

ОСИПОВА АННА ДАНИИЛОВНА

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

14.01.01- Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Ищенко Анатолий Иванович

Официальные оппоненты:

Хашукоева Асият Зульчифовна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета.

Синчихин Сергей Петрович - доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (ГБУЗ МО МОНИИАГ).

Защита состоится «15» марта 2021 года в 14.00 на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.03 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

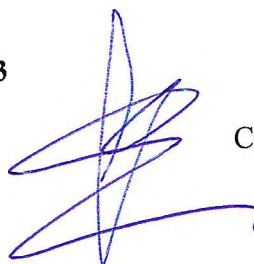
С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1) и на сайте организации www.sechenov.ru.

Автореферат разослан « _____ » _____ года

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.001.03

доктор медицинских наук, профессор



Семиков Василий Иванович

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования.

Социальное и экономическое развитие Российской Федерации на современном этапе предусматривает увеличение продолжительности жизни граждан страны. Одной из приоритетных задач, отраженных в Указе президента РФ от 7 мая 2018 года, в п. 2 обозначена «...борьба с онкологическими заболеваниями и увеличение продолжительности жизни в стране до 80 лет».

Важнейшим аспектом является ранняя доклиническая диагностика предраковых и онкологических заболеваний органов репродуктивной системы женщины в период перименопаузы.

Типичным проявлением перименопаузы являются аномальные маточные кровотечения, когда морфологическим субстратом на фоне воспаления или без него являются гиперпластические процессы эндометрия или аденокарцинома. В условиях возрастной гормональной перестройки организма оценка состояния здоровья, возможности дебюта онкологического процесса в матке становится крайне затруднительной. [Г.Т.Сухих, В.Н.Прилепская, 2019]

Аномальные маточные кровотечения имеют характер рецидивирующих и усиливают соматические, психоэмоциональные изменения – анемию, депрессии, тревожно-депрессивные расстройства. [И.В.Станович, 2013]

Современные диагностические методы - УЗИ, доплерометрия, магнитно-резонансная томография, гистероскопия - относительно информативны. Диагностическое выскабливание, патоморфологическое и иммуногистохимическое исследования являются инвазивными, не дают немедленных результатов и требуют времени для выполнения. [А.Н.Стрижаков, 2017].

Увеличение частоты онкологических больных требует разработки новых экспрессных методов диагностики, контроля за эффективностью лечения и оценки реабилитации больных. [В.М.Зуев, 2018]

Таким методом является лазеро-флюоресцентная спектроскопия, основанная на регистрации спектральных характеристик вторичных излучений, возникающих в ткани под воздействием лазерного излучения в патологически измененных тканях. Это - метод экспресс-анализа тканей, который позволяет определять морфометрические особенности, функциональное состояние и структурированность тканей, их метаболизм. Лазеро-флюоресцентные диагностические спектры обладают высокой специфичностью, обусловленной совокупностью молекулярных структур исследуемых клеток и тканей. ЛФД отличается высокой скоростью получения полезной информации (1-2 минуты), отсутствие

расходных реагентов, низкая себестоимость и простота эксплуатации, высокая точность измерений, принципиальная автоматизируемость и помехоустойчивость. [М.Т.Александров, 2008, В.И.Кукушкин, 2019]

Стратегически важным аспектом флюоресцентной спектроскопии для экспресс-диагностики патологических процессов эндометрия – «фоновых» -воспалительных, гиперпластических, предраковых (атипическая гиперплазия) и рака – является не инвазивная скрининг-диагностика заболеваний матки среди широких слоев населения.

Цель исследования: 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 (люминисцентной) 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 истощении фолликулярного резерва яичников и «вынужденном» гипоменструальном синдроме, клинически проявляющимся в виде перименопаузы.

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

Практическая значимость

Показана высокая эффективность лазерной флюоресцентной спектроскопии в качестве «оптической биопсии» эндометрия в режиме экспресс-диагностики при минимальных материальных затратах и немедленно получаемых результатах анализа. Минимальное время диагностической процедуры (несколько секунд) с высокой информативностью позволяют использовать лазерную люминисцентную 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 и мира.

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 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, обусловленные ранее перенесенными воспалительными заболеваниями, травмами, последующими дистрофическими и гормональными изменениями в органах половой системы женщины.
2. Причиной аномальных маточных кровотечений в перименопаузальный период являются гормональная перестройка, дистрофические и гиперпластические процессы эндометрия.

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

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Основные материалы диссертации представлены и обсуждены на: Ежегодных научно-практических конференциях «Снегиревские чтения 2015-2020 гг., Москва, XVI международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы науки XXI века», Москва, 2016, XI международном конгрессе по репродуктивной медицине., Москва 2017, XVII Всемирном конгрессе по репродукции человека, Рим, 2017, XII конгрессе «Европейского Общества акушеров-гинекологов», Барселона, 2017, XII Международном конгрессе по репродуктивной медицине, Москва, 16-19 января 2018 г., XVIII Всемирном конгрессе по эндокринологической гинекологии (Флоренция 2018), XVIII Всемирный конгресс 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. 2019 г. (Протокол № 5).

Личный вклад автора

Автор подготовил обзор данных отечественных и зарубежных источников литературы по теме исследования, сформулировал цель и задачи. Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, анализе и обобщении полученных результатов. Автором 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 по специальности

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

Результаты проведенных исследований на этапах эксперимента были сформулированы и описаны в 2 печатных работах в журналах:

- Научно-практический журнал «Архив Акушерства и Гинекологии им. В.Ф. Снегирева» том 6 №2 2019г., стр.85, коллектив авторов: Осипова А.Д., Зуев В.М., Александров М.Т. Журнал рекомендован ВАК.
- Научно-практический журнал «Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии» 2019г, том 18 №4 стр. 52-58, коллектив авторов: 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. Журнал рекомендован ВАК, входит в базу данных Scopus.

Основные положения диссертации были доложены на конференциях:

- В рамках Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя» 2017г - «Лазерная флюоресцентная экспресс-диагностика патологических процессов эндометрия и шейки матки в перименопаузальном возрасте».
- На 12ом конгрессе Европейского общества гинекологов в Барселоне в 2017г – «Laser converse express-diagnostics and volumetric photodynamic therapy in women with infertility in ART programs».
- На XXX Юбилейном международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» Москва 2017г. – «Клиническое значение лазерного конверсионного экспресс-мониторинга гиперплазии эндометрия в перименопаузальном возрасте».
- На XXIII Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья» 2017г. в Москве – «Лазерная

роман-флюоресцентная экспресс-диагностика воспалительно-дистрофических и неопластических заболеваний в перименопаузе.

- На Международном конгрессе «Гинекологическая эндокринология» во Флоренции в 2018г – «Regeneration of atrophic endometrium in art programs. Effect of phototherapy. Long-terms results,

- На XII Международном конгрессе по репродуктивной медицине в Москве в 2018г – «Эффективность фототерапии в регенерации атрофического эндометрия в программах ВРТ. Отдаленные результаты»

- Misweek Abstracts, New York 2018 «Minimally invasive intrauterine surgery: Is it enough to fertility recovery?»

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 3 глав, заключения, а также выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 102 источников, из которых 75 источников – отечественные, 27 – зарубежных авторов. Работа изложена на 111 страницах компьютерного текста, иллюстрированного 10 таблицами и 7 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

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 Ic - 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. В комплекс обследования всех пациенток была включена лазерная флюоресцентная экспресс-диагностика.

Критерии включения в группы I, II, III: наличие письменного информированного согласия пациентки на участие в исследовании; возраст женщин от 35 до 50 лет; 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: возраст: моложе 35 и старше 50 лет; морфологически верифицированные злокачественные заболевания органов репродуктивной системы; миома матки; аденомиоз; опухоли яичников в анамнезе.

Критерии включения в IV группу: перименопаузальный возраст пациенток, отсутствие доброкачественных заболеваний матки в анамнезе, наличие письменного информированного согласия пациентки на участие в исследовании.

Критерии исключения: пациентки среднего репродуктивного возраста, пациентки, имеющие доброкачественные заболевания матки.

Методы исследования.

Обследование всех включенных в исследование женщин было комплексным и включало в себя: общеклинические методы исследования, лабораторные методы

исследования, включая оценку 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), морфологическое исследование эндометрия на 7-9 день менструального цикла, инструментальные методы исследования (трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза с цветовым доплеровским картированием сосудов матки, аспирационная биопсия эндометрия во II (на 21-24 день) фазу менструального цикла, офисная гистероскопия и пайпель-биопсия эндометрия в на 5-7 день менструального цикла;

В комплекс обследования всех пациенток была включена лазерная флюоресцентная спектроскопическая экспресс-диагностика, основанная на программном алгоритме сравнения и выявления отличий в спектрах опухолевых, предопухолевых и интактных тканей и органов.

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.

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.

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

где I_{578} , I_{515} , I_{615} – значение интенсивностей в спектре отражения в точках 578 нм, 515 нм, 615 нм соответственно, $t_{\text{эк}}$ – 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.

2. 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.

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

4. 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.

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.

Статистическая обработка производилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows v. 7.0» компании «StatSoft®Inc.» США, 200

Результаты собственных исследований.

Результаты флюоресцентной диагностики пациенток с ХЭ, ГЭ и 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.1 и Рис.2 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.).

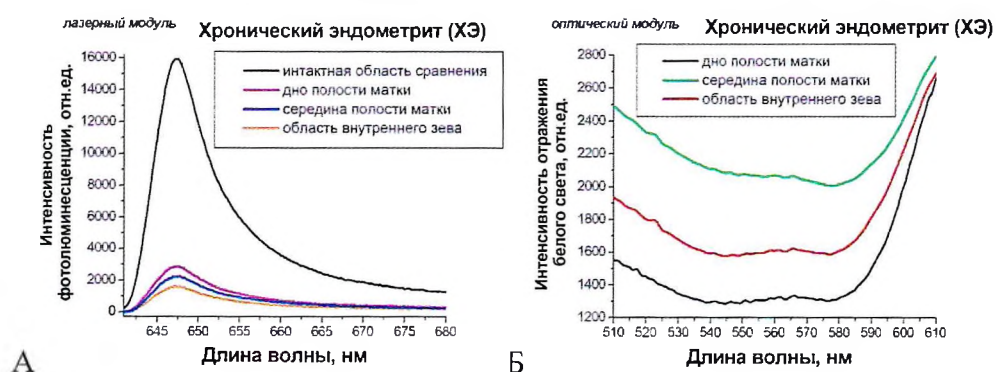


Рисунок 1. А – спектр фотолюминесценции эндометрия у пациентки с хроническим эндометритом (группа I), Б – спектр отражения эндометрия у пациентки с хроническим эндометритом (группа I)

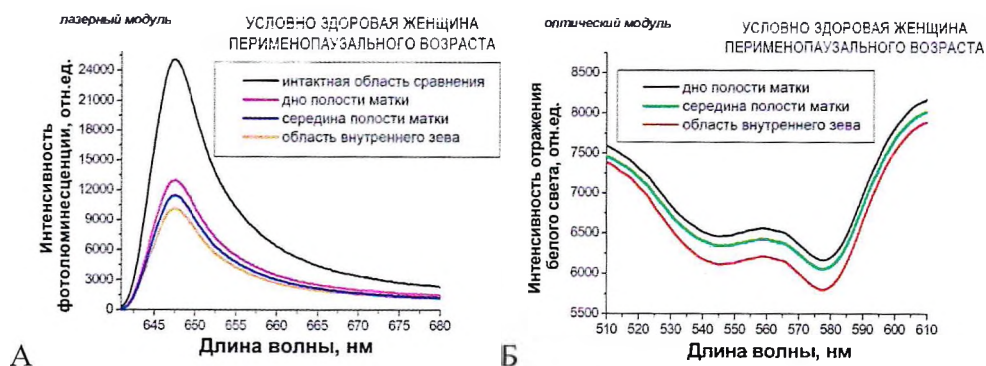


Рисунок 2. А – спектр фотолюминесценции эндометрия у пациентки из группы IV, Б – спектр отражения эндометрия у пациентки из группы IV

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:

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

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

$I_{proliferation}$ (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);

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

➤ у условно здоровой женщины перименопаузального возраста из группы IV:

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

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

$I_{proliferation}$ (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);

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

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. 1

Таблица 1. 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 Ib (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 (ПЭ)	0.21-0.33	20-50 отн. ед.	0.47-1.0
Группа IIв (ГЭ)	0.33-0.4	15-53 отн. ед.	0.50-1.15
Группа IIIa	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	0-97 отн. 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 IIa) 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 сопровождалось высокой пролиферативной активностью 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. 3,4) показаны различия спектров люминесценции при ХЭ и при ХЭ и ГЭ. Зеленым обозначен спектр интактной кожи бедра. Синим, красным и коричневым - внутриматочные измерения.

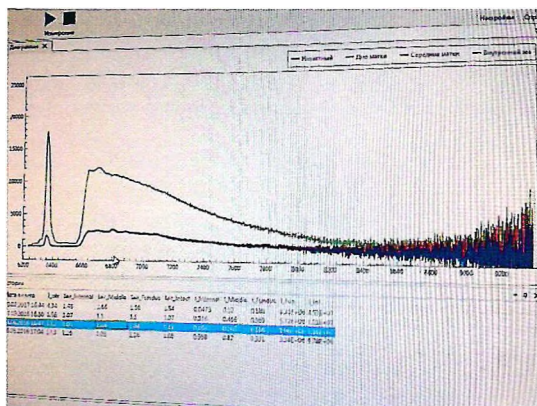


Рисунок 3. Пример спектрограммы у пациентки с хроническим эндометритом (15 д. м. ц.).

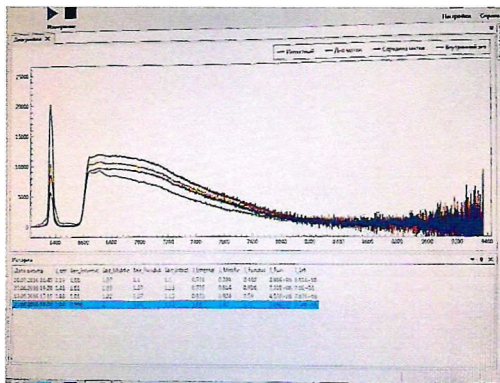


Рисунок 4. Пример спектрограммы у пациентки с хроническим эндометритом и ГЭ (гиперпластический процесс в области внутреннего зева матки-верхняя кривая (15 д. м. ц.).

В IV группе условно здоровых пациенток 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. 2).

Таблица 2. 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 диагностики экспресс-метода 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.

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 не инвазивной лазерной флюоресцентной спектроскопии в качестве экспресс-диагностики гиперпластических процессов эндометрия как в изолированной форме/, так и в сочетании с хроническим эндометритом. Разработанный метод является разнонаправленным и патогенетически обоснованным, поскольку затрагивает различные механизмы развития заболевания.

Заключение.

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 сопровождалось высокой пролиферативной активностью 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 флюоресцентной (оптической) спектроскопии является альтернативным не инвазивным и высокоэффективным способом экспресс-диагностики функциональных и структурных патологических изменений эндометрия у женщин в перименопаузальном возрасте. Устойчивая корреляция флюоресцентной 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 нерезко 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 различной степенью 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 матки (дно, середина, внутренний зев) со сдвигом ее пика (у 40%

пациенток) на 8-10 нм. При этом показатели оксигенации эндометрия во всех отделах матки (дно, середина, внутренний зев) 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 эффективности любого лечения с использованием лазерной флюоресцентной спектроскопии следует проводить не ранее 4-6 недель после его окончания.