

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Осипова Анна Данииловна

**Клиническое значение лазерной флюоресцентной спектроскопии
в экспресс-диагностике патологических состояний эндометрия у
женщин в перименопаузе**

14.01.01 - Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Ищенко Анатолий Иванович

Москва - 2020

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ПЕРИМENOПАЗУЗА. ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНАХ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ. ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ. (Обзор литературы) 15	
1. 1. Особенности перестройки эндометрия в перименопаузе.....	18
1.2 Клинические особенности хронического эндометрита в современной жизни. Роль хронического эндометрита в развитии перименопаузальной дисфункции.....	20
1.3. Современные методы диагностики хронического эндометрита.	22
1.4. Гиперплазия эндометрия: возрастные особенности.	25
1.5. Клиническая картина, современные методы диагностики сочетанных форм гиперплазии эндометрия и хронического эндометрита.....	29
1.6. Лазерная флюоресцентная диагностика эндометрия.....	33
1.7. Применение аутофлюоресценции (аутолюминисценции) в гинекологии.....	36
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1. Клиническая характеристика и критерии выбора пациенток.	41
2.2. Методы обследования пациенток.	44
2.2.1. Общеклинические методы исследования	45
2.2.2. Лабораторные методы исследования.	46
2.2.3. Оценка инфекционного статуса пациенток.	47
2.2.4 Морфологическое исследование.....	48
2.2.5. Инструментальные методы исследования.	50
2.3. Лазерная флюоресцентная диагностика.	52
2.4. Статистические методы исследования.	58
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	59
3.1. Результаты клинико-лабораторного обследования.....	65
3.1.1 Общее обследование.	65
3.1.2. Гинекологическое обследование.	65
3.1.3 Инфекционный скрининг.	66
3.1.4 Ультразвуковое исследование органов малого таза	68
3.1.5 Гистероскопическое исследование полости матки.	70
3.1.5 Морфологическое исследование эндометрия.....	71
3.2. Результаты спектроскопических исследований.	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	83
ВЫВОДЫ	96
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	98

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	100

ВВЕДЕНИЕ

Социальное и экономическое развитие Российской Федерации на современном этапе предусматривает планомерное улучшение качества и увеличение продолжительности жизни граждан страны. Особая роль в этом важнейшем процессе принадлежит здравоохранению. Одной из приоритетных задач, отраженных в Указе президента РФ от 7 мая 2018 года, № 204 в п. 2 обозначена «...борьба с онкологическими заболеваниями и увеличение продолжительности жизни в стране до 80 лет».

Повышение продолжительности жизни женщин заставляет существенно пересмотреть стратегию и качество оценки здоровья в разные периоды жизнедеятельности. Возвращаются утраченные ранее основные принципы диспансерного наблюдения. Создаются новые современные алгоритмы обследования, основанные на современных технических возможностях.

Особенности современности характеризуются изменением структуры заболеваемости, характером течения заболеваний, отклонением от закономерности их исхода. В этой связи отдельное внимание призвано отдать оценке переходного периода в жизни женщины – перименопаузального периода, своевременно улучшить его сбалансированность, повысить адаптогенность. Важнейшим разделом является ранняя доклиническая диагностика предраковых и злокачественных заболеваний органов репродуктивной системы женщины, поскольку в этот период жизни – период перестройки функциональной системы регуляции – клинические проявления опухоли крайне завуалированы. [34, 41, 49, 73]

Перименопауза – отрезок времени от нормальных регулярных менструаций до их полного прекращения. Время, когда менструальный цикл теряет регулярность, межменструальный промежуток может увеличиваться до недель и месяцев. Изменяется характер «менструальных» кровотечений, - они могут носить характер «ановуляторных», - продолжительных и

обильных. Как уже упоминалось в наших публикациях, типичным проявлением перименопаузы являются аномальные маточные кровотечения, однако морфологическим субстратом нередко являются различные формы гиперпластического процесса или аденокарцинома. Очевидно, что к этому возрасту накапливается большой «анамнестический багаж» в виде дистрофических и воспалительных заболеваний – хронический эндометрит, фиброзные и атрофические изменения полости матки и эндометрия и т.д. [34, 70, 72]

В этих условиях оценка состояния здоровья, состояния эндометрия, возможности дебюта онкологического процесса в матке, становится крайне затруднительна.

К этому времени кратно увеличивается количество женщин с «отягощенным» гинекологическим анамнезом за счет неоднократных внутриматочных вмешательств – диагностических выскабливаний эндометрия по поводу и без повода, воспалительных заболеваниях матки и персистирующей вирусной инфекцией, связанной с вирусами простого герпеса (ВПГ), Эпштейн-Бара (ЭБ), папилломы человека (ВПЧ) и цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекцией. [38] Целью их воздействия являются многослойный плоский эпителий шейки матки с развитием CIN и эндометрий. При этом вирусное поражение эндометрия наблюдается, как правило, у пациенток со сниженным иммунитетом. По данным А.П. Милованова морфологические изменения эндометрия, характерные для ВПЧ – инфекции встречаются у 14-25% женщин. [28, 29, 30] Ю.А. Кириллов обнаружил признаки поражения эндометрия вирусами папилломы человека и Эпштейн-Бара у 70% женщин с полипами эндометрия, аномальными маточными кровотечениями и сопутствующим бесплодием. [34]

Аномальные маточные кровотечения в этом возрасте приобретают характер рецидивирующих и, нередко, вызывают соматические и психоэмоциональные последствия и расстройства – анемию, депрессии, тревожно-депрессивные расстройства. [34, 90, 91, 95]

Современные диагностические методы и технологии многочисленны и высокоинформативны. Широко применяются не инвазивные ультразвуковое исследование и цветное доплеровское картирование, доплерометрия. В современных многопрофильных и специализированных центрах используется магнитно-резонансная и компьютерная томография, применяются методы контрастирования. Однако для этих методов требуется дорогостоящее ультразвуковое оборудование и компьютерные томографы, с одной стороны, с другой методы дают дополнительную информацию. Для окончательной верификации диагноза требуется морфологический анализ субстрата – ткани эндометрия, который выполняет и предоставляет морфолог. Кроме того, требуется определенное время для выполнения исследования, как правило, исчисляемое днями. [25, 35, 46, 47, 93]

Для предметной диагностики и обследования традиционно используется известный и широко распространенный алгоритм – гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание и патоморфологическое исследование. Оценка гистологической картины эндометрия определяет дальнейшую тактику ведения пациентки. Выявление признаков атрофии или последствий воспалительного процесса (хронического эндометрита) как правило, не побуждает врачей к каким-либо действиям, в случае диагностики гиперплазии эндометрия возможны варианты консервативного или хирургического лечения, при выявлении рака – хирургическое и/или комплексное лечение (гормональная, лучевая, химиотерапия). [33, 86, 88, 90]

Дальнейшая тактика ведения пациентки находится в прямой зависимости с ранним выявлением заболевания – доброкачественного, пограничного или уже онкологического, что и определяет тактику ведения пациентки. [33]

Комплексная традиционная диагностика, основанная на использовании инвазивных методов, предусматривает госпитализацию, полномасштабное системное обследование, обычно общую анестезию. Современные

технологии позволяют сократить диагностический поиск – проводить офисную гистероскопию и пайпель-биопсию с последующим морфологическим и, возможно, иммуногистохимическим исследованием. Морфологические методы требуют определенного времени для выполнения исследования и получения результатов. Недостаточным (ограниченным) качеством пайпель-биопсии является то, что оценке подвергаются только те фрагменты ткани, которые оказались в пайпель-пипетке. Эти сугубо небольшие по объему участки эндометрия оценить морфолог часто не может. Первичные фрагменты опухолевого роста могут в это время оказаться совсем в другом участке слизистой оболочки матки. Следовательно, для достоверной диагностики необходим тотальный соскоб эндометрия. [33]

Всё вышеизложенное мотивирует к поиску современных инновационных методов диагностики. То есть, проблема постоянного роста числа онкологических больных и необходимости их раннего выявления и лечения в соответствии с онкологической доктриной требует разработки новых экспрессных методов их диагностики, контроля за эффективностью лечения, его коррекции и оценки реабилитации больных с доброкачественными, пограничными и злокачественными новообразованиями. [7, 42, 73]

Для этих целей в РФ разработан и используется аппаратно-программный комплекс лазерной флюоресцентной диагностики «Ин Спектр М» и новые инновационные медицинские технологии на его основе для эффективного выявления доброкачественных, пограничных и злокачественных патологических процессов эндометрия и обеспечения с возможностью обеспечения мониторинга качества лечения. [2, 3, 34]

Метод лазерно-флюоресцентной диагностики (ЛФД) основан на регистрации спектральных характеристик вторичных излучений, возникающих в ткани под воздействием лазерного воздействия и на избирательном изменении состава доминирующих флюорофоров в патологически измененных тканях и в других тканях и жидкостях организма,

рефлексирующих на данный патологический процесс (прямая и косвенная диагностика доброкачественных патологических процессов, гиперпластических, предрака и различных форм рака). [2, 3, 24, 34]

ЛФД спектры обладают высокой специфичностью, обусловленной детекцией характерных молекулярных структур исследуемых клеток и тканей, включая опухолевые. ЛФД отличается кратчайшей скоростью получения полезной информации (1-2 минуты), отсутствием расходных реагентов, низкая себестоимость и простота эксплуатации, высокая точность измерений, принципиальная автоматизируемость и помехоустойчивость. [16, 34]

Технология ЛФД может являться перспективной для использования в клинической практике с целью диагностики и дифференцировки воспалительных, атрофических, доброкачественных и злокачественных процессов эндометрия как на ранних стадиях, так и непосредственно перед и во время проведения хирургического вмешательства, когда производится экспресс-биопсия или радикальное удаление опухолевых тканей. [33, 34]

Результаты ЛФД могут быть реализованы в клинической практике на всех этапах диагностики и лечения онкологических больных в соответствии с онкологической доктриной.

Кроме того, при активном внедрении в клиническую практику метод ЛФД позволит повысить онкологическую настороженность и эрудицию клиницистов не онкологического профиля, что в значительной степени отразится на повышении эффективности диагностики и лечения пациентов с онкопатологией, лишенных отягощенных сопровождающих факторов.

Метод флюоресцентной спектроскопии – это метод экспресс-анализа тканей (морфометрические особенности, функциональное состояние и структурированность тканей, их метаболизм) и органических веществ. [33]

Оптические методы привлекают внимание специалистов вследствие их высокой информативности, высокой чувствительности и специфичности и неинвазивности. [33] Эти методы основаны на определении параметров собственной флюоресценции тканей преимущественно с использованием

экзогенных фотосенсибилизаторов. Проведенные ранее экспериментальные и клинические исследования, основанные на ЛФД- технологиях, позволили определить следующие параметры при оценке качества эндометрия:

1. интенсивность клеточной пролиферативной активности
2. интенсивность оксигенации и микроциркуляции
3. интенсивность метаболизма в поверхностных тканях
4. оценку структурной и функциональной характеристики
5. соответствие клеточной пролиферации дню менструального цикла
6. оценку эффективности лечения, его мониторинг, определение сроков реабилитации пациентки.

Однако эти данные по выявлению метаболических, структурных, и, в большей степени, функциональных изменений касаются только воспалительных заболеваний женских половых органов, прежде всего хронических эндометритов, у женщин репродуктивного возраста. [33, 38]

Исследования по экспресс-диагностике гиперпластических процессов эндометрия в различные жизненные периоды – пременопаузы, менопаузы и постменопаузы, мониторинга их течения и лечения, оценки его эффективности, аппаратно-программное обеспечение, алгоритмы и клинические методики исследования эндометрия к моменту настоящего исследования не разрабатывались. [33, 38]

Данных о нормированных (нормальных) характеристиках эндометрия, соответствующих перименопаузальному возрасту в литературе не обнаружено. Нет также данных о разных вариантах патологии – фоновой (воспалительной), гиперпластической и пограничной (предраковой) у этой категории женщин.

Стратегически важным аспектом применения флуоресцентной спектроскопии для экспресс-диагностики патологических процессов эндометрия – «фоновых», гиперпластических, предраковых (атипическая гиперплазия) – является не инвазивная скрининг-диагностика широких слоев

населения. Время диагностики составляет менее 1 минуты. Выявление потенциальных групп риска женщин позволит существенно улучшить раннюю доклиническую выявляемость предрака и потенциального рака матки у женщин.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось: повышение качества диагностики доброкачественных патологических и предопухолевых процессов эндометрия у женщин в перименопаузе путем разработки скрининговой системы лазерной экспресс-спектроскопии.

Задачи исследования:

1. Определить семиотику патологических процессов эндометрия в перименопаузе.
2. Изучить особенности структуры и функции эндометрия у женщин в физиологической перименопаузе и его флюоресцентные характеристики в норме и при патологии.
3. Выявить особенности морфофункционального состояния эндометрия у женщин с преждевременной менопаузой, обусловленной истощением фолликулярного резерва по разным причинам
4. Определить особенности морфофункционального состояния эндометрия и его флюоресцентной корреляции у женщин с истощением фолликулярного резерва яичников и преждевременной менопаузой.
5. Выявить особенности спектральной картины слизистой оболочки матки у женщин с патологическим состоянием эндометрия с потенциальной онкологической трансформацией.

Научная новизна

Впервые изучены спектральные характеристики эндометрия у женщин в перименопаузе при физиологическом ее течении и при разных вариантах патологии. Выявлена высокая корреляция флюоресцентной спектроскопии и морфологической картины эндометрия у женщин в перименопаузе, что

свидетельствует о возможности использовать спектральный анализ в качестве оптической биопсии в режиме экспресс-диагностики.

Изучены спектральные особенности эндометрия при преждевременной недостаточности яичников и «вынужденном» гипоменструальном синдроме, клинически проявляющимся в виде перименопаузы.

Выявлены спектральные закономерности при экспресс-диагностике состояния эндометрия, присущие атипической гиперплазии при ультразвуковой оценке гипер- и гипопластического эндометрия.

Практическая значимость

Показана высокая эффективность «оптической биопсии» эндометрия в режиме лазерной флуоресцентной экспресс-диагностики при минимальных материальных затратах. Минимальное время диагностической процедуры (несколько секунд) с высокой информативностью позволяют использовать лазерную флуоресцентную спектроскопию в качестве инструмента для диспансеризации широких слоев женского населения. Портативность прибора (масса 1,3 кг) и отсутствие необходимости применения специального инструментария делают возможным проводить выездные диспансерные осмотры в любой точке страны.

Применение базовых спектральных стандартов оценки любых тканей органов репродуктивной системы (матка, шейка матки, влагалище и вульва) позволяют одновременно проводить скрининговые оценки состояния тканей для исключения пред- и опухолевого процесса.

Методология и методы диссертационного исследования

В настоящем исследовании использованы клинические, инструментальные и лабораторные методы исследования. Объектом исследования явились женщины перименопаузального возраста, поводом обращения которых явились нарушения менструального цикла, аномальные маточные кровотечения, обнаружение патологических образований

эндометрия или полости матки при профилактическом ультразвуковом исследовании.

Предмет исследования – результаты обследования данной категории женщин. Результаты, полученные в ходе работы, проанализированы с применением методов статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. Перименопаузальный период у женщин сопровождается морфофункциональными изменениями в эндометрии, обусловленными ранее перенесенными воспалительными заболеваниями, травмами, последующими дистрофическими и гормональными изменениями в органах половой системы женщины.

2. Причинами аномальных маточных кровотечений в перименопаузальный период являются гормональная перестройка, функциональные, дистрофические и гиперпластические процессы эндометрия.

3. Лазерная флюоресцентная экспресс-диагностика в реальном масштабе времени позволяет не инвазивно и мгновенно диагностировать патологические процессы эндометрия, - воспалительные, дистрофические и ассоциированные с предраковыми состояниями эндометрия – гиперплазию.

4. Лазерная флюоресцентная экспресс-диагностика позволяет определить степень морфологических и функциональных изменений и функциональный резерв эндометрия у женщин с преждевременным истощением фолликулярного резерва яичников и обеспечить мониторинг динамики его реабилитации.

Внедрение результатов исследования в практику

Метод лазерной флюоресцентной экспресс-диагностики используется в клинике акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева, Национальном

исследовательском медицинском центре «Лечебный-реабилитационный центр» Минздрава РФ, клиники репродуктивного здоровья АРТ-ЭКО, клинической больницы №2 г. Краснодар

Работа выполнена на клинических и лабораторных базах ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Апробация результатов исследования

Основные материалы диссертации представлены и обсуждены на: научно-практических конференциях «Снегиревские чтения» 2018, 2019 гг., Москва, XI международном конгрессе по репродуктивной медицине., Москва 2017, XVII Всемирном конгрессе по репродукции человека, Рим, 2017, XII конгрессе «Европейского Общества гинекологов», Барселона, 2017, XII Международном конгрессе по репродуктивной медицине, Москва, 16-19 января 2018 г., XVIII Всемирном конгрессе по эндокринологической гинекологии (Флоренция 2018), XVIII Всемирном конгрессе по репродукции человека (Ирландия, 2019).

Апробация диссертации состоялась на заседании сотрудников кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава 25.12. 2019г. (Протокол № 5).

Личный вклад автора

Автором разработан дизайн исследования, подготовлен обзор данных отечественных и зарубежных источников литературы по рассматриваемой проблеме, сформулированы цель и задачи исследования. Автор принимал участие в выборе направления исследования, лично проводил анализ и обобщение полученных результатов. Лично или при непосредственном участии автора проводился набор пациенток для исследования, составлена

компьютерная база данных, проведена аналитическая и статистическая обработка полученных результатов. Автор принял непосредственное участие в разработке новой компьютерной программы и световодного инструмента для лазерной диагностики патологических процессов эндометрия в перименопаузальном возрасте.

Автор лично проводил лазерную флюоресцентную диагностику эндометрия у подавляющего большинства пациенток.

Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования от постановки задач и их клинической реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и докладах.

Соответствие паспорту научных исследований

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология, а также области исследования согласно п. 4 — разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, отражающих содержание диссертации, из них 2 статьи опубликованы в журналах, включенных в перечень ведущих периодических изданий ВАК Минобразования и науки РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 3 глав, заключения, а также выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 103 источников, из которых 76 источников – отечественные, 27 – зарубежных авторов. Работа изложена на 111 страницах компьютерного текста, иллюстрированного 10 таблицами и 7 рисунками.

ГЛАВА 1. ПЕРИМЕНОПАУЗА. ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНАХ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ. ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ. (Обзор литературы)

Перименопауза – это период времени, когда регулярность менструаций теряется, преждевременное их наступление сменяются задержками вплоть до их полного прекращения. Это время, когда, межменструальный промежуток может увеличиваться до нескольких недель и месяцев. Изменяется характер «менструальных» кровотечений, - они приобретают характер «ановуляторных», - чаще продолжительных и массивных. В этих условиях оценка состояния здоровья, возможности дебюта онкологического процесса в матке становится, зачастую затруднительна. [69, 70]

Хронические воспалительные, дистрофические и гиперпластические заболевания эндометрия (ГЗЭ) у женщин перименопаузального возраста продолжает оставаться актуальной проблемой, прежде всего с позиции профилактики и раннего выявления рака эндометрия. В это время особенности возрастной перестройки регуляции менструальной функции часто сопровождаются аномальными маточными кровотечениями, что нередко приводит к нарушениям соматического характера - анемизации женщины, расстройствам сна и бодрствования, т.е. к нарушению качества жизни. Особенностью современной тенденции в жизни женщин является увеличение их количества с преждевременной недостаточностью функции яичников или снижением фолликулярного резерва. Это приводит к преждевременной «вынужденной» перименопаузе, и далее к менопаузе уже с 35 лет, заболеваемости ГЗЭ и раком эндометрия среди молодых (до 40 лет) женщин, многие из которых еще не успели выполнить свою репродуктивную функцию и не родили ни одного ребенка. [38, 48, 52]

Одной из наиболее частых причин нарушения механизмов регуляции менструального цикла и аномальных маточных кровотечений является

хроническое воспаление слизистой оболочки матки - хронический эндометрит, который наблюдается у 70% гинекологических больных [57, 58]. По данным Г.Т.Сухих, Н.А.Шешуковой, при морфологическом исследовании ХЭ выявляется в 3,5-20,2% случаев от общего числа биопсий эндометрия [58, 74]. Частота ХЭ в разных регионах растет, что может быть связано с широким использованием внутриматочных вмешательств, а также все еще большого количества аборт [58, 74]. В большинстве (80-90%) случаев ХЭ выявляется у женщин репродуктивного возраста и способствует нарушению менструальной и детородной функции. Нельзя не отметить высокую частоту аномальных маточных кровотечений и гиперпластических процессов эндометрия у женщин, ассоциированных с ХЭ [74].

В 95% случаев ХЭ возникает первично вследствие попадания микроорганизмов извне, либо передающихся половым путем, либо за счет репликации условно-патогенной микробной флоры после внутриматочных вмешательств. Не более, чем в 5% случаев ХЭ носит вторичный характер, возникающий вследствие распространения из других очагов гематогенным или лимфогенным путями [74].

Общеизвестно, что факторами риска ХЭ являются любые инвазивные внутриматочные вмешательства (искусственные аборты, гистероскопия, выскабливания и/или биопсия эндометрия, гистеросальпингография, внутриматочные контрацептивы, искусственная инсеминация, ЭКО и др. ВРТ), послеродовые инфекционно-воспалительные заболевания, хронические заболевания мочевой системы, хронический сальпингоофорит, а также оперативные вмешательства на органах малого таза [58, 75, 89]. В группе высокого риска находятся женщины с бесплодием, привычным невынашиванием беременности (ПНБ) в анамнезе и аномальными маточными кровотечениями (АМК).

Морфологическая и функциональная особенность эндометрия состоит в том, что его циклические превращения зависят не только от гормональных воздействий со стороны яичника, но и многочисленных локальных процессов

- молекулярных и межмолекулярных, в том числе между стероидными гормонами и их рецепторным аппаратом. В качестве результата воспалительного процесса нарушаются микроциркуляция, оксигенация, пролиферация, метаболизм, то есть почти все механизмы его регуляции. В последние полтора десятилетия, наиболее часто встречающиеся заболевания эндометрия – гиперплазия, хронический эндометрит и нарушение процессов имплантации рассматриваются с позиции общих звеньев патогенеза. [38, 54, 55 59, 100]

Нельзя забывать о повышенном риске малигнизации атипических форм ГЭ у женщин с сочетанной патологией матки на фоне ХЭ, особенно в пери- и постменопаузе. Прежде всего, это касается миомы матки и аденомиоза. По мнению ряда авторов, параллельное развитие ГЭ и ХЭ могут быть также расценены как риск развития рака молочных желез [34, 55, 100].

Гиперплазия эндометрия и хронический эндометрит, существуя в качестве нозологических единиц, в сочетании с длительными аномальными маточными кровотечениями, при рецидивирующем характере приводят к соматическим и психоэмоциональным последствиям – анемии, тревожно-депрессивным и депрессивным расстройствам.

Особую группу пациенток в современном мире составляют женщины с преждевременной недостаточностью яичников или со снижением фолликулярного резерва и «преждевременной» пери- и менопаузой. Это, как правило, женщины от 35 лет и иногда моложе. Несомненно, у женщин старшего возраста к этому времени накапливается и гинекологический анамнез в виде хронических воспалительных заболеваний, многочисленных травм вследствие выскабливаний матки или снижение гормональной функции яичников спонтанно или в результате операций на яичниках, длительного использования гормональных препаратов с лечебной или контрацептивной целью. [44, 50, 54]

Таким образом, анализ литературных данных свидетельствует о том, что каждое из представленных заболеваний имеет собственную значимость,

как в социальной жизни женщины, так и в клиническом аспекте. И гиперплазия эндометрия, и хронический эндометрит, их разновидности и последствия имеют такие патогенетические механизмы, в результате которых нарушается функция имплантации, возникает бесплодие, невынашивание беременности, аномальные маточные кровотечения, возникновение миомы матки, аденомиоза и их прогресс.

1. 1. Особенности перестройки эндометрия в перименопаузе

Перестройка эндометрия в перименопаузе охватывает изменения во всех отделах многокомпонентной системы - в железистом эпителии, в строме, основном веществе, в сосудах и нервных структурах. По мнению А. П. Милованова (2000, 2011) «менструальный цикл – сложная, этапная перестройка эндометрия матки под влиянием строго сбалансированных, ауто- и паракринных регуляторных механизмов, целью которых на физиологической лестнице является подготовка к беременности». [19, 29, 30] Важными механизмами, обеспечивающими благополучную имплантацию в физиологических условиях, являются развитая капиллярная сеть, микроциркуляция, достаточная оксигенация тканей, пролиферативная активность клеток эпителия и стромы, метаболизм и готовность нейрорецепторного аппарата эндометрия. [28, 29] Иницирующую роль играют гипоталамо-гипофизарные связи. С возрастом вертикальные связи нейрогуморальной регуляции начинают ослабевать, интенсивность взаимоотношений нейроэндокринных механизмов снижается, снижается рецептивность органов-мишеней на разных уровнях, начинают преобладать процессы диссимилиации, дезорганизации, гипотрофии и дистрофии. Все эти изменения в перименопаузе способствуют аномальным маточным кровотечениям и гиперпластическим процессам эндометрия» [60, 66, 101].

Известно, что в репродуктивном возрасте все происходящие в эндометрии процессы мультифокальны, и наблюдаются в объектах разных уровней организации - клеточном, молекулярном, тканевом, органном. В них

участвуют клетки разного происхождения - фибробласты, стволовые, тучные клетки, Т- и В- лимфоциты, натуральные киллерные (NK) клетки, моноциты-макрофаги и др. Местные клеточные и молекулярные взаимоотношения в эпителии и строме, а также межклеточные взаимодействия осуществляются через межклеточное вещество –экстрацеллюлярный матрикс, факторы роста и противовоспалительные цитокины (VEGF, ФНО - α , ИФН - γ , М-CSF, SCF, LIF EGF, TGF- β , HGF, ИЛ-1, ИЛ-6, и т. д.) [35, 57, 94, 95]. Ряд из них играет ключевую роль в главной функции – подготовке слизистой оболочки матки к имплантации. Вместе с тем, нарушение синхронности взаимоотношений между ними приводит к разной степени нарушениям – от незначительных в свое ритма менструального цикла до аменореи, которые преждевременно приводят к менопаузе. [58, 60, 101]

В организации функции репродуктивной системы в целом, и, в частности, в перименопаузальной перестройке эндометрия одна из ведущих ролей принадлежит сосудистым коммуникациям и циркуляции по ним форменных элементов крови. Этот процесс включает два механизма: васкулогенез – возникновение вновь или новых (*in situ*) капилляров из мезодермальных производных, мезенхимальных клеток и ангиогенез – возникновение новых сосудов, чаще всего капиллярных предсуществующих сосудистых взаимоотношений. Эти существенные процессы регулируются про- и антиангиогенными факторами – васкулоэндотелиальным фактором роста (VEGF) и его рецепторами, плацентарным фактором роста (PIGF), семейством ангиопоэтинов и гипоксический фактор. Локальная гипоксия в эндометрии, (в тканях эмбриона и межворсинчатом пространстве ранней плаценты), является фактором, регулирующим васкуло - и ангиогенез. В этих условиях активизируется дифференцировка эндотелиоцитов и рост кровеносных капилляров. В конечном итоге, вероятно, это имеет большое значение в развитие патологических процессов в эндометрии и в перименопаузе. [90, 92]

Во время возрастной трансформации организма, характеризующейся снижением функциональной нагрузки и гормональной перестройки у женщин со сниженным фолликулярным резервом вся цепочка этих механизмов системно нарушается. Это приводит к перестройке клеточного потенциала, и процессы избыточной пролиферации начинают преобладать. В условиях сниженного кислородного потенциала тканей на фоне повышения пролиферативной активности клеток создаются предпосылки для формирования полипов, различных форм гиперплазии. Выраженное снижение васкуляризации, развитие процессов дис-, а затем и атрофии, повышение активности пролиферации фибробластов способствуют образованию фиброза, сращений, и как следствие нарушению циклических превращений эндометрия, его сепарации в предменструальный и менструальный период и маточным кровотечениям [73].

1.2 Клинические особенности хронического эндометрита в современной жизни. Роль хронического эндометрита в развитии перименопаузальной дисфункции.

Современные особенности ХЭ привели к изменению типичной клинической картины этого заболевания в сторону преобладания стертых вялотекущих и атипичных его форм [21, 74]. Известно, что у 9-38% пациенток ХЭ протекает, как правило, без симптомов [58, 75], а при таком течении клинические проявления ХЭ не соответствуют глубине и выраженности структурных и функциональных изменений эндометрия [21].

В развитии клинических проявлений ХЭ играют роль характер и вирулентность микробно-вирусной контаминации, продолжительность течения заболевания и сопутствующей патологии матки. Так, в клинической картине изолированного ХЭ преобладают нарушения менструального цикла в виде циклических или ациклических маточных кровотечений или скудных кровянистых выделений «пятнами», а также нерезко выраженные тянущие боли или дискомфорт внизу живота [58, 75]. Значительно реже пациентки отмечают диспареунию или жалуются на избыточные слизистые или

слизисто-серозные бели [6, 21]. При сочетании ХЭ с простой гиперплазией эндометрия ведущими клиническими симптомами являются гиперполименорея и нарушения менструального цикла в анамнезе, а у женщин с ХЭ и железисто-фиброзным полипом эндометрия наиболее часто это является находкой при УЗИ в процессе обследования по поводу не наступления беременности или невынашивания беременности. [21, 101].

Болевой синдром при ХЭ не является патогномоничным признаком, однако может наблюдаться у 33-89% женщин в виде периодических, тянущих или ноющих болей в нижних отделах живота и/или пояснично-крестцовой области, усиливающихся при переохлаждении или эмоциональной нагрузке, а также в виде альгоменореи и диспареунии [15]. При сочетании ХЭ с хроническим сальпингофоритом, а также на фоне и спаечного процесса в малом тазу болевой синдром может иметь достаточно стойкий характер.

В результате преобладания в современных условиях стертых и атипичных форм ХЭ приводит к тому, что единственным симптомом этой патологии становится нарушение репродуктивной функции в виде бесплодия или ПНБ. Таким проявлением могут быть и неэффективные циклы ЭКО [6, 21, 101].

В основе развития перименопаузальной дисфункции при ХЭ лежит и снижение рецептивности эндометрия на фоне гипоестрогении. Эффективность регуляции этого механизма определяется состоянием и активностью иммунной системы, адекватностью гормональной регуляции, наличием сочетанной гинекологической патологии, а также характером микробного или вирусного фактора. В результате длительной персистенции микробных агентов в эндометрии формируется иммунный ответ на гетерогенизированные аутоантигены по типу реакции гиперчувствительности замедленного типа, приводя к появлению аутоантител и развитию хронической формы ДВС-синдрома, что способно вызвать возникновение локальных микротромбозов и инфарктов, то есть гипоксии, а затем нарушению клеточной митотической активности. [21, 22, 49]

Длительно текущий ХЭ в конечном итоге приводит к фиброзным изменениям в полости матки, спаечному процессу различной распространенности, синдрому Ашермана, дистрофии или атрофии эндометрия, которые наблюдаются у 35-40% женщин с ХЭ и маточной формой бесплодия [16, 25].

Таким образом, одним из факторов системного патологического процесса в эндометрии является активация системы гемостаза и аутоиммунных реакций на фоне длительной бессимптомной персистенции в эндометрии вирусно-бактериальной инфекции, которая вызывает незавершенность заключительной фазы воспаления – репарации ткани и приводит к хронизации воспалительного процесса в эндометрии, в результате чего начинают преобладать процессы дезинтеграции. Другими словами, ХЭ может быть как причиной бесплодия, так неразвивающейся беременности или неудач в программах ЭКО, и повышенной онкологической предрасположенностью [21, 49, 57, 58].

1.3. Современные методы диагностики хронического эндометрита.

Перечисленные выше механизмы физиологических циклических изменений, направленных в естественных менструальных циклах на подготовку эндометрия к имплантации, демонстрируют всю её многогранность и сложность. Определение факторов роста, цитокинов, специфических белков являются, как правило, предметом научных исследований и не распространены в широкой практике. Поэтому большинство клиницистов оценивают морфологическое состояние эндометрия по данным гистологического исследования, а функциональное - по данным ультразвукового исследования и доплерометрии [21, 58, 75].

Морфологическое исследование эндометрия остается основным в диагностике ХЭ, но для этого необходимо проведение инвазивных манипуляций, которые могут повлечь за собой негативные последствия - травматическое повреждение и разрушение рецепторного аппарата и

сосудистого русла, активация воспаления и др. Биопсия эндометрия в амбулаторных условиях при «офисной» гистероскопии может быть недостаточно информативной, так как биоптат может быть поверхностным и содержать только эпителиальный компонент. [12, 13, 20, 21, 51, 66]

Более щадящей является биопсия эндометрия с помощью аспирационной кюретки Pipelle de Cornier, но забор материала выполняется «вслепую» и часто не отражает истинную морфологическую картину [21, 75].

В качестве уточняющего дополнительного метода в последние годы стали выполнять иммуно-гистохимическое исследование для определения состояния рецепторов к половым стероидным гормонам. Однако субстратом для исследования также является ткань эндометрия, полученная в результате традиционного выскабливания или биопсии, а полученные результаты ИГХИ реально не имеют «инструмента» для коррекции нарушений. [21, 37, 40, 58]

Рутинным обследованием является диагностика инфекционных факторов – ПЦР и микробиологическое исследование [15].

Эхографические критерии ХЭ, описанные В.Н. Демидовым в 1993 году, отражают неспецифичность воспалительных изменений эндометрия и субэндометриального слоя миометрия при этой патологии. Наиболее значимыми ультразвуковыми критериями ХЭ являются: «неравномерная толщина и асимметрия переднего и заднего листков эндометрия, неоднородная структура эндометрия, наличие гиперэхогенных включений в базальном и центральном слоях эндометрия, расширение полости матки за счет наличия воспалительного экссудата и/или скопления пузырьков газа, варикозное расширение вен миометрия более 3 мм». При длительном течении ХЭ визуализируются «волнистость» центрального М-эхо, гипоплазия эндометрия менее 7 мм, разрывы в линейной структуре эндометрия (синехии) и варикозное расширение вен параметрия более 5 мм, в основе выявления которых лежат прогрессирующее снижение рецептивности эндометрия, усиление фиброзирования его стромы и ишемизация базальных структур и подлежащих слоев миометрия [21, 65, 68, 91, 93].

При проведении цветовой доплерографии сосудов матки у пациенток с ХЭ чаще всего регистрируются снижение уровня кровоснабжения функционального слоя эндометрия и асимметричная васкуляризация миометрия с обеднением кровотока в его субэндометриальных слоях [21, 65].

Гистероскопическая картина при ХЭ оценивается на 7-10 день менструального цикла. Визуализируется неравномерная толщина и окраска эндометрия с очаговой гиперемией и наличием точечных кровоизлияний или очаговая гипертрофия и/или полиповидные разрастания эндометрия, усиление сосудистого рисунка с наличием множественных поверхностно расположенных и варикозно расширенных капилляров. В ряде случаев наблюдается синехии и, возможно, частичная облитерация полости матки, что в процессе гистероскопии визуализируется в виде участков фиброза эндометрия и наличия соединительнотканых сращений между стенками полости матки на фоне бледно-розового, истонченного эндометрия при отсутствии складчатости. [12, 21, 25, 58, 75, 93].

В зависимости от выявленных при гистероскопии признаков хронического воспаления, выделяют три варианта ХЭ – гиперпластический (гипертрофический), гипопластический (атрофический) и смешанный [58, 75, 93]. При гиперпластическом варианте ХЭ эндометрий чаще бледно-розовый, неравномерно утолщен за счет гипертрофированных участков, без выраженного сосудистого рисунка. Специфическим признаком такого эндоскопического варианта ХЭ является сочетание отека стромы, очаговой или диффузной гиперемии эндометрия. У 70- 80% пациенток выявляются микрополипы, как в эндоцервиксе, так и в эндометрии. [21, 25]

При гипоплазии – гипопластический ХЭ является наиболее часто встречающимся вариантом и характеризуется следующей гистероскопической картиной: бледного цвета эндометрий со сглаженной поверхностью, неравномерной толщиной с преобладанием участков гипо- или атрофии в сочетании с выраженными фиброзными изменениями стромы, сосудистый рисунок неравномерный, иногда отсутствует на большей площади.

Внутриматочные синехии разного характера и «калибра» от тонких плоскостных до грубых плотных соединительно-тканых сращений отмечены у $\frac{2}{3}$ пациенток с гипопластическим ХЭ, что в 2-6 раз чаще, чем при других гистероскопических вариантах ХЭ [21, 25, 58].

При смешанном варианте ХЭ, как правило, определяется бледно-розовый, неравномерно утолщенный эндометрий, в котором участки неизменной слизистой сочетаются с атрофичными и гипертрофированными островками, сосудистый рисунок также варьирующ, - от скудного до резко выраженного. [12, 21, 25, 46].

В диагностике ХЭ важным аспектом является оценка и сопоставление ультразвуковых и гистероскопических критериев ХЭ с результатами морфологического и иммуногистохимического исследования эндометрия.

Таким образом, только комплексная оценка ультразвуковых, гистероскопических и гистологических признаков ХЭ позволяет поставить диагноз и определить тактику ведения пациентки.

1.4. Гиперплазия эндометрия: возрастные особенности.

подавляющее большинство отечественных и зарубежных исследователей свидетельствуют в пользу признания значительной роли ХЭ в развитии гиперплазии эндометрия (ГЭ), преимущественно в перименопаузальном периоде. Длительное течение ХЭ с эпизодами реактивации и обострения способствует развитию ГЭ [5, 6, 11].

У большинства женщин перименопаузального возраста с диагностированной ГЭ в анамнезе отмечены высокая доля перенесенных заболеваний, связанных с инфекциями, передающимися половым путем, повторные многократные внутриматочные хирургические вмешательства, основным из которых является выскабливание эндометрия, а также выскабливание в раннем послеродовом периоде и при неразвивающейся беременности и выявление микроорганизмов в эндометрии (до 60% больных с ГЭ и ХЭ являются носителями микст инфекции бактериально-вирусного

происхождения). У этих пациенток преимущественно в базальных отделах эндометрия обнаруживаются признаки хронического воспаления. [29, 30, 38, 98].

Вторичное иммунодефицитное состояние, отмечающееся при хроническом воспалительном процессе в матке, приводит к ослаблению последовательных реакций, активируемых интерфероном (противовирусных, антипролиферативных, антибактериальных, иммуномодулирующих). Применительно к ГЭ наиболее важен антипролиферативный эффект, который реализуется, прежде всего, в регенерирующих тканях. Таковыми, по данным некоторых авторов, являются нормальный эндометрий в I фазе цикла и гиперплазированный эндометрий [18, 32, 38, 55, 67].

Таким образом, как уже упоминалось, в том числе и в наших исследованиях, длительно существующий хронический эндометрит может и приводит к возникновению гиперплазии эндометрия за счет снижения активности антипролиферативного механизма [15, 17, 21].

Клиническим подтверждением роли хронического воспаления в возникновении ГЭ является увеличение соотношения PR/ER рецепторов и восстановление нормального соотношения процессов пролиферация/апоптоз при применении иммунных препаратов (интерферонов, амиксина и др.). При этом, несмотря на клиническую ремиссию патологического процесса, зачастую выявляется активация хронического воспаления, что проявляется повышением в крови и перитонеальной жидкости α -ФНО, γ -интерферона, продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижением ИЛ-4. Подобные изменения происходят в иммунном статусе крови при хроническом воспалительном процессе любой локализации. [38, 54, 55, 98]

Таким образом, в развитии ГЭ важную роль играет совокупность факторов – хроническое воспаление, измененная рецепции и метаболизма, нарушение соотношения эстрогенов и прогестерона. Серьезным фактором, способствующим формированию ГЭ является ожирение и инсулинорезистентность, влияющие на содержание противовоспалительных

цитокинов ФНО- α и ИЛ-1 в плазме крови. ФНО является медиатором специфического и неспецифического ответа организма на патологические агенты и осуществляет важную связь между воспалительными и иммунными реакциями. Метаболический синдром имеет прямое отношение к системной хронической воспалительной реакции организма. [38, 54, 55, 98]

Согласно определению ВОЗ [27], ГЭ представляет собой спектр морфологических изменений в эндометрии, варьирующих от доброкачественных, гормонально обусловленных, до предраковых состояний, в основе которых лежит моноклональная пролиферация генетически измененных клеток желез, и подразделяется на 4 морфологических варианта: простую ГЭ без и с атипией и комплексную без и с атипией. [38]

Основным дифференциально-диагностическим признаком различных гистологических вариантов ГЭ, согласно классификации ВОЗ, является наличие или отсутствие клеточной атипии: полиморфизма клеток и ядер, увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения, увеличения количества ДНК, гиперхроматоз ядер, появление неправильных митозов. [55, 92].

По данным различных исследований, развитию ГЭ предшествуют изменение рецептивности и микроциркуляции в эндометрии: для простой ГЭ без атипии характерна гипертрофия эпителиальных клеток и усиленный неоангиогенез (повышенная экспрессия EGF, EGFR, при экспрессии VEGF менее 1 балла) и измененный рецепторный профиль ткани с преобладанием экспрессии PR над ER в эпителиальных и стромальных клетках по сравнению с нормальным эндометрием фазы пролиферации. [38, 54, 55, 98]

Комплексная ГЭ характеризуется высоким очаговым уровнем пролиферации и апоптоза в условиях абсолютного преобладания первой; прогрессирующим нарастанием эпителиально-стромального соотношения, которое происходит как за счет гиперплазии эпителия, так и за счет снижения стромообразования на фоне увеличения соотношения ER/PR в

клетках железа его снижения в клетках стромы. Уменьшение доли стромы (содержащей сосуды) в условиях интенсивной пролиферации при комплексной ГЭ приводит к развитию гипоксии (ишемии) эндометрия, стимулирующей включению качественно новых механизмов неоангиогенеза с эндометрии (появление и нарастание экспрессии VEGF от КГБА к АКЭ). [38, 54, 55, 98]

Большинство исследователей рассматривают возникновение ГЭ как результат усиленной пролиферации эпителиальных клеток. Молекулярным субстратом чувствительности к гормону служат специфические рецепторы, которые могут находиться в активном и неактивном состоянии. Н.М. Побединский и соавт. [39] отметили значительные колебания концентрации ER и PR – рецепторов в гиперплазированной эндометрии и предложили ориентироваться на показатель соотношения их концентрации, который влияет на морфологическое отражение действия половых гормонов.

Апоптоз, который активируется и стимулируется тканевой гипоксией, значительно снижен в клетках с неактивным белком P₅₃: логически следуя, гипоксия является фактором избирательного отбора клеток, лишенных белка P₅₃. В то же время гипоксия оказывает стимулирующее влияние на неоангиогенез и дальнейшую восстановительную оксигенацию тканей, поврежденных ишемией. [30, 55, 83]

Таким образом, можно сделать вывод, что гипоксия играет одну из ведущих ролей в механизмах регуляции как структурных, так и функциональных взаимоотношений в эндометрии на разных уровнях организации - молекулярном, клеточном, тканевом и органном в целом.

Подводя некоторый итог, анализируя источники литературы можно констатировать, что гиперплазия эндометрия – это сложный морфофункциональный процесс, в происхождении и развитии которого принимают участие многочисленные генетические, молекулярно-биологические, биохимические, иммунные и другие факторы. Различные биологические структуры – субклеточные, клеточные, тканевые и органые

составляют компоненту в общем патологическом процессе. Нарушение привычной физиологической локальной и системной регуляции приводит к нарушению в системе функционального гомеостаза и преобладанию процессов пролиферации над апоптозом. Выраженное повышение активности деления клеток сопровождается усиленным неоангиогенезом в патологическом очаге. При этом наблюдается активное изменение рецепторного аппарата к эстрадиолу и прогестерону.

В литературе имеется достаточно научной информации о содержании различных бимолекулярных маркеров, ответственных за пролиферацию, апоптоз, неоангиогенез, реактивное угнетение, восстановление межклеточного матрикса при доброкачественных, пограничных и злокачественных патологических состояниях эндометрия в естественных, измененных клетках в ткани и сыворотке крови.

Нарушение механизмов естественного физиологического циклического ритма «жизни» эндометрия, способствуют возникновению и развитию гиперплазии эндометрия, которая, как правило, приводит к АМК. Такое сочетание является и фоном для возникновения аденокарциномы.

1.5. Клиническая картина, современные методы диагностики сочетанных форм гиперплазии эндометрия и хронического эндометрита

Клиническими проявлениями ГЭ могут служить менометроррагии, часто приводящие к анемизации, особенно в перименопаузальном и позднем репродуктивном возрасте. Однако зачастую ГЭ может быть случайной «находкой» при плановом профилактическом УЗИ или при подготовке к ЭКО и ПЭ. Хронический эндометрит может проявляться только при наличии у пациенток репродуктивных проблем – бесплодия или ПНБ. В последние годы в связи с увеличением репродуктивного возраста, клиницисты все чаще сталкиваются с сочетанием этих заболеваний, в том числе и при подготовке к ЭКО. [15, 17, 55]

Основным методом диагностики как ГЭ, так и ХЭ является морфологический. «Золотым стандартом» алгоритма обследования является

гистероскопия, отдельное диагностическое выскабливание и патоморфологическое исследование.

В качестве первичной диагностики на уровне диспансеризации используются ультразвуковые методы – ультразвукография, цветное доплеровское картирование (ЦДК).

По литературным данным диагностическая ценность УЗИ по отношению к ГЭ составляет до 75%. По мнению В. М. Пашкова (2004) информативность трансвагинальной эхографии достигает 95%. [36]

Объективным методом исследования, позволяющим визуально оценить локализацию, распространенность, вид гиперплазии эндометрия, а также признаки ХЭ, является гистероскопия. Однако и при гистероскопии ложноположительные результаты у женщин в перименопаузальном возрасте встречаются у 42% пациенток. Окончательный диагноз возможен только при патоморфологическом исследовании тканей эндометрия. Традиционно, для получения образцов ткани используется выскабливание эндометрия. При этом преследуется и лечебная цель - удаление гиперплазированного эндометрия. Однако эта манипуляция сама по себе носит травматический характер и способна вызвать обострение хронического эндометрита и воспаления органов малого таза и маточным кровотечениям. Оценивая диагностическую ценность прицельной биопсии, нужно отметить, что в биоптат может не попасть патологически измененный участок эндометрия вследствие очень малых размеров патологического участка, оцененного визуально. [12, 16, 17, 38, 46, 55, 80, 83, 93]

Многочисленные данные литературы и практические наблюдения свидетельствуют о необходимости дополнительного использования молекулярных методов исследования с целью утверждения морфологического диагноза, определения персонализированного подхода к лечению пациентки, прогнозирования течения и развития заболевания. [16, 38]

В последние годы при подозрении на сочетанную патологию стали прибегать к лучевым методам диагностики, в том числе к МРТ, чувствительность которого составляет 94%.

В современных условиях для диагностики ХЭ, гиперплазии эндометрия, в случаях маточных кровотечений – перименструальных и меноррагий – применяется «офисная» гистероскопия, которая проводится амбулаторно без обезболивания. Отсутствие необходимости обезболивания продиктовано тем, что введение гистероскопа с диаметром тубуса 1,75-3,0 мм не требуют расширения цервикального канала, использования зеркал и пулевых щипцов. [12, 15, 25, 38]

Комплексное микробиологическое обследование обычно является неотъемлемой частью диагностики ХЭ. Важно учитывать, что микробная флора цервикального канала, не всегда отражает и соответствует флоре в эндометрии, поэтому для объективизации обсемененности эндометрия целесообразно проводить культуральное исследование биоптата эндометрия. [86]. По данным Сухих Г. Т. и соавторов [57, 58] более чем в 60% случаев инфицирование эндометрия отмечено на фоне вагинальных инфекций, что позволяет предполагать возможность восходящей инфекции и подчеркивает значение выявления нарушений микроценоза влагалища, как предвестников развития ХЭ. При этом частота выявления инфицированного эндометрия составила 40%, а микробная флора была представлена микроаэрофильными, облигатно-анаэробными и факультативно-анаэробными микроорганизмами. [57, 58]

Для уточнения диагноза ХЭ осуществляется иммуногистохимическое исследование (ИГХ). Сухих Г. Т. и соавт. [57, 58] подчеркивают, что определение плазматических клеток с помощью маркера CD 138 позволяет их определить в 100% случаев, а световая микроскопия – только в 68%. ИГХ с маркером CD 138 необходимо выполнять при всех сомнительных и неопределенных случаях. Авторы исследования установили, что у женщин с хроническим эндометритом отмечается выраженный клеточный дисбаланс.

При оценке степени повреждения эндометрия принципиальным является анализ процессов пролиферации, апоптоза, ангиогенеза и склерозирования. Установлено повышение митотической активности клеток эпителия желез и стромы эндометрия. Подтверждением явилось повышенная экспрессия маркера Ki-67 в клетках в 4,4 раза и эпидермального фактора роста EGF – в 2 раза. [57, 58, 75]

Иногда при ХЭ может наблюдаться очаговая гиперплазия базального слоя эндометрия, в том числе мелкие кровоизлияния, мелкоочаговые вкрапления гемосидерина в строме эндометрия. Эндометрий при визуальной оценке может иметь неравномерную толщину, в некоторых местах с выраженной деформацией желез и неравномерным их распределением. [15, 21, 25, 58]

При хроническом эндометрите выявляются выраженные изменения в сосудистом русле тканей и интенсификация процессов склероза с накоплением интерстициальных коллагенов, включая периваскулярные области вокруг спиральных артерий, а также в базальных слоях эндометрия. По данным Сухих Г. Т. [57, 58] экспрессия проангиогенного фактора роста VEGF у женщин с ХЭ была повышена в 9,5 раз, содержание интерстициального коллагена – в 2,7 раза, увеличение плотности новообразованных сосудов и содержания коллагена базальных мембран IV типа – в 5,7 раза. Полученные в результате исследования сведения указывали на выраженный клеточный дисбаланс в тканях эндометрии, в основе которых явилось воспаление. Соответственно это может и, как правило, приводит к нарушению рецептивности, кровотечениям и возникновению гиперплазии эндометрия.

Таким образом, методы диагностики гиперплазии эндометрия и хронического эндометрита многочисленны, иногда высоко затративаемы, требуют времени на выполнение и не всегда отражают клинкоморфологическую картину. Поэтому разработка новых современных «быстрых» методов экспресс-диагностики является крайне актуальной.

1.6. Лазерная флюоресцентная диагностика эндометрия

Доклиническая диагностика гиперпластических процессов эндометрия и хронического эндометрита, как самостоятельных заболеваний, так и в сочетании у женщин в период перименопаузы является актуальной проблемой. Многочисленные современные технологии, включая методы лучевой диагностики - КТ, МРТ – дают широкие представления о патологическом процессе. Однако они не всегда отражают патогенетические и патофизиологические механизмы его развития, и, соответственно, ограничивают представления и тактике ведения этих пациенток. [1, 15, 17, 38].

Применение лазерного излучения, лазерной спектроскопии и медицинских технологий на их основе открывают новые возможности в диагностике заболеваний как воспалительных, так и гиперпластических или дистрофических.

Широкие возможности лазерного излучения по действию локального и общего характера, специфического или неспецифического воздействия определяются биологической закономерностью, которую можно выразить так: любой биологический, физический или химический фактор или их сочетание, воздействуя на биологический объект, в зависимости от параметров фактора (разовая или суммарная доза, общая энергия и т. д.), уровня организации биологического объекта (молекулярный, субклеточный, клеточный, тканевой, органной и организм в целом,) и его функционального состояния (физиология, патология, фаза менструального цикла, и др.), может стимулировать её или угнетать вплоть до разрушения или не влиять на его специфическую функцию. [1, 15, 17] Представленный механизм взаимодействия специфических факторов и их влияние друг на друга определяет возможности применения лазерного излучения и лазерной спектроскопии для диагностики и мониторинга лечения заболеваний в гинекологии. Лазерная флюоресцентная диагностика (ЛФД) основана на

принципах квантовой физики, биологии и фотохимии, и дает принципиально новые возможности в неинвазивной диагностике и мониторинге биохимических процессов в клетках и морфологически измененных тканях. ЛФД позволяет дифференцировать и отличать здоровые клетки и ткани от измененных и выявлять воспалительные и опухолевые процессы. [1, 15, 17, 38] В основе лазерной флюоресцентной диагностики находится взаимодействие фотосенсибилизатора (ФС) и источника света определенной длины волны (λ), соответствующая максимальному пику возбуждения фотоактивного препарата. ЛФД базируется на спектральном анализе биологических тканей. Основной целью спектрального анализа, относительно воспалительных и опухолевых процессов, является выявление «немых» очагов патологии, определение границ патологического процесса или опухоли, определение возможных путей её распространения, навигация лимфоузлов с метастазами, инфекцией или и то и другое. Принципиально важным является определение скорости и уровня накопления фотосенсибилизатора в тканях для оценки динамики течения патологического процесса и/или мониторинга лечения. Для выбора тактики лечения у больных определяющим является оценка преобладающего типа метаболизма в обследуемых тканях (аэробный/анаэробный) и степени микроциркуляции и оксигенации крови, и как следствие содержание кислорода в ткани. Принципиальным отличием и преимуществом лазерной спектроскопии является её неинвазивность и возможность в реальном времени на основе обратной связи достоверно оценивать и анализировать характер патологического процесса непосредственно в исследуемых заинтересованных тканях в момент обследования и своевременно индивидуально подходить к выбору метода лечения женщин [2, 3, 72].

Лазерная флюоресцентная диагностика основана на регистрации течения физико-химических процессов в биологических объектах – клетках и их составляющих (мембранах, органеллах) или тканях. Молекула препарата фотосенсибилизатора при поглощении света определенной длины волны

переходит из основного состояния (покоя) в возбужденное и/или синглетное, «жизнь» которого ограничена очень коротким отрезком времени. После этого происходит обратный переход этой молекулы в исходное состояние с выделением энергии и последующей люминесценции (флюоресцентная составляющая) облучаемого объекта. При этом возможен переход кислорода в тканях в синглетную форму с последующими физико-химическими реакциями (в присутствии фотосенсибилизатора-ФС), в которых центральным звеном является кислород. Финальным этапом являются фотодинамические процессы, которые неизменно приводят к разрушению клеточных структур, виновником которого являются активные формы кислорода и свободные радикалы. В свою очередь ФС подвергается выраженному повреждающему цитотоксическому воздействию со стороны свободных радикалов. В случае длительной поддержке фото-деструктивного процесса происходит уменьшение концентрации ФС под действием света и уменьшение интенсивности флюоресценции. В результате происходит накопление токсичных продуктов распада фотосенсибилизатора. В литературе это явление обозначено как photo-bleaching или обесцвечивание. [1, 2, 3, 4, 17, 38, 96, 97]

Основными компонентами, поглощающим свет в патологически измененных тканях, являются гемоглобин (Hb), липиды и меланин и вода. ФС также участвует в процессе свето-поглощения тканей. Наиболее определенный диапазон света для проникновения в биологические ткани является длина волны 650-1000 нм, что соответствует красному и ближнему инфракрасному диапазону спектра.

Световые кванты с меньшей λ поглощаются Hb крови и меланином, с большей λ – водой. Чем больше длина волны возбуждения ФС, вызывающая флюоресценцию, тем больше глубина проникновения света и, следовательно, объем «оптической» спектроскопии и соответствующая ей «оптическая биопсия» тканей. [1, 2, 3, 4, 17, 38, 96, 97]

Различают аутофлюоресценцию или собственную флюоресценцию, которая зависит от содержания флюорофоров (веществ, способных флюоресцировать), и внешнюю - экзогенную, обусловленную введением сторонних ФС, способных избирательно накапливаться в клетках с повышенной пролиферативной активностью преимущественно при преобладании анаэробного метаболизма. Это явление послужило основой для диагностики пограничных процессов и рака с использованием фотосенсибилизаторов (фотосенс, фотодитазин, 5-аминоливуленовая кислота (5-АЛК) и др.) а также фотодинамической терапии воспалительных и онкологических заболеваний. При этом большинство препаратов вводятся в организм парентерально (внутривенно). Это значимо ограничивает образ жизни пациентов (они вынуждены находиться в затемненном помещении от нескольких суток до нескольких недель, особенно в весенне-летний период и на солнце). Иногда это сопровождается явными токсическими и аллергическими реакциями. [1, 2, 3, 4, 17, 38, 96, 97]

1.7. Применение аутофлюоресценции (аутолюминисценции) в гинекологии

Впервые явление флюоресценции упомянул в 1854 г. G. G. Stokes. Эндогенную флюоресценцию описал А. Policard (1924), который в эксперименте обнаружил флюоресценцию в красном диапазоне спектра при облучении опухоли светом ближнего ультрафиолетового диапазона. Позже было установлено, что ткани с повышенной пролиферативной активностью, а именно опухоль, эмбриональные ткани, регенеративная ткань, обладают повышенной способностью накапливать порфирины. [76, 77, 79, 85]

R. M. Lecette (1965) предложил использовать флюоресцентную спектроскопию для дифференцировки здоровых тканей от опухолевых. Так, при облучении нормальных здоровых тканей и злокачественных опухолей молочных и щитовидных желез, а также рака желудка излучением с λ 330 нм выявилась флюоресценция всех тканей в диапазоне 360-600 нм. При этом

интенсивность флюоресценции тканей злокачественных опухолей была меньше, чем здоровых.

Фундаментальные исследования в области флюоресцентной спектроскопии в последующем, как в эксперименте, так и в клинической практике были выполнены W. Lohman, P. R. Alfano, Y. Yang, Александровым М. Т. [1]

Фундаментальные экспериментальные исследования в области создания современных оптических лазерных генераторов и обоснования их применения в науке и технике принадлежат отечественным ученым - лауреатам Нобелевской премии Н. Г. Басову и А. М. Прохорову (1964). В дальнейшем разработка и комплексное применение лазерного излучения и волоконной оптики, аппаратно-программных комплексов (АПК) существенно расширило возможности лазерной флюоресцентной диагностики. Высокие чувствительность и специфичность (диагностическая и аналитическая), разрешающая способность современных АПК позволяют выполнять высокоточные диагностические исследования различных тканей, не инвазивно и экспрессно получать достоверную информацию о биологическом объекте в норме и при патологии. Именно использование таких технологий в режиме экспресс-диагностики может существенно повлиять на разработку и совершенствование инновационных медицинских технологий и, как следствие, способствовать повышению эффективности профилактики, качества лечения, снижению заболеваемости онкологическими и воспалительными заболеваниями. [5, 7, 38, 59]

Конкретизируя использование ЛФД технологий, применительно к клинике акушерства и гинекологии следует отметить:

- 1) российские и иностранные исследования свидетельствуют о существенных различиях оптических свойств и спектральных ЛФ-характеристик здоровых и патологических тканей в разных органах, в том числе половых органах женщин.

2) в гинекологии ЛФД применялась, в основном, для диагностики предраковых заболеваний шейки матки [72].

3) Установлено, что клинически наиболее информативным является возбуждение аутофлюоресценции тканей лазерным излучением 3-х длин волн: 337 нм, 380 нм и 460 нм [1, 2]. Показано, что ФС повышает точность (по локализации и распространению) диагностики цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) по сравнению с обычными цитологическими и кольпоскопическими методами.

4) Экзогенное введение фотосенсибилизаторов для диагностики и фотодинамической терапии чревато осложнениями в виде аллергических реакций, в том числе и отека Квинке, ограничении работоспособности пациентов на этапе их реабилитации. Единичные исследования по ФД рака эндометрия были выполнены в конце 90-х годов прошлого столетия. В этих работах использовалась индуцированная флюоресцентная спектроскопия с применением 5-АЛК. Были получены некоторые положительные и обнадеживающие результаты.

В последнее время флюоресцентную диагностику часто называют «оптической» биопсией тканей. Это, по-видимому, связано с интеграцией ЛФД и проводимой под её контролем ФДТ с компьютерными программами, позволяющими в режиме экспресс-диагностики «on-line» и не инвазивно получать объективную и адекватную патологическому процессу информацию в течение 1-3 мин. В том числе информацию о сущности и характере патологического процесса в различных тканях и органах репродуктивной системы. Однако реальные исследования на этот счет единичны и проведены на аппаратуре с низкой аналитической чувствительностью что, собственно и вынуждает авторов исследований и клинических наблюдений для повышения чувствительности метода и спектральной визуализации тканей использовать не безопасные экзогенно вводимые фотосенсибилизаторы. Именно поэтому реальное (без введения каких-либо маскирующих компонентов) изучение метаболических,

морфометрических и функциональных характеристик тканей в норме и при патологии зачастую затруднены, а их результаты часто противоречивы и сложны для интерпретации. Это обусловлено возникающей разнородностью оптических свойств тканей, их изменением «ex vivo» накоплением продуктов распада и некроза, распадом Нв, накоплением продуктов ПОЛ и т.д. [1, 2, 3, 4, 17, 38, 96, 97, 103]

Проводится изучение и обсуждение вопроса о возможностях и глубине детекции («оптической биопсии») при лазерной диагностике, в том числе при ауто-флюоресцентной диагностике. Показано, что глубина проникновения в ткани возбужденного лазерного излучения в ближнем УФ- диапазоне составляет порядка 0,2 мм, при возбуждении в зеленой области – не более 1,0 мм. Ограничение диагностических возможностей, по мнению некоторых исследователей, связано с наличием эритроцитов и распределением Нв крови в тканях, который активно поглощает свет в этом диапазоне длин волн. Возбуждение флюорофоров в красном и инфракрасном диапазоне (622-780 нм) имеет выраженное преимущество, т. к. мало зависит от качества поверхности и кровенаполнения объекта исследования. Глубина проникновения света с λ 630 нм в ткани составляет 1-3 мм, с λ 700-850 нм – 2-8 мм. Некоторые авторы считают, что аутофлюоресценция тканей злокачественных опухолей в красной области спектра обусловлена, прежде всего, эндогенными порфиринами, содержание которых изменено при разных патологических процессах (гиперплазия, воспаление). [3, 4, 17, 38, 96, 97, 103]

В клиническом аспекте (по диагностике) в гинекологической практике известны исследования по флюоресцентной диагностике (ФД) и положительные результаты лазерного мониторинга фотодинамической терапии при лечении патологических процессов вульвы – дистрофии, лишае, раке. Однако все ещё недостаточно изучены патологические процессы органов малого таза методами ФД, отсутствует их база данных, которую можно было бы использовать в качестве референсных показателей при оценке нормы и патологии, эффективности лечения и реабилитации

пациенток по основным патогенетически обоснованным показателям тканей: метаболическим (аэробный/анаэробный тип метаболизма и оксигенация тканей), морфометрическим (активность клеточной пролиферации, структурированность тканей), функциональным (микроциркуляция, соответствие метаболических и морфометрических показателей менструальному циклу). [17, 33, 34, 38]

В доступной литературе возможности применения ЛФД, её флюоресцентной составляющей у женщин перименопаузального возраста с аномальными маточными кровотечениями, гиперпластическими процессами эндометрия и хроническим эндометритом с целью экспресс-диагностики мы не обнаружили. Это и послужило мотивацией для настоящего исследования.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика и критерии выбора пациенток.

В соответствии с поставленными целью и задачами в исследование было включено 214 женщин преимущественно старшего репродуктивного и перименопаузального возраста (35-50 лет), включая 34 пациентки с «преждевременной» перименопаузой (35-40 лет), обусловленной преждевременной недостаточностью яичников, обратившихся для обследования и лечения в клинику акушерства и гинекологии им. В.Ф.Снегирева, являющейся клинической базой кафедры акушерства и гинекологии №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Зав. проф. А.И. Ищенко).

Все пациентки условно были разделены на три группы. В I (основную) группу исследования вошли 96 женщин перименопаузального возраста с морфологически подтвержденными ХЭ и ГЭ. При наличии других заболеваний, кроме ХЭ, ГЭ и ПЭ, пациентки исключались из исследования. Первая группа была разделена на 3 подгруппы: Ia - 36 женщин с морфологически подтвержденным хроническим эндометритом (ХЭ), Ib - 20 женщин с морфологически подтвержденными полипами эндометрия (ПЭ) и Iv – 40 пациенток с морфологически подтвержденной гиперплазией эндометрия (ГЭ).

II группу составили 34 пациентки позднего репродуктивного возраста с верифицированной преждевременной недостаточностью яичников (снижением фолликулярного резерва). Группа была разделена на 3 подгруппы: IIa – 23 женщины с ПНЯ и морфологически подтвержденным ХЭ, IIб - 4 женщины с морфологически подтвержденной гиперплазией эндометрия, IIв - 7 женщин с морфологически подтвержденным полипом эндометрия. III проспективную группу составили 54 пациентки перименопаузального возраста с бесплодием в анамнезе.

Данной группе пациенток на первом этапе обследования была

выполнена лазерная флюоресцентная спектроскопия, по результатам которой группа была разделена на 3 подгруппы. IIIа- 24 женщины с полученными спектрами, характерными для ХЭ, IIIб- 9 женщин с полученными спектрами, характерными для полипа эндометрия, IIIв- 21 женщина с полученными спектрами, характерными для гиперплазии эндометрия. В последующем диагнозы были подтверждены морфологически, тогда как у пациенток I и II групп первичная диагностика была проведена морфологически, а ЛФД проводилась на втором этапе для идентификации и корреляции морфологических и спектральных характеристик.

И в группу сравнения (IV) вошли 30 условно здоровых женщин перименопаузального возраста без доброкачественных заболеваний матки в анамнезе и с отсутствием беременностей по немедицинским причинам и обратившихся в УКБ№2 в клинику акушерства и гинекологии ПМГМУ для обследования. (Таблица 1). В комплекс обследования всех пациенток была включена лазерная флюоресцентная экспресс-диагностика.

Таблица 1. Распределение пациенток по группам

Группа	Пациенток в группе		Клинический диагноз
Группа I	96	36	Хронический эндометрит (ХЭ)
		20	Полипы эндометрия (ПЭ)
		40	Гиперплазия эндометрия (ГЭ)
Группа II	34	23	Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) и ХЭ
		7	Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) и ПЭ
		4	Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) и ГЭ
Группа III	54	24	Пациентки перименопаузального возраста с бесплодием и ХЭ
		9	Пациентки перименопаузального возраста с бесплодием и ПЭ

		21	Пациентки перименопаузального возраста с бесплодием и ГЭ
Группа IV		30	Условно здоровые женщины перименопаузального возраста

При формировании групп исследования были разработаны критерии включения и исключения пациенток в основную группу и группу сравнения.

Критерии включения в группы I, II, III:

1. Наличие письменного информированного согласия пациентки на участие в исследовании.

2. Возраст женщин от 35 до 50 лет.

3. Женщины, имеющие в анамнезе:

- аномальные маточные кровотечения
- нарушения менструального цикла в перименопаузе
- патология эндометрия (по УЗИ)
- преждевременная недостаточность яичников (снижение фолликулярного резерва)
- морфологически верифицированные ХЭ и ГЭ;

Критерии исключения:

1. Возраст: моложе 35 и старше 50 лет.

2. Морфологически верифицированные злокачественные заболевания органов репродуктивной системы.

3. Миома матки

4. Аденомиоз

5. Опухоли яичников в анамнезе

Критерии включения в IV группу (группа сравнения)

1. Перименопаузальный возраст пациенток.

2. Отсутствие доброкачественных заболеваний матки в анамнезе.
3. Наличие письменного информированного согласия пациентки на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Пациентки среднего репродуктивного возраста
2. Пациентки, имеющие доброкачественные заболевания матки.

Конфиденциальность персональных данных пациенток и данных, полученных в процессе исследования, была гарантирована в каждом случае.

2.2. Методы обследования пациенток.

Обследование всех включенных в исследование женщин было комплексным и включало в себя:

I. общеклинические методы исследования:

1. анализ жалоб, общего и специального гинекологического анамнеза;
2. исследование объективного состояния пациента;
3. стандартный гинекологический осмотр;

II. лабораторные методы исследования:

1. общие:
 1. клинический и биохимический анализ крови;
 2. определение группы крови и резус-принадлежности;
 3. анализ крови на наличие ВИЧ;
 4. диагностика гепатита В и С;
 5. анализ крови на сифилис (реакция Вассермана);
 6. коагулограмма;
 7. общий анализ мочи;
2. специальные:

1. оценка инфекционного статуса (бактериоскопическое исследование отделяемого из влагалища, цервикального канала и уретры, бактериологическое исследование и ПЦР-диагностики возбудителей ИППП в отделяемом цервикального канала и биоптате эндометрия;

2. морфологическое исследование эндометрия на 7-9 день менструального цикла

III. инструментальные методы исследования:

1. трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза с цветовым доплеровским картированием сосудов матки в I (на 5-7 день) и II (на 18-24 день) фазы менструального цикла;
2. аспирационная биопсия эндометрия во II (на 21-24 день) фазу менструального цикла;
3. офисная гистероскопия и пайпель-биопсия эндометрия в на 5-7 день менструального цикла;

Полученные в результате обследования данные каждой конкретной женщины заносились в разработанную нами «индивидуальную карту обследования» и подвергались статистическому анализу.

2.2.1. Общеклинические методы исследования

При первом обращении пациенток анализировались жалобы, при сборе анамнеза особое внимание уделялось характеру менструальной функции (возрасту менархе, регулярности менструального цикла, характеру самой менструации и наличию признаков меноррагии, дисменореи и т.д.), способам контрацепции, особенностям репродуктивной функции (возраст начала половой жизни и количество половых партнеров, наличие и количество беременностей, их исход, наличие и длительность бесплодия, количество программ ЭКО в анамнезе), перенесенные гинекологические заболевания, в том числе воспалительные, гиперпластические процессы, а также характер оперативных вмешательств на органах малого таза – яичниках и матке,

количество и характер внутриматочных вмешательств, особенности и эффективность проведенной ранее терапии ХЭ и ГЭ, если такие проводились.

Исследование объективного статуса пациенток начинали с наружного осмотра, (конституция, особенности распределения жировой ткани, состояние кожных покровов, характер оволосения, состояние молочных желез). Обследование включало определение роста и веса пациенток, измерение артериального давления и частоты пульса, состояние лимфатических узлов, (в области подмышечных впадин), пальпацию молочных желез. Проводили обследование органов экстрагенитальных систем.

Стандартное гинекологическое обследование пациенток включало осмотр наружных половых органов, осмотр влагалища и шейки матки с помощью зеркал с оценкой их анатомических особенностей (складчатость стенок влагалища, состояние слизистых шейки матки и влагалища, величину и форму шейки матки, форму наружного зева, структурные изменения влагалища и шейки матки), характер выделений из половых путей.

Бимануальное влагалищное исследование давало информацию о состоянии тела матки и ее придатков (положение, размер, форма, консистенция, болезненность и подвижность тела матки и яичников, наличие и характер объёмных образований тела матки и ее придатков), а также о наличии и выраженности спаечного процесса в полости малого таза.

2.2.2. Лабораторные методы исследования.

Обязательные лабораторные исследования, включающие в себя клинический и биохимический анализ крови, определение группы крови и резус-фактора, анализ крови на ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис, коагулограмму и общий анализ мочи, назначались при первичном обращении всем пациенткам. Выполнение этих исследований проводилось в лабораториях клиники акушерства и гинекологии и клинических баз кафедры

по стандартным современным методикам.

К специальным лабораторным исследованиям, проведенным у пациенток всех исследуемых групп, относились оценка инфекционного статуса женщин, морфологическое и иммуногистохимическое исследования биоптатов эндометрия. Образцы тканей помещались в стерильные контейнеры и заливались 10% нейтральным раствором формалина. После этого в течение 24 часов они доставлялись в лабораторию кафедры патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Е.А. Коган) для проведения морфологического и иммуногистохимического исследований.

2.2.3. Оценка инфекционного статуса пациенток.

Инфекционный скрининг включал в себя бактериоскопическое исследование отделяемого из цервикального канала, влагалища и уретры, бактериологическое исследование отделяемого из цервикального канала и пайпель-биоптата эндометрия, а также ПЦР-диагностику возбудителей ИППП в отделяемом из цервикального канала и биоптате эндометрия.

Бактериоскопическое и бактериологическое исследования отделяемого из мочеполовых путей проводилось с целью определения видового и количественного состава микрофлоры нижних отделов урогенитального тракта. На основании полученных при микроскопии мазков данных делали заключение о микробиоценозе влагалища.

Бактериологическое исследование содержимого из цервикального канала и пайпель-биоптата эндометрия выполнялось с целью идентификации возбудителя, установления количественного состава микроорганизмов и определения их чувствительности к препаратам. Забор материала из полости матки производили путём аспирационной биопсии эндометрия на 7-9 дни менструального цикла после предварительной обработки шейки матки и цервикального канала 0,05% раствором хлоргексидина.

Бактериоскопическое и бактериологическое исследования проводились по стандартным методикам.

Исследование микрофлоры цервикального канала и пайпель-биоптата эндометрия методом ПЦР по стандартным методикам проводилось с целью обнаружения возбудителей инфекций, передающихся половым путем (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*), цитомегаловирусной и герпетической инфекций.

При обнаружении методом ПЦР *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* и *genitalium* осуществляли полуколичественную оценку их содержания в 1 мл материала, а также производили культивирование микроорганизмов на специальной питательной среде с последующим определением их чувствительности к антибиотикам. Титр более 10^4 КОЕ/мл считался этиологически значимым в отношении наличия воспалительного процесса, вызванного выявленными агентами [21, 38, 69].

2.2.4 Морфологическое исследование.

С целью морфологической верификации ГЭ, ПЭ и ХЭ забор эндометрия производился посредством выполнения его прицельной биопсии при офисной гистероскопии или пайпель-биопсии на 7-9 день менструального цикла. При этом показаниями к проведению пайпель-биопсии эндометрия в I фазе цикла явились наличие у женщин сочетанных клинико-anamnestических факторов риска развития ГЭ, ПЭ или ХЭ при одновременном выявлении ультразвуковых подозрений или гистероскопических данных. При наличии образцов ткани эндометрия, полученных в I фазу менструального цикла (на 7-9 день) путем пайпель-биопсии и в случае произведенного ранее отдельного диагностического выскабливания эндометрия и эндоцервикса, выполненного в связи с АМК или по поводу установленной при УЗИ гиперплазии эндометрия,

производили повторный пересмотр архивных препаратов с целью уточнения морфологической картины ХЭ, ГЭ и ПЭ.

С целью определения секреторного состояния эндометрия женщинам с преждевременной недостаточностью (истощением) яичников и обследовавшихся на предмет возможности наступления беременности с помощью ЭКО, пайпель-биопсия производилась во II фазе менструального цикла (на 21-24) день при гарантированном отсутствии беременности. Полученные образцы эндометрия направлялись в лабораторию для иммуногистохимического исследования.

Полученные путем аспирационной биопсии на 7-9 и 21-24 дни менструального цикла образцы ткани эндометрия с ГЭ, ПЭ и ХЭ заливались 10% нейтральным раствором формалина и доставлялись в лабораторию в стерильных контейнерах в течение 24 часов после забора.

Для морфологического контроля использовались образцы эндометрия, от 20 женщин старшего репродуктивного и перименопаузального возраста, которым пайпель-биопсия проводилась при подозрении на гиперпластический процесс эндометрия (не подтвержденный впоследствии).

В процессе световой микроскопии внимание уделяли выявлению признаков ГЭ, ПЭ и ХЭ (наличие диффузной или чаще очаговой лимфогистиоплазмоцитарной инфильтрации базального и функционального слоев эндометрия, расположенной вокруг желез и кровеносных сосудов, обнаружение в строме эндометрия плазматических клеток, очагового фиброзирования стромы эндометрия и склеротических изменений стенок спиральных артерий) и оценке морфологических маркеров рецептивности эндометрия (соответствие эндометрия фазе менструального цикла, развитие и степень зрелости пиноподий) в «окно имплантации» [103].

2.2.5. Инструментальные методы исследования.

Инструментальные методы диагностики включали трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза с цветовым доплеровским картированием, аспирационную биопсию эндометрия, гистероскопическое исследование с биопсией эндометрия.

УЗИ органов малого таза с цветовым доплеровским картированием сосудов матки проводилось трансвагинальным датчиком с частотой 6,5 и 7 МГц на аппаратах «Siemens» (Германия), «Acuson 128 XP 10» (США) и «Dornier AI 5200» (Германия) всем пациенткам с ХЭ в I (через 1-2 дня после окончания менструации, что соответствовало 5-7 дню цикла) и II (на 18-24 день) фазы цикла.

При выполнении УЗИ оценивались анатомические особенности внутренних половых органов по стандартному протоколу. Особое внимание при этом уделялось изучению эхографических характеристик эндометрия: оценивали его толщину, эхогенность и структуру срединного М-эхо. Прицельно выявляли диагностические критерии ХЭ, разработанные В.Н.Демидовым и соавторами: расширение полости матки за счет наличия воспалительного экссудата или пузырьков газа, неравномерная толщина эндометрия, асимметрия толщины переднего и заднего листков эндометрия, неоднородность структуры эндометрия с наличием гиперэхогенных включений в его базальном слое и в зоне центрального М-эхо, варикозное расширение вен миометрия более 3 мм (Демидов В.Н., Гус. А.И., 2001). При длительном течении ХЭ возможна визуализация таких эхографических критериев заболевания, как волнистый контур срединного М-эхо, истончение эндометрия менее 7 мм, разрывы в линейной структуре эндометрия (синехии) и варикозное расширение вен параметрия более 5 мм [65].

При проведении доплеровского картирования сосудов матки изучали равномерность маточной перфузии на основании сопоставления частот визуализации артерий мио- и эндометрия друг с другом.

Допплерометрический анализ кровотока проводили с оценкой скоростных показателей (максимальная систолическая скорость кровотока V_{\max} и минимальная диастолическая скорость кровотока V_{\min}) и уголнезависимых индексов (пульсационный индекс PI, индекс резистентности IR, систоло-диастолическое отношение S/D) в маточных, аркуатных, радиальных, базальных и спиральных артериях в I и II фазы менструального цикла.

Аспирационная биопсия эндометрия по стандартной методике была проведена 96 женщинам I группы, 34 женщинам II группы и 54 женщинам III группы на 7-9 день менструального цикла с целью морфологической диагностики и верификации ХЭ.

Офисная гистероскопия с биопсией эндометрия выполнялась всем пациенткам 3х групп при подозрении на патологию эндометрия при УЗ исследовании с целью визуальной оценки состояния эндометрия и для морфологического подтверждения ХЭ, ГЭ и полипа (полипов) эндометрия на 5-7 или 22-24 день менструального цикла. Исследование проводилось с помощью диагностического (офисного) гистероскопа фирмы «Karl Storz» (Германия) с наружным диаметром рабочей части 3,6 мм, со встроенным оптоволоконным световодом и с системой постоянного орошения (ирригации и аспирации) полости матки и наличием операционного канала. Исследование осуществлялось без расширения цервикального и без анестезии по общепринятой методике с применением в качестве рабочей среды стерильного физиологического раствора. В процессе выполнения гистероскопии особое внимание уделяли выявлению наиболее характерных признаков ХЭ, таких как неравномерная толщина эндометрия, неравномерная окраска с очаговой гиперемией слизистой оболочки тела матки, очаговыми и множественными подслизистыми инфильтратами и капиллярными кровоизлияниями, полиповидные нарастания эндометрия, очаговая гипертрофия слизистой оболочки, фрагментами неотторгнувшегося эндометрия отек стромы и усиление сосудистого рисунка с наличием точечных кровоизлияний [25, 57]. Забор ткани эндометрия производился с

передней или задней стенки матки при помощи биопсийных щипцов фирмы «Karl Storz» (Германия), введенных в рабочий канал гистероскопа. При небольших размерах полипов они одновременно удалялись путем резекции с использованием ножниц, при размерах полипов более 10 мм – с использованием Nd-YAG или Ho-YAG лазерного излучения. Материал извлекался из полости матки с помощью мини щипцов. Подобные манипуляции не требовали специального обезболивания, поскольку были малоболезненными. Полученные образцы эндометрия помещали в стерильные контейнеры с 10% нейтральным раствором формалина и в течение суток доставляли в лабораторию для проведения морфологического анализа.

2.3. Лазерная флюоресцентная диагностика.

В нашем исследовании в качестве неинвазивного экспресс-метода оценки характера и состояния тканей использовалась лазерная флюоресцентная диагностика, которая основана на программном алгоритме сравнения и выявлении отличий в спектрах опухолевых, предопухолевых и интактных тканей и органов.

Ниже (Рис. 2,3) приведены спектры оптического отклика опухолевых тканей, в том числе рака, предопухолевых и интактных тканей органов малого таза у женщин.

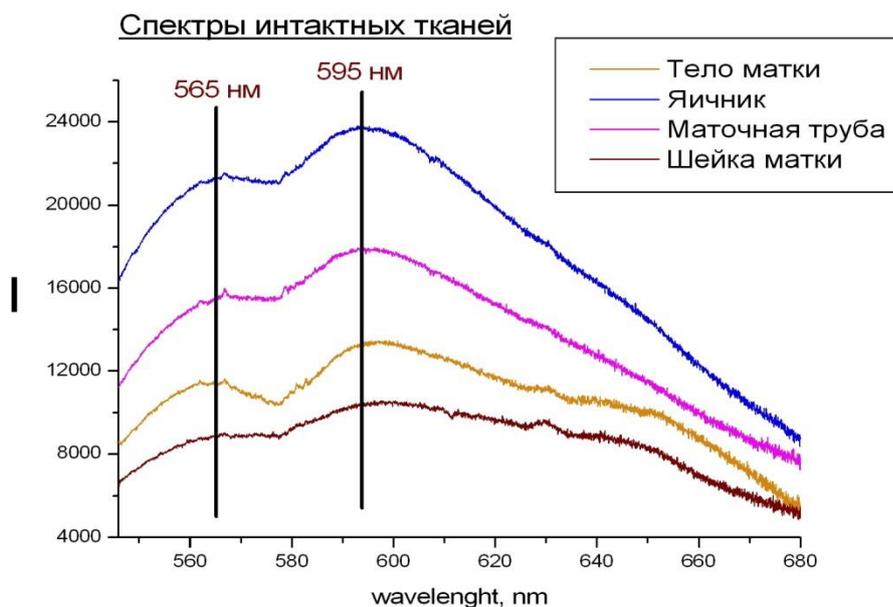


Рисунок 2. Спектры интактных тканей – тела матки, яичника, маточной трубы и шейки матки [Патент RU 144665. Устройство раман-флуоресцентной диагностики состояния тканей человека в норме и при патологии].

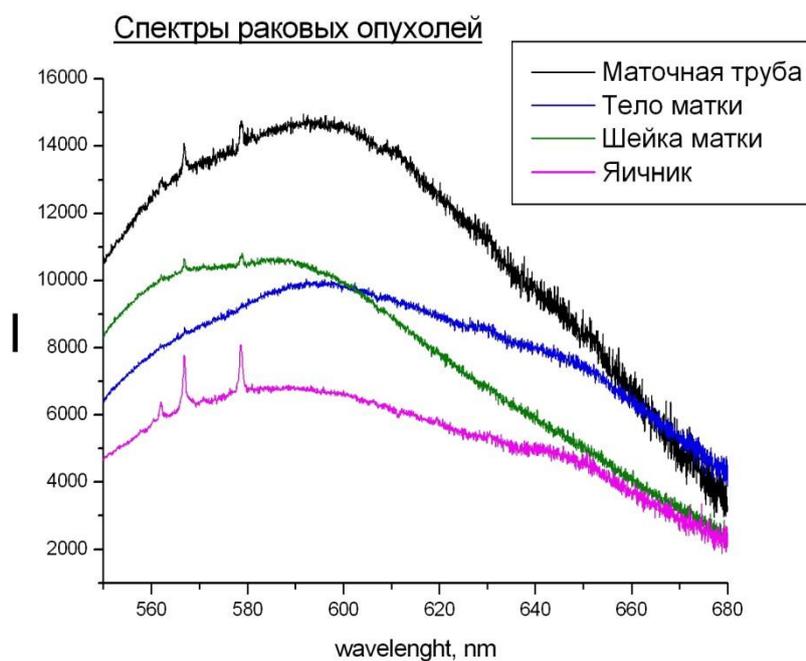


Рисунок 3. Спектры раковых тканей – тела матки, яичника, маточной трубы и шейки матки [Патент RU 144665. Устройство раман-флуоресцентной диагностики состояния тканей человека в норме и при патологии].

Выявлены следующие особенности спектров опухолевой и интактной ткани:

1. Форма флюоресценции (люминесценции) исследуемой ткани говорит о ее состоянии – норма («двугорбость») или рак («одногогорбость»/куполообразная форма). Степень выраженности формы (спектральные и энергетические характеристики) может варьировать. Кроме того, в интактной ткани пики люминесценции постоянны - имеется пик на 565 нм и пик на 595 нм, а полуширина «горбов» имеет определенную величину.

2. Форма люминесценции в зоне опухолевой ткани может также быть «двугорбой», что означает, что для исследования выбрана точка, соответствующая здоровой ткани среди опухолевой. Поэтому для точного получения данных важно провести исследование в нескольких точках.

3. Различные пики, ширина, форма одногогорбой люминесценции указывают на ряд факторов, повлиявших на развитие опухоли. К ним относится возраст опухоли, характер развития, скорость распространения и т.д. [33, 34]

Кроме разработки «он-лайн» диагностики и алгоритма, по которому производится определение характера (опухолевой/неопухолевой) ткани, постановка диагноза основана на предварительной систематизации и анализе ранее полученных спектров от различных тканей (анализировались спектры верифицированных гистологически гиперплазий, доброкачественных и воспалительных заболеваний и сравнивались со спектрами интактных тканей, что существенно повышало точность, чувствительность и специфичность медицинской технологии). [33, 34]

Лазерная флюоресцентная спектроскопия – это «оптическая биопсия», которая осуществлялась в режиме экспресс-диагностики с помощью медицинского спектрометра «Ин-Спектр». При проведении оптической спектроскопии ткань исследуемого эндометрия подвергалась

последовательному воздействию излучения от источника белого света и низкоинтенсивного лазерного излучения с длиной волны 637 нм. Производился сбор оптического отклика от эндометрия и спектральный анализ этого излучения. Доставка лазерного излучения и белого света до исследуемой точки осуществлялась через световодный инструмент с надетым на него одноразовым защитным стерильным колпачком. Для диагностики функционального и структурного состояния эндометрия световодный оптический инструмент вводился через цервикальный канал в полость матки и фиксировался в ее дне. В процессе низведения световодного инструмента в сторону внутреннего зева производится запись оптических спектральных откликов в трех точках – дне полости матки, средней части полости матки и в области внутреннего зева. Так же производится запись спектров фотолюминесценции и отражения в интактной точке сравнения – на коже внутренней поверхности бедра пациентки. Записанные данные в графической и цифровой формах анализировались программой аппаратного комплекса и в результате вычислялись индексы оксигенации, пролиферативной активности и структурированности. [33, 34]

Индексы, отражающие структурные и функциональные характеристики эндометрия, рассчитывались следующим образом:

1. Индекс оксигенации (I_{oxygen}) выражается в относительных единицах, показывает степень насыщенности ткани эндометрия кислородом.

$$I_{\text{oxygen}} = ((I_{515} + I_{615})/2 - I_{578})/t_{\text{экс}},$$

2. где I_{578} , I_{515} , I_{615} – значение интенсивностей в спектре отражения в точках 578 нм, 515 нм, 615 нм соответственно, $t_{\text{экс}}$ – время экспозиции излучения от источника белого света, выраженное в мс. Длина волны 578 нм соответствует пику поглощения окисленного гемоглобина, а длины волн 515 и 615 нм находятся на периферии его поглощения.

3. Индекс пролиферативной активности ($I_{\text{proliferation}}$) определяется, как интегральная интенсивность спектра фотолюминесценции ткани,

нормированная на интегральную интенсивность спектра фотолюминесценции интактной кожи на внутренней поверхности бедра. При нормальном менструальном цикле у пациентки имеется прямо пропорциональная зависимость значения пролиферативной активности от фазы и дня цикла. Индекс пролиферативной активности определялся для трех точек в полости матки – дно полости матки, середина полости матки, область внутреннего зева.

4. Индексы оксигенации и пролиферативной активности определяются для трех точек внутри матки – дно полости матки, середина полости матки, область внутреннего зева.

5. Индекс структурированности ($I_{\text{structure}}$) отображает степень отличия трех внутриматочных фотолюминесцентных спектров и вычисляется, как интегральная интенсивность максимального спектра, нормированная на сумму модулей разностей интегральных интенсивностей трех пар внутриматочных спектров. Высокий индекс структурированности (более 2) свидетельствует о хорошей структурированности различных отделов эндометрия, выстилающего полость матки. [33, 34]

Полученные результаты являлись оценкой структуры и функции тканей органов репродуктивной системы женщин и основой для выбора дальнейшего лечения.

Кроме этого предварительно проводилась комплексная диагностика согласно медико-экономических стандартов при оказании женщинам акушерско-гинекологической помощи в условиях дневного стационара (Приказ Минздрава МО от 04.04.2013 N 357) [15].

Лазерная флюоресцентная диагностика проводилась в амбулаторных условиях. Техническое выполнение диагностической процедуры очень простое – не требует специальных инструментов и обезболивания. При положении женщины в гинекологическом кресле после обнажения шейки матки с помощью зеркала Куско, удаления слизи с поверхности шейки матки

и обработки её раствором антисептика, через цервикальный канал в полость матки проводился защищенный одноразовым стерильным колпачком световод, представляющий собой сложную оптическую систему. Световод проводился до дна матки. Здесь производилось первое измерение. Далее по ходу низведения световода производились еще два измерения в центре полости и в области внутреннего зева. Заканчивалась диагностическая процедура измерением флюоресценции кожи на внутренней поверхности бедра в любой точке, которая являлась точкой сравнения.

Процедура абсолютно безболезненная и занимает не более 1 минуты.

Результаты исследования были получены одновременно с окончанием измерений в результате программного анализа компьютерной программы.

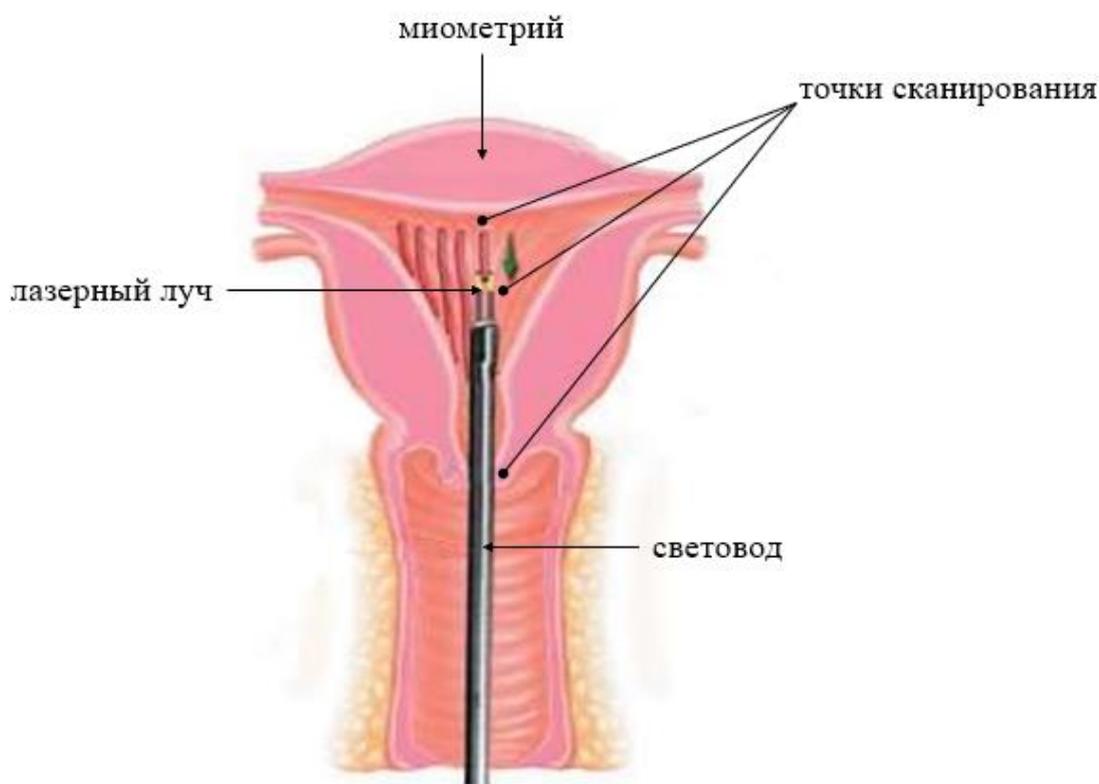


Рисунок 1. Лазерная спектроскопия эндометрия

2.4. Статистические методы исследования.

Полученные в ходе проведенного нами исследования данные были подвергнуты статистической обработке с использованием пакета прикладных программ «StatisticaforWindowsv. 7.0» компании «StatSoft®Inc.» (США, 2006).

Сравнение параметров между исследуемыми группами проводили с применением параметрических методов статистики путем расчета t-критерия достоверности Стьюдента для средних и относительных величин. Различия между группами были статистически значимыми при $t \geq 2$ с вероятностью безошибочного прогноза $p < 0,05$ (SweetR.L., 2009)

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

В соответствии с целью и задачами исследования были обследованы 214 пациенток в возрасте 35-50 лет, которые обратились с жалобами на аномальные маточные кровотечения, нарушением менструальной функции и скудными менструациями.

Все исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, составу входящих в них пациенток (табл. 2). Так, возраст обследованных женщин I, II и III колебался от 35 до 50 лет и составил в среднем $47,7 \pm 0,77$; $37,8 \pm 0,38$; $45,2 \pm 0,53$ соответственно; в группе сравнения - $40,2 \pm 0,53$ лет.

Таблица 2 Возрастная характеристика пациенток с ХЭ, ГЭ и ПЭ

Возраст пациенток	Группа I (n=96)		Группа II (n=34)		Группа III (n=54)	
	кол.	%	кол.	%	кол.	%
35-39 лет			30	88.3		
40-44 лет	13	13.6	4	11.8	23	42.6
45-50 лет	83	86.5			31	57.3
Средний возраст, лет	$47,7 \pm 0,77$		$37,8 \pm 0,38$		$45,2 \pm 0,53$	

Анализ жалоб и симптомов у пациенток всех трех групп показал, что ведущее место в клинической картине заболевания занимают нарушения менструальной функции в виде нерегулярных менструаций, преимущественно задержек, увеличения объема и продолжительности менструальной кровопотери, отмеченные у 55 (57,3%) женщин I группы, 34 (100%) пациенток II группы и у 37 (68.5%) женщин III группы (табл. 3).

«Главной» проблемой нарушения менструального цикла в I и III группах явились пред- и перименструальные скудные и обильные кровянистые выделения, отмеченные у 27 (49.1%) и 23 (41,8%) пациенток для I группы и 11 (29.7%) и 16 (43.2%) для III группы соответственно, что указывает на идентичность подбора групп. Во II группе все женщины отмечали скудные менструальные выделения. Продолжительность

предменструальных выделений составила в среднем $5,2 \pm 0,15$ дня у пациенток I и III группы и таковые отсутствовали у большинства женщин II группы.

Таблица 3. Основные жалобы пациенток I, II, III групп.

Жалобы Пациенток	Группа I (n=96)		Группа II (n=34)		Группа III (n=54)	
	Кол-во.	%	Кол-во.	%	Кол-во	%
1. Нарушения менструальной функции, из них:	55	57,3	34	100	37	68.5
- нерегулярный цикл	2	3.6	6	17,6	8	21.6
- пред- и перименструальные кровянистые выделения	27	49.1	1	2,9	11	29.7
- обильные менструации	23	41.8	0	0	16	43.2
- болезненные менструации	3	5.5	2	5,9	2	10.8
2. Боли и тяжесть внизу живота	5	5,2	0	0	2	3.7
3. Патологические бели	7	7,3	0	0	4	7.4
4. Болезненный половой акт	9	9,4	0	0	1	1.9
5. Скудные менструации	18	18,8	34	100	9	16.7
6.Отсутствие жалоб	2	2,0	0	0	1	1.9

Основной жалобой у пациенток II группы были скудные менструации, сократившиеся по продолжительности с 3-х до 1-1,5 дней, длящиеся в среднем $2 \pm 0,12$ дня. Задержки менструации до 7-11 дней наблюдались у всех 34 (100%) обследованных женщин.

Пациентки IV группы (группа сравнения) жалоб на нарушения менструального цикла не предъявляли.

Альгодисменорея отмечена относительно редко у женщин всех групп, что также отражает однородность групп обследуемых пациенток.

Таблица 4. Характеристика менструальной функции у пациенток

Характеристики менструальной функции	Группа I (n=96)		Группа II (n=34)		Группа III (n=54)	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
1. Наступление менархе:						
- раннее (10 лет и раньше)	0	0	0	0	0	0
- своевременное (11-15 лет)	87	90,6	23	67,6	48	88,9
- позднее (16 лет и старше)	9	9,4	11	32,4	6	11,1
2. Регулярность менструального цикла:						
- регулярный ритм менструаций	27	28	21	61,8	19	35,2
- нерегулярный ритм менструаций	69	71,9	13	38,2	35	64,8
3. Продолжительность менструального кровотечения:						
- до 2-3 дней	9	9,4	30	88,2	2	3,7
- 4-7 дней	31	32,3	4	11,8	9	16,7
- более 7 дней	56	58,3	0	0	43	79,6
4. Обильность менструального кровотечения:						
- скудные	8	8,3	34	100	10	18,5
- умеренные	43	44,8	0	0	20	37
- обильные	45	46,9	0	0	24	44,4
5. Наличие мажущих кровянистых выделений:						
- до менструации	12	12,5	3	8,8	6	11,1
- после менструации	19	19,8	8	23,5	14	25,9
- между менструациями	25	26,0	9	26,5	23	42,6
5. Альгодисменорея	17	17,7	9	26,5	5	9,3

В I группе у обследованных нами женщин несколько чаще выявлялись патологические выделения из половых путей воспалительного характера и болевой синдром, в том числе и во время полового акта, в сравнении с

женщинами III группы, тогда как, во II группе данные жалобы не встречались вообще.

Таблица 5. Структура гинекологических заболеваний у женщин в перименопаузальном периоде.

Гинекологические заболевания	Группа I (n=96)		Группа II (n=34)		Группа III (n=54)	
	Кол-во	%	абс.	%	абс.	%
1. ВЗОМТ всего: Из них:	83	86.5	32	94.1	47	87.0
Вагинит/Кольпит	14	16.9	4	12.5	9	19.1
Хронический цервицит	13	15.7	2	6.25	3	6.4
Бартолинит	5	6.0	0	0	2	4.3
Хронический сальпингоофорит	11	13.3	2	5.9	6	12.8
Острый эндометрит	4	4.8	1	3.1	3	6.4
Хронический эндометрит	36	43.4	23	71.8	24	51.0
2. Доброкачественные заболевания шейки матки	24	25	12	35.3	19	35.2
Гиперпластические процессы эндометрия всего: Из них:	60	62.5	11	32.4	30	55.6
Полипы эндометрия	20	33.3	7	63.6	9	30
Гиперплазия эндометрия	40	66.7	4	36.4	21	70
4. Доброкачественные заболевания яичников	59	61.5	9	26.5	42	77.8
Апоплексия	24	25	1	2.9	16	29.6

Анализируя характер менструального цикла у женщин с ХЭ, ГЭ и ПЭ (табл.4) можно отметить, что всё-таки у большинства женщин исследуемых групп (90,6%-I группа, 67.6%-II группа, 88.9%-III) отмечалось своевременное менархе. Продолжительность менструации в I и III группах в большем проценте случаев была более 7 дней. Во II же группе (пациентки

репродуктивного возраста с ПНЯ) у всех- (100%) женщин были отмечены скудные менструации при своевременном менархе.

Как видно из таблицы 5 у подавляющего большинства женщин всех 3-х групп к моменту обращения отмечались в анамнезе ВЗОМТ, выявленные в I группе – у 86,5%, во II группе- у 94.1%, в группе III – у 87%.

Важно отметить, что у пациенток всех групп отмечались доброкачественные заболевания шейки матки воспалительной природы. Так, хронические эндоцервициты выявлялись в 25% в I группе, в 35.3% II группе и в 35.2% в III группе. Однако у большинства женщин, имевших доброкачественные заболевания шейки матки, к моменту перименопаузы они были уже пролечены, чем объясняется их сравнительно невысокая частота на момент обращения. В структуре гиперпластических процессов эндометрия в I и III группах в большем проценте случаев отмечалась гиперплазия эндометрия, частота которой составила 66.7% для I группы и 70% для III, в то время как, во II группе преобладали полипы эндометрия (у 63.6%).

Обращает на себя внимание высокий процент встречаемости хронического эндометрита, подтвержденного морфологически, у пациенток всех трех групп (43,4, 78,1 и 51% соответственно). Причем средняя длительность существования заболевания оказалась до 5,5 лет (табл.6).

Средняя длительность наличия ХЭ с момента установления морфологического диагноза впервые у женщин I группы статистически достоверно больше, чем у женщин II группы с ПНЯ (снижением фолликулярного резерва), у которых данный показатель колебался в пределах $3,7 \pm 0,07$ ($p < 0,001$). У 18 (50,0%) пациенток I группы и у 10 (41,7%) пациенток III группы продолжительность течения ХЭ превышала 5 лет, тогда во II группе лишь у 2 (8,7%) женщин продолжительность ХЭ составляла более 5 лет. При этом длительность течения ХЭ оценивалась нами не только за период наблюдения за пациентами, но и учитывались данные анамнеза о ранее морфологически верифицированном ХЭ. В ходе проведенного исследования была установлена прямая умеренная корреляционная зависимость между

длительностью течения ХЭ и частотой нарушения менструальной функции и возникновением в последующем ГЭ. Определенно большое значение придавали анамнестическим данным по выявлению ранее ПЭ и ГЭ, способам их удаления, особенностям морфологической картины, рецидивам и проводимой терапии.

Таблица 6 Длительность течения заболевания у пациенток с ХЭ в 3-х группах

Длительность Заболевания	Группа I (n=36)		Группа II (n=23)		Группа III (n=24)	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
до 2,5 лет	4	11,1	5	21,7	2	8,3
от 2,5 до 5 лет	14	38,9	16	69,5	12	50
более 5 лет	18	50,0	2	8,7	10	41,7
Средняя продолжительность ХЭ, лет	5,5±0,06		3,7±0,07		5,1±0,06	

Выявлено, что из 20 женщин с ПЭ в Iб группе у 11(55%) таковые были ранее, в связи с чем им было произведено отдельно-диагностическое выскабливание (РДВ), причем у 5 женщин – дважды. Аналогично из 40 пациенток Iв группы у 18 (45%) также гиперпластический процесс был заподозрен ранее, производились РДВ, диагноз подтвердился, однако в последующем никакого лечения не проводилось.

Таким образом, семиотика гинекологических заболеваний у женщин перименопаузального возраста представляет собой сочетанную патологию, в которой преобладают воспалительные заболевания органов матолого таза, гиперпластические процессы эндометрия и доброкачественные заболевания (изменения) яичников. Данные литературы свидетельствуют о конкурирующих отношениях гиперпластических процессов эндометрия с

доброкачественными заболеваниями матки – миомой матки и аденомиозом, но женщины с этими заболеваниями в исследование не входили.

3.1. Результаты клинико-лабораторного обследования.

3.1.1 Общее обследование.

При оценке объективного статуса у всех женщин исследуемых групп был выявлен женский тип телосложения, равномерное распределение подкожно-жировой клетчатки, удовлетворительное состояние кожных покровов, видимых слизистых, правильное развитие вторичных половых признаков и оволосение по женскому типу. Средние показатели роста, веса, артериального давления и пульса у пациенток составили $169\pm 3,4$ см, $68,8\pm 3,4$ кг, $133,3\pm 5,6$ и $87,5\pm 43,6$ мм рт.ст., $73,2\pm 3,8$ ударов в минуту, соответственно. Нормальные значения индекса массы тела (ИМТ) имели 143 (66,8%) больных с ХЭ, ГЭ и ПЭ в перименопаузальном возрасте из I, III и IV групп, а так же пациентки из II группы (индекс массы тела ≤ 25 кг/ м²). 71(33,2%) пациентка (суммарно из 4х групп) имела избыточный вес, признаки метаболического синдрома. При пальпаторном обследовании молочных желез патологических образований обнаружено не было.

3.1.2. Гинекологическое обследование.

При гинекологическом обследовании у всех пациенток 4-х групп было определено правильное развитие наружных половых органов, избыточная пигментация кожных покровов у 46 (47.9%) женщин I группы, у 6 (17.6%) женщин II группы, у 32(59.3%) женщин III группы и у 8 (26.7%) женщин IV группы. Признаки трофических изменений отмечены у 43 (44,8%) пациенток I группы, 11(32.4%) женщин II группы, у 36 (66.7%) женщин III группы и у 9 (30%) женщин IV группы. Видимые признаки несостоятельности мышц тазового дна, опущения стенок влагалища – у 48 (50%) женщин I группы, у 3 (8.8%) женщин II группы, у 29 (53.7%) женщины III группы и у 11 (36,7%) женщин IV группы. В результате осмотра влагалища и шейки матки с

помощью зеркал и кольпоскопии участки эктопии, зоны трансформации были диагностированы всего лишь у 12 (12,9%) женщин I группы, у 10 (29,4%) женщин II группы, у 16 (29,6%) женщин III группы и у 4 (13,3%) женщин IV группы. Однако наиболее частой особенностью состояния шейки матки была коагултинация наружного зева и стриктура цервикального канала, которые были обнаружены у 41 (42,7%) женщин I группы, у 3 (8,8%) женщин II группы, у 18 (33,3%) женщин III группы и не были обнаружены у пациенток IV группы. Диаметр наружного отверстия цервикального канала составлял от 0,5 до 1,5 мм. Это потребовало оперативного лечения в виде лазерной реканализации цервикального канала. Среди других патологических состояний шейки матки были выявлены признаки ВПЧ - плоские папилломы шейки матки, очаговый гиперкератоз, лейкоплакия шейки матки и влагалища, дисплазия шейки матки I – II степени.

Признаки хронического сальпингоофорита и спаечного процесса малого таза были выявлены у 11 (11,5%) женщин I группы, у 2 (5,9%) женщин II группы и у 6 (11,1%) женщин III группы. У пациенток IV группы признаки хронического сальпингоофорита выявлены не были.

3.1.3 Инфекционный скрининг.

С целью определения видового и количественного состава микрофлоры нижних отделов урогенитального тракта всем пациенткам было проведено бактериоскопическое исследование отделяемого мочеполовых путей.

При оценке результатов микроскопии мазков, окрашенных по Граму, нормоценоз влагалища у пациенток основной группы был выявлен у 146 (68,2%) женщин, промежуточный тип микробиоценоза встречался у 24 (11,2%). Во II и III группах данные были пропорциональны. Среди патологических процессов влагалища у женщин всех III групп наиболее часто был зарегистрирован бактериальный вагиноз. Кандидозный вульвовагинит был отмечен у 17 (17,7%) пациенток с ХЭ, ГЭ и ПЭ в I группе, у 3-х (8,8%) во II группе и у 4-х (7,4%) женщин в III группе.

С целью определения качественного и количественного состава микрофлоры цервикального канала всем пациенткам было произведено исследование его содержимого методом ПЦР и бактериологическим методом с последующим определением чувствительности выделенных организмов к антибиотикам.

Установлено, что у 30 (31,3%) пациенток I группы рост микрофлоры не выявлен, во II соответственно у 9 (26,5%) и III у 11 (20,4%). У 86(40,2%) женщин, из общего числа обследованных, выявлялась условно-патогенная микрофлора, возбудители специфических мочеполовых инфекций, а также различные ассоциации бактерий, вирусов и грибов. Так, среди условно-патогенных микроорганизмов в цервикальном канале у пациенток с ХЭ и ГЭ преобладали уреа- и микоплазмы, обнаруженные у 46 (21,5%) у женщин во всех группах, соответственно ($p>0,05$). Среди факультативно-анаэробных микроорганизмов в обеих обследованных нами группах чаще других определялись *Gardnerellavaginalis* (23,1%), *Streptococcus* (15,6%), *Enterococcus* (14,1%) и *Staphylococcus*, тогда как среди облигатных анаэробов преобладали *Bacteroides*, выявленные в 7,8% случаях, соответственно ($p>0,05$). Важно отметить, что у пациенток с ХЭ и бесплодием в анамнезе достоверно чаще – в (46,3%) случаев, были выявлены условно-патогенные микроорганизмы. Специфические возбудители встречались в цервикальном канале у 30(14,0%) женщин. Наиболее значимыми возбудителями ИППП были *Chlamidia trachomatis* и *Ureaplasma urealyticum* выявленные у 14 (6,5%) и 15 (7,0%) пациенток суммарно из всех групп. Герпетическая, цитомегаловирусная и папилломовирусная инфекции были зафиксированы у каждой пятой пациентки I, II, и III групп – у 19,8%, 20,6%, 20,4% и у 5 (16,7%) женщин IV группы ($p>0,05$). Необходимо подчеркнуть, что в большинстве случаев – у 108 (50,5%) женщин в цервикальном канале были выявлены ассоциации микроорганизмов – бактериально-бактериальные, бактериально-вирусные и бактериально-микотические. Изучение состава микрофлоры полости матки осуществляли посредством оценки результатов

бактериологического исследования и ПЦР-диагностики аспиратов из полости матки у пациенток II группы. Отсутствие микробного фактора в эндометрии было зарегистрировано у 16 (47,0%) больных. У оставшейся части пациенток с ХЭ и ГЭ воспалительный процесс в эндометрии поддерживался за счет длительной персистенции в нем как представителей условно-патогенной микрофлоры, так и специфических возбудителей и ассоциаций микроорганизмов. Так, у II группы с инфицированной полостью матки были выявлены условно-патогенные микроорганизмы, из которых в 100% случаев встречались *Enterococcus*, *Escherichia coli*, и *Ureaplasma urealiticum*. К специфическим возбудителям ХЭ, отмеченным у 3 (8,8%) пациенток этой группы, относились *Chlamidia trachomatis* и *Herpes simplex virus II* типа. Таким образом, у всех пациенток с ХЭ, ГЭ наблюдалась преимущественная колонизация влагалища, цервикального канала представителями факультативно- и облигатно-анаэробной микрофлоры и вирусами, выявлявшимися в основном в виде ассоциаций микроорганизмов. Важным наблюдением явилось обнаружение микроорганизмов в эндометрии у 9,3% женщин II группы с ХЭ и ГЭ, что позволяет предположить определенную роль инфекции в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия.

3.1.4 Ультразвуковое исследование органов малого таза

С целью изучения состояния эндометрия всем включенным в работу пациенткам, а также пациенткам группы сравнения в I (на 5-7 день) и II (на 18-24 день) фазы менструального цикла было проведено ультразвуковое исследование органов малого таза.

При проведении исследования, врожденные аномалии развития внутренних половых органов, а также патологические изменения миометрия, яичников и маточных труб были выявлены только у 5 (2,3%) из всех женщин – у одной однорогая матка, у 3-х - двуорогая матка и у одной из них – полное удвоение матки. Оценка состояния эндометрия у пациенток с ХЭ проводилась путем выявления ультразвуковых признаков воспалительного

процесса в слизистой оболочке тела матки. При этом у 12 (33.3%) пациенток Ia подгруппы УЗ признаки ХЭ отсутствовали. В Шв подгруппе (ГЭ) у 4 (19.0%) признаки ГЭ были недостоверными, у 12 (22,2%) пациенток III группы одновременно были признаки и ГЭ и участки эндометрия с признаками гипотрофии и фиброза, у Шб подгруппы УЗ-признаки ПЭ были выявлены у 4 (44.4%). У 6 (26,0) женщин Па подгруппы были на фоне гипоплазии были выявлены УЗ-признаки ХЭ, у Пв подгруппы 3 – признаки ПЭ, у остальных только признаки гипоплазии.

Частота выявления конкретного эхографического признака ХЭ, ГЭ и ПЭ у пациенток всех групп различалась в зависимости от фазы менструального цикла и ее гинекологического анамнеза. Так, у женщин с ХЭ в I фазу цикла чаще выявлялось: волнистость центрального М-эхо, истончение эндометрия и его неоднородная структура, наличие гиперэхогенных включений в базальном слое эндометрия и участков повышенной эхогенности в зоне срединного М-эхо, тогда как во II фазе цикла главным оценочным признаком было несоответствие эхоструктуры эндометрия дню цикла. При наличии овуляции и адекватного желтого тела у таких пациенток определялся истонченный эндометрий. Величина М-Эхо у таких пациенток не превышала 5,0 ($p < 0,05$). Отличительной особенностью ультразвуковой картины у пациенток основной группы было статистически значимое выявление у них разрывов в линейной структуре эндометрия, тогда как данный признак полностью отсутствовал у женщин IV группы.

Эхографическими признаками ГЭ на 5-7 день менструального цикла были: повышение эхогенности и неоднородность структуры эндометрия, наличие мелких гипо- и анэхогенных включений, утолщение эндометрия, увеличение его объема, прерывистый наружный контур М-эхо, васкуляризация эндометрия с ИР 0,55-0,73.

Ультразвуковыми признаками полипов эндометрия являлись: образования овоидной формы, четко отграниченные от окружающего эндометрия, деформация линий смыкания передней и задней стенок

эндометрия, повышенная эхогенность, зона сниженной эхогенности по наружному контуру, обнаружение сосудистой ножки, васкуляризация тканей полипа с ИР 0,48-0,74.

Отличительными эхографическими признаками у пациенток II группы были: признаки снижения овариального запаса (количество фолликуло 3-4 диаметром не более 5 мм), уменьшение срединного М-эхо (4-5 мм во II фазу менструального цикла). Отмечалось отсутствие визуализации базальных, спиральных и аркуатных артерий, снижение кровотока в маточной артерии.

У пациенток группы сравнения выраженных отклонений от нормальных показателей ультразвуковой картины обнаружено не было.

3.1.5 Гистероскопическое исследование полости матки.

Таблица 7. Результаты гистероскопии у женщин с ХЭ, ГЭ и ПЭ

Гистероскопические характеристики	Группа I (n=96)		Группа II (n=34)		Группа III n=54	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
1. Неравномерная толщина	31	32,3	6	17,6	26	48,1
2. Очаговая гипертрофия	16	16,7	7	20,6	12	22,2
3. Истончение эндометрия	36	37,5	23	67,6	24	44,4
4. Полиповидные нарастания	24	25,0	11	32,4	21	38,9
5. Неравномерная окраска	23	23,9	20	58,8	17	31,5
6. Гиперемия	24	25,0	8	23,5	10	18,5
7. Бледность	14	14,6	11	32,4	8	14,8
8. Точечные кровоизлияния	48	50,0	15	44,1	23	42,6
9. Внутриматочные синехии	17	17,7	0	0	6	11,1
«Хронический эндометрит»	51	53,1	23	67,6	30	55,6
«Эндометрий стадии секреции»	16	16,7	5	14,7	4	7,4

Как видно из данных, представленных в таблице 7, в перименопаузальном периоде у женщин наиболее часто встречаются признаки хронического воспаления эндометрия - очаговые или диффузные геморрагии, единичные или множественные полиповидные разрастания, фиброзные изменения различной степени и распространенности и признаки функциональной несостоятельности в виде нарушения фрагментарного отторжения эндометрия при менструальноподобной реакции.

Визуальная оценка эндометрия с выявлением характерных признаков ХЭ была произведена всем пациенткам при выполнении офисной гистероскопии по показаниям как в I, так и II фазу менструального цикла.

Среди гистероскопических критериев ХЭ, ГЭ и ПЭ у пациенток в перименопаузальном возрасте и ПНЯ (со сниженным фолликулярным резервом) преобладали неравномерная толщина, истончение, неравномерная окраска, полиповидные нарастания, точечные кровоизлияния и бледность эндометрия, выявленные нами у женщин всех групп. В группе сравнения (IV гр.) функциональных признаков ХЭ, ГЭ и ПЭ у большинства пациенток обнаружено не было.

Такие гистероскопические критерии ХЭ, как очаговая гипертрофия и гиперемия эндометрия определялись менее, чем в $\frac{1}{4}$ случаев, без достоверной разницы выявленных показателей между группами ($p > 0,05$).

3.1.5 Морфологическое исследование эндометрия.

Пациенткам I и II групп морфологическое исследование эндометрия проводилось на первом этапе обследования, тогда как пациенткам III группы первично выполнялась лазерная флюоресцентная спектроскопия, а гистероскопия и морфологическое исследование проводились на втором этапе.

Таблица 8. Морфологическая характеристика патологических изменений эндометрия у обследованных женщин I, II и III групп.

Результат морфологического исследования	Группа I n=96	%	Группа II n=34	%	Группа III n=54	%
	Кол-во		Кол-во		Кол-во	
Хронический эндометрит	36	37.5	23	67.6	24	44.4
Гипоплазия эндометрия	11	11.5	29	85.3	8	14.8
Атрофия эндометрия	7	7.3	14	41.2	3	5.6
Железистый полип	11	11.5	0	0	4	7.4
Железисто-фиброзный полип	9	9.4	7	20.6	5	9.3
Простая гиперплазия без атипии	31	32.3	4	11.8	12	22.2
Сложная гиперплазия без атипии	4	4,2	0	0	6	11.1
Простая гиперплазия с атипией	3	3,1	0	0	2	3.7
Сложная гиперплазия с атипией	2	2,0	0	0	1	1.9

Анализ морфологической картины патологических процессов эндометрия, которые были обнаружены у женщин старшего репродуктивного возраста (женщины с ПНЯ группы II) и перименопаузы (женщины I и III групп), показал, что на фоне хронического эндометрита (37,5% - I группа, 67.6%, - II группа и 44.4% - III группа) наиболее часто наблюдалась простая гиперплазия эндометрия без атипии. Кроме того, у женщин с ПНЯ в старшем репродуктивном возрасте при соответствующем анамнезе, хронический эндометрит приводил к нарушению процессов, способствующих обеспечению имплантации и прогрессирующему развитию эмбриона. Женщины этой группы были заинтересованы в беременности.

С целью верификации ХЭ пациенткам было произведено морфологическое исследование эндометрия, полученного на 7-10 день

менструального цикла путем его аспирационной биопсии с помощью канюли Papille de Corner или прицельной биопсии в процессе офисной гистероскопии. По результатам морфологического исследования ХЭ и ГЭ были верифицированы в I, II и III обследованных группах, причем гистологическая картина у всех пациенток соответствовала «полному симптомокомплексу ХЭ и ГЭ». При этом основным критерием верифицированного ХЭ было выявление в базальном и функциональном слоях эндометрия воспалительных клеточных инфильтратов, располагавшихся преимущественно вокруг эндометриальных желез и спиральных артерий. Клеточный состав этих инфильтратов был представлен клетками мононуклеарного ряда – лимфоцитами, макрофагами и плазмócитами, тогда как по периферии инфильтратов располагались фибробласты. Аналогично была верифицирована и ГЭ.

Морфологическая картина была характерна для всех пациенток I, II и III групп с некоторыми особенностями у женщин основной группы. Так, у них была зарегистрирована не очаговая, а диффузная лимфогистиоплазмóцитарная инфильтрация эндометрия с формированием мононуклеарных скоплений в виде лимфоидных фолликулов без герминативных центров, располагавшихся преимущественно перигландулярно и периваскулярно и окруженных большим количеством фибробластов. Кроме того, у всех пациенток I группы были отмечены очаговый фиброз стромы эндометрия и утолщение стенок спиральных артерий с развитием периваскулярного фиброза.

При анализе морфологических критериев рецептивности эндометрия у пациенток II группы с ХЭ оценивали соответствие его структуры фазе менструального цикла и количество эстроген- и прогестеронзависимых рецепторов на 19-24 день менструального цикла.

Морфологическое строение эндометрия у пациенток основной группы преимущественно – у 36 (37.5%) случаях – соответствовало ранней стадии

фазы секреции, тогда как у 21 (38,9%) исследованиях была выявлена поздняя стадия фазы пролиферации и у небольшого числа женщин – средняя и поздняя стадии фазы секреции – у 11 (20,4 %). В группе сравнения (III группа) примерно с одинаковой частотой определялись эндометрий ранней и средней стадий фазы секреции – в 20 (37,0%) и 23 (42,6%) исследованиях, соответственно.

У всех женщин группы сравнения (IV группа) строение эндометрия соответствовало средней фазе секреции фазе менструального цикла, а признаки ХЭ не были выявлены ни в одном случае.

3.2. Результаты спектроскопических исследований.

Результаты флюоресцентной диагностики пациенток с хроническим эндометритом, гиперплазией эндометрия и полипами эндометрия (ХЭ, ГЭ, ПЭ) выявили определенные особенности спектров и показали высокую информативность исследования.

Первый этап спектроскопических исследований был посвящен определению коэффициентов люминесценции эндометрия у условно здоровых женщин (группа IV) и у женщин с ранее морфологически подтвержденными диагнозами ХЭ, ГЭ и ПЭ в I и II группах.

На втором этапе спектроскопические исследования были проведены у пациенток III группы до морфологической верификации.

Оптическую спектральную диагностику использовали в качестве «оптической биопсии» (метаболической и морфометрической) в том числе и для объективной оценки процесса реабилитации эндометрия после лечения. В качестве примера на Рис.4 и Рис.5 приведены отличительные характеристики спектров фотолюминесценции и отражения белого света эндометрия при ХЭ (группа I, 15 д.м.ц.) и условно здоровой женщины перименопаузального возраста (группа IV, 15 д.м.ц.).

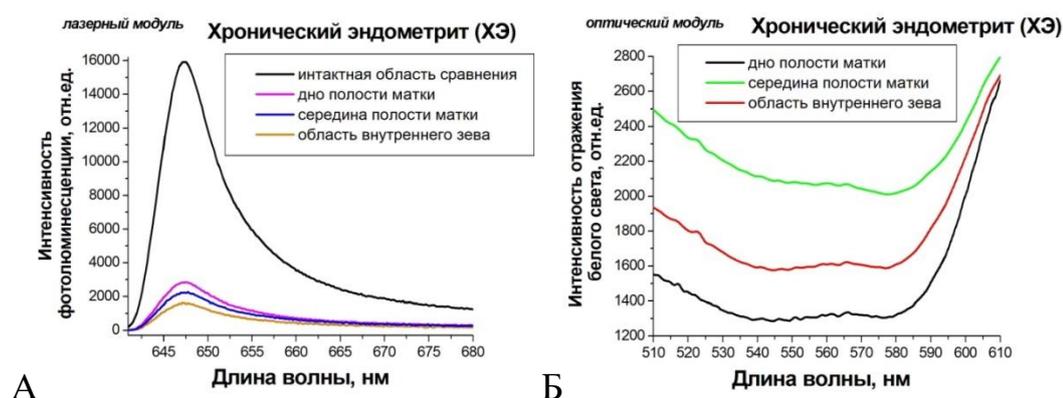


Рисунок 4. А – спектр фотолюминесценции эндометрия у пациентки с хроническим эндометритом (группа 1), Б – спектр отражения эндометрия у пациентки с хроническим эндометритом (группа 1)

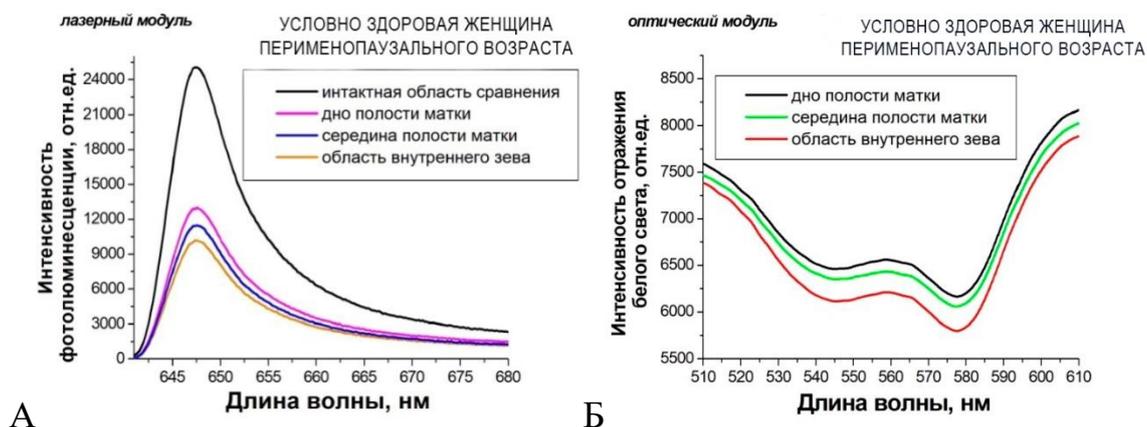


Рисунок 5. А – спектр фотолюминесценции эндометрия у пациентки из группы IV, Б – спектр отражения эндометрия у пациентки из группы IV

На основании данных оптической спектральной диагностики были рассчитаны и оценены индексы пролиферативной активности, структурированности и оксигенации эндометрия. Прослеживается выраженное отличие спектральных данных и характеристических индексов в вышеприведенных примерах, а именно:

➤ у пациентки с ХЭ из группы I:

$I_{\text{proliferation}}$ (дно полости матки) = 0,2 отн.ед (понижено);

$I_{\text{proliferation}}$ (середина полости матки) = 0,17 отн.ед (понижено);

$I_{\text{proliferation}}$ (область внутреннего зева) = 0,12 отн.ед (понижено);

I_{oxygen} (дно полости матки) = 45,1 отн. ед.отн.ед (понижено);

I_{oxygen} (середина полости матки) = 34,2 отн. ед. (понижено);

I_{oxygen} (область внутреннего зева) = 39,2 отн. ед.(понижено);

$I_{\text{structure}}$ = 1,27 отн.ед (понижено)

➤ у условно здоровой женщины перименопаузального возраста из группы IV:

$I_{\text{proliferation}}$ (дно полости матки) = 0,55 отн.ед (в норме);

$I_{\text{proliferation}}$ (середина полости матки) = 0,48 отн.ед (в норме);

$I_{\text{proliferation}}$ (область внутреннего зева) = 0,43 отн.ед (в норме);

I_{oxygen} (дно полости матки) = 86,4 отн. ед. (в норме);

I_{oxygen} (середина полости матки) = 86,2 отн. ед. (в норме);

I_{oxygen} (область внутреннего зева) = 92,8 отн. ед. (в норме);

$I_{\text{structure}} = 2,29$ отн. ед (в норме)

В целом, систематизируя данные по группам, можно заключить, что индекс пролиферативной активности эндометрия был снижен у всех пациенток с ХЭ и ПЭ и лежал в пределах 0,09-0,32, что соответствовало значительно более низкому дню менструального цикла, и, при этом, были занижены значения индексов оксигенации и структурированности. В участках с гиперпластическим процессом индекс пролиферативной активности находился в пределах 0,64-0,98. Полные данные по всем индексам в различных группах приведены в Таб. 9

Таблица 9. Результаты оптической спектральной диагностики у пациенток из различных групп

Группа	Индекс пролиферативной активности	Индекс оксигенации	Индекс структурированности
Группа Ia (ХЭ)	0,14-0,32	0-63 отн. ед.	0,75-1,26
Группа Ib (ПЭ)	0,3-0,48	0-62 отн. ед.	0,63-2,11
Группа Ic (ГЭ)	0,64-0,98	0-95 отн. ед.	0,61-1,29
Группа IIa (ХЭ)	0,12-0,36	0-53 отн. ед.	0,57-1,17

Группа IIб (IIэ)	0.21-0.33	20-50 отн.ед	0.47-1.0
Группа IIв (IIэ)	0.33-0.4	15-53 отн.ед	0.50-1.15
Группа IIIа	0,13-0,27	0-51 отн. ед.	0,54-1,88
Группа IIIб	0.4-0.60	0-63 отн.ед	0.54-2.50
Группа IIIв	0.59-0.96	0-97отн.ед	0.67-1.24
Группа IV	0,21-0,65	76-134 отн. ед.	1,84-18,50

* различия между группами были статистически значимы ($p < 0,05$)

Важно заметить, что у женщин относительно молодого возраста с преждевременной недостаточностью (истощением) яичников (группа IIIа) показатели индекса оксигенации составили 0-53 отн. ед., что соответствовало сниженному уровню оксигенации эндометрия как при хроническом эндометрите и свидетельствовало о его выраженной гипоксии. А также у пациенток этой группы (репродуктивного возраста со сниженным фолликулярным запасом) наблюдалось снижение показателей пролиферативной активности клеток железистого эпителия и его структурированности.

Хорошо выраженная структурированность тканей эндометрия в норме (группа IV) с соответствующим индексом более 2 принципиально отличалась от таковой у пациенток из других групп.

Полученные при оптической спектроскопии данные показали, что проявления ГЭ характеризуются увеличением интенсивности сигнала фотолюминесценции в различных её отделах (дно, середина, внутренний зев) (табл.9), нарушением спектральной структурированности практически у всех пациенток. Это соответствовало высокой пролиферативной активности клеток эпителия.

Полученные при ЛФД данные показали, что проявления ГЭ эндометрия характеризуются увеличением интенсивности сигнала флюоресценции в 2-10 раз в различных её отделах (дно, середина, внутренний зев), некоторым сдвигом сигнала пика флюоресценции на 5-10 нм вправо (у 25-30% пациентов), нарушением спектральной структурированности практически у всех пациенток. Это сопутствовало высокой пролиферативной активности клеток эпителия. При этом показатели аэробности и микроциркуляции в эндометрии были снижены практически во всех отделах матки на 25-55%.

Таким образом, представленную лазерную флюоресцентную диагностику использовали в качестве оптической биопсии (метаболической и морфометрической). На спектрограммах (Рисунок. 6, 7) показаны различия спектров люминесценции при ХЭ и при ХЭ и ГЭ. Зеленым обозначен спектр интактной кожи бедра. Синим, красным и коричневым-внутриматочные измерения.

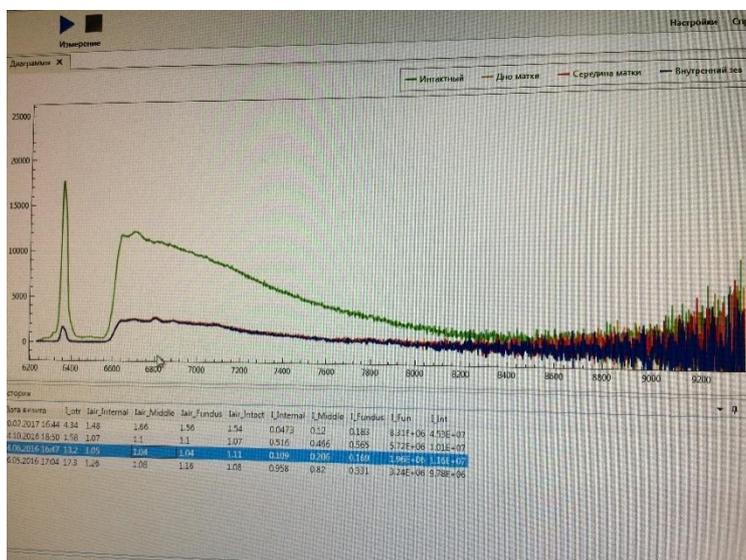


Рисунок 6. Пример спектрограммы у пациентки с хроническим эндометритом (15 д. м. ц.).

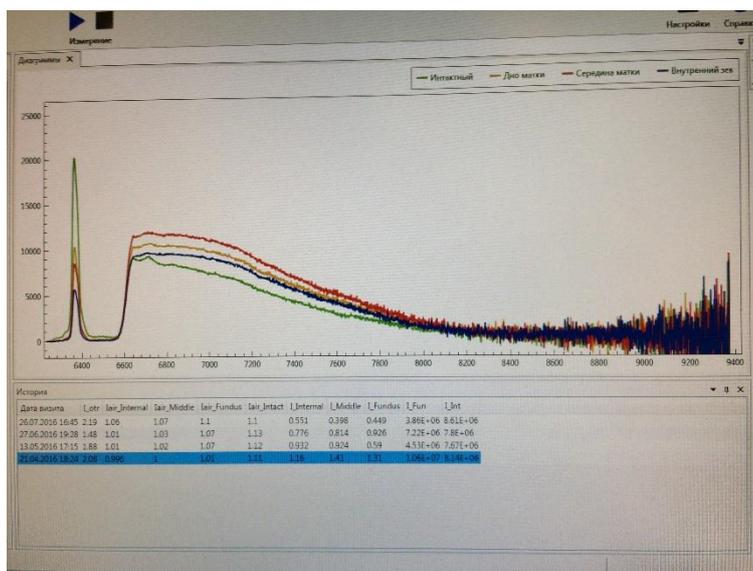


Рисунок 7. Пример спектрограммы у пациентки с хроническим эндометритом и ГЭ (гиперпластический процесс в области внутреннего зева матки-верхняя кривая (15 д. м. ц.).

В группе условно здоровых пациенток (в перименопаузе и позднем репродуктивном возрасте) нормальные показатели оптической диагностической спектроскопии были диагностированы у 26 из 30 пациенток. В I и II группах с морфологически подтвержденными ХЭ, ПЭ и ГЭ отклонение спектральных показателей характерных для данных патологических процессов было зафиксировано у 114 пациенток из 130.

Всем пациенткам III группы (54 женщины пременопаузального возраста) на первом этапе обследования была проведена лазерная флюоресцентная (люминисцентная) спектроскопия, по результатам которой пациентки были разделены на 3 подгруппы. В подгруппу а) были выделены пациентки с низким индексом оксигенации, пролиферации и структурированности, что соответствовало спектральным характеристикам хронического эндометрита. В подгруппы б) и в) вошли женщины с высокими

показателями индекса пролиферативной активности, которые характерны для пациенток с полипами эндометрия и гиперплазией эндометрия.

Всем 54 пациенткам III группы после спектральной диагностики были проведены гистероскопические вмешательства: 32 женщинам – гистероскопия, отдельное диагностическое выскабливание, 22 – минигистероскопия, биопсия эндометрия.

При гистероскопии признаки хронического эндометрита (локальные и диффузные петехиальные кровоизлияния, неравномерное утолщение эндометрия, преимущественно по передней и задней стенкам в средней трети, поверхностно расположенные варикозно расширенные вены) были обнаружены у 25 (46,4%) пациенток, признаки ГЭ (умеренно и резко утолщенные эндометрий, несоответствующий дню менструального цикла, очаговая или диффузная складчатость эндометрия) – у 22 (40,7%). А у 7 (12,9%) женщин при гистероскопии были выявлены одиночные или множественные полипы эндометрия различных размеров (от 2 до 5 мм) (табл. 10).

Таблица 10. Соответствие спектроскопических, гистероскопических и морфологических данных у пациенток III группы (n=54) с ХЭ, ПЭ и ГЭ.

Метод исследования	Хронический эндометрит		Полипы эндометрия		Гиперплазия эндометрия	
	N	%	n	%	n	%
Лазерная спектроскопия	24		9		21	
Гистероскопия	25	96	7	77,8	22	95,5
	N	%	n	%	n	%
Морфологическое исследование	23	95,8	8	88,9	23	91,3
	N	%	n	%	n	%

В результате морфологического исследования соскобов и биоптатов эндометрия признаки хронического эндометрита были выявлены у 23 (95,8%)

женщин, гиперплазии эндометрия – у 23 (91,3%), полипов эндометрия – у 8 (88,9%).

В целом данные спектроскопических и морфологических исследований совпали по группе в 92%.

Оценивая эффективность экспресс-метода, для диагностики состояния эндометрия, следует отметить, что чувствительность оптической оценки патологии эндометрия составила 87,6%, специфичность 83,3%, точность метода 85,4%, что свидетельствует о высокой информативности метода (табл. 9).

Использование оптической спектроскопии позволило в «экспресс-режиме» определить морфо-функциональное состояние эндометрия у женщин в перименопаузе и у пациенток с преждевременной несостоятельностью яичников (со сниженным фолликулярным резервом), что определялось в изменении процессов пролиферации, снижении уровней оксигенации и структурированности.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой адекватности и диагностической ценности не инвазивной оптической спектроскопии гиперпластических процессов эндометрия, хронического эндометрита, атрофии и фиброза эндометрия.

Проведенные исследования свидетельствуют о высокой адекватности (классическим общепризнанным клиническим и лабораторным методам исследования) и диагностической ценности неинвазивной лазерной флюоресцентной спектроскопии в качестве экспресс-диагностики гиперпластических процессов эндометрия, как в изолированной форме, так и в сочетании с хроническим эндометритом у различных групп больных. Разработанный метод является разнонаправленным и патогенетически обоснованным, поскольку затрагивает различные механизмы развития заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышение продолжительности жизни женщин в России заставляет существенно пересмотреть стратегию и качество оценки здоровья в разные периоды жизни. Возвращаются утраченные ранее основные принципы диспансерного наблюдения. Создаются новые современные алгоритмы обследования, основанные на современных технических возможностях.

Важнейшим разделом является ранняя доклиническая диагностика предраковых заболеваний и рака органов репродуктивной системы женщины, поскольку в период перименопаузы клинические проявления опухоли крайне стерты. [5, 7, 34, 54, 55, 67]

Типичным проявлением перименопаузы являются аномальные маточные кровотечения различной интенсивности. Морфологическим субстратом нередко являются различные формы гиперпластического процесса или аденокарцинома. Как правило, в этом возрасте фоном для возникновения и развития онкологического процесса являются длительно существующие воспалительные и дистрофические заболевания – хронический эндометрит, атрофические и фиброзные изменения полости матки и эндометрия и т.д. Очевидно, что пусковым моментом для развития опухоли являются очень тонкие механизмы, заложенные на генных модификациях. Конкретному пациенту и врачу они не видны. [5, 7, 34, 47, 54, 67]

В этих условиях оценка возможности дебюта онкологического процесса в матке и его старт становится крайне затруднительны.

К этому времени кратно увеличивается количество женщин с «отягощенным» гинекологическим анамнезом в виде многократных внутриматочных вмешательств – выскабливаний эндометрия, - необоснованных диагностических, а также при неразвивающейся беременности, остатках плацентарной ткани в раннем и, тем более позднем

послеродовом периоде, на фоне острого эндометрита, воспалительных заболеваниях матки и персистирующей вирусной инфекцией. Вирусное поражение эндометрия также не исключается, особенно у пациенток со сниженным иммунитетом, которые встречаются у 14-25% женщин. [16, 30, 37, 38]

Это формирует «немой» очаг потенциальной повышенной онкологической настороженности, который при стечении обстоятельств может привести к развитию аденокарциномы, и то же время не может не способствовать дезадаптации, снижению качества жизни и социальной роли женщины.

Современные диагностические методы и технологии многочисленны, как правило, высокоинформативны и достаточно доступны. Широко применяются не инвазивные ультразвуковое исследование и цветное доплеровское картирование, доплерометрия, магнитно-резонансная томография. Казалось бы, этого достаточно для своевременной диагностики. Но крайне важным является первичная информация от пациентки, ее обращение. И в этом, на наш взгляд, кроется более половины причин потери времени на выявление «запущенных» процессов. Порой, невежество или неосведомленность женщин приводят к трагическому исходу.

Арсенал современных технологичных методов сегодня достаточный. Он не отличается от современных методов диагностики в Европе и Америке. Но для применения этих методов требуется дорогостоящее оборудование. Сегодня в России не каждый может позволить себе дорогостоящие методы диагностики. Это не покрывается средствами ОМС. Несмотря на высокоточные лучевые методы диагностики, для окончательной верификации диагноза требуется морфологический субстрат, полученный при гистероскопии или после выскабливания и, кроме того, необходимо длительное ожидание результатов исследования. [12, 16, 33, 38, 63, 65, 71, 90]

Весь комплекс традиционной диагностики с использованием инвазивных методов предусматривает госпитализацию, полномасштабное

обследование, обычно внутривенную анестезию. [33, 34] Для полной диагностики необходим тотальный соскоб эндометрия.

Все вышеизложенное мотивирует к поиску и разработке новых экспрессных методов диагностики, контроля эффективности лечения, его коррекции и оценки реабилитации больных с любыми доброкачественными и злокачественными новообразованиями.

Для этих целей в Российской Федерации разработан аппаратно-программный комплекс лазерной флюоресцентной диагностики Ин СпектрМ и новые инновационные медицинские технологии для эффективного выявления доброкачественных и злокачественных опухолей человека. [2, 3, 34]

Метод лазерно-флюоресцентной диагностики — ЛФД основан на регистрации спектральных характеристик вторичных излучений, возникающих в ткани под воздействием лазерного излучения, и на избирательном изменении состава доминирующих флюорофоров в патологически измененных тканях и в других тканях и жидкостях организма, рефлексирующих на данный патологический процесс (прямая и косвенная диагностика рака, предрака и фенотипической конституциональной предрасположенности к предраку). [2, 3, 16, 17, 24, 33, 34]

ЛФД спектры обладают высокой специфичностью, обусловленной всей совокупностью молекулярных структур исследуемых клеток и тканей, в том числе и опухолевых. ЛФД отличает беспрецедентно высокая скорость получения полезной информации (1-2 минуты), отсутствие расходных реагентов, низкая себестоимость и простота эксплуатации, высокая точность измерений, принципиальная автоматизируемость и помехоустойчивость. [16, 17, 33, 34]

Медицинские технологии, основанные на лазерной флюоресцентной спектроскопии (оптической биопсии) отличаются высокоточностью, простотой, воспроизводимостью и достоверностью полученных данных в результате диагностики.

Проведенные до настоящего времени экспериментальные и клинические исследования с использованием ЛФД- технологии позволили определять:

1. интенсивность оксигенации по оценке содержания оксигемоглобина в эндометрии и микроциркуляции
2. интенсивность клеточной пролиферативной активности эндометрия
3. интенсивность аэробного и анаэробного метаболизма (соответствие специфичности спектра аэробному или анаэробному типу метаболизма)
4. оценку морфометрической и функциональной структурированности
5. соответствие нормальных и измененных тканей по отношению ко дню менструального цикла, мониторинг их клеточных и тканевых изменений
6. оценку эффективности лечения, его мониторинг, определение сроков реабилитации пациентки [15, 16, 17, 33, 34, 38, 103].

Однако эти исследования по определению метаболических и структурно-функциональных изменений касаются только воспалительных заболеваний женских половых органов и прежде всего хронических эндометритов, общехирургической патологии и других заболеваний, и процессов микробного и опухолевого происхождения. Исследования по экспресс-диагностике гиперпластических процессов эндометрия в различные жизненные периоды – пременопаузы, менопаузы и постменопаузы, мониторинга их лечения, оценки его эффективности, аппаратно-программное обеспечение, алгоритмы и клинические методики исследования эндометрия к моменту настоящего исследования не разрабатывались [16, 33, 34]

Данных о нормированных (нормальных) спектральных характеристиках эндометрия, соответствующих перименопаузальному возрасту в литературе не были обнаружены. Нет также данных спектрального анализа при разных вариантах патологии – фоновой

(воспалительной), пограничной (предраковой) эндометрия, гиперпластических процессах эндометрия и сочетанной патологии у этой категории женщин.

Стратегически важным аспектом применения флюоресцентной спектроскопии для экспресс-диагностики патологических процессов эндометрия – «фоновых», гиперпластических, предраковых (атипическая гиперплазия) и рака – является не инвазивная скрининг-диагностика широких слоев населения. Время диагностики составляет менее 1 минуты. Выявление потенциальных групп риска женщин позволит существенно улучшить раннюю доклиническую выявляемость предрака и рака матки у женщин.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось: повышение качества диагностики патологических и предопухолевых процессов эндометрия у женщин в перименопаузе путем разработки скрининговой системы лазерной экспресс-спектроскопии.

Центральным вопросом стала возможность использования лазерно-оптической спектральной диагностики в качестве экспресс-анализа состояния эндометрия с позиции выявления патологических его состояний воспалительного и, главное, предопулевого характера. Поскольку, метод является не инвазивным, легко воспроизводимым (несколько секунд), он может занять важное место в диспансеризации различных групп населения. Одновременно метод, направленный на раннее выявление предраковых заболеваний эндометрия и рака может, реально снизить онкологическую заболеваемость среди женщины не только перименопаузального возраста, но и в целом женского населения РФ.

Доклиническая диагностика гиперпластических процессов эндометрия и углубленная диагностика хронического эндометрита у женщин, как у женщин позднего репродуктивного возраста, так и в период перименопаузы, является до сих пор актуальной проблемой. Многочисленные современные технологии – КТ, МРТ – дают широкие представления о патологическом

процессе, однако не всегда отражают патогенетические и патофизиологические механизмы развития и его состояние как непосредственно в момент исследования, так и в динамике процесса реабилитации (диагностика по месту - рекомендации ВОЗ) [21, 27, 38].

В результате нашего исследования установлено, что участки гиперплазии эндометрия характеризуются кратным увеличением мощности флюоресценции эндометрия при незначительном сдвиге пика спектра по сравнению с интактной тканью.

По данным литературы, спектры доброкачественных опухолей характеризуются куполообразной «одногорбой» формой люминесценции, степень выраженности которой может варьироваться в зависимости от ткани и точки, в которой записываются спектры. Максимумы спектров люминесценции обнаруживаются в области длин волн – 585 - 605 нм. [16, 17, 33, 34, 38]

Спектры злокачественных опухолей отличаются друг от друга по форме люминесценции, и также как у доброкачественных опухолей, представляют преимущественно одногорбый куполообразный профиль. Максимумы люминесценции варьируют от 585 до 635 нм, смещаясь относительно максимумов спектров люминесценции сохранной ткани влево или вправо [1, 2, 3, 16, 17, 24, 33, 34, 38].

Полученные и описанные в литературе результаты предполагают, что в зависимости от гистологического типа опухоли и степени её дифференцировки, в нормированных спектрах определяются и сравниваются между собой форма люминесценции, ее полуширина, положение и интенсивность, сдвиги максимумов люминесценции относительно спектров сохранных тканей. [33, 34]

В соответствии с целью и задачами исследования были обследованы 214 пациентки в возрасте 35-50 лет, основной жалобой которых при обращении были аномальные маточные кровотечения, нарушения менструальной функции по типу олигоменореи и скудные менструации. Пациентки были

разделены на группы, сравнимые по возрасту. Основной патологией в исследуемых группах были хронический эндометрит, гиперплазия эндометрия и клинически выраженная «пременопауза», генетически обусловленная или «вынужденная» вследствие ранее перенесенных операций на яичниках или длительного применения гормональных препаратов. Результатом этого у женщин развился синдром преждевременной недостаточности яичников (снижения фолликулярного резерва). Вместе с тем, большинство этих женщин оказались с не реализованной репродуктивной функцией, что и заставило их обратиться к акушеру-гинекологу.

Характерно, что у пациенток III группы продолжительность течения ХЭ превышала 5 лет, тогда во II группе лишь у 2 (8.7%) женщин продолжительность ХЭ составляла более 5 лет. При этом длительность течения ХЭ оценивалась нами не только за период наблюдения за пациентами, но и учитывались данные анамнеза о ранее морфологически верифицированном ХЭ.

Выявлена роль отдельно-диагностических выскабливаний (РДВ), в генезе хронического эндометрита и гиперпластических процессов эндометрия – у (45%) пациенток Ib группы с выявленной гиперплазией эндометрия гиперпластический процесс был диагностирован ранее, производились РДВ, в последующем никакого лечения не проводилось.

Ведущее место в клинической картине заболевания занимали нарушения менструальной функции, отмеченные у 55 (57,3%) женщин I группы, 34 (100%) пациенток II группы и у 37 (68.5%) женщин III группы.

«Главной» проблемой нарушения менструального цикла в I и III группах явились пре- и перименструальные скудные и обильные кровянистые выделения, отмеченные у 27 (49.1%) и 23 (41,8 %) пациенток для I группы и 11 (29.7%) и 16 (43.2%) для III группы соответственно, что указывает на идентичность подбора групп. Главной жалобой у пациенток II группы была на скудные менструации, сократившиеся по продолжительности до 1-1,5 дней,

в среднем $2 \pm 0,12$ дня, задержки до 7-11 дней, что наблюдалось у всех 34 (100%) обследованных женщин.

Анализ морфологической картины патологических образований эндометрия, которые были обнаружены у женщин старшего репродуктивного возраста и перименопаузы показал, что на фоне хронического эндометрита наиболее часто наблюдалась простая гиперплазия эндометрия без атипии.

Таким образом, семиотика гинекологических заболеваний у женщин перименопаузального возраста представляет собой сочетанную патологию, в которой преобладают воспалительные заболевания органов матолого таза, гиперпластические процессы эндометрия и доброкачественные заболевания яичников.

При оценке инфекционного статуса у всех пациенток с ХЭ, ГЭ наблюдалась преимущественная колонизация влагалища и цервикального канала представителями факультативно- и облигатно-анаэробной микрофлоры и вирусами, выявлявшимися в основном в виде ассоциаций микроорганизмов. Важным наблюдением явилось обнаружение микроорганизмов в эндометрии у 9,3% с ХЭ и ГЭ, что позволяет предположить определенную роль инфекции в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия.

При ультразвуковом исследовании органов малого таза УЗ-признаки ГЭ были выявлены у 43 (44,8%) основной группы. Отличительной особенностью ультразвуковой картины у пациенток основной группы было статистически значимое выявление у них разрывов в линейной структуре эндометрия, тогда как данный признак полностью отсутствовал у женщин IV группы.

Самым частым ультразвуковым признаком ХЭ у пациенток всех групп явилась «извилистость» центрального М-эхо, отражающая неравномерность пролиферации эндометрия вследствие разной степени повреждения его рецепторного аппарата на различных его участках. . [33, 34]

С целью изучения маточной перфузии при ХЭ всем пациенткам было произведено доплерометрическое исследование сосудов матки с расчетом индексов скоростей кровотока в I и II фазы менструального цикла. Была установлена более низкая частота регистрации кровотока во всех магистральных ветвях маточных артерий у пациенток обеих групп по сравнению с нормативными значениями [15, 33, 34, 96, 103].

Отклонения от нормальных значений при доплерометрическом исследовании кровотока было выявлено в восходящей ветви маточной артерии, а также в аркуатных, радиальных, базальных и спиральных артериях у женщин всех групп. Отмечались нарушения различной степени выраженности.

Таким образом, гемодинамическая оценка кровотока в магистральных и периферических сосудах бассейна маточного кровотока у пациенток с ХЭ и ГЭ у женщин в перименопаузальном периоде выявила достоверное снижение кровотока преимущественно на уровне как магистральных, так и периферических ветвей маточных артерий.

При гистероскопии у женщин в перименопаузальном периоде наиболее часто встречались признаки хронического воспаления эндометрия и признаки функциональной несостоятельности в виде фрагментарного отторжения эндометрия при менструально подобной реакции.

Таким образом, результаты гистероскопического исследования позволили сделать заключение, что несовпадение ультразвуковой и гистероскопической картины при диагностике ХЭ и ГЭ соответствует 16,5%.

По результатам морфологического исследования эндометрия на 7-10 день менструального цикла ХЭ и ГЭ были верифицированы в I, II и III обследованных группах, причем гистологическая картина у всех пациенток соответствовала «полному симптомокомплексу ХЭ и ГЭ». При этом основным критерием верифицированного ХЭ было выявление в базальном и функциональном слоях эндометрия воспалительных клеточных

инfiltrатов, располагавшихся преимущественно вокруг эндометриальных желез и спиральных артерий. [16, 17, 33, 34, 38]

Секреторные изменения эндометрия у пациенток I, II, III группы отставали от дня менструального цикла, тогда как в группе сравнения (IV группа) строение, слизистой оболочки тела матки четко соответствовало фазе цикла. В строме эндометрия были выявлены типичные для ХЭ изменения в виде диффузной и очаговой лимфогистиоплазмоцитарной инfiltrации – у пациенток I и II групп, соответственно, а также фиброза стромы и утолщения стенок спиральных артерий с развитием периваскулярного склероза – у женщин I и III групп. [16, 17, 33, 34, 38]

«Оптическая биопсия» - спектральная диагностика с помощью спектрометра медицинского «Ин-Спектр».

Исследовались индексы оксигенации (I_{oxygen}), индекс пролиферативной активности ($I_{\text{proliferation}}$), индекс структурированности ($I_{\text{structure}}$). Все они отражают патогнетические механизмы полноценности секреции и готовности эндометрия к имплантации и пролонгированию беременности.

Полученные результаты являются оценкой структуры и функции тканей органов репродуктивной системы женщин и основой для выбора дальнейшего лечения.

Кроме того, проводилась комплексная диагностика согласно медико-экономических стандартов при оказании женщинам акушерско-гинекологической помощи в условиях дневного стационара (Приказ Минздрава МО от 04.04.2013 N 357). [16, 17, 33, 34, 38]

Воспроизведение и достижение результатов флюоресцентной диагностики пациенток с хроническим эндометритом и гиперплазией эндометрия (ХЭ и ГЭ) у женщин в перименопаузе характеризуются кратчайшим временем исполнения и высокой информативностью.

На основании данных оптической спектральной диагностики были рассчитаны и оценены индексы пролиферативной активности, структурированности и оксигенации эндометрия. Были выявлены

выраженные отличия спектральных данных и характерных индексов у женщин в перименопаузальном возрасте в физиологических условиях и при хроническом эндометрите и гиперплазии эндометрия. [33, 34]

Систематизируя данные по группам, можно заключить, что индекс пролиферативной активности эндометрия был снижен у всех пациенток с ХЭ и ПЭ и лежал в пределах 0,09-0,32, что соответствовало значительно более раннему дню менструального цикла, и, при этом, были снижены значения индексов оксигенации и структурированности. В участках с гиперпластическим процессом индекс пролиферативной активности находился в пределах 0,64-0,98. [33, 34]

Отметим, что у пациенток с преждевременной недостаточностью (истощением) яичников (группа IIa) показатели индекса оксигенации соответствовали уровню оксигенации эндометрия при хроническом эндометрите и свидетельствовали о выраженной гипоксии слизистой оболочки матки. В этой группе - у женщин репродуктивного возраста со сниженным фолликулярным резервом наблюдалось снижение пролиферации и структурированности.

Всем пациенткам III группы (54 женщины пременопаузального возраста) на первом этапе обследования была проведена лазерная флюоресцентная (люминисцентная) спектроскопия, по результатам которой пациентки были разделены на 3 подгруппы. В подгруппу а) были выделены пациентки с низким индексом оксигенации, пролиферации и структурированности, что соответствовало спектральным характеристикам хронического эндометрита. В подгруппы б) и в) вошли женщины с высокими показателями индекса пролиферативной активности, которые характерны для пациенток с полипами эндометрия и гиперплазией эндометрия.

Всем им после спектральной диагностики были проведены гистероскопические вмешательства: 32 женщинам – гистероскопия, отдельное диагностическое выскабливание, 22 – минигистероскопия, биопсия эндометрия.

При гистероскопии признаки хронического эндометрита (локальные и диффузные петехиальные кровоизлияния, неравномерное утолщение эндометрия, преимущественно по передней и задней стенкам в средней трети, поверхностно расположенные варикозно расширенные вены) были обнаружены у 25 (46,4%) пациенток, признаки ГЭ (умеренно и резко утолщенные эндометрий, несоответствующий дню менструального цикла, очаговая или диффузная складчатость эндометрия) – у 22 (40,7%). А у 7 (12,9%) женщин при гистероскопии были выявлены одиночные или множественные полипы эндометрия различных размеров (от 2 до 5 мм).

В результате морфологического исследования соскобов и биоптатов эндометрия признаки хронического эндометрита были выявлены у 23 (95,8%) женщин, гиперплазии эндометрия – у 23 (91,3%), полипов эндометрия – у 8 (88,9%).

В целом данные спектроскопических и морфологических исследований совпали по группе в 92%.

Оценивая эффективность экспресс-метода, в диагностике состояния эндометрия, следует отметить, что чувствительность оптической оценки патологии эндометрия составила 87,6%, специфичность 83,3%, точность метода 85,4%, что свидетельствует о высокой информативности метода.

Таким образом, использование оптической спектроскопии позволило в «экспресс-режиме» определять морфофункциональное состояние эндометрия у женщин в перименопаузе и у пациенток со сниженным фолликулярным резервом, что определялось в изменении процессов пролиферации, снижении уровней оксигенации и структурированности.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой адекватности и диагностической ценности не инвазивной оптической спектроскопии гиперпластических процессов эндометрия, хронического эндометрита, атрофии и фиброза эндометрия у женщин в перименопаузе.

Полученные при ЛФД данные показали, что проявления ГЭ эндометрия характеризуются увеличением интенсивности сигнала

флюоресценции в 2-10 раз в различных её отделах (дно, середина, внутренний зев), некоторым сдвигом сигнала пика флюоресценции на 5-10 нм вправо (у 25-30% пациентов), нарушением спектральной структурированности практически у всех пациенток. Это сопровождало высокой пролиферативной активности клеток эпителия. При этом показатели аэробности и микроциркуляции в эндометрии были снижены практически во всех отделах матки на 25-55%.

Таким образом, представленную лазерную флюоресцентную диагностику использовали в качестве оптической биопсии (метаболической и морфометрической).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой адекватности (классическим общепризнанным клиническим и лабораторным методам исследования) и диагностической ценности не инвазивной лазерной флюоресцентной спектроскопии в качестве экспресс-диагностики гиперпластических процессов эндометрия, в том числе в сочетании с хроническим эндометритом. Разработанный метод является разнонаправленным и патогенетически обоснованным, поскольку затрагивает различные механизмы развития заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что метод лазерной флуоресцентной (оптической) спектроскопии является альтернативным не инвазивным и высокоэффективным способом экспресс-диагностики функциональных и структурных патологических изменений эндометрия у женщин в перименопаузальном возрасте. Устойчивая корреляция флуоресцентной спектроскопии с традиционными методами диагностики патологических процессов эндометрия в перименопаузе составила 92%.

2. Семиотика патологических процессов эндометрия в перименопаузе отличается широким диапазоном и зависит от полноты «жизненного» и гинекологического анамнеза. Так, в группе пациенток, где первичным методом исследования была лазерная спектроскопия, гиперплазия эндометрия была диагностирована у 21 (38,9%), полипы эндометрия – у 9 (16,7%), а хронический эндометрит – у 24 (44,4%) женщин.

3. Особенности спектральной картины слизистой оболочки матки у женщин с патологическим состоянием эндометрия состоят в следующем: в пременопаузе процессы снижения оксигенации и пролиферации выражены не резко и составляют 15-20% от репродуктивной нормы. В ранней постменопаузе наблюдается выраженное снижение интенсивности оксигенации, пролиферативной активности и метаболизма. При этом уровень оксигенации не превышает 1,2 у.е., при норме 1,8-2,0, пролиферативной активности 0,3 у.е. при норме 0,8-1,0.

При гиперплазии спектральные линии имеют специфическую картину с мелкими пиковыми «всплесками» - значениями отражения в виде мелких бугорков, выраженность которых отражает степень гиперпластического процесса.

4. Особенности морфофункционального состояния эндометрия у женщин с преждевременной недостаточностью яичников являются различная

степень дистрофии, истончение и атрофия эндометрия, пристеночный фиброз и внутриматочные синехии.

5. Применение лазерной оптической флюоресцентной спектроскопии позволило определить функциональные изменения в эндометрии у женщин с преждевременной недостаточностью яичников: различной степени снижение оксигенации, пролиферативной активности, и интенсивности метаболизма. Уровень корреляции составил 92,4%.

6. Показатели лазерной флюоресцентной спектроскопии при гиперплазии эндометрия характеризуются увеличением интенсивности флюоресценции в 2-10 раз в разных отделах эндометрия со сдвигом ее пика (у 40% пациенток) на 8-10 нм. При этом показатели оксигенации во всех отделах эндометрия были снижены на 40-65%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Показанием для лазерной флюоресцентной экспресс - спектроскопии у женщин в перименопаузе являются подозрение на гиперпластический процесс эндометрия при УЗИ, аномальные маточные кровотечения, наличие в анамнезе хронического эндометрита, полипов эндометрия. Лазерная спектроскопия является методом выбора для экспресс-диагностики любой патологии эндометрия - хронического эндометрита, дисфункции и гиперплазии эндометрия, функциональной несостоятельности у женщин со сниженным овариальным резервом и бесплодием, привычным невынашиванием.

2. Лазерную флюоресцентную спектроскопию целесообразно производить на 5-7 и 21-24 день фазы в пределах одного менструального цикла (у женщин с сохраненным менструальным циклом). Условием для диагностики является отсутствие менструального и межменструального кровотечения, гарантия отсутствия беременности.

3. Для выполнения лазерной спектроскопии необходимо использовать одноразовые защитные колпачки для магистрального световода и две индифферентные точки сравнения – кожа внутренней поверхности бедра и внутренняя поверхность концевой фаланги первого или второго пальца с целью обеспечения стандартизации результатов исследования.

4. Критерием назначения дополнительно стандартных методов диагностики являются снижение параметров оксигенации, пролиферации и микроциркуляции в поверхностных слоях эндометрия на 20-25% и повышение пролиферативной активности клеток эндометрия на 5-10%.

5. Контроль за эффективностью любого лечения с использованием лазерной флюоресцентной спектроскопии следует проводить не ранее 4-6 недель после его окончания.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВРТ	—	вспомогательные репродуктивные технологии
ВПГ	—	вирус простого герпеса
ГЭ	—	гиперплазия эндометрия
ПЭ	—	полип эндометрия
ГРЭ	—	гормональная регрессия эндометрия
ГПЭ	—	гиперпластические процессы эндометрия
ЛКД	—	лазерная конверсионная диагностика
ПОЛ	—	перекисленное окисление липидов
УЗИ	—	ультразвуковое исследование
ФИТ	—	фотоиммунная терапия
ФДТ	—	фотодинамическая терапия
ФИГТ	—	фотоингибирующая терапия
ХЭ	—	хронический эндометрит
ЭКО	—	экстракорпоральное оплодотворение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров М.Т. Лазерная клиническая биофотометрия (теория, эксперимент, практика) – М.: Техносфера, 2008. - 584 с.
2. Александров Н.С. Опыт применения Раман-флюоресцентной-спектроскопии в диагностике ангиомиолипомы почки. / Александров Н.С., Авраамова С.Т., Кириллов Ю.А., Никанорова А.В., Кукушкин В.И. //Морфология. – 2019. - Т.155, №2. - С.12-13
3. Александров Н.С. Перспективы использования Раман-флюоресцентной-спектроскопии в диагностике почечно-клеточного рака. / Александров Н.С., Авраамова С.Т., Кириллов Ю.А., Безруков ЕА., Кондрашина А.В., Кукушкин В.И. и др. // Вопросы урологии и андрологии. – 2018. – Т. 6, №4 – С.43-49
4. Алиева У.Г. / Возможности спектрального анализа в оценке диагностики состояния эндометрия. Алиева У.Г., Султанова С.А., Сафарова С.С. // Акушерство и гинекология. – 2020. - №4. - С. 12-13.
5. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). - М.: Димитрейд График Групп, 2007. — 216 с., ил. 28
6. Баранов В.Н. Хронические воспалительные заболевания матки и придатков и их отдаленные последствия: особенности патогенеза, клинικο-морфологическая характеристика, лечение и медицинская реабилитация: автореф. дис. ... д.м.н.: Челябинск, 2002. — 48 с.
7. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. - С.-Петербург: Фолиант, 2002. - 215 с.
8. Бреусенко В.Г. Лечение гиперпластических процессов эндометрия в постменопаузе. / Бреусенко В.Г., Савельева Г.М., Голова Ю.А., Мишиева О.И. // Акушерство и гинекология. – 2009. - №4. - С. 19-23

9. Вакуловская Е.Г. Фотодинамическая терапия и флюоресцентная диагностика опухолей: Автореф. дис. ... д.м.н. – М. 2006. – 38 с.
10. Гинекология от пубертата до постменопаузы практическое руководство для врачей / Под ред.акад. РАМН, проф. Э.К. Айламазяна. – М.: МЕДпрессинформ, 2004. - 448 с.
11. Дедов И.И., Андреева Е.Н. Гиперплазия эндометрия: патогенез, диагностика, клиника, лечение. // Методическое пособие для врачей. М., 2001. - 32 с.
12. Давыдов А.И., Стрижаков А.Н. Оперативная гистероскопия. М.: Династия, 2015. - 195 с.
13. Доброхотова Ю.Э. Хронический эндометрит: состояние изученности проблемы. / Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Скальная В.С., Боровков И.М. //Гинекология. – 2019. – Т. 21, №5. – С.49-52.
14. Завалко А.Ф. Использование «Мирены» в лечении рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия. / Завалко А.Ф. // Тезисы международного конгресса «Практическая гинекология: от новых возможностей к новой стратегии». – М., 2006. - С. 64-65.
15. Зуев В.М. Прегравидарная подготовка: современные аспекты и новые технологии диагностики и лечения на основе лазерной рамановской спектроскопии и фото-иммунной терапии. / Зуев В.М., Александров М.Т., Калинина Е.А., Кукушкин В.И., Ищенко А.И. Джибладзе Т.А. // Гинекология. - 2014. – Т.16, №5. – С.67-72.
16. Зуев В.М. Лазерная конверсионная экспресс-диагностика и объемная фотоактивная терапия гиперпластических процессов эндометрия. / Зуев В.М., Александров М.Т., Пиманчева Ю.О., Калинина Е.А., Джибладзе Т.А., Гринева А.М. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. - Т.16, №2. – С.5-11.
17. Зуев В.М. Инновационные лазерные технологии в диагностике и лечении «проблемного» эндометрия в репродуктивной медицине. / Зуев

В.М., Калинина Е.А., Кукушкин В.И., Джигладзе Т.А., Жаров Е.В., Монтанино М.О. // Акушерство и гинекология. – 2020. - №4 – С.157-165.

18. Киселев В.И. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. / Киселев В.И. Сидорова И.С., Унанян А.Л., Муйжнек Е.Л. // М.: Медпрактика-М, 2011. – 203 с.

19. Киселев Г.Л. Распространение лазерного излучения в биологической ткани при фотодинамической терапии и диагностике. / Киселев Г.Л., Лощенов В.Б. // Российский химический журнал. – 1998. - Т. XLII, №5. - С. 53-62.

20. Кондриков Н.И. Воспроизводимость диагнозов гиперплазия эндометрия по классификации ВОЗ и по модифицированной (бинарной) классификации. / Кондриков Н.И., Асатурова А.В., Могиревская О.А., Барина И.В. и др. // Акушерство и гинекология. - 2011. - №3. - С. 42-46.

21. Коссович Ю.М. Клинико-морфологические и молекулярные особенности хронического эндометрита у женщин с бесплодием.: Дис. ... канд.мед.наук. М., 2018 – 131 с.

22. Кузнецова И.В. Комплексный подход к терапии женщин с гиперпластическими процессами эндометрия и ожирением. / Кузнецова И.В. Якокутова М.В. // Акушерство и гинекология -2007. – №3. - С. 59-63

23. Ткаченко Л.В. Двухэтапный метод лечения хронического эндометрита у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузе. / Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И. // Гинекология. – 2016. -№1. – С.40-44

24. Линьков К.Г. Лазерно-флюоресцентные методы и аппаратура диагностики и контроля состояний биологических тканей. // Автореф. дисс. ... канд. тех. наук. - М., 1999. - 24 с.

25. Максимова Т.А. Миниинвазивные вмешательства в диагностике и лечении внутриматочной патологии у женщин с бесплодием. / Максимова Т.А., Черкасова А.Л., Джигладзе Т.А., Зуев В.М., Ищенко А.И., Хохлова И.Д.

и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. -Т.17. №1. -С.27-32.

26. Марченко Л.А. Этиологическая структура хронических эндометритов. / Марченко Л.А., Нисневич И.Ф. // Докл. I Интернац. Конгресса по инфекц. Заболеваниям в акушерстве и гинекологии. - Италия, 1992. – с. 125-126.

27. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (акушерство, гинекология перинатология). // Десятый пересмотр. ВОЗ. Женева. -2005. -268 с.

28. Милованов А.П. Неразвивающаяся беременность: гистологические и иммуногистохимические маркеры эндокринных нарушений в соскобах эндометрия. / Милованов А.П., Болтовская М.Н. и др.// Архив патологии. - 2008. - №6. - С. 22-25.

29. Милованов А.П. Роль микроокружения в жизнеобеспечении эмбриона человека. / Милованов А.П., Радзинский В.Е. и др. // Акушерство и гинекология. — 2004. — №4. - С. 15-18.

30. Милованов А.П. Децидуализация эндометрия как фактор, регулирующий цитотрофобластическую инвазию в течение I триместра беременности. / Милованов А.П., Фокина Т.В. и др. //Архив патологии. - 2007. — №5. — С. 36-39.

31. Ншанян С.Ю. Диагностика и лечение патологических состояний эндометрия у женщин с бесплодием. Дисс. ... к.м.н. — М., 2004. -144 с.

32. Общая патология человека. Руководство для врачей. / Под редакцией ред. А.И. Струкова, В.В. Серова, Д.С Сарикова: в 2 т. — 2е изд., перераб. и доп, — АМН СССР — М.: Медицина, - 1990, — 416 с.

33. Осипова А.Д. Значение экспресс-метода лазерной конверсионной диагностики (раман-флуоресцентной составляющей) патологических процессов эндометрия у женщин в перименопаузе. /Осипова А.Д., Зуев В.М., Александров М.Т. //Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф.Снегирева. – 2019. - №2 - С.85-89.

34. Осипова А.Д. Современные аспекты и новые технологии экспресс-диагностики заболеваний эндометрия у женщин в перименопаузе на основе оптической спектрометрии. / А.Д.Осипова. В.С.Флорова, В.И.Кукушкин, А.И.Ищенко, М.О.Монтанино, Т.А.Джибладзе, И.Д.Хохлова, В.В.Левкин, В.М.Зуев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2019. - Т.18, №4. – С.52–58.
35. Панкратов В.В. Цветное доплеровское картирование и эндохирургические технологии в диагностике и лечении гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста. // Автореф. дисс... канд.мед.наук — М., 2001. — 29 с.
36. Пашков В.М. Дифференцированный подход к диагностике и хирургическому лечению женщин с доброкачественными заболеваниями матки. // Автореф. дисс... д.м.н. - М., 2004. - 48с.
37. Петерсен Э.Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии. Пер. с англ. // Под ред. В.Н. Прилепской. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 352с.: ил.
38. Пиманчева Ю. И. Клиническое значение экспресс-диагностики доброкачественных заболеваний матки с использованием неупругого светового рассеивания.: - Дис. ... канд.мед.наук. М., 2019 – 129 с.
39. Побединский Н.М. Стероидные рецепторы нормального эндометрия. / Побединский Н.М., Балтуцкая О.И., Омеляненко А.И. // Акушерство и гинекология. - 2000. - №3. - С.5-8.
40. Пушкаре В.А. Генетические аспекты рака эндометрия. / Пушкаре В.А., Кулавский В.А., Викторова Т.В. и др. // Опухоли женской репродуктивной системы: ежеквартальный научно-практический журнал. - 2009. - №1/2. - С. 72-75.
41. Радзинский В.Е. Репродуктивное здоровье женщин Московского мегаполиса. / Радзинский В.Е., Семятов С.Д.// Вестник РУДН. - 2005. – Т.32, №4 – С.188-198.

42. Савельева Г.М. Предрак эндометрия. / Савельева Г.М., Серов В.Н. - М.: Медицина, 1980. - 167 с.
43. Савельева Г.М. Итоги и перспективы развития отечественной эндоскопии в гинекологии. / Савельева Г.М. // Акушерство и гинекология. – 1996. - №5. - С. 3-5.
44. Савельева Г.М. Постменопауза. Физиология и патология. / Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Каппушева Л.М. // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. - 1998 - №2. - С. 45-49.
45. Самотья Е.Е., Клинико-морфологические особенности гиперпластических процессов эндометрия. // Автореф. дис... канд. мед. наук - Л., 1980. – 20 с.
46. Саркисов С.Э. Гистероскопическая эндохирургия матки. // Автореф. дис... докт. мед. наук - М., 1999. – 37 с.
47. Саркисов С.Э. Первый опыт применения внутриматочной эхографии. / Саркисов С.Э., Кузнецов Р.Э. // Ультразвуковая диагностика. - 1998. -№3. - С. 33-35.
48. Серов В.Н. Гиперпластические процессы и предрак эндометрия. / Серов В.Н. // Акушерство и гинекология. – 1987. - №3. – С.12-16.
49. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. / Сидельникова В.М. - М., Триада-Х, 2002. - 304 с.
50. Сидорова И.С. Современный взгляд на проблему гиперпластических процессов в эндометрии. / Сидорова И.С., Шешукова Н.А., Федотова А.С. // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2008. - №5. - С. 19-22.
51. Сичинава Л.Г. Контрастная трансвагинальная эхография в диагностике внутриматочной патологии. / Сичинава Л.Г., Каппушева Л.М., Азиев О.В., и др. // Эндоскопия в диагностике и лечении и патологии матки. Под ред. Кулакова В.И., Адамян Л.В., - М., 1997. - Т. 1. - С. 105.
52. Сметник В.П. Неоперативная гинекология. / Сметник В.П., Тумилович Л.Г. - М., МИА, 1999. - 591 с.

53. Соколов В.В. Диагностика злокачественных опухолей на основе феноменов эндогенной и экзогенной флюоресценции. / Соколов В.В., Жаркова Н.Н., Фабелинский В.Н., и др. // Современные аспекты онкологии. - М., 1999, - с. 61-74.
54. Станоевич И.В. Дифференцированный подход к диагностике и лечению гиперплазии эндометрия у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста // Автореф. дисс. ... к.м.н. - М., 2007. – 24 с.
55. Станоевич И.В. Доброкачественные гиперпластические заболевания матки: патогенез, диагностика, лечение и профилактика. // Автореф. дисс. ... д.м.н. - М., 2013. - 48с.
56. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. // Учебник для мед. ВУЗов. – М.: Медицина, 1991. -507 с.
57. Сухих Г.Т. Проллиферативная активность и апоптоз в гиперплазированном эндометрии. / Сухих Г.Т., Чернуха Г.Е., Сметник В.П., Жданов А.В. и др. // Акушерство и гинекология. - 2005. - №5. - С. 25-29.
58. Сухих Г.Т. Хронический эндометрит: руководство. / Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. - М., ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 64с.: ил.
59. Табакман Ю.Ю. Гиперпластические процессы эндометрия в постменорпаузе. / Табакман Ю.Ю., Саидова Р.А. // Материалы 4-го российского форума «Мать и дитя». - М., 2002. - С. 382.
60. Тихомиров А.Л. Гинекология. Национальное руководство. / Тихомиров А.Л., Манухин И.Б., Савельева Г.М. – М., ГЭОТАР-Медиа, 2007 - 600 с.
61. Тихомиров А.Л. Рациональное лечение доброкачественных новообразований гиперплазии матки. Научно-практическая монография. / Тихомиров А.Л. – М., 2007. - 23 с.
62. Топчиева О.И. Биопсия эндометрия. / Топчиева О.И., Пряшников В.А., Жемкова З.П. - М., «Медицина», 1978. – 232 с. ил.

63. Уварова Е.В. Сочетанная доброкачественная патология эндо- и миометрия у больных репродуктивного возраста. // Автореф. дисс. ... д.м.н. – М. -1993, -46с.
64. Унанян А.Л. Эндометриоз тела матки и яичников: новые аспекты патогенеза, клиники и лечения. // Автореф. дисс. ... д.м.н. - Москва. - 2007. - 50с.
65. Федорова Е.В. Возможности трансвагинальной эхографии, цветного доплеровского картирования и доплерометрии в диагностике гиперпластических процессов эндометрия и оценке эффективности проводимого лечения: Автореферат дисс. ...к.м.н. - М., 2000. - 34с.
66. Франк Г.А. Морфологические особенности диспластических изменений эндометрия. / Франк Г.А. // Архив патологии. -1990. - Т.52, №9. - С.18-24.
67. Хаит О.В. Клинико-иммунологические аспекты комплексного лечебного воздействия при гиперпластических процессах эндо- и миометрия // Дисс. докт. мед. наук. - Одесса, 1990. - С. 91-92.
68. Хохлова И.Д. Диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия. / Хохлова И.Д., Кудрина Е.А. // Акушерство и гинекология. - 1996. - №4. - С.50-55.
69. Хужокова И.Н. Диагностическая и лечебная тактика при полипах эндометрия в постменопаузе // Автореф., дисс... канд. мед. наук. - М., 2001. – 24 с.
70. Чернуха Г.Е. Аденоматозная и железистая гиперплазия эндометрия в репродуктивном возрасте (патогенез, клиника, лечение). // Автореф. дисс. ... д.м.н. - М., 1999. - 40с.
71. Чехова А.Н. Система обследования и тактика лечения больных гиперпластическими процессами эндометрия в репродуктивном периоде и пременопаузе. // Автореф. дисс. ... к.м.н. - М., 2000. - 28с.
72. Чиссов В.И. Флюоресцентная эндоскопия, дермоскопия и спектрофотометрия в диагностике злокачественных опухолей основных

локализаций. / Чиссов В.И., Соколов В.В., Булгакова (Жаркова) Н.Н., Филоненко Е.В. // Российский биотерапевтический журнал. – 2003. -№4. - С.45-56.

73. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России в 2001 г (заболеваемость и смертность). / Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. - М., Минздрав РФ, 2003. – 57 с.

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

75. Шуршалина А.В. Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции. // Автореф. дисс. ...д.м.н. - М. -2007. - 28с.

76. Якубовская Р.И. Скрининг и медико-биологическое изучение отечественных фотосенсибилизаторов. / Якубовская Р.И., Казачкина Н.И. и др. // Российский химический журнал. - 1998 -Т.XLII – С.17-23

77. Aalders M.C. Photodetection with 5-aminolevulinic acid-induced protoporphirin IX in the rat abdominal cavity: drug-dose-dependet fluorescence kineticsю /Aalders M.C., Sterenborg H.J., Stewart F.A., et al. //J Photochem Photobiol. - 2000 Oct. - №72. – P.521-523

78. Adamson G.D. Endoscopic management of gynecologic disease. / Adamson G.D., Martin D. C. // Philadelphia: Lippincott/ - 1996. - 440 p.

79. Anigjar M. Laser induced autofluorescence of bladder tumors: dependence on excitation wavelength. / Anigjar M., Etori D., Cussenot O., et al. // J. Yrol. - 1996. – Vol.156. - №5. - p.1590-1596.

80. Baggish M.S. Anatomy of the uterus. /In Baggish M.S., Barbot J. and Valle R.F. (eds). Diagnostic and Operative Hysteroscopy. A Text and Atlas. – 1989. – p.18-22.

81. Baumgartner R. Latest results of 5-ALA-based fluorescence diagnosis and other medical disciplines. / Baumgartner R. // Proc. SPIE. – 1999. -V.3563. - p. 90-99.
82. Bays R. A light distributor for photodynamic endometrial ablation. / Bays R., Woodtli A., Mosimann L., et al. // In Wyss P., Tadir Y., Tromberg B.J., Haller U. (eds): Photomedicine in gynecology and reproduction. - Basel, Karger. - 2000. - p.243-245.
83. Beer A.E., Kwak J. // Reproductive medicine program Finch University of Health Science. - Chicago Medical School. - 2000. - 96 p.
84. Bottiroli G. Autofluorescence: an aid for intra-operative delineation of tumor resection margins. / Bottiroli G., Croce A.C., Locaetti D., et al. // Cancer detect. Prevent. - 1998. - 22(4). - p.330-339.
85. Bratchenko, I.A. Combined Raman and autofluorescence ex vivo diagnostics of skin cancer in near-infrared and visible regions. / Bratchenko, I.A., Artemyev, D.N., Myakinin, O.O., Khristoforova, Y.A., Moryatov, A.A., Kozlov, S.V., Zakharov, V.P. // Journal of Biomedical Optics. 2017. - 22 (2) - 010901.
86. Brooks P.G. Hysteroscopic findings after unsuccessful dilatation and curettage for abnormal bleeding. / Brooks P.G., Sergen S.P. // American Journal of Obstetrics and Gynecology. - 1998. - V.158. – p.1354-1357.
87. Brosens I. Diagnostik imaging and endoscopy in gynecology. / Brosens I., Wamsteker K. - N.: Saunders Co. - 1997. - 365 p.
88. Cooper J.M. Hysteroscopy in the management of abnormal uterine bleeding. / Cooper J.M., Brady R.M. // Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. - 2016. - V. 27, N2. - P.217-236
89. Coussens L.M. Inflammation and cancer. / Coussens L.M., Werb Z. // Nature. - 2002. - V.420. – p.860-867.
90. Darwish A.M. Hysteroscopic myometrial biopsy in unexplained abnormal uterine bleeding. / Darwish A.M., Makhlof A.M., Yousof A.A. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. - 1999. - V. 86, N2. - P. 139-143.

91. Dijkhuizen E.P.H.L.J. The accuracy of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrial abnormalities. / Dijkhuizen E.P.H.L.J., Dijkhuizen E.P.H.L.J., Brolman H.A.M., Potters A.E. at al. // *Obstet and Gynecology*. – 1996 – v.87 – p.345-349
92. Dutta D.C. Textbook of gynecology. //New central book agency (P). – Ltd/ India. - 2008. - 628p.
93. Epstein E. Transvaginal sonography, saline contrast sonohysterography and hysteroscopy for the investigation of women with postmenopausal bleeding and endometrium > 5mm. / Epstein E., Ramirez A., Skoog L. and Valentin L. // *Obstet. and Gynecol.* - 2001 –P. 157-162.
94. Goodger A.M. Endometrial cell proliferation during the menstrual cycle. / Goodger A.M., Rogers P.A. // *Hum Reprod.* - 2004 Mar. - 19(3). – p.399-405.
95. Jensen H.H. Atypical endometrial hyperplasia. Prognosis and course. / Jensen H.H., Hussain S.F., Pedersen P.H. // *Ugeskr. Laeger.* - 2010. - V. 162, N2. - P. 666-669.
96. Jonathan S. Characterization of Photofrinphotobleaching for singlet oxygen dose estimation during photodynamic therapy of MLL cells in vitro. / Jonathan S. Dysart and Michael S. Patterson. // *J.Photochem. Photobiol, Phys. Med. Biol.* – 2005 – v.50 - p.2597-2616.
97. Lykina A.A., Raman spectroscopy for kidney tissue and its neoplasms control. / Lykina A.A., Artemyev D.N., Kukushkin V.I., Bratchenko I.A., Aleksandrov N.S., Zakharov V.P. // *J. of Physics: Conference series.* – 2018. - 012116.
98. Lu H. Inflammation, a key event in cancer development. / Lu H., Ouyang W., Huang C. // *Mol Cancer res.* – 2006. - V.4, N4. – p.221-233
99. M.L.Gelfond. Photoditazine mediated chemosensitized blood photomodification. Advanced tumor streatment preliminary results. / M.L.Gelfond, D.L.Vassiliev. // *Proc. SPIE.* – 2005. – 5973. - OX-1-7.

100. Nieminen T.T. Molecular analysis of endometrial tumorigenesis: importance of complex hyperplasia regardless of atypia. / Nieminen T.T., Gylling A., Abdel-Rahman W.M., Nuorva K., Aarino M., Renkonen-Sinisalo L., Jarvinen H.J., Mecklin J.P., Butzow R, Peltomaki P. // Clin Cancer Res. – 2009. - v. 15, n. 18. - p. 5572-5783.

101. Qian K. Differentiation of endometrial stromal cells. / Qian K., Chen H. et al. // Mol. Hum. Reprod. - 2005. - 11(4). - p.245-51.

102. Tuckerman E.M. Markers of endometrial function in women with unexplained RPL. / Tuckerman E.M., Laird S.M. et al. //Hum. Reprod. - 2004. - 19(1) – p.196-205.

103. Zuev V. Laser fluorescent spectroscopy and phototherapy of endometrial hypoxia in women with implantation failure and early pregnancy loss. / Zuev V., Dzhibladze T. // 18th World Congress of the Academy of Human Reproduction, 3-6 April 2019, Dublin, Ireland
<https://hr2019.humanreacademy.org/user/profile/>