связи с тем, что не только вызывают атрофические изменения в гиперплазированном эндометрии, снижая митотическую активность железистого эпителия до нуля, но и тормозят выделение гонадотропинов гипофизом, не оказывая при этом серьезного влияния на сердечно-сосудистую систему.

У женщин старше 45 лет нецелесообразно использование эстроген-гестагенных препаратов типа оральных контрацептивов в связи с появлением риска развития сердечно-сосудистой патологии (инфаркты, тромбозы, эмболии), обострения заболеваний желудочно-кишечного тракта, возникновение гиперхолестеринемии, гипергликемии, гиперлипидемии. Частота перечисленных осложнений возрастает под влиянием длительного приема препаратов, содержащих эстрогены в дозе 0,05 мг, особенно у курящих женщин с повышением массы тела.

Антиэстрогены (тамоксифен, цитозоний) и андрогены (эфиры тестостерона) не нашли широкого применения в лечении гиперпластических процессов эндометрия.

Аденоматозная гиперплазия эндометрия в перименопаузальном периоде требует назначения более высоких доз и желательно парентерального введения «чистых» гестагенов (17-оксипрогестерона капронат, депо-провера, депостат).

Помимо гестагенов, для лечения гиперпластических процессов эндометрия у больных старше 45 лет, показано применение производных 17 α -этинилтестостерона (даназол), 19-норстероидов (гестринон или неместран). Эти препараты дают выраженный антигонадотропный эффект, способствующий подавлению функции яичников и, как следствие, вызывают гипоплазию и атрофию эндометрия.

Рецидив гиперпластических процессов эндометрия, а также сочетание этой патологии с миомой матки и/или внутренним эндометриозом у больной в перименопаузальном периоде, требует расширения показаний к оперативному лечению (электро- или лазерная абляция эндометрия, криодеструкция слизистой оболочки матки, лапароскопическая аднексэктомия, экстирпация матки с придатками).

В постменопаузе эхографический и цитологический скрининг дает возможность выявить доклинические признаки гипер-

пластических процессов эндометрия, что также требует тщательного дообследования (гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание слизистой оболочки матки), как и клинические симптомы заболевания (кровотечение в постменопаузе).

Первоочередная задача в постменопаузе:

- исключение онкологической патологии (рак тела матки, рак шейки матки);
- исключение гормонопродуцирующих опухолей яичников;
- уточнение этиологии и патогенеза гиперпластического процесса;
- выявление сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии.

В постменопаузе причиной гиперпластических процессов эндометрия нередко бывают гормонально-активные структуры яичников:

- стромальная гиперплазия;
- текаматоз;
- тека-гранулезоклеточные опухоли;
- данная патология требует оперативного лечения (экстирпация матки с придатками, лапароскопическая аднексэктомия, абляция эндометрия).

Гормональная терапия в постменопаузе возможна при тяжелой соматической патологии (17-оксипрогестерона капронат, депостат, депо-провера) в непрерывном режиме в течение 6 мес. и более с эхографическим и цитологическим контролем и раздельным диагностическим выскабливанием с гистероскопией через 3–6 мес.

Помимо гормональной терапии в комплекс лечения больных с гиперпластическими процессами эндометрия по показаниям следует включать:

- средства, улучшающие состояние центральной нервной системы (циннаризин, кавинтон, стугерон, винпоцетин, ноотропил, беллоид);
- препараты, способствующие коррекции обменно-эндокринных нарушений (тиреоидные гормоны, адипозин, мисклерон, метионин, линетол, холина хлорид);
- диету с пониженным содержанием жиров, углеводов и жидкости;
- средства, нормализующие водно-электролитный обмен (верошпирон, триампур, панангин);
- средства, улучшающие функцию желудочно-кишечного тракта (фестал, эссенциале, легалон, корсил, аллохол, панзинорм, травяные сборы, минеральные воды);
- иммуномодуляторы (тактивин, тималин, декарис);
- десенсибилизирующие средства (супрастин, диазолин, тавегил, задитен, гисталонг);
- нейрелептики и седативные препараты.

Рак эндометрия (таблица 15, 16; рисунок см. приложение)

Согласно отчету Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology) за 2015 год, рак эндометрия (РЭ) занимает третье место (после рака яичников и рака шейки матки) в списке причин смертности от гинекологических видов рака. Причём в развивающихся странах уровень заболеваемости этим недугом неуклонно повышается.

В развитых странах ситуация не намного лучше. Количество впервые диагностированных случаев в Европе достигало 100 тысяч в 2012 году. Более чем у 90% больных РЭ зарегистрировано после 50 лет, однако 4% женщин были моложе 40 лет и желали сохранить фертильность.

Европейские онкологи отмечают, что большинство случаев РЭ могут быть выявлены рано – 80% на I стадии, пятилетняя

выживаемость при этом составляет 95%. Однако если есть региональная диссеминация опухоли, показатель выживаемости ощутимо снижается до 68%.

В России в структуре онкологической заболеваемости у женщин РЭ стоит на третьем месте. Его выявляют у 7,1% больных, что уступает только раку молочной железы (20,5%) и злокачественным новообразованиям кожи (14,4%).

Код по МКБ-10:

- С 54 – злокачественные новообразования тела матки;
- С 54.1 – рак эндометрия.

Новая классификация FIGO 2009 года РЭ:

I. Опухоль ограничена телом матки.

IA. Отсутствие инвазии в миометрий или инвазия менее чем на $\frac{1}{2}$ его толщины.

IB. Инвазия в миометрий более чем на $\frac{1}{2}$ его толщины.

II. Опухоль распространяется на строму шейки матки и ограничена маткой.

III. Локальное и/или региональное распространение опухоли.

IIIA. Прорастание серозной оболочки матки, метастазы в маточные трубы или яичники.

IIIB. Опухоль распространяется на влагалище и/или параметрий.

IIIC1. Поражение тазовых лимфатических узлов.

IIIC2. Поражение парааортальных лимфатических узлов с вовлечением тазовых лимфатических узлов или без такового.

IV. Прорастание слизистой оболочки мочевого пузыря/прямой кишки и/или наличие отдалённого метастазирования.

IVA. Прорастание слизистой оболочки мочевого пузыря или прямой кишки.

IVB. Отдалённые метастазы, в том числе в пределах брюшной полости, а также метастазы в паховые лимфатические узлы.

Различают следующие морфологические формы РЭ:

- аденокарцинома;
- светлоклеточная (мезонефроидная) аденокарцинома;
- плоскоклеточный рак;
- железисто-плоскоклеточный рак.

По форме роста первичной опухоли различают:

- рак с преимущественно экзофитным ростом;
- рак с преимущественно эндофитным ростом;
- рак с эндозкзофитным (смешанным) ростом.

Наиболее часто РЭ локализуется в области дна, тела и в трубных углах матки, реже – в нижнем сегменте матки.

Гистопатологическая дифференцировка (G):

- высокодифференцированный рак (G1);
- умереннодифференцированный рак (G2);
- низкодифференцированный рак (G3).

Нарушения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе приводят к гиперэстрогении и пролиферативным процессам в эндометрии, развитию гиперпластических процессов, создающих фон для возникновения злокачественной неоплазии, однако причина развития предрака и РЭ до настоящего времени недостаточно ясна.

Факторы риска развития РЭ:

- обменно-эндокринные нарушения (ожирение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь);
- гормонально-зависимые нарушения функции женских половых органов (ановуляция, гиперэстрогения, бесплодие);
- гормонально-активные опухоли яичников (гранулёзотеклеточная опухоль, опухоль Бреннера (до 20% случаев сопровождают РЭ);
- генетическая предрасположенность;
- отсутствие половой жизни, беременности, родов;
- позднее менархе, менопауза в возрасте старше 55 лет;
- гормональное лечение (тамоксифен).

Возможны три патогенетических варианта возникновения и развития РЭ:

- первый (эстрогенный) – гиперэстрогения в сочетании с эндокринными и обменными нарушениями (ожирение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь); как правило, формируются высокодифференцированные опухоли с медленным прогрессированием и метастазированием, высокочувствительные к гестагенам; высока частота синхронных и метасинхронных первично-множественных опухолей, локализованных чаще всего в молочной железе, толстой кишке, яичниках;

- второй (эстрогеннезависимый) вариант – развитие опухоли на фоне отсутствия эндокринно-обменных расстройств и нарушений овуляции (у 30% пациенток); в данном случае – снижение прогестероновых и эстрогенных рецепторов в эндометрии; опухоль развивается на фоне атрофированного эндометрия, характеризуется преимущественно низкой степенью дифференцировки, более автономна в развитии, чаще метастазирует, нечувствительна к гестагенам; клиническое течение заболевания менее благоприятно, эффективность лечения ниже, чем при первом патогенетическом варианте;

- третий вариант развития опухоли эндометрия – генетический.

Основные этапы развития РЭ:

- первый этап – функциональные нарушения (ановуляция, гиперэстрогения);

- второй этап – формирование фоновых морфологических изменений (ГПЭ, полипы);

- третий этап – формирование предраковых морфологических изменений (атипическая гиперплазия с дисплазией III стадии);

- четвёртый этап – развитие злокачественной неоплазии:

- преинвазивный рак;

- рак с минимальной инвазией в миометрий;

- выраженные формы РЭ.

Метастазирование РЭ:

- метастазирование лимфогенным, гематогенным и имплантационным путями;

- метастазирование по лимфогенному пути – чаще поражение лимфатических узлов таза (наружные, в том числе паховые, obturatorные, общие и внутренние подвздошные);

- локализация метастазов зависит от расположения первичного очага (локализации поражения в определенном сегменте матки), дифференцировки опухоли и глубины инвазии;

- при распространении опухоли в дне матки в пределах слизистой оболочки и по гистологической структуре это высокодифференцированная или умереннодифференцированная аденокарцинома – вероятность метастазирования достигает 0–1%;

- при глубине инвазии опухоли менее 1/3 толщины миометрия и по гистологической структуре это высокодифференцированная или умереннодифференцированная аденокарцинома – вероятность метастазирования достигает 4,5–6%;

- опухоль занимает большую площадь поражения с глубиной инвазии более 1/3 толщины эндометрия или имеется переход на канал шейки матки – вероятность метастазирования достигает 15–25%;

- поражение подвздошных лимфатических узлов происходит чаще при локализации опухоли в нижнем сегменте матки, парааортальных – при локализации процесса в дне и в верхне-среднем сегменте;

- при распространении опухоли на шейку матки лимфогенное метастазирование – как при раке шейки матки (наиболее вероятно метастазирование в тазовые лимфатические узлы).

Гематогенный путь часто сочетается с поражением лимфатических узлов и характеризуется поражением лёгких, печени, костей.

Имплантационный путь метастазирования – вовлечение париетальной и висцеральной брюшины при прорастании опухоли миометрия и периметрия.

При прохождении клеток опухоли через маточные трубы в брюшную полость – поражение маточных труб и яичников, что приводит часто к метастазированию в большой сальник, особенно низкодифференцированных опухолей.

Клиническая картина РЭ:

- основные клинические симптомы – кровянистые выделения из половых путей, водянистые бели, боли;

- симптом маточного кровотечения не является патогномоничным симптомом для РЭ в репродуктивном возрасте, поскольку характерен для многих гинекологических заболеваний (миома матки, аденомиоз);

- наиболее частый симптом – ациклическое маточное кровотечение, симптом неспецифический, особенно в репродуктивном и перименопаузальном возрастах;

- длительное наблюдение и лечение пациенток в репродуктивном возрасте по поводу дисфункции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы – грубая диагностическая ошибка при лечении молодых женщин с первичными ациклическими маточными кровотечениями, бесплодием, дисфункцией яичников;

- кровотечение – «классический» симптом только в постменопаузе;

- появление обильных серозных белей у женщин пожилого возраста без сопутствующих воспалительных заболеваний матки, влагалища и шейки матки характерно для РЭ;

- боли – поздний симптом заболевания, чаще они возникают внизу живота и в пояснично-крестцовой области (признак распространённости опухолевого процесса – нарушение функции мочевого пузыря, кишечника).

Диагностика РЭ:

- цитологический метод исследования – аспирационная биопсия эндометрия (информативность при начальных формах РЭ не превышает 30–35%, при распространённых формах заболевания – до 90%);

- УЗИ – скрининговый диагностический метод при массовых обследованиях населения:

- во время обследования возможна визуализация патологических изменений эндометрия у пациенток любого возраста;

- во время исследования – измерение М-эха (толщины);

- увеличение М-эха больше возрастной формы рассматривают как возможный признак онкологического процесса;

- дальнейший диагностический поиск у пациенток в постменопаузе проводят в соответствии со следующими критериями:

- при М-эхе > 4 мм проводят гистероскопию с прицельной биопсией эндометрия;

- при М-эхе < 4 мм показано динамическое наблюдение.

При подозрении на РЭ во время УЗИ:

- измерение размеров матки;

- описание контуров матки (чёткие, нечёткие, ровные, неровные);

- описание структуры миометрия (гомогенная, гетерогенная);

- описание экзогенности эндометрия и миометрия (точная локализация опухоли в полости матки, характер роста опухоли – экзофитный, эндофитный, смешанный);

- выяснение глубины инвазии опухоли в миометрий;

- уточнение наличия поражённого внутреннего маточного зева, метастатического поражения яичников и лимфатических узлов малого таза;

– особые трудности – диагностика изменённых лимфатических узлов obturatorных областей (в отличие от УЗИ, применение МРТ увеличивает вероятность их обнаружения до 80%).

Гистероскопия позволяет судить не только о выраженности и распространенности неопластического процесса, но и произвести прицельную биопсию патологически изменённого эндометрия.

Во всех случаях, при подозрении на РЭ, показано раздельное диагностическое выскабливание слизистой оболочки цервикального канала и стенок матки. Информативность первичного выскабливания при начальных стадиях рака, когда отмечают ограниченное поражение, локализованное преимущественно в верхнем сегменте матки (дно, трубные углы), составляет до 75%, а при распространённости процесса достигает 100%.

Заключительным методом диагностики РЭ служит гистологическое исследование, позволяющее определить характер морфологических изменений.

Дифференциальную диагностику следует проводить с полипом эндометрия, миомой матки, ГПЭ.

Комплексное лечение РЭ:

- хирургический метод лечения;
- лучевое лечение;
- медикаментозное лечение.

Таблица 15 – Основные методы лечения рака эндометрия

I–IIA стадия	Стандарт: экстирпация матки с придатками, лимфаденэктомия; экстирпация матки с придатками, лимфаденэктомия + послеоперационная лучевая терапия; индивидуально: сочетанная лучевая терапия (функционально неоперабельные больные)
IIВ–III стадия	Стандарт: экстирпация матки с придатками, лимфаденэктомия + послеоперационная лучевая терапия; неоадьювантная лучевая терапия + экстирпация матки с придатками, лимфаденэктомия + послеоперационная лучевая терапия; экстирпация матки с придатками, лимфаденэктомия; индивидуально: сочетанная лучевая терапия (функционально неоперабельные больные) + гормонотерапия.
IV стадия и рецидивы	Сочетанная лучевая терапия + гормонотерапия; паллиативная лучевая терапия + химиотерапия + гормонотерапия; химиотерапия+ гормонотерапия; гормонотерапия.

I–IIA стадии РЭ:

– больным IA–IB стадиями с высоко – или умереннодифференцированной опухолью, распространяющейся до $\frac{1}{2}$ толщины эндометрия, без признаков инвазии в кровеносные или лимфатические сосуды, локализованной в верхней трети тела матки, показана экстирпация матки с придатками с лимфаденэктомией;

– послеоперационная лучевая терапия на зоны регионарного метастазирования (даже при отсутствии признаков поражения регионарных лимфатических узлов) проводится при низкой

дифференцировке опухоли, распространении в толщу миометрия более чем на $\frac{1}{2}$, при инвазии в кровеносные или лимфатические сосуды или при положительных цитологических исследованиях смывов из брюшной полости;

– несмотря на то, что проведение послеоперационной лучевой терапии значительно уменьшает число местных рецидивов, общая продолжительность жизни достоверно не изменяется.

IIВ–III стадии РЭ:

– лечение больных IIВ–III стадии РЭ, как правило, комбинированное, осуществляется путём проведения оперативного вмешательства и лучевой терапии в разных комбинациях;

– необходимым этапом операции является лимфаденэктомия (в том числе и парааортальная), позволяющая оценить состояние регионарных лимфатических узлов;

– у функционально неоперабельных больных возможно проведение сочетанной лучевой терапии, при необходимости – в сочетании с гормонотерапией.

IV стадия и рецидив РЭ:

– лечение пациенток с IV стадией и рецидивом РЭ заключается в проведении сочетанной лучевой терапии, паллиативной радиотерапии при выраженных болевых ощущениях, обусловленных метастатическим поражением костей;

– при наличии отдалённых метастазов назначается гормонотерапия, что определяет возможность достижения объективного ответа у 15–30% больных и увеличения продолжительности жизни.

Гормонотерапия РЭ проводится по одной из программ:

– предоперационная гормонотерапия;

– послеоперационная гормонотерапия (продолжительность её зависит от стадии заболевания);

– гормонотерапия при невозможном хирургическом лечении или как самостоятельное лечение при начальных формах высокодифференцированной аденокарциномы у молодых женщин.

Лучевая терапия при РЭ проводится примерно в 50% случаев заболеваний; аденокарцинома является опухолью средней степени чувствительности к облучению.

Показанием к послеоперационной лучевой терапии является поражение миометрия более чем на $\frac{1}{2}$ его толщины и локализации опухоли (или распространение её) в области перешейка и шейки матки, низкая степень дифференцировки опухоли (G3). При невозможности хирургического лечения больных может выполняться лучевая кастрация.

Виды лучевой терапии:

- в предоперационном периоде (внутриполостное облучение);
- в послеоперационном периоде – дистанционная лучевая терапия, дистанционная терапия в сочетании с внутриполостной;
- лучевая кастрация.

Наилучшие результаты в лечении больных с начальными стадиями РЭ получены при использовании двух стандартных методик: хирургической (экстирпация матки с придатками) и комбинированной – хирургической в сочетании с лучевой терапией).

Хирургическое лечение РЭ:

- объём операции зависит от прогностических факторов, его планируют заранее на основании диагностических данных;
- при благоприятном прогнозе выполнение экстирпации матки с придатками, а при неблагоприятном – расширенная экстирпация матки с придатками;
- при тяжёлой экстрагенитальной патологии – простая экстирпация матки с придатками в сочетании с тазовой лимфаденэктомией (иссечение единым блоком наружных и внутренних подвздошных, а также запирательных лимфатических узлов).

Таблица 16 – Факторы прогноза лечения рака эндометрия

Прогностические факторы	Благоприятные	Неблагоприятные
Стадия заболевания	I	II–IV
Гистологическая структура рака	Эндометриальная карцинома	Светлоклеточная аденокарцинома, железисто-плоскоклеточный, серозный, муцинозный рак
Дифференцировка опухоли	G1	G2, G3
Глубина инвазии в миометрий	Менее или около 1/3 толщины миометрия	Более 1/3 толщины миометрия
Опухолевая эмболия	Нет	Раковые эмболы в сосудах
Площадь поражения	Ограниченное поражение (дно, трубные углы)	Распространенное поражение, переход на канал шейки матки

Выраженная экстрагенитальная патология служит противопоказанием для экстирпации матки с придатками и проведения длительного гормонального лечения у значительной части пациенток.

С развитием эндоскопической хирургии появилась возможность удаления патологически изменённого эндометрия под визуальным контролем. Для лечения начального РЭ можно применять гистерорезектоскопическую абляцию эндометрия, что позволяет удалить базальный слой и подлежащий миометрий на 3–4 мм и более.

Органосохраняющее и функционально щадящее лечение пациенток с начальным РЭ следует выполнять в специализированных онкологических учреждениях с последующим динамическим наблюдением.

Лучевая терапия РЭ:

- применяют её после лапаротомии;
- воздействие на область малого таза, влагалища, в зоны регионарного метастазирования;
- инвазия в миометрий на 1/3 толщины и более;
- локализация опухоли в верхнесреднем сегменте матки;
- высокая или умеренная степень дифференцировки опухоли (G1, G2).

Показания к сочетанной лучевой терапии РЭ:

- локализация опухоли в нижнем сегменте матки с переходом на канал шейки матки;
- глубокая инвазия в миометрий;
- низкая степень дифференцировки опухоли (G3).

Химиотерапия РЭ:

- применение лекарственных противоопухолевых препаратов при РЭ ограничено;
- химиотерапия – компонент комплексного лечения;
- поддерживающая химиотерапия при лечении РЭ–САР (цисплатин, доксорубин, циклофосфамид).

Гормональное лечение АГЭ:

- самостоятельное гормональное лечение проводят гестагенами, антиэстрогенами, их сочетанием, а также (на определённых этапах) комбинированными эстроген-гестагенными препаратами;
- на первом этапе пациенткам молодого возраста с АГЭ назначают гестагены;
- гестагены назначают по 500 мг 3 раза в неделю в течение 2 месяцев (доза достижения эффекта – 14–15 г препарата);

– затем – проведение гистероскопии и биопсии эндометрия для оценки его чувствительности по степени гормонального патоморфоза (полученный биоптат сравнивают с исходным, полученным до лечения);

– если степень патоморфоза достаточно выражена – опухоль гормоночувствительна и лечение прогностически эффективно;

– в последующем, в течение 2 месяцев, гестагены назначают по 500 мг 2 раза в неделю;

– затем, в последующие 2 месяца – по 500 мг 1 раз в неделю;

– всего на курс лечения 23–28 г препарата с учётом дозы достижения эффекта.

Гормональное лечение начальных форм РЭ:

– более интенсивный режим введения препарата;

– ежедневно, в течение 2 месяцев, по 500 мг препарата (доза достижения эффекта – 25–30 г), после чего – оценка чувствительности опухоли по морфологическим критериям и определение прогноза гормонального лечения);

– в последующем – лечение гидроксипрогестерона капронатом – по 500 мг раствора через день в течение 2 месяцев до достижения суммарной дозы 40–45 г (с учётом ранее полученной дозы достижения эффекта);

– в последующем интенсивность гормонотерапии постепенно снижается (за год лечения курсовая доза – 60–70 г).

Первый этап обычно заканчивается излечением онкологического заболевания, что необходимо подтвердить морфологическими (заключение о достижении атрофии эндометрия) и эндоскопическими методами исследования.

Второй этап направлен на восстановление овуляторных менструальных циклов:

– в течение 6 месяцев искусственное создание менструального цикла, назначение КОК 2-го поколения, что позволяет восстановить функциональную активность эндометрия;

- в дальнейшем возможна реабилитация функции яичников по индивидуальной программе.

Органосохраняющее лечение РЭ:

- необходимо тщательное динамическое наблюдение онколога совместно с акушером-гинекологом;

- полноценность гормональной реабилитации – восстановление фертильности или наступление овуляторных менструальных циклов;

- беременность и роды проводят в соответствии с акушерской ситуацией.

При отсутствии рецидива:

- общее и гинекологическое обследование 1 раз в 4 месяца в течение первого года, 1 раз в 6 месяцев – в течение 2-го года, 1 раз в год в последующем;

- рентгенологический контроль органов грудной клетки не реже 1 раза в год;

- определение онкомаркера СА 125 в качестве рутинного метода не рекомендуется.

Наиболее часто рецидивы РЭ отмечают в течение первых 3 лет после окончания первичного лечения (75% больных). Затем частота их резко снижается. Рецидивы локализуются преимущественно во влагалище, лимфатических узлах таза, отдалённых органах.

Литература

1. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян, Е.И. Манухина – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2017. – 304 с.
2. Гинекология. Национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, И.Б. Манухина, В.Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2017. – 1048 с.
3. Гинекология. Руководство к практическим занятиям: учебное пособие / под ред. В.Е. Радзинского. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2013. – С. 351-362.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Синдром поликистозных яичников. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 432 с.
5. Запорожан В.М. и др. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия // Репродуктивная эндокринология, 2012. – Т. 1, № 3. – С. 5-12.
6. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. – 4-е изд., перераб. и доп. / под ред. Г.М. Савельевой, В.Н. Серова, Г.Т. Сухих – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2016. – 1024 с.
7. Клинышкова Т.В., Фролова Н.Б., Мозговой С.И. Клинико-морфологическое обоснование оптимизации лечения больных с гиперплазией эндометрия // Российский вестник акушера-гинеколога. 2010. № 3. – С. 16-20.
8. Кондриков Н.И. Патология матки. – М.: Практическая медицина, 2008. – 334 с.
9. Кондриков Н.И., Асатунова А.В., Могиревская О.А. Воспроизводимость диагнозов гиперплазии по классификации ВОЗ и по модифицированной (бинарной) классификации. Акуш. Гин, 2012. № 3. – С. 42-46.

10. Краснопольский В.И., Буланова С.Н., Щукина Н.А., Попов А.А. Оперативная гинекология. М.: МЕД пресс – информ, 2013. – 320 с.

11. Кузнецова И.В. Возможности терапии гиперпластических процессов эндометрия // Трудный пациент. 2010. № 1. – С. 2-10.

12. Кузьмина И.Ю. и др. «Дифференцированные подходы к выбору лечебной тактики у больных с гиперпластическими процессами эндометрия // Международный медицинский журнал. 2011. № 4. С. 61-64.

13. Кулавский В.А. Физиология и патология эндометрия / Кулавский В.А., Пушкарёв В.А., Кулавский Е.В. – Уфа: Информреклама, 2003. – 196 с.

14. Медицина климактерия / под ред. В.П. Сметник. – Ярославль: ООО «Издательство Литера», 2006. – 848 с.

15. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщины в зрелом возрасте. Клинические рекомендации (протокол лечения) / под. ред. В.П. Сметник. М., 2015. – 22 с.

16. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). М., 2010. – 69 с.

17. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация: Клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2015. – 74 с.

18. Назаренко Т.А. Стимуляция функции яичников. – М.: МЕД пресс – информ, 2008. – 271 с.

19. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции (рабочий вариант). М., 2012. – 21 с.

20. Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 36 от 3 февраля 2015 года.

21. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерства и гинекологии (за исключением вспомогательных репродуктивных технологий). Приказ Министерства здравоохранения РФ № 572 н. от 1 ноября 2012 года.

22. Онкология. Клинические рекомендации / под ред. М.И. Давыдова. – М: Издательская группа РОНЦ. – 2015. – 679 с.
23. Опухоли матки / под ред. В.А. Кулаковского, В.А. Пушкарёва, Е.В. Кулаковского. – Уфа: Информреклама, 2004. – 383 с.
24. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез) / Ашрафян Л.А., Кисёлев В.И. – М.: Димитрейд График Групп, 2007. – 219 с.
25. Прилепская В.Н. Руководство по контрацепции. М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 400 с.
26. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом: Клинические рекомендации. – М.: Минздрав России, 2013. – 42 с.
27. Руководство по эндокринной гинекологии – 3-е изд., стер. / под ред. Е.М. Вихляевой. – М.: МИА. – 2006. – 768 с.
28. Серебренникова К.Г., Самойлов М.В. Гиперпластические процессы эндометрия // Гинекология. – М., 2008. – С. 264-281.
29. Серов В.Н. Метаболический синдром: гинекологические проблемы // Акушерство и гинекология (приложение). 2006. – С. 9-10.
30. Сибирская Е.В., Адамян Л.В. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода: определение и тактика ведения // Пробл. репродукции. 2015. № 3. С. 74-79.
31. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. М., 2003. – С. 179-181.
32. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Пашков В.М., Лебедев В.А. Доброкачественные заболевания матки. – 2 – е изд., перераб и доб. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2014. – 312 с.
33. Табакман Ю.Ю., Солопова А.Г., Биштави А.Х. От каменных топоров к аспирационной биопсии. Современные рекомендации по диагностике рака эндометрия // Status Praesens 2016, № 2 (3). С. 108-117.

34. Титмушш, Адамс К. Шейка матки: цитологический атлас (пер. с англ. Н.И. Кондрикова). – М.: Практическая медицина, 2015. – 254 с.

35. Тихомиров А.Л. Гиперпластические процессы эндометрия: алгоритм диагностики и выбора терапии // «Мать и дитя. Акушерство / Гинекология». 2017, № 3. – С. 14-16.

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

37. Эндокринология. Национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2016. – 1142 с.

38. Albers I.R., Hull S.K., Wesley R.M. Abnormal uterine bleeding // Am. Fam. Physician. – 2004. – Vol.69. – P.1915-1926.

39. Strickland L., Wall W. Abnormal uterine bleeding in adolescents // Obstet. Gynecol. Clin. North Am. – 2003. – Vol. 30. –P. 321-335.

40. Chandeying P., Pantasri T. Prevalence of conditions causing chronic anovulation and the proposed algorithm for anovulation evaluation // J. Obstet. Gynaecol. Res. 2015. p.n./a-n/a.

41. Clark T., Neelakantan D., Gupta I.K. The management of endometrial hyperplasia: an evolution of current practice // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2006. – Apr. 1. – Vol. 125, № 2. – P. 259-264.

42. Clark T., Voit D., Gupta I.K. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review//IAMA. – 2002. – V. 288. P. 1610-1621.

43. Davies I., Kadir R.A. Endometrial haemostasis and menstruation // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2012. – Dec. – Vol. 13, № 4. – P. 289–299.

44. Diagnosis of Abnormal Uterine Bleeding in Reproductive – Aged Women / Acoty Practice bulletin – №128. – Committee on Practice Bulletins – Gynecology // Obstet. Gynecol. – 2012. – Jul. – Vol. 120, № 1. – P. 197-206.

45. Edris F., Vilos G.A., Al-Mubarak A. Resectoscopic surgery may be an alternative hysterectomy in high – risk women with atypical endometrial hyperplasia // I. Mini. Invasive Gynecol. – 2007. – Jan. – Feb. – Vol. 14, № 1. – P. 68-73.

46. Ho S.P., Man K.T., Pang W.W., Ho T.N. Endometrial hyperplasia and the risk of endometrial carcinoma // Singapore Med. J. – 2005. – Vol. 46, № 2. – P. 10-15.

47. Munro M.G., Critchley H.O., Fraser L.S. The FIGO systems for nomenclature and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: who heeds them? // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2012. – Oct. – Vol. 207, № 4. – P. 259-265.

48. Nozari N. Screening and management of metabolic syndrome // Shiraz E-Medical J. 2011 Vol. 12, N 3. – P 144-149.

49. Goodman N., Kobin R., Ginzburg S. et al. American association of clinical endocrinologists. Medical guidelines for clinical practice for the diagnose and treatment of menopause // Endocr. Pract. – 2011. – Nov/Dec. – Vol. 7, suppl. 6. – P. 1-25.

50. Huang A.J., Grady D., Jacoby V.L. et al. Persistent hot flushes in older postmenopausal women // Arch. Intern. Med. – 2008. – Vol. 168. – P. 840.

51. Santen R.J., Allred D.C., Ardoin S.P. et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 95. – P. sl.

52. Sturdee D.W., Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy // Climacteric. – 2010. – Vol. 13. – P. 509-522.

ПРИЛОЖЕНИЕ

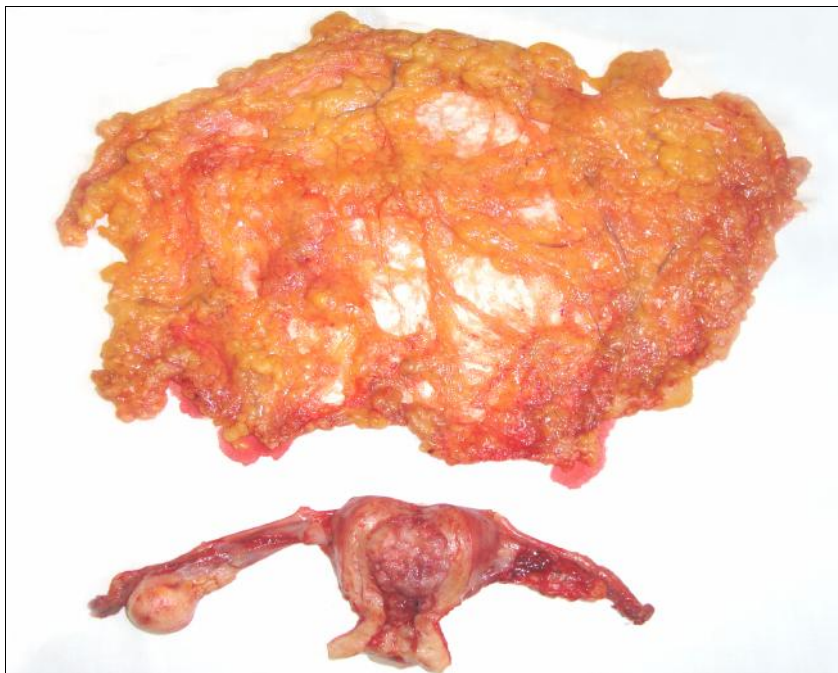


Рисунок 1 – Рак эндометрия. Метастазы в правый яичник и большой сальник



Рисунок 2 – Рак эндометрия.
Проращение опухоли 1/4 толщины миометрия

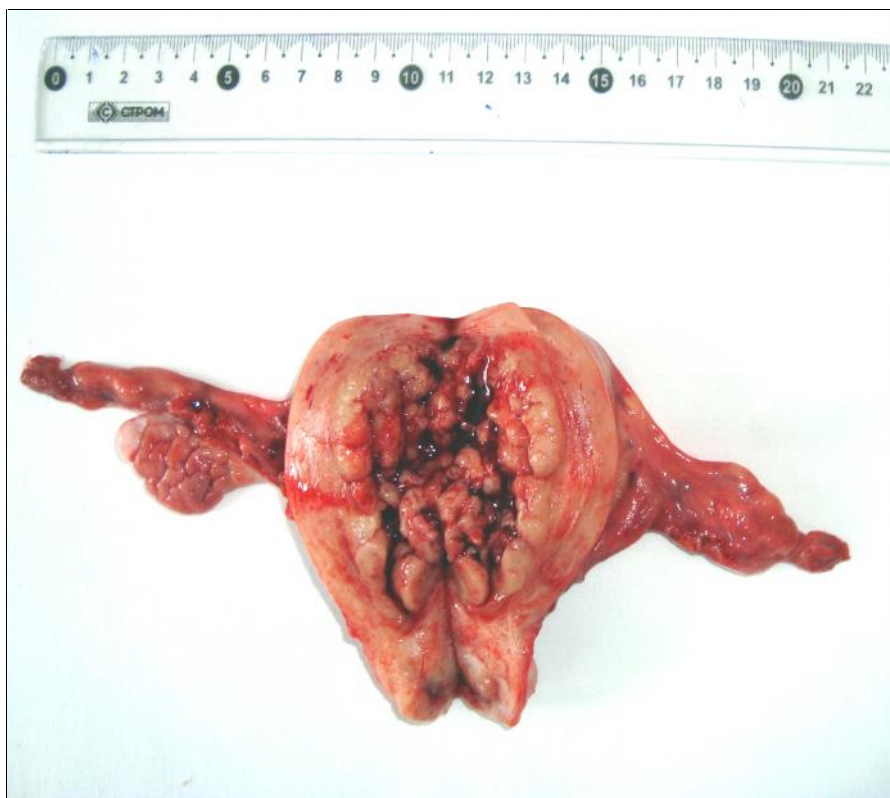


Рисунок 3 – Рак эндометрия.
Проращение опухоли 2/3 толщины миометрия



Рисунок 4 – Рак эндометрия.
Проращение опухоли 1/3 толщины миометрия



Рисунок 5 – Рак эндометрия.
Проращение опухоли 2/3 толщины миометрия

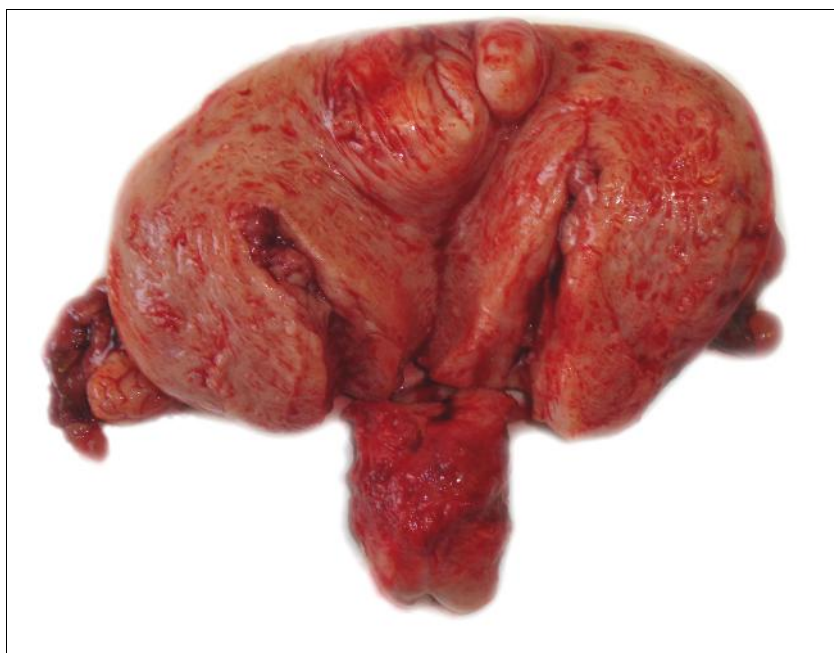


Рисунок 6 – Рак эндометрия.
Опухоль прорастает 1/4 толщины миометрия

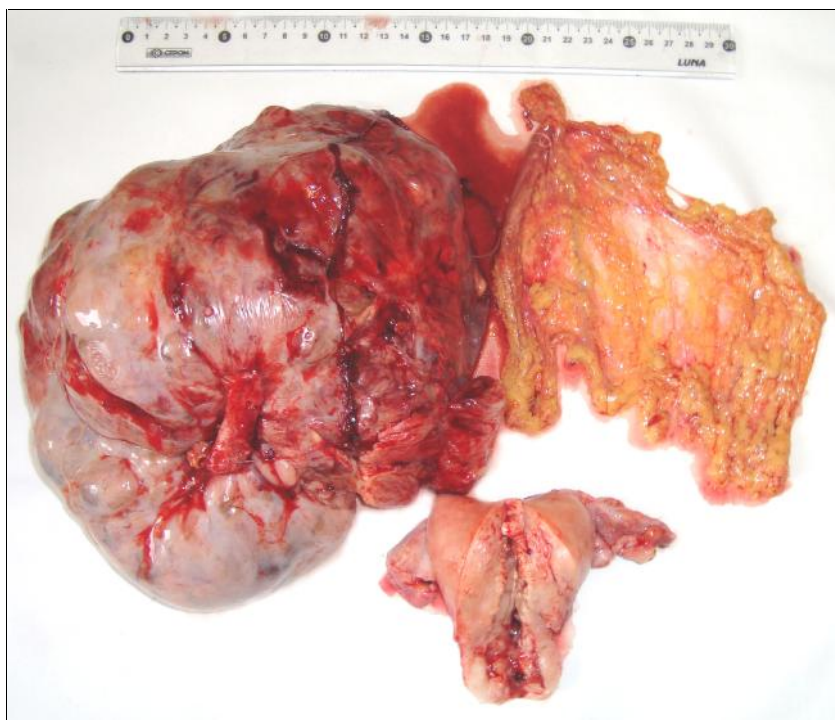


Рисунок 7 – Рак эндометрия. Опухоль прорастает миометрий, шейку матки. Метастаз в правый яичник

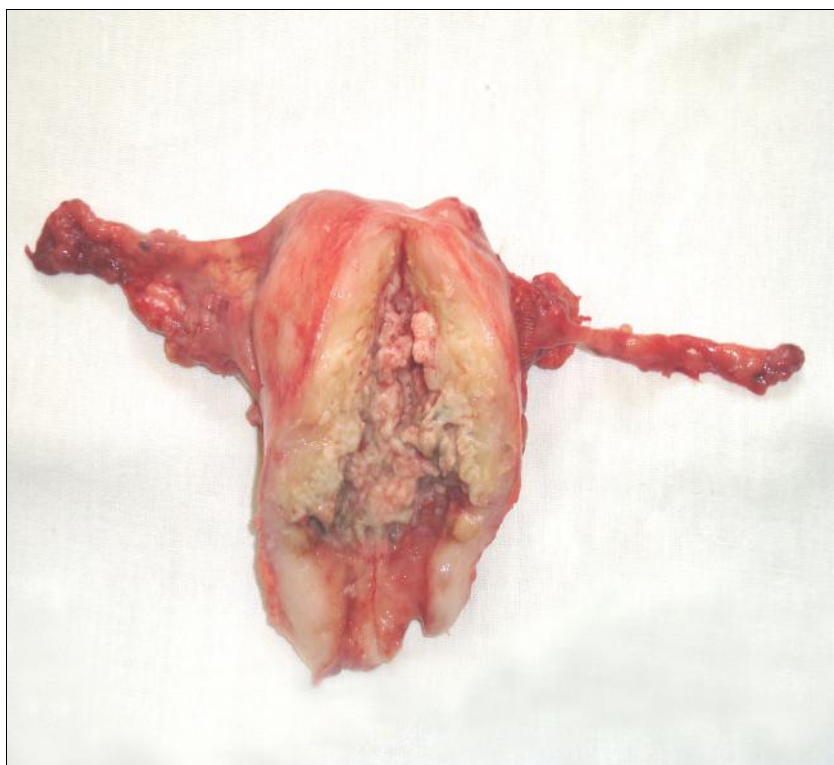
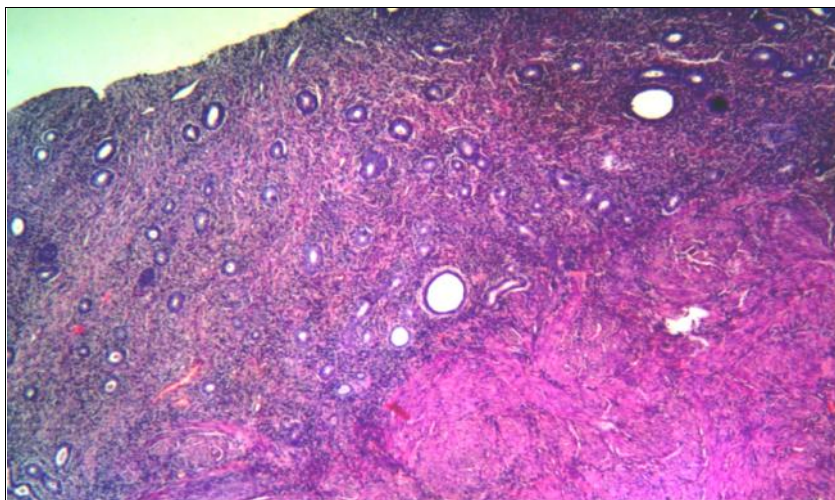


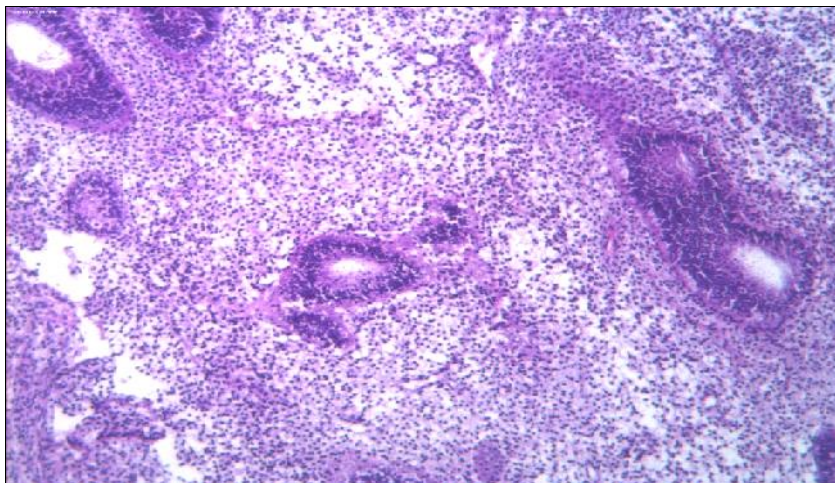
Рисунок 8 – Рак эндометрия. Опухоль прорастает миометрий, нижний сегмент и шейку матки

Эндометрий в разные фазы менструального цикла



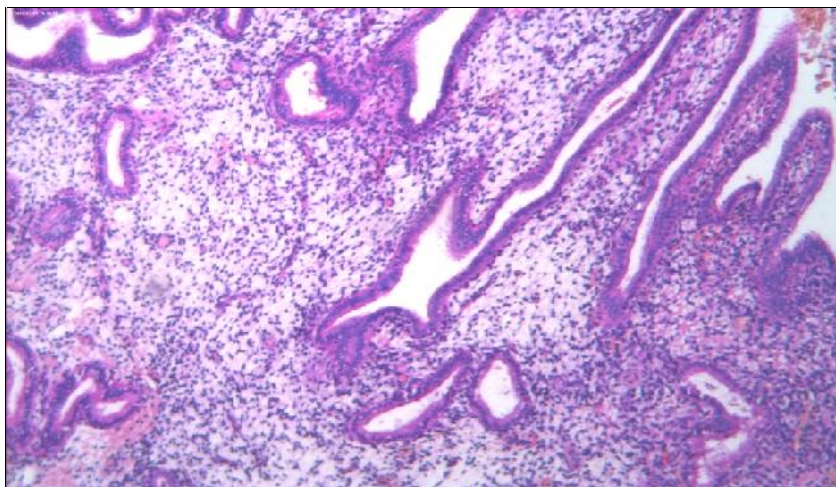
1. Ранняя стадия фазы пролиферации (3–5 дни).
Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$

Железистые крипты эндометрия в виде прямых трубочек с узким просветом. Контуры железистых крипт округлые. Эпителий крипт низкий, призматический, интенсивно окрашенные ядра овальной формы, располагаются у основания клеток. Цитогенная строма эндометрия плотная, образована мелкими веретенообразными клетками. Спиральные артерии едва прослеживаются.



2. Средняя стадия фазы пролиферации (8–10 дни).
Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

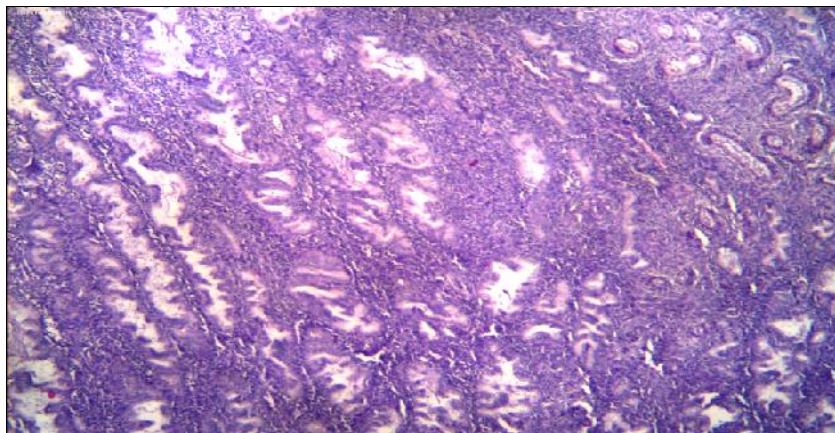
Железистые крипты несколько извитые, с несколько расширенным просветом. Ядра расположены на различном уровне. Встречаются митозы. Поверхность слизистой оболочки выстлана призматическим эпителием. На апикальном крае отдельных клеток определяется слизистая кайма. Цитогенная строма эндометрия разрыхлена, отёчная. В строме прослеживаются единичные слегка извитые сосуды.



3. Ранняя стадии фазы секреции (15–18 дни).

Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$

Просвет железистых крипт расширен, в просвете могут наблюдаться следы секрета. Ядра располагаются в центральных отделах клетки на одном уровне. В эпителии железистых крипт наблюдаются субнуклеарные вакуоли. Строма эндометрия сочная, рыхлая. Сосуды становятся извитыми.



4. Поздняя стадия фазы секреции (24–27 дни).
Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$

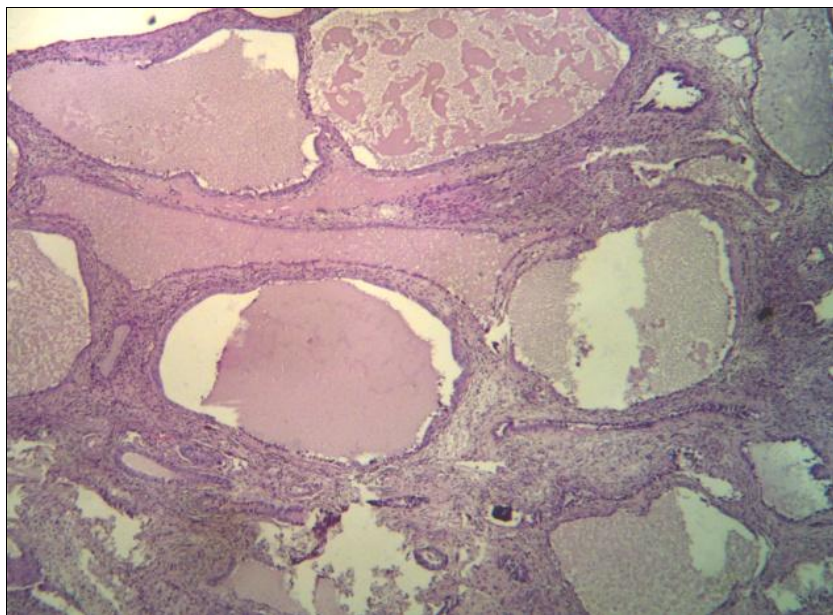
Просвет железистых крипт значительно расширен, складчатый, приобретает пилообразную форму. В просвете определяется слизистый секрет. Эпителиальные клетки высокие. В строме определяется децидуоподобная реакция. Спиральные артерии являются резко извитыми, образуют клубки, которые тесно прилегают друг к другу.

Атрофический эндометрий



1. Простая атрофия эндометрия в сочетании с переходным эндометрием. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$

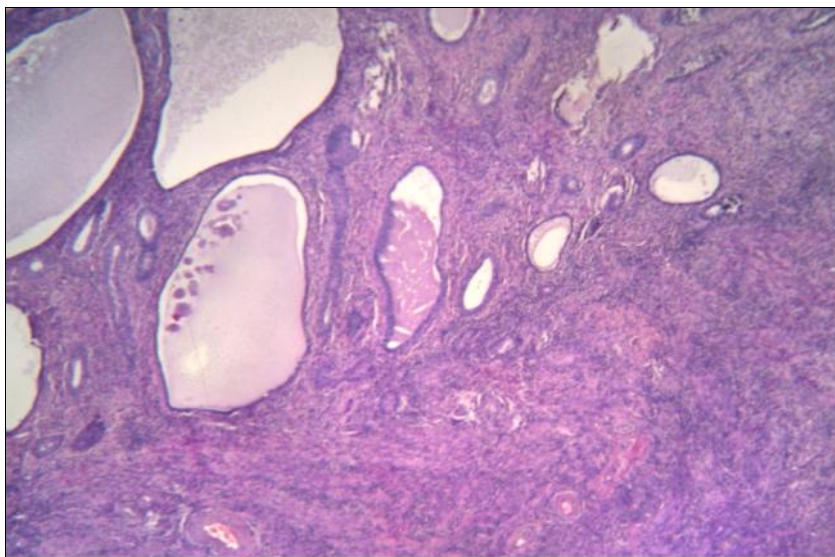
В строме, богатой коллагеновыми волокнами, определяются немногочисленные железистые крипты выстланные однорядным низким цилиндрическим эпителием. Железы имеют вид прямых трубочек с узким просветом. Узкие железистые крипты чередуются с кистозно-расширенными. В эпителии части желез определяется многорядное расположение ядер, в других одно-рядное. Плотность стромы неодинакова в различных участках.



2. Кистозная атрофия эндометрия, связанная с угасанием функции яичников. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

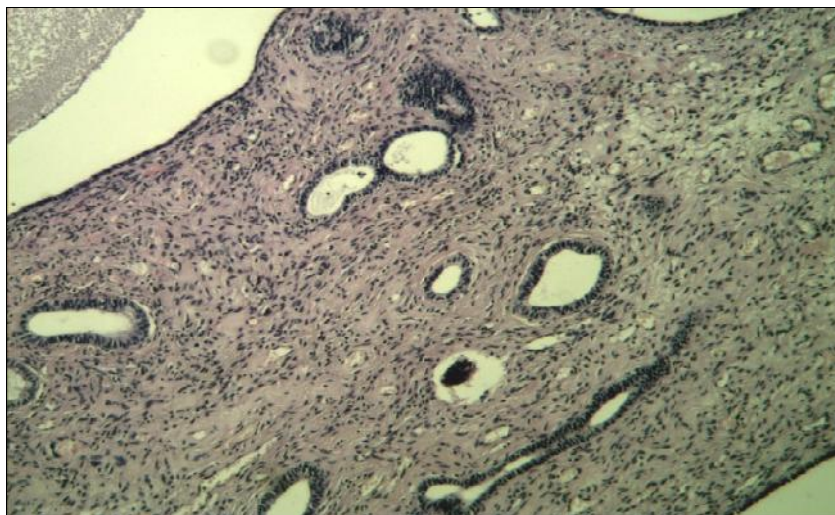
В эндометрии наблюдаются кистозно расширенные железы, выстланные однорядным цилиндрическим эпителием, неотличимым от базального. Ядра сморщены, в них отсутствуют митозы. Строма плотная, фиброзирована.

Полипы эндометрия



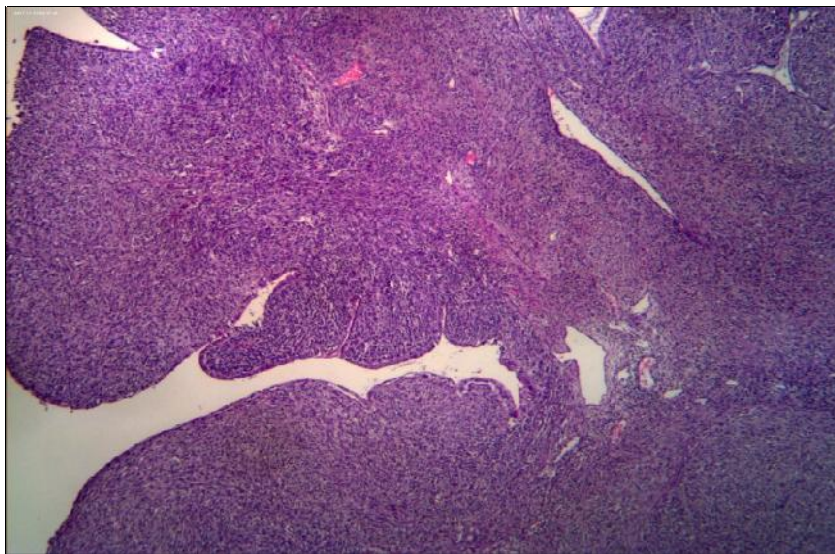
1. Железисто-фиброзный полип эндометрия.
Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$

Среди фиброзной стромы преобладают неравномерно распределенные, неправильной формы и различной длины железы. Просветы части желез растянуты в виде кист или неравномерно расширены (картина «швейцарского сыра»). У основания полипа строма значительно плотнее и состоит из фиброзной ткани. Стенки сосудов основания полипа склерозированы, утолщены и формируют клубки.



2. Фиброзный полип эндометрия. Окраска по Ван-Гизону, $\times 100$

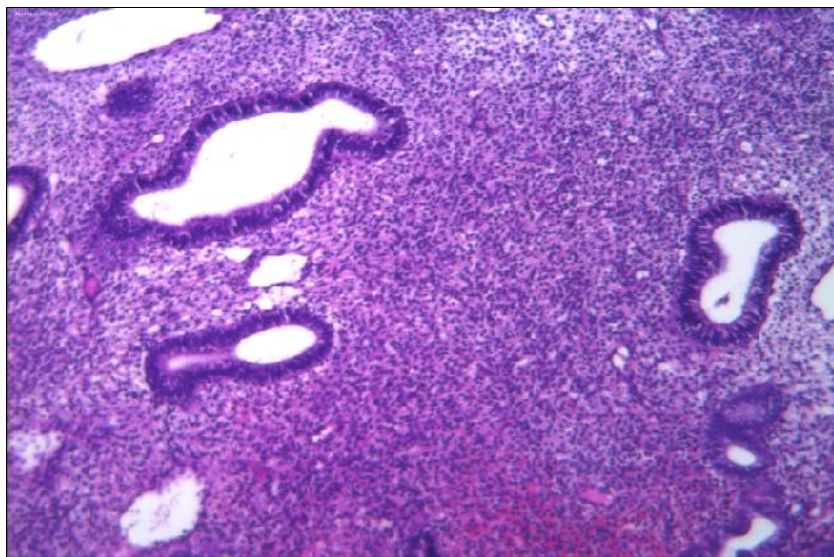
Строма полипа фиброзирована и в ней определяются единичные кистозно-расширенные железы, выстланные нефункционирующими эпителиальными клетками. Сосуды единичные, с утолщенными склерозированными стенками.



3. Фиброзный полип эндометрия с децидуоподобным превращением стромы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$.

Сформирован преимущественно из соединительной ткани, в которой встречаются единичные железы, выстланные нефункционирующими эпителиальными клетками. Наблюдается децидуальная реакция стромы – скопления крупных клеток, богатых гликогеном. В строме определяются единичные сосуды с утолщенными склерозированными стенками.

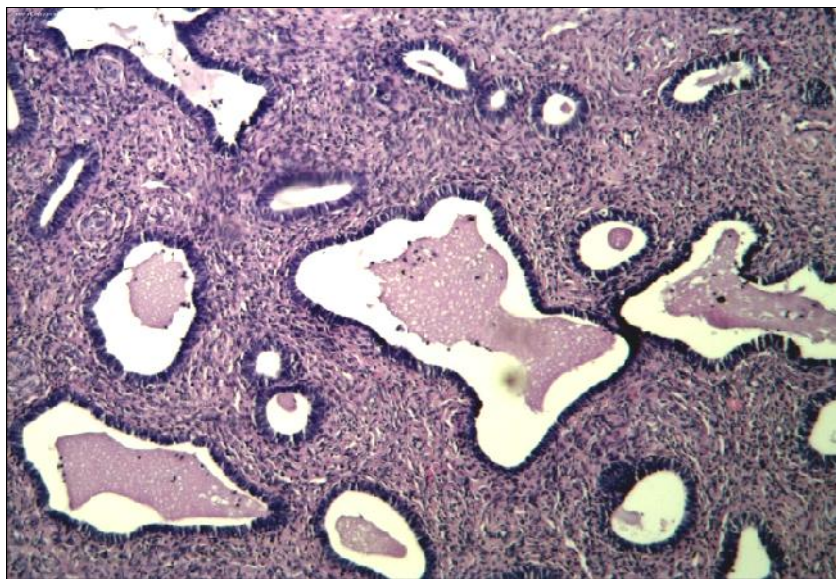
Железистая гиперплазия эндометрия



1. Железистая гиперплазия эндометрия.

Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$.

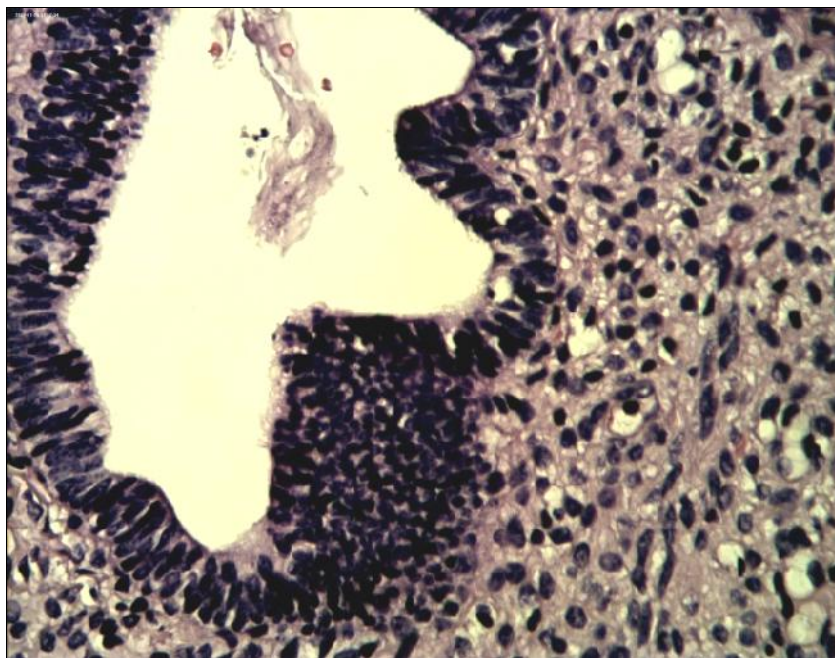
Характеризуется оживленной пролиферацией желез и стромы эндометрия. Эндометрий резко утолщен, количество желез увеличено, форма их, и величина просветов желез варьируют. Железистый эпителий цилиндрический, отмечается много митозов. Строма эндометрия густая, местами отечная, состоящая из овальных клеток. На поверхности гиперплазированного эндометрия могут образовываться выступы различной величины, имеющие вид полипов на широком основании (полипозная форма гиперплазии).



2. Железисто-кистозная гиперплазия эндометрия.
Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$

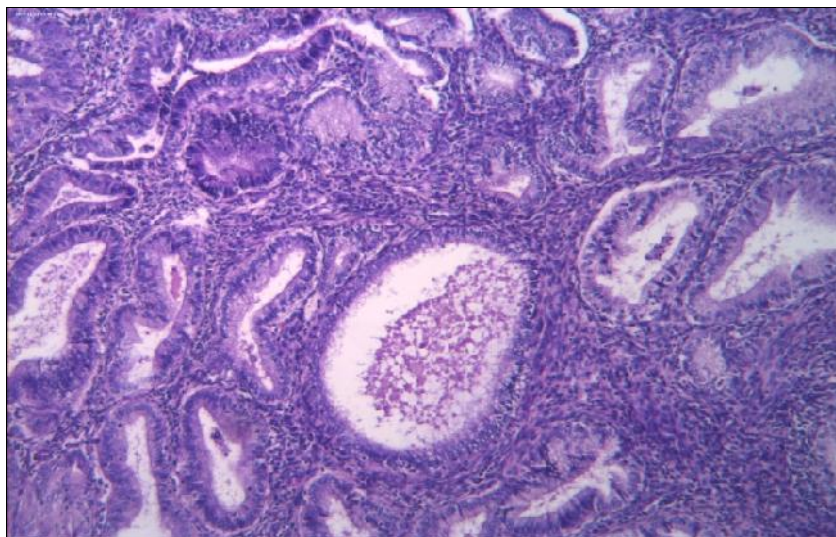
При железистой и железисто-кистозной гиперплазиях функциональный слой не определяется. Картина, в основном, характеризуется наличием большого числа кистозно расширенных желез (картина «швейцарского сыра»), т. к. часть желез приобретает кистозный вид. Граница между миометрием и эндометрием выражена четко.

При локальной гиперплазии отмечается разрастание железистого и покровного эпителия вместе с подлежащими тканями, ведущее к образованию эндометриальных полипов (железистых, фиброзных, железисто-фиброзных).



3. Простая гиперплазия в активной стадии
с очаговыми признаками атипии.
Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

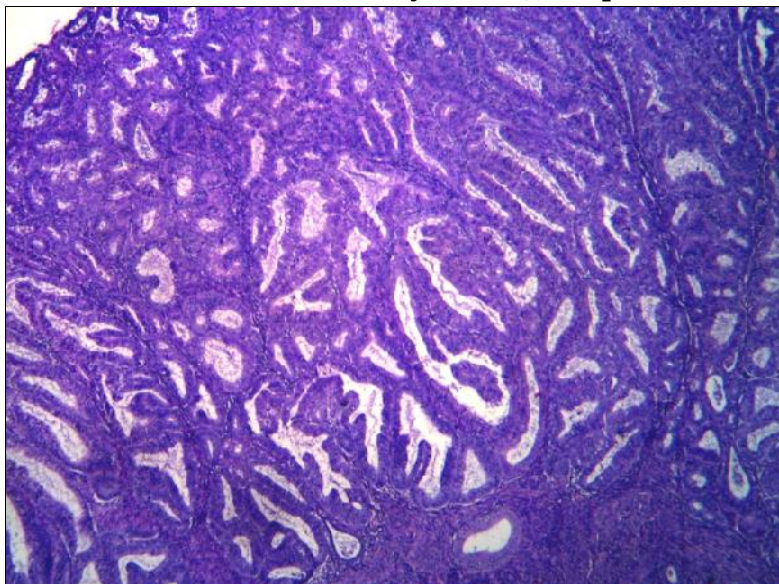
В зависимости от выраженности процессов пролиферации различают активную и покоящуюся формы железистой гиперплазии. В активной стадии в клетках стромы и эпителии желез наблюдается большое количество митозов, что указывает на интенсивную стимуляцию процесса пролиферации эстрогенами. Атипия проявляется многоядным расположением ядер в клетках.



4. Атипическая железистая гиперплазия эндометрия (аденоматоз). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

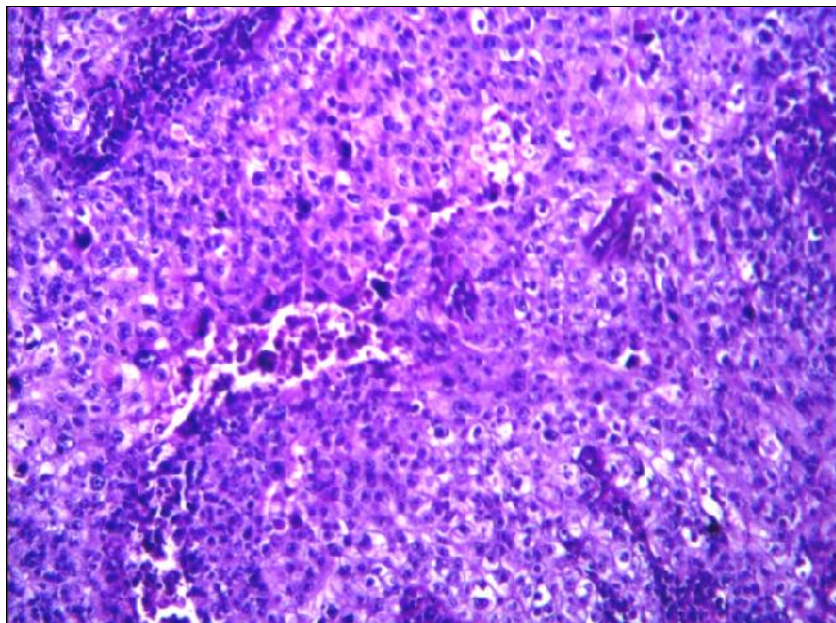
Характеризуется более интенсивной пролиферацией элементов, уменьшение числа стромальных элементов по сравнению с железистой гиперплазией. Характерны полиморфизм клеток, гиперхромия ядер и увеличение их размеров (увеличение ядерно-цитоплазматического отношения). Контуры внутренней эпителиальной выстилки желез неровные, формируют внутренние выросты в виде подушечек или участков по типу «железы в железе».

Злокачественные опухоли эндометрия



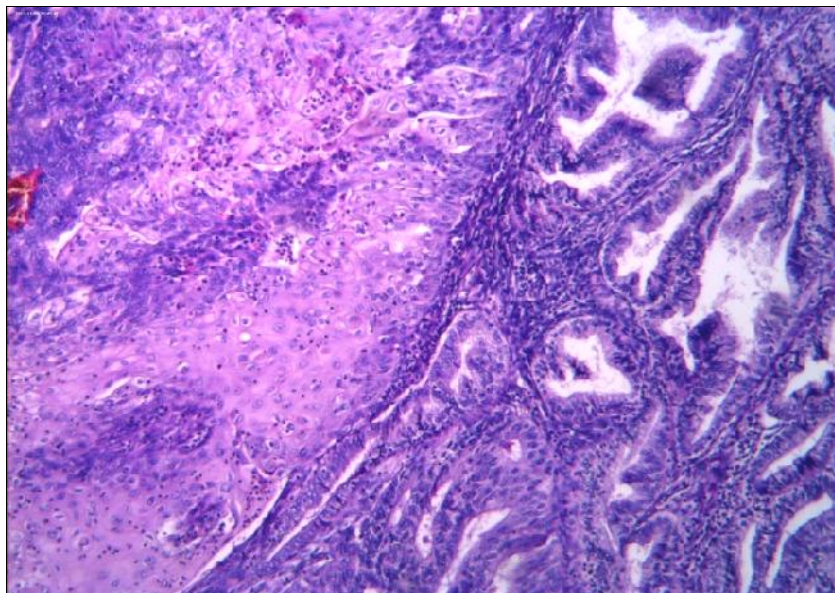
1. Высокодифференцированная аденокарцинома эндометрия. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$

Опухоль образована железистоподобными структурами, состоящими из эндометриального эпителия с узкими прослойками стромы и незначительным количеством сосудов. Железистоподобные комплексы располагаются близко друг к другу и имеют разнообразную форму. В них обнаруживаются многочисленные ответвления, в просвет выступают сосочки. Эпителиальные клетки, выстилающие железистоподобные комплексы, имеют различную высоту, ядра их находятся на различных уровнях. В эпителии отмечаются два вида ядер: темно- и светлоокрашенные. Митотическая активность невысокая. В строме опухоли волокнистые элементы представлены слабо, встречаются вытянутые, овальной формы или веретенообразных клетки, напоминающие фибробласты.



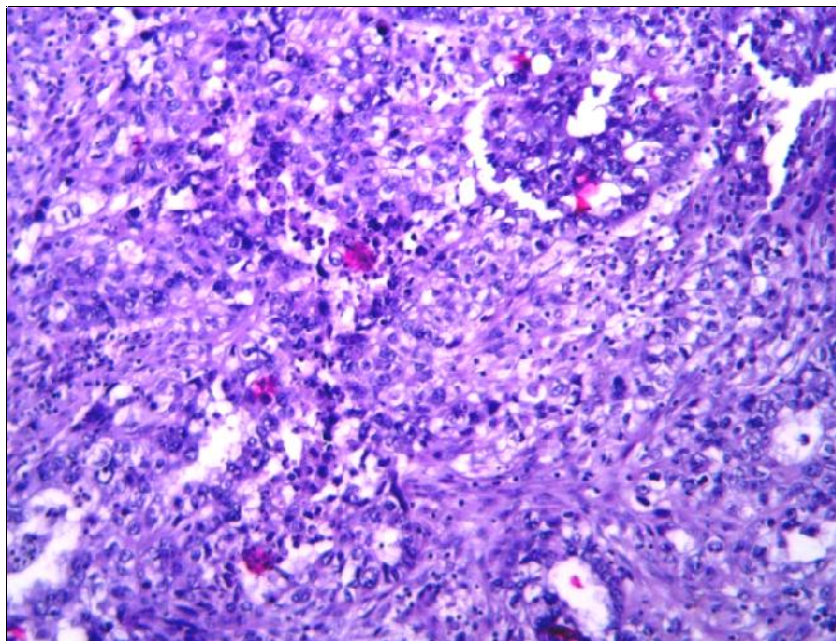
2. Недифференцированный рак эндометрия
Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Отмечается полная утрата железистого строения. В микропрепаратах наблюдаются сплошные поля из кубических или овальных опухолевых клеток, имеющих темноокрашенные ядра и нерезко выраженный полиморфизм. Некоторые опухолевые клетки могут напоминать саркоматозные: они содержат небольшое количество цитоплазмы, становятся округлыми или веретенообразными. Строма выражена незначительно. Отмечаются очаговые некрозы. К моменту диагностики, как правило, отмечается глубокая инвазия в мышечную оболочку матки.



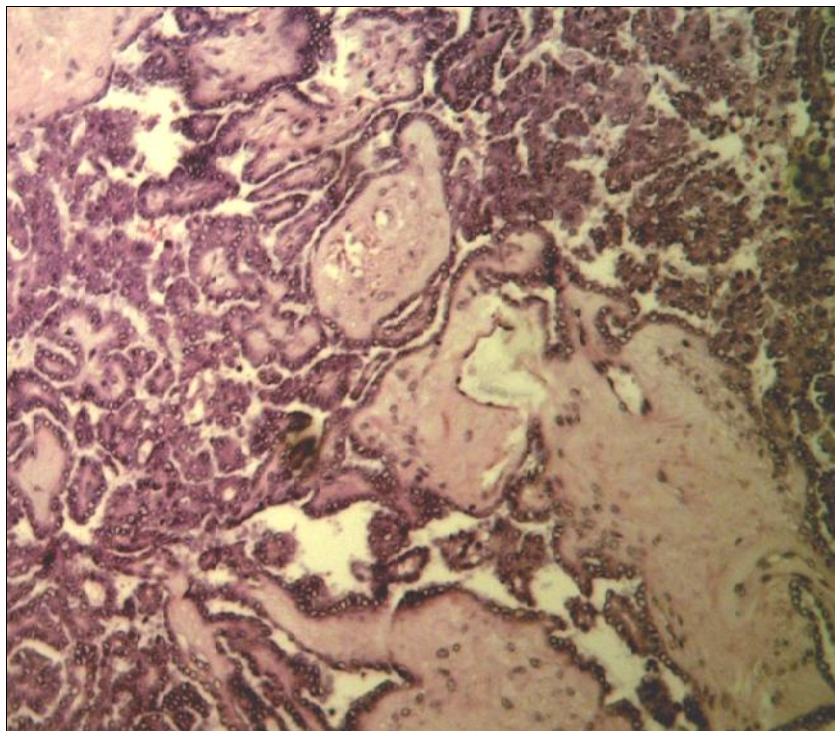
3. Железисто-плоскоклеточный рак эндометрия.
Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$

Опухоль имеет характер аденокарциномы с вкраплением «плоскоклеточных» очагов, которые образованы комплексами плоскоклеточного рака. Степень зрелости плоскоклеточного компонента может варьировать. Надежным прогностическим фактором является состояние железистого компонента. Некоторые авторы предложили пользоваться единым термином «аденокарцинома с плоскоклеточной дифференцировкой», при этом признавая, что дифференцировка железистого компонента играет прогностическую роль.



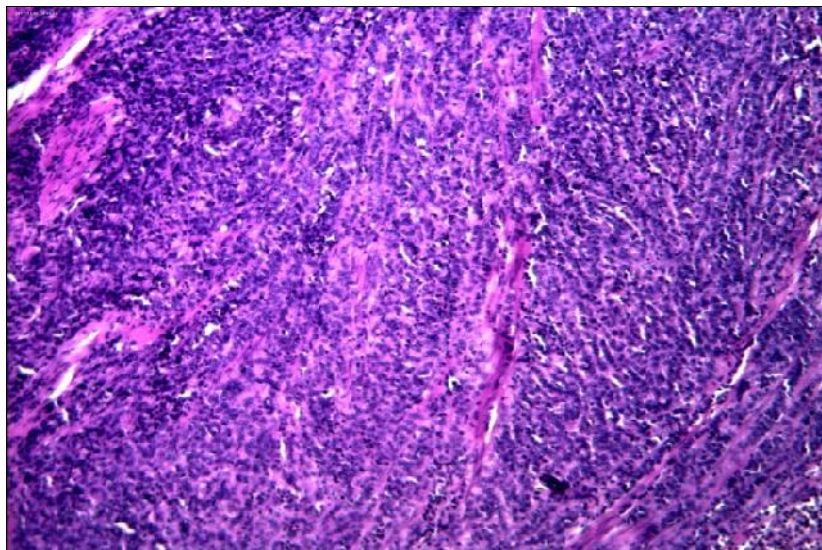
4. Светлоклеточная аденокарцинома эндометрия.
Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Для этой опухоли характерны крупные многогранные эпителиальные клетки, которые могут встречаться поочередно с типичными клетками несветлоклеточных аденокарцином. Могут встречаться мезонефرويدные клетки по типу «сапожного гвоздя с большой шляпкой».



5. Папиллярная аденокарцинома эндометрия
(серозно-папиллярная аденокарцинома).
Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Рассматривается как особая, крайне агрессивная злокачественная опухоль. Гистологически напоминает низкодифференцированный серозный рак яичников, который склонен к прорастанию в кровеносные или лимфатические сосуды. Хорошо сформированные сосочки покрыты опухолевыми клетками с высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, создающим впечатление «голых ядер».



6. Эндометриальная стромальная саркома низкой степени злокачественности. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Это клеточная опухоль, состоящая из однотипных мелких овальных и веретеновидных клеток без атипии и полиморфизма. Большинство опухолей характеризуется слабой митотической активностью. В опухоли наблюдается обильная сеть тонких мелких сосудов, напоминающих спиральные артериолы. В эндометриальных стромальных опухолях могут встречаться железы эндометриально го типа и фокусы гладкомышечной дифференцировки.

Рисунки представлены из архива авторов.

**ПАТОЛОГИЯ ЭНДОМЕТРИЯ
(ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ЛЕЧЕБНЫЕ АСПЕКТЫ)**

Научно-практическое издание

А в т о р ы :

Кулавский Василий Агеевич
Пушкарёв Василий Александрович
Кулавский Евгений Васильевич
Хуснутдинов Шамиль Масгутович
Пушкарёв Алексей Васильевич

Издательская лицензия № 06788 от 01.11.2001 г.
ООО «Издательство «Здравоохранение Башкортостана»
450000, РБ, г. Уфа, а/я 1293;
e-mail: gigo07@mail.ru

Подписано в печать 25.04.2018 г.
Формат 60×84/16.
Усл.-печ. л. 19,1. Уч.-изд. л. 10,65.
Тираж 500 экз. Заказ № 921.