

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н. И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ПЛАХОВА

Татьяна Александровна

**МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ В ПРЕ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ.
ЭФФЕКТИВНОСТЬ МИКРОВОЛНОВОЙ АБЛАЦИИ ЭНДОМЕТРИЯ**

Специальность: 14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор В.Г. Бреусенко

Москва – 2018

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА I. МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ В ПРЕ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1. Актуальность, социальная значимость проблемы. Распространенность, структура маточных кровотечений в пре-и постменопаузальном периоде	12
1.2. Патофизиологические механизмы развития маточных кровотечений в пре-и постменопаузальном периодах	13
1.3. Вопросы своевременной диагностики маточных кровотечений и гиперпластических процессов эндометрия	17
1.4. Сравнительная характеристика современных методов лечения маточных кровотечений и гиперпластических процессов эндометрия	24
1.4.1. Характеристика клинической эффективности, безопасности и экономической эффективности фармакологических методов лечения маточных кровотечений	24
1.4.2. Характеристика клинической эффективности, безопасности и экономической эффективности хирургических методов лечения.....	29
1.4.3. Характеристика клинической эффективности, безопасности абляции эндометрия.....	31
ГЛАВА II. ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ	38
2.1. Общая характеристика наблюдений.	38
2.2. Методы исследования.....	47
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	53
3.1. Данные клинико-диагностического обследования.....	53
3.1.1. Результаты анализа анамнестических данных.	53
3.1.2. Результаты клинико-диагностических данных.	53
3.1.3. Результаты ультразвукового исследования органов малого таза....	56
3.1.4. Результаты гистероскопии и морфологического исследования полученных соскобов.	59
3.2. Результаты после проведения МАЭ.....	63
ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	81
ВЫВОДЫ.....	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	102
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	104

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Проблема маточных кровотечений у женщин в пре- и постменопаузе сохраняет свою актуальность, так как они занимают первое место в структуре гинекологической заболеваемости. По данным ВОЗ (2013г) частота встречаемости маточных кровотечений составляют 19% женской популяции (Т.Ф.Татарчук, О.А Ефименко, 2013).

В последнее время принят всеобъемлющий термин аномальное маточное кровотечение (АМК), подразумевающий любое маточное кровотечение, выходящее за рамки нормальной менструации женщины репродуктивного возраста. В 2011 г. Международной экспертной группой Всемирной ассоциации акушеров-гинекологов (FIGO) была утверждена новая система номенклатуры маточных кровотечений, характеризующая их причины, — PALM-COEIN, согласно которой были четко определены подходы к лечению, профилактике и реабилитации при данной патологии (М. Munro, 2011; А.Н. Григоренко, Е. В. Астахова, 2016). Больные с АМК составляют основной контингент гинекологических стационаров, где подвергаются неоднократным выскабливаниям стенок полости матки и, нередко, неоправданным радикальным оперативным вмешательствам (Л.А. Адамян, 2007; В.Talukdar, S.Mahela, 2016).

Маточные кровотечения в 25-30% случаев обусловлены органическими причинами: гиперпластическими процессами эндометрия (ГПЭ), полипами эндометрия, миомой матки, аденомиозом, реже — онкологическими заболеваниями (Ю.Ю. Табакман, 2013; S. Singh, C. Best 2013; А.И. Давыдов, А.Н. Стрижаков, 2016). Наиболее часто ГПЭ встречаются в периоде постменопаузы до 60-70%. (В.Н. Демидов, А.И. Гус, 2001; Г.Е Чернуха, 2002; Я.В. Бохман, 2009; В.И. Кулаков, Г.М. Савельева, И.Б. Манухин, 2009). Рецидивирующие маточные кровотечения значительно снижают качество жизни, а в 60% наблюдений приводят к железодефицитной анемии (ЖДА), мешают социально-активной и профессиональной деятельности.

Для лечения маточных кровотечений используются медикаментозные и хирургические методы.

При впервые выявленном ГПЭ на фоне маточных кровотечений, как у менструирующих женщин в пременопаузе, так и в постменопаузе, на первом этапе используется гормональная терапия. При полипах эндометрия эффективность гормональной терапии составляет 96%, при железистой гиперплазии эндометрия намного ниже, только - 50-60% (В.Г. Бреусенко, 1989; Л.М. Каппушева, 2001). Перечень противопоказаний к гормонотерапии достаточно обширный, что ограничивает или исключает ее применение при сердечно-сосудистых заболеваниях, ожирении, сахарном диабете, варикозном расширении вен, патологии желчевыводящих путей, заболеваниях молочных желез, щитовидной железы, перенесенных злокачественных опухолях (Л.М. Каппушева, 2001; Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко, 2007; В.И. Кулаков, 2009).

Применение, как гормональной терапии, так и оперативного вмешательства при лечении маточных кровотечений в пре- и постменопаузе у соматически отягощенных пациенток увеличивает риск осложнений до 30%. (S.A. El-Nashar et. al., 2009; R. Godin, V. Marcoux et. al., 2017).

Гормональная терапия повышает риск развития тромботических и тромбоэмболических осложнений, камнеобразования в желчном пузыре, очаговой патологии молочных желез, провоцирует метаболические нарушения, все это ограничивает ее применение (В.Г.Бреусенко, О.И. Мишиева, 2013).

Для лечения маточных кровотечений в последнее время широко используют различные методы абляции эндометрия (А.Н Стрижаков, 1997; K.G. Cooper, 1999; J.E. Abbott 2003; Л.В. Адамян, 2007; В.Г Бреусенко, 2016). Абляция эндометрия наиболее щадящий метод хирургического вмешательства, при котором отмечают меньшую травматичность, низкую частоту интра - и послеоперационных осложнений, более короткий период

реабилитации и большую экономическую эффективность, чем при гистерэктомии (J.R. Albers, 2004; M.N. Ashraf, 2017).

В России широко применяются различные методы абляции эндометрия: негистероскопические (лазерная и термальная) и гистероскопические (монополярная и биполярная электрохирургическая) методики.

В 2000-2010 гг. более половины всех процедур абляции эндометрия в Великобритании были выполнены система микроволновой абляции эндометрия (МАЭ) компании Microsulis. Ряд контролируемых рандомизированных клинических исследований подтвердили, что по эффективности технология эквивалентна трансцервикальной резекции эндометрия, являющийся «золотым стандартом» гистероскопической абляции эндометрия. На территории РФ МАЭ является новым методом абляции, и мало изученным

На основании вышеизложенного **целью нашего исследования** явилось оценить эффективность и безопасность микроволновой абляции эндометрия у пациенток в пре- и постменопаузе с маточными кровотечениями в ранние и в отдаленные сроки послеоперационного периода.

Для достижения поставленной цели были определены следующие **задачи исследования**:

1. Изучить структуру маточных кровотечений у обследованных пациенток периода пре- и постменопаузы.
2. Определить показания и противопоказания для проведения микроволновой абляции эндометрия у больных периода пре- и постменопаузы с маточными кровотечениями.
3. Усовершенствовать методику микроволновой абляции эндометрия, изучить частоту и характер интра- и послеоперационных осложнений, течение раннего и позднего послеоперационного периодов.
4. С помощью трехмерной ультразвуковой диагностики определить глубину обработки субэндометриальной зоны и зоны наружного миометрия.

5. Разработать критерии эффективности микроволновой абляции эндометрия.

6. Оценить эффективность микроволновой абляции эндометрия у пациенток с маточными кровотечениями в пре- и постменопаузе с учетом характера внутриматочной патологии, периода жизни пациентки и сопутствующей патологией миометрия.

Научная новизна исследования

Пересмотрены и были определены показания и противопоказания к выполнению МАЭ. Внесены изменения в методику проведения МАЭ с целью повышения ее эффективности. Впервые, используя различные режимы трехмерной ультразвуковой диагностики, на большом количестве наблюдений, были определены факторы, влияющие на эффективность МАЭ для лечения маточных кровотечений у пациенток, выполнивших репродуктивную функцию. Разработаны клинические и ультразвуковые критерии оценки эффективности у больных перенесших МАЭ. Доказана целесообразность использования методики трёхмерной эхографии (3DUЗИ) как на дооперационном этапе с целью определения возможности проведения МАЭ, так и для оценки эффективности и безопасности методики в раннем и позднем послеоперационном периодах.

Практическая значимость работы

В ходе нашего исследования было доказано, что для повышения эффективности процедуры МАЭ необходимо предварительное проведение гистероскопии, отдельного диагностического выскабливания (РДВ) стенок полости матки с морфологическим исследованием полученного материала, для исключения пролиферативного процесса эндометрия с атипией. Важным дополнением в методику следует считать проведение контрольной гистероскопии, при которой возможно определить равномерность и завершенность обработки эндометрия. В случае выявления необработанных участков эндометрия, возможно повторное прицельное проведение МАЭ, что обеспечивает гистероскопическую эффективность данного метода.

При широком внедрении в клиническую практику полученных в ходе исследования результатов / станет возможным снижение числа интра- и послеоперационных осложнений, сокращение сроков стационарного лечения, что позволит повысить эффективность оперативного лечения пациентов с маточными кровотечениями в пре- и постменопаузе.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Показаниями к микроволновой абляции эндометрия у пациенток в пре- и постменопаузе могут быть: маточные кровотечения, рецидивирующие доброкачественные гиперпластические процессы эндометрия, неэффективность ранее проводимой гормональной терапии, особенно у пациенток с выраженной сопутствующей экстрагенитальной патологией, представляющих высокий риск для жизни и для проведения гистерэктомии, прием препарата Тамоксифена (как профилактика возникновения гиперпластических процессов эндометрия).

2. Перед проведением микроволновой абляции эндометрия всем больным целесообразно проводить гистероскопию с отдельным диагностическим выскабливанием стенок полости матки с гистологическим исследованием соскобов. С целью повышения эффективности микроволновой абляции эндометрия следует осуществлять контрольную гистероскопию. При наличии необработанных участков эндометрия - повторное введение аппликатора с прицельным воздействием микроволн.

3. Информативным методом контроля безопасности и эффективности микроволновой абляции эндометрия является ультразвуковое исследование с обязательным использованием различных режимов трехмерной эхографии.

4. Эффективность микроволновой абляции эндометрия можно оценивать по следующим критериям: гистероскопическим, клиническим и ультразвуковым. К гистероскопическим критериям относятся: «завершенность» процедуры при контрольной гистероскопии (равномерность обработки эндометрия). Клиническим критерием является отсутствие кровяных выделений из половых путей, болевого синдрома. Ультразвуковые

критерии эффективности: частичная или полная облитерация полости матки, при этом толщина «мнимого» М-эхо может превышать допустимые 4 мм, и представляет собой фиброзные ткани, с отсутствием регистрации кровотока в спиральных, базальных и радиальных артериях, отсутствие данных о рецидиве гиперпластических процессов эндометрия.

5. Использование различных режимов трехмерной эхографии с получением максимально информативного фронтального среза полости матки, позволяет определить толщину миометрия, зону деструкции, состояние трубных углов, конфигурацию полости матки и последующие ее динамические изменения, реконструкцию сосудистого каркаса матки, как на дооперационном этапе с целью определения возможности проведения микроволновой абляции эндометрия, так и в послеоперационном периоде для определения ее безопасности и эффективности.

6. Микроволновая абляция эндометрия по технологии «Microsulis» является безопасным и легко выполнимым методом лечения кровотечений у пациенток в пре- и постменопаузе.

7. Учитывая, специфичность методики микроволновой абляции эндометрия, необходимо наблюдение пациентки в условиях специализированной клиники, выполнение динамических ультразвуковых исследований с обязательным 3ДУЗИ с цветовым доплеровским картированием только подготовленными специалистами в строго регламентированные сроки или при появлении жалоб у пациентки.

Внедрение результатов работы в практику

Полученные научные и практические данные внедрены в работу гинекологического отделения ГБУЗ ГKB №31 ДЗМ, ГБУЗ Центр планирования семьи и репродукции ДЗМ. Результаты диссертационной работы используются в материалах для обучения студентов, интернов, ординаторов, аспирантов, курсантов ФУВ на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Методология и методы исследования

Методология научно-исследовательской работы основана на выявлении факторов, влияющих на повышения эффективности микроволновой абляции эндометрия. Исследование проведено согласно концепции доказательной медицины, включающий в себя отбор пациентов и статистический анализ полученных результатов. В процессе работы всем пациенткам было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование в динамике: сбор анамнеза, анализ лабораторно-клинических данных, ультразвуковое исследование, динамическое наблюдение. Помимо стандартного ультразвукового исследования органов (УЗИ) малого таза обследование включало трехмерное ультразвуковое исследование, для определения особенности формы полости матки, диагностика наличия ее деформации, глубоких трубных углов, измерение толщины миометрия и цветное доплеровское картирование (ЦДК) маточных, аркуатных, радиальных, базальных, спиральных артерий.

Всеми пациентками дано информированное согласие на дальнейшее использование данных обследования в научных целях, также получено согласие локального этического комитета РНИМУ им. Н.И. Пирогова на проведение исследования.

Степень достоверности, апробация и внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практику гинекологических отделений ГБУЗ ГКБ №31 Департамента здравоохранения города Москвы (главный врач к.м.н. Ефремова Н.М.) и ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения города Москвы» (главный врач к.м.н. Латышкевич О.А). Результаты исследования и разработанные на их основе рекомендации внедрены в учебный процесс на последипломном этапе высшего профессионального образования на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.

Пирогова Минздрава России (зав. кафедрой – академик РАН, проф., д.м.н. Курцер М.А.).

Апробация диссертации

Материалы диссертации доложены, обсуждены и одобрены на: 9-ом общероссийском Семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2016 год); II Национальном научно-образовательном конгрессе «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (Москва, 2018 год); I Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (Москва, 2018 год).

Апробация состоялась на совместном заседании сотрудников кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и коллектива сотрудников гинекологических отделений ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» ДЗ г. Москвы и Центра планирования семьи и репродукции ДЗ г. Москвы. (протокол № 14 от "27" июня 2018г.)

Публикации

По результатам проведенной работы опубликовано 7 научных работ, в том числе 4 работы в научных журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Структура и объем диссертации

Материалы диссертационной работы изложены на русском языке на 126 страницах машинописного текста. Диссертация включает четыре главы и состоит из обзора литературы, клинических материалов и методов исследования, собственных результатов и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций. В список используемой литературы вошло 204 источников, 129 из которых работы отечественных и 75 зарубежных авторов.

По теме научного исследования составлено 11 таблиц, 2 диаграммы и 39 рисунков.

ГЛАВА I. МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ В ПРЕ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).

1.1. Актуальность, социальная значимость проблемы. Распространенность, структура маточных кровотечений в пре-и постменопаузальном периоде

В структуре гинекологических заболеваний по данным ВОЗ АМК занимают центральное место и составляют 19%, представляют собой серьезную проблему в современной гинекологии (Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко, 2012; Т.Ф. Татарчук, О.А Ефименко, 2013). Количество пациенток в постменопаузе с маточными кровотечениями достигает 60% (Н.М. Подзолкова, 2007; И.В. Климова, 2003). В 25-30% наблюдений АМК обусловлены органическими причинами: ГПЭ, миомой матки, аденомиозом, раком эндометрия (Я.В. Бохман, 2002; Ю.Ю.Табакман, А.Г. Солопова, 2016). Пациентки с АМК подвергаются неоднократным выскабливаниям стенок полости матки и неоправданным радикальным оперативным вмешательствам—гистерэктомиям (В. Talukdar, S. Mahela, 2016).

Маточные кровотечения негативно влияют на физические, эмоциональные, сексуальные и профессиональные аспекты жизнедеятельности, ухудшают качество жизни женщин, приводят к снижению трудоспособности (Т. Motta, A.S. Laganà, 2017).

Ранее используемый термин «дисфункциональное маточное кровотечение», который подразумевал под собой появление кровяных выделений из половых путей без органической патологии, изменен на термин АМК с более широкой этиологией (Т.Ф. Татарчук, 2013).

К АМК относят:

- укорочение менструального цикла менее 21 дня;
- мажущие межменструальные выделения из половых путей;
- обильные менструальные и межменструальные кровяные выделения из половых путей более 7 дней, которые часто приводят к анемизации организма

и проявлением общих симптомов: слабость, повышенная утомляемость, низкая работоспособность, сонливость.

В последние годы в клинической практике появилась новая современная классификация АМК, разработанная в 2011 году Международной федерацией гинекологии и акушерства (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)), известная под названием PALM-COEIN и включающая в себя следующие состояния: полип эндометрия (P), аденомиоз (A), лейомиому (L), гиперплазию и злокачественные поражения тела матки (M), коагулопатии (C), овуляторную дисфункцию (O), дисфункцию эндометрия (E), ятрогенные кровотечения (I) и неклассифицированные кровотечения (N) (M. Munro, H. Critchley, 2011; A.B. Lalonde, R. Grellier, 2012; J.L. Bacon, 2017; D. Shubham, A.S. Kawthalkar, 2017).

Как известно, все указанные нозологические формы АМК представленные в классификации сопровождаются маточными кровотечениями, которые нередко рецидивируют, приводят к анемии, снижая состояние здоровья и трудоспособность женщин (Y. Levy-Zauberman, A.G. Pourcelot, 2017).

Поэтому АМК не следует недооценивать, а диагноз и лечение следует определять с учетом имеющихся научных знаний.

1.2. Патофизиологические механизмы развития маточных кровотечений в пре-и постменопаузальном периодах

К основным состояниям, способствующим развитию маточных кровотечений, относят нарушения гормонального баланса, миому матки, аденомиоз, хронический эндометрит, ГПЭ и рак эндометрия, системные заболевания, редко причиной кровотечений служит нарушение ангиогенеза (J.R. Albers, S.K. Hull, 2004; D.K. Napangama, J.N. Bulmer, 2016; E. Deligeoroglou, V. Karountzos, 2017).

Для женщин пре- и постменопаузального возраста основной причиной маточных кровотечений являются нарушения функции гипоталамических структур, ответственных за нормальную работу яичников. Их изменения, связанные с возрастом, приводят к нарушениям синтеза люберина,

фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, следствием чего являются нарушения фолликулогенеза, ановуляция и дефицит прогестерона. В условиях нарушения баланса между содержанием эстрогенов и прогестерона появляются ГПЭ, характеризующиеся структурным повреждением железистого и, в какой-то степени, стромального аппарата – атипическая гиперплазия и аденоматоз, ведущие к повышению риска развития неопластических процессов (И.И Дедов, Е.Н. Андреева, 2001; Я.В. Бохман, 2002).

Причиной маточных кровотечений в отдельных случаях могут служить гормонально- активные образования яичников, такие как гранулезоклеточная опухоль и текома, вызывающие повышение уровня эстрогенов в крови. Механизм действия эстрогенов в этом случае связан со стимуляцией специфических рецепторных белков в эндометрии, что усиливает митотическую активность клеток и пролиферативные процессы. Взаимодействие рецепторных белков клеток эндометрия с эстрогенами, приводит к усилению их митотической активности и развитию пролиферативного процесса (В.Г. Бреусенко, Ю.А Голова, 2003). Напротив, повышенная стимуляция рецепторов, чувствительных к прогестерону, снижает вероятность возникновения ГПЭ (Г.Е Чернуха, А.А. Кангельдиева, 2002).

Зайдиева Я.З, 2012 отметила, что на состояние пациенток, страдающих АМК, в большой степени влияют наличие анемического синдрома, гиповолемии, сопутствующих заболеваний и метаболических расстройств (гипертоническая болезнь, сахарный диабет (СД), нарушение жирового обмена и т.д.). По мнению R. Godin, V. Marcoux, 2017 маточные кровотечения могут быть осложнением длительного приема антикоагулянтных препаратов при заболеваниях, угрожающих развитием тромбоэмболий.

Механизм развития гиперэстрогении, сопровождающейся АМК, связан с избыточной продукцией эстрогенов жировой тканью, в свою очередь, обусловленной гипофункцией яичников (синдром поликистозных яичников

(СПКЯ) или нарушениями функции гипоталамуса, сопровождающимися ожирением. При избытке жировой ткани в результате ароматизации андрогенного стероида повышается синтез малоактивного эстрогена, который при длительном действии на эндометрий, испытывающий дефицит стимуляции прогестероном, увеличивает риск гиперплазии (Г.М Савельева, В.Г Бреусенко, 2003; Н.М. Подзолкова, И.В. Кузнецова, М.В., 2007).

Кроме того, маточные кровотечения могут быть вызваны травматическим повреждением эндометрия с соответствующим выбросом медиаторов воспаления и протеолитических ферментов, поражающих экстрацеллюлярный матрикс. Воспаление при различных патологических состояниях эндометрия способно ингибировать механизм апоптоза, что усиливает трансформацию поврежденных клеток с развитием неопластических процессов. Инфекционному поражению миометрия у женщин постменопаузального периода способствуют атрофические изменения матки со снижением активности естественных биологических барьеров для бактерий. Хронически протекающий продуктивный воспалительный процесс ведет к дегенеративно-пролиферативным изменениям в эндометриальных клетках, ГПЭ, сопровождающимся АМК (Е.Г. Новикова, О.В. Чулкова, 2005; Л.В. Сапрыкина, Ю.Э. Доброхотова, 2011).

Определенную роль в патогенезе гиперплазии эндометрия играют стимулирующие влияния эстрогенов на выработку эпителиального фактора роста и инсулиноподобные факторы роста, которые также могут взаимодействовать с рецепторами, чувствительными к эстрогену (Н.М. Подзолкова, 2007).

ГПЭ занимают основное место в развитии АМК (15–40%), а при сочетании с аденомиозом — до 80% (И.В.Климова, И.А. Краснова, 2001; А.Т. Бурак 2004). В отношении сочетания ГПЭ и миомы матки в литературе приводится различная частота встречаемости от 13% до 80% (Е. Kairi-Vassilatou, 2004).

В работах Чернухи Г.Е, 1999, железистая гиперплазия эндометрия у женщин в возрасте до 45 лет с АМК выявляется у 6,1 %, а аденоматозная гиперплазия – у 6,6% пациенток.

Для анализа особенностей и закономерностей патологических изменений эндометрия у женщин постменопаузального периода, страдающих маточными кровотечениями в исследовании российских ученых, проведенном в 2013 году, проведена оценка результатов гистологического исследования эндометрия у 337 больных в возрасте старше 46 лет. Атипическая гиперплазия эндометрия была установлена у 51 женщины, а у 167 была выявлена гиперплазия без признаков атипии. Основной причиной АМК у женщин пременопаузального возраста служила простая гиперплазия эндометрия (77,1%), в старших возрастных группах – полипы (33,5 %) и рак эндометрия (35,1%) (Ю.Ю. Табакман, А.Х. Биштави, 2013).

В работе В.Г. Бреусенко, 1989 обследованы 1200 пациенток периода постменопаузы, определены причины маточных кровотечений (атрофия эндометрия, сопровождающаяся кровяными выделениями, полип эндометрия, гиперплазия эндометрия, аденоматозные изменения и рак эндометрия). Выявлено, что полипы эндометрия являются наиболее часто встречающимся вариантом ГПЭ в этой возрастной группе. У всех больных с ГПЭ определен гормональный дисбаланс, в работе выявлена зависимость гормональных нарушений от вида патологии эндометрия. У пациенток с аденоматозными полипами и раком эндометрия наблюдалось увеличение секреции ЛГ и снижением секреции ФСГ. У больных с полипами и железистой гиперплазией эндометрия секреция ЛГ существенно не меняется и только концентрация ФСГ достоверно снижается.

В исследованиях российских и зарубежных ученых выявлено, что у женщин, находящихся в постменопаузальном периоде, диагностируются фиброзные полипы эндометрия в 39-69 % наблюдений, гиперплазия с атипией в 5,2%, без атипии в 3-5%, аденокарцинома в 0,5-14%. Основной причиной обращаемости к врачу в этих наблюдениях являются маточные кровотечения

(A.H. Brand, 2007; E.Dreisler, S.S. Sorensen, 2009; B. Mossa., F. Torcia, 2010; S.A.Raouf, P. Gupta, 2011).

Исследование американских авторов (B.E. Montgomery, 2004) подтвердило факт того, что гиперплазия эндометрия является предшественником рака эндометрия у женщин в постменопаузе. Гиперплазия с цитологической атипией представляет наибольший риск развития карциномы эндометрия. Доказано, что менопаузальная гормональная терапия увеличивает риск гиперплазии эндометрия (B.E. Montgomery, G.S. Daum, 2004).

По данным исследований R.Menzies, S.Wallace, 2017 риск развития рака эндометрия при наличии маточных кровотечений в четыре раза превышает таковой у женщин без кровотечений в анамнезе.

1.3. Вопросы своевременной диагностики маточных кровотечений и гиперпластических процессов эндометрия

Важным при определении тактики ведения больных с маточными кровотечениями является точная диагностика патологического процесса эндометрия. Обследование может включать общеклинические исследования, УЗИ органов малого таза, Пайпель-биопсия, диагностическое выскабливание стенок полости матки под контролем гистероскопии, и гистологическое исследование полученных соскобов.

Самое важное в обследовании пациенток, это правильный сбор анамнеза. Для правильной оценки характера менструального цикла необходимо уточнить величину кровопотери. При сборе анамнеза очень важно не пропустить основные маркеры АМК, а ими являются наличие сгустков крови, использование прокладок «супер», необходимость одновременного использования нескольких гигиенических средств и их смены каждые 1,5-2 часа, наличие следов крови на постельном белье и одежде, наличие межменструальных сукровичных выделений.

Самым доступным и распространенным **инструментальным методом диагностики** причин АМК у женщин на сегодняшний день **является ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза** (И.А. Краснова,

1996; Л.А. Ашрафян, 2000; В.Г. Бреусенко, Ю.А. Голова, 2003). УЗИ органов малого таза позволяет наряду с определением состояния матки (размеры матки, толщину эндометрия (М-эхо), эхо-признаки миомы матки и аденомиоза), оценить изменения и в яичниках (И.А. Краснова, 1996; И.А. Озерская, 2001).

При трансвагинальном использовании этого метода эффективность метода является высокой в 86-90 % наблюдений (И.А. Краснова, А.А. Соломатина, 2000). В норме непосредственно после менструации толщина эндометрия находится в пределах 4–6 мм, в середине цикла составляет до 10 мм, а во второй фазе — 10–15 мм. В период постменопаузы толщина эндометрия не должна превышать 3 мм и структура его должна быть однородной (В.Н. Демидов, А.И. Гус, 2001; И.В. Климова, 2003).

В исследовании Белозерской И.С., 2016 УЗИ органов малого таза определено, что в пролиферативной фазе толщина М-эхо составляет 0,2–0,8 см, в ранней секреторной может увеличиваться до 1,0 см, а в поздней секреторной фазе до 1,6 см. Утолщение эндометрия более 1,2 см в пролиферативной фазе указывает на наличие ГПЭ (при полипозе – $1,68 \pm 0,07$ см, при раке эндометрия – $2,01 \pm 0,1$ см). Точность трансвагинального УЗИ органов малого таза при этом составляет 89,4%.

Для эхографической картины рака эндометрия типичны: неоднородность, ячеистость структуры с наличием участков как повышенной, так и пониженной эхоплотности, утолщение М-эха с увеличением его передне-заднего размера (В.Г. Бреусенко, Ю.А. Голова, 2003; Т. Schmidt, М. Breidenbach, 2009).

Переход злокачественного образования в миометрий характеризуется потерей четкости контуров полости матки, истончением миометрия (В.Г. Бреусенко, А.А. Соломатина, 2006).

Д.В. Гусев, 2013 провел УЗИ- обследование 144 пациенток старше 50 лет с использованием трансвагинального УЗИ органов малого таза. По данным автора в 66% наблюдений были выявлены ГПЭ без атипии, носящие

доброкачественный характер, при этом наиболее часто встречались полипы (около 52%). У 10% обследованных женщин были диагностированы злокачественные новообразования, у 3% - предраковые состояния. У более 13% пациенток течение рака оказалось бессимптомным, и только результаты УЗИ послужили основанием для дальнейшего проведения гистероскопии и РДВ стенок полости матки. Результаты исследования позволили автору сделать вывод о необходимости проведения трансвагинального УЗИ всем женщинам постменопаузального периода, несмотря на отсутствие клинической симптоматики патологии эндометрия (Д.В. Гусев, М.Н. Шахламова, 2013). Одновременно Н.С. Мельникова, Л.В. Адамян, 2013, опубликовали работы, проводимые в 2008-2011 гг. в г. Москве, в которых отметили, что среди женщин возрастной группы 60-80 лет, по данным ультразвукографического исследования, патология эндометрия встречалась в 2,5% (показатель распространенности 24,8 на 1000 женщин), из них в 2,2% наблюдений были диагностированы полипы эндометрия, в 0,1% - аденокарцинома эндометрия и хронический эндометрит.

Эти заключения нашли свое подтверждение в другом исследовании с включением 651 женщины постменопаузального периода. УЗ-обследование дало возможность выявить патологические изменения эндометрия у 31,6% пациенток, из них у 68,4 % наблюдалось отсутствие каких-либо жалоб. Недостатком данного вида обследования являлась гипердиагностика гиперпластических процессов эндометрия у достаточно большой доли (35%) обследованных пациенток (Г.П. Честнова, В.Г. Абашин, 2013).

Исследование польских ученых показало, что диагностика полипа эндометрия с применением доплерометрии имело чувствительность 75% и специфичность 100%. Положительные и отрицательные значения соногистерографии при диагностике полипов эндометрия оценивались в 75 и 72% (95% ДИ: 52-86%) соответственно (М. Anioł, G. Dec, 2017).

И.С. Белозерская, 2016г, I. Vergote, 2011г выявили, что в репродуктивном периоде увеличение толщины эндометрия более 1,0 см в пролиферативную

фазу повышает риск развития рака эндометрия на 10-20%. При выявлении толщины эндометрия более 0,45 см у пациенток с маточными кровотечениями в период постменопаузы, повышает вероятность рака эндометрия до 20–30%, что требует выполнения гистологической верификации диагноза.

По мнению G. Stachowiak, A. Zając, 2016, в трансвагинальной ультразвуковой диагностике женщин в постменопаузе с маточными кровотечениями наиболее важную роль играют следующие признаки: толщина эндометрия; объем эндометрия; объем матки; васкуляризация эндометрия, позволяющая дифференцировать патологический и нормальный эндометрий. Оценка сосудистой системы эндометрия при использовании данного метода не позволяет проводить четкую дифференциацию между доброкачественными поражениями и раком эндометрия.

И.С. Белозерская, 2016г считала, что информативность УЗИ органов матолог таза увеличивается при применении цветового доплеровского картирования (ЦДК), импульсной и энергетической доплерографии, которые позволяют дать оценку как внутриорганному, так и внутриопухолевому кровотоку.

Допплерография имеет высокое значение в диагностике заболеваний эндометрия. Все ГПЭ сопровождаются явлениями неоваскуляризации. По данным И.С. Белозеровой, 2016, при возникновении доброкачественных пролиферативных процессах эндометрия отмечается увеличение количества артерий, которые имеют равномерный характер распределения, а также постоянный невысокий диастолический компонент и высокое значение индекса резистентности (ИР) (средние показатели составляют 0,50–0,54). Снижение ИР менее 0,4, по данным автора свидетельствует о злокачественной трансформации опухоли в эндометрии.

Е. Moschos, 2011, в своем исследовании показал, что гидросонография (ГСГ) повышает диагностику ГПЭ. По мнению В.Г. Бреусенко и соавт, 2008, это связано с созданием акустического окна при растяжении полости матки вводимой жидкостью, что в совокупности позволяет максимально расправить

существующую складчатость эндометрия и оценить внутренний контур матки, позволяет диагностировать минимальные деформации, полиповидные включения или малейшие изменения структуры.

По мнению D. Botsis et al., 2006, акустическое окно способствует более четкой визуализации и более точной дифференциальной диагностики гиперплазии и полипа эндометрия. При этом показатели чувствительности и специфичности ГСГ составляют 83,7% и 96,4% соответственно, по сравнению с аналогичными показателями 2ДУЗИ, равными 61,2% и 90,9%.

Н.В. Калмыкова, 2007, в своей работе определила 100% чувствительность ГСГ в диагностике полипов эндометрия, а в определении железисто-кистозной гиперплазии чувствительность и специфичность ГСГ, достигает 92,3% и 98,0%, соответственно.

Появление трехмерной эхографии (3ДУЗИ) позволило более четко оценивать состояние эндометрия и миометрия. Информативность 3ДУЗИ в диагностике внутриматочной патологии составляет от 88% до 100%, что достигается путем получения фронтальных срезов (ФС) и более наглядной демонстрации формы полости матки (J.L. Alcazar, R. Galvan, 2009; L. Muzii et.al., 2012; И.А Есипова, 2015).

В работе А.Г. Девятовской, 2009, было продемонстрировано, что чувствительность и специфичность трехмерной эхографии в диагностике ГПЭ составили 96,2%, 93,3% соответственно, при этом специфичность двухмерной эхографии 80,9%.

Сравнительно новым и малоизученным методом для диагностики патологического изменения эндометрия является соноэластография (СЭГ), которая позволяет дифференцировать ткани по эластичности, выделяя определенным цветом более жесткие участки, соответствующие по плотностным характеристикам злокачественному процессу.

В исследовании С.О. Чуркиной, 2011, впервые разработана методика и эхо-семиотика поражений эндометрия и миометрия, определены соноэластографические критерии злокачественного и доброкачественного

поражения матки. Автором определено, что включение СЭГ в комплексное УЗИ при диагностике злокачественных опухолей матки, повышает чувствительность метода с 74% до 92%, точность — с 89% до 96%, специфичность — с 94% до 98%.

Скрининговым обследованием является аспирационная Пайпель-биопсия, метод цитологического и гистологического изучения аспирата из полости матки, эффективность которого достигает 94 % (А.И. Пашов, В.Б. Цхай, 2002; Ю.Ю. Табакман, 2009; P.Sarkar, E. Mikhail, 2017).

В исследовании S.Piątek, G.Panek, 2016, по оценке эффективности аспирационной биопсии полости матки, включившем 312 женщин в возрасте старше 50 лет, так же была доказана эффективность метода 83 %, в том случае если патологический процесс носит диффузный характер.

В работах И.Б. Вовк, 2016, доказано, что Пайпель-биопсия дает возможность исследовать в среднем лишь 4% от всего эндометрия, а атипия зачастую является очаговым поражением и в связи с этим высок процент ложноотрицательных результатов 7,9%.

Поэтому в настоящее время аспирационная биопсия эндометрия рекомендуется как метод динамического наблюдения за состоянием эндометрия у женщин, получающих гормональную терапию (Ю.Ю. Табакман, 2009, R. Godin, 2017).

Многочисленными исследованиями на большом количестве наблюдений доказано, что методом выбора диагностики внутриматочной патологии является гистероскопия, при которой возможно диагностировать патологический процесс эндометрия, его локализацию и характер, и проконтролировать полное удаление патологического очага (Г.М. Савельева, 1983; В.Г. Бреусенко, 1989; Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, 2006; E. Cicinelli, G. Trojano, 2017).

Гистероскопия обладает рядом преимуществ: полноценной визуализированной макроскопической оценки состояния эндометрия, возможностями проведения прицельной биопсии, контроля за качеством

лечения (Е.М. Вихляева, 2004; В.Г. Бреусенко, Л.М. Каппушева, 2004). При выскабливании полости матки без гистероскопии ложноотрицательные результаты наблюдаются в 25% случаев (В.Б. Цхай, А.И. Пашов, 2007).

Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко, Л.М. Каппушева, 2003, считают, что гистологическое исследование соскоба слизистой матки, полученное методом диагностического выскабливания при гистероскопии, в настоящее время является одним из наиболее точных (до 94%) и информативных методов диагностики ГПЭ, что дает основание рассматривать этот метод как золотой стандарт диагностики.

В работе О.В. Кичигина, И.М. Арестовой, 2010, морфологические исследования по результатам диагностического выскабливания стенок полости матки у 1946 женщин, свидетельствовали о наличии аденокарциномы в 1,59% случаев, причем эта форма патологии эндометрия диагностировалась чаще всего у женщин старше 55 лет. Показатель распространенности гиперплазии эндометрия, встречающейся в более молодом возрасте, составил 10,8-15,1%.

При наличии сомнений в диагностике вышеописанными методами в качестве дифференциально-диагностического метода исследования возможно использование митотического режима эндометрия (Т. Schmidt, М. Breidenbach, 2010). Так, при железисто-кистозной гиперплазии определяется значительное число вариантов патологических форм деления, таких как отставание хромосом в метакинезе, асимметричные митозы, рассеивание хромосом в метафазе, а также рассеивание, набухание и склеивание хромосом в мета- и профазе, моноцентричный митоз (Y. Norimatsu, M. Kawai, 2012; Y. Norimatsu, Y. Shigematsu, 2013).

Следовательно, каждый из представленных диагностических методов ГПЭ, сопровождающихся маточные кровотечения, имеет ряд преимуществ и недостатков, что диктует необходимость в каждом конкретном наблюдении применения комплексного, индивидуально подобранного подхода. Наиболее информативными и эффективными методами диагностики в настоящее время

признаны трансвагинальное УЗИ органов малого таза, гистероскопия с последующим гистологическим исследованием соскоба слизистой оболочки матки.

1.4. Сравнительная характеристика современных методов лечения маточных кровотечений и гиперпластических процессов эндометрия

В настоящее время для лечения маточных кровотечений используются консервативные и хирургические (малоинвазивные, радикальные) методы. При этом основной целью его является нормализация менструального цикла и улучшение качества жизни женщин (С.Л. Benetti-Pinto, 2017; E. Deligeoroglou, V. Karountzos, 2017).

Лечение маточных кровотечений у женщин пре- и постменопаузального возраста является весьма сложной задачей в связи с частым наличием у них экстрагенитальной патологии (до 58% случаев), что ведет к потере эффективности гормональной терапии. В этой ситуации проведение радикального хирургического лечения в виде гистерэктомии также представляет высокий риск из-за возможных осложнений вовремя и после хирургического вмешательства. Поэтому тактика лечения пациенток должна быть индивидуальной, основанной на знании патоморфологических особенностей внутренней оболочки матки, возраста, наличия сопутствующей гинекологической и соматической патологии (Е.А. Шилина, Ю.А. Голова, 2004; Л.М. Каппушева, С.В. Комарова, 2005).

1.4.1. Характеристика клинической эффективности, безопасности и экономической эффективности фармакологических методов лечения маточных кровотечений

Рациональная консервативная терапия маточных кровотечений должна быть основана на понимании патогенетических механизмов их развития. Терапия должна быть направлена на установление гемостаза, уменьшение кровопотери, профилактику рецидивов. К лекарственным группам препаратов для лечения маточных кровотечений относятся: эстрогены, гестагены,

андрогены, агонисты гонадотропин-релизинг гормона (агонисты ГнРГ), средства, повышающие тонус матки, гемостатики, нестероидные противовоспалительные препараты, компоненты крови, седативные средства, транквилизаторы (Н.Н. Рухляда, 2004, В.Н. Серов, Г.Т. Сухих, 2014).

Применение консервативного метода лечения маточных кровотечений, возможно только после РДВ стенок полости матки под контролем гистероскопии и получения гистологического результата соскобов, свидетельствующих об отсутствии атипии в эндометрии (В.Г. Бреусенко, Ю.А. Голова, Л.М. Каппушева, 2004; T. Schmidt, M. Breidenbach, 2009; Н.Н. Рухляда, 2017).

Многие исследователи придерживаются мнения, что лечение должно быть патогномоничным, и самое главное безопасным (Л. М. Каппушева, 2005, Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко, Ю.А. Голова, 2012, Н.Н. Рухляда, К.Ю. Крылов, 2017).

Многие авторы придерживаются мнения, что при удалении ножки полипа эндометрия под контролем гистероскопии, применение гормональной терапии не требуется (Э.Г. Плиева, 1997; М.М. Умаханова, 1997; Б.И. Железнов, А.Н.Стрижаков, В.А. Лебедев, 1988; Д. Берек, И. Адаши, 2002). Большинство клиницистов при ГПЭ (полипах и железистой гиперплазии эндометрия) рекомендуют назначать гормонотерапию, для избежания рецидивов маточных кровотечений и профилактики возникновения рака эндометрия (И.М. Грязнова, Л.П. Коврижина 1981; В.Г. Бреусенко, 1989; Д.С. Ирышков 1992; М.М. Высоцкий 1993; B. Lidahl, R. Willen, 1994).

Стероидные препараты по своим эффектам аналогичны действию собственных половых гормонов, они воздействуют на специфические рецепторы половых органов, а также рецепторы других классов, изменяя их активность. Таким перекрестным влиянием на рецепторы можно объяснить тот факт, что, например, андрогены в высоких дозах могут оказывать конкурентное действие по отношению к эстрогенам, а гестагены могут взаимодействовать с андрогенными рецепторами, что в зависимости от

концентрации приводит как к андрогенному, так и антиандрогенному эффекту. В свою очередь, эстрогенные препараты могут активировать рецепторы, чувствительные к прогестерону и снижать активность и число андрогенных рецепторов. Прогестерон оказывает антагонистическое влияние на эстрогенные рецепторы (Ю.В. Ковалева, 2009).

Для лечения маточных кровотечений в сочетании с ГПЭ назначение препаратов прогестеронового ряда (прогестагены, искусственно синтезированные аналоги гестагенов, медроксипрогестерон ацетат, гестронон капронат, 17-оксипрогестерон капронат) в непрерывном режиме не менее 6 месяцев, обусловлено секреторной трансформацией гиперплазированного эндометрия (В.Г. Бреусенко, О.И. Мишиева, 2013). После отмены гестагенов наблюдается равномерное отторжение трансформированного эндометрия до базального слоя, при этом происходит снижение секреции ФСГ, снижается дальнейшая пролиферация эндометрия, что ведет к атрофии, и возникновению аменореи (Л.М. Каппушева, 2005; Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко, Ю.А. Голова, 2012; Н.Н. Рухляда, К.Ю. Крылов, 2017).

Атрофия эндометрия может достигаться при длительном применении андрогенов, которые оказывают анаболический, антиэстрогенный и антигонадотропный эффекты, а также блокируют рецепторы, чувствительные к ЛГ и ФСГ (Я.З. Зайдиева, 2013).

Механизм действия агонистов гонадотропин-релизинг гормона связан со стимуляцией рецепторов гипофиза, которая через три недели сменяется их блокадой, редукцией синтеза гонадотропинов, что приводит к развитию лекарственно обусловленной «постменопаузы» и атрофии эндометрия (Л.А. Озолина, И.А. Лапина, 2011).

В соответствии с последними литературными данными, гормональная терапия, помимо снижения риска маточных кровотечений, приводит к снижению выраженности менопаузальных симптомов, повышению качества жизни женщин, профилактике развития остеопороза и болезней системы кровообращения, редукции риска развития рака эндометрия и яичников (В.П.

Сметник, Л.Г. Тумилович, 2003; S. Davison, S.R. Davis, 2003). Однако наряду с положительными эффектами для препаратов этой группы характерно наличие таких побочных эффектов, как венозная тромбоэмболия, повышение риска развития рака молочной железы (Н.Л. Шимановский, 2004).

Проблемой лечения женщин постменопаузального периода с маточными кровотечениями является частое наличие у них сопутствующих соматических заболеваний, затрудняющих выбор гормональной терапии. В последнее время широко применяется внутриматочное средство с левоноргестрелом (ВМС-ЛНГ, или «Мирена»), представляющего собой Т-образный стержень с пластиковым контейнером, содержащим 52 мкг левоноргестрела. Выделение левоноргестрела в полость матки составляет 20 мкг в сутки. Внутриматочное поступление препарата минимизирует его системное действие на метаболизм, при этом его концентрация в полости матки и эндометрии в 500 раз превышает таковую при системном назначении (А.Н. Караченцев, Г.А. Мельниченко, 2006).

Оценка эффективности применения ВМС-ЛНГ на группе из 26 женщин перименопаузального периода, страдающих АМК, показала высокую терапевтическую активность препарата, значительное уменьшение объема кровотечений, отсутствие их рецидивов в отдаленном периоде (6-12 месяцев), выраженное снижение пролиферации эндометрия согласно данным УЗИ органов малого таза (Э.А. Карымшакова, 2016).

В исследовании итальянских ученых, проведенном в 2017 году, была проведена сравнительная оценка эффективности гистерэктомии и ВМС-ЛНГ для лечения маточных кровотечений и сопутствующей ЖДА. Результаты лечения были абсолютными после выполненной гистерэктомии, однако ВМС-ЛНГ показал сходные показатели уровня гемоглобина в крови, качество жизни, удовлетворенность пациентов. Поэтому возможно сделать вывод, что при отсутствии противопоказаний, ВМС-ЛНГ может быть первой в выборе терапевтического лечения маточных кровотечений (G. Cozza, A. Pinto, 2017).

Эти данные соответствуют результатам другого исследования, проведенного в 2014 году. В группе из 76 женщин, страдающих АМК, разделенных случайным методом, была проведена терапия ВМС-ЛНГ для 38 пациенток и пероральным норэтистероном для остальных больных. Снижение кровопотери существенно не отличалось между больными обеих групп через 3 месяца ($p=0,321$). Тем не менее после 6 месяцев лечения, ВМС-ЛНГ была более эффективна в снижении кровопотери у 36 (94,73%) пациентов по сравнению с пациентами, получавшими лечение норэтистероном 28 (73,68%) ($p=0,041$) (M.N. Ashraf, A. Habib-Ur-Rehman, 2017).

Из нестероидных средств для снижения объема кровотечений используются ингибиторы циклооксигеназы, блокирующие синтез простагландинов (И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, 2006). Наиболее выраженным эффектом в данной ситуации обладают напроксен в дозе 750 мг/сутки, флурбипрофен в дозе 200 мг/сутки, мефенамовая кислота – 1500 мг/сутки. Помимо гемостатического эффекта, препараты этой группы устраняют сопутствующую головную боль, дисменорею (J.Bonnar 2006; Ю.Ю. Табакман, А.Г. Солопова, 2016).

Гемостатическим действием для лечения АМК обладают транексамовая и мефенаминовая кислоты, оказывающие антифибринолитический эффект за счет ингибирования активации плазминогена и его трансформацию в плазмин. Гемостатический эффект транексамовой кислоты выше в десять раз в сравнении с аминокaproновой кислотой, при этом риск тромботических осложнений у этого препарата является низким, что очень важно в отношении женщин старших возрастных групп (A. Falanga, F.R. Rickles, 2007).

Одновременно с гормональной терапией многие авторы рекомендуют применять средства, снижающие проницаемость сосудов, что связано со стимуляцией образования тромбоцитов, тканевого тромбопластина, увеличением скорости образования тромба, повышением резистентности капилляров. Из этой группы обычно назначают этамзилат в дозе 2 г/сутки (N.Santoro, 2002; M.Y. Bongeras, B.W.J. Mol, 2004).

Эффект от применения различных гемостатиков можно оценить соответственно степени снижения объема кровопотери в перименопаузальном периоде. Так, считается, что применение ингибиторов фибринолиза способно уменьшить кровопотерю при маточных кровотечениях на 50-60%, блокаторы простагландинсинтетазы - на 20-25%, этамзилат - не более чем на 10% (Н.Ю. Куричева, И.Ю. Кузьмина, 2010).

Следовательно, метод медикаментозного лечения маточных кровотечений должен быть индивидуальным на основе анализа состояния системы гемостаза, патофизиологических и морфологических механизмов развития гинекологической патологии. Нужно иметь в виду, что при всем разнообразии медикаментозных средств они не являются абсолютной альтернативой методам хирургического лечения (А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, 2009).

1.4.2. Характеристика клинической эффективности, безопасности и экономической эффективности хирургических методов лечения

Хирургические методы лечения при маточных кровотечениях на фоне ГПЭ показаны предпочтительно в случае рецидивирующей железисто-кистозной гиперплазии на фоне аденомиоза, а также эндокринных расстройств, таких как ожирение, СД второго типа, артериальной гипертонии, патологии гепатобилиарной системы, венозной недостаточности. Безусловным показанием для хирургического вмешательства являются предраковые заболевания: атипическая гиперплазия эндометрия, особенно в сочетании с миомами матки, образованиями яичников, в этих случаях для женщин постменопаузального возраста показана радикальная операция: гистерэктомия с двусторонней аднексэктомией с применением лапароскопического, вагинального или лапаротомного доступа, из которых преимущество отдается лапароскопическому методу. Влагалищная экстирпация матки является методом выбора при наличии пролапса половых органов (В.Г. Бреусенко, 2003; Л.А. Адамян, 2007, О. Elyashiv, R.Sagiv, 2017).

В России количество гистерэктомий в структуре гинекологических операций достигает 25-38%, производятся по поводу доброкачественных

заболеваний. Миома матки, аденомиоз являются наиболее распространенными показаниями к операции и составляют примерно треть всех случаев. Маточные кровотечения по частоте показаний составляют около 16% (О.М. Веревкина, 2010; Ю.Э. Доброхотова, 2016).

Но данный метод не может рассматриваться в качестве оптимального, поскольку доказано, что у 30% оперированных возникает постгистерэктомический синдром, из-за нарушения микроциркуляции яичников и развитие острой ишемии в результате исключения из их кровоснабжения ветвей маточных артерий, изменения гормонального фона (В.И. Краснопольский, 2012). Для менструирующих пациенток удаление матки воспринимается как калечащий метод, что может приводить к психологической травме, а также может сопровождаться различными осложнениями (О.М. Веревкина 2010; Н. Fernandez, N. Chabbert-Buffet, 2014; Ю.Э. Доброхотова, 2017).

В исследовании российских ученых, проведенном на 100 женщинах пожилого возраста, страдающих различными формами ГПЭ, гистерэктомия, выполненная с помощью различных доступов, не сопровождалась значительным числом интра- и послеоперационных осложнений. У 1-2 % больных наблюдалась умеренная кратковременная гипертермия (до 38 С), гематомы, у 3-6 % отмечалась эмфизема подкожной клетчатки, у 3% женщин на фоне сахарного диабета – расхождение краев послеоперационной раны. Кроме того, послеоперационный период у таких пациенток достаточно часто сопровождался ухудшением соматических синдромов в виде гипертонических кризов у 8%, гипергликемией у 5 %, дисциркуляторной энцефалопатией у 6%, что требует тщательной предоперационной подготовки и своевременной адекватной коррекции возникших после операции нарушений здоровья (К.А. Мартиросян, Ю.А. Голова, 2011).

Традиционным лечением женщин с аденомиозом является гистерэктомия, однако женщинам с локальной формой аденомиоза могут быть предложены консервативные операции. В работе G. Younes, T. Tulandi, 2017, включившей

27 пациентов, было показано, что удаление очага аденомиоза эффективно для контроля маточных кровотечений, устранения болевого синдрома.

При категорическом отказе больной от гистерэктомии у женщин перименопаузального возраста возможно применение абляции эндометрия в сочетании с двусторонним удалением яичников (L. Mengaglia, 2001).

Также абсолютным показанием для гистерэктомии у женщин пре- и постменопаузального периода является атипическая гиперплазия эндометрия в связи с высоким риском озлокачествления процесса, а также возможностью ошибки при проведении биопсии эндометрия (T.J. Clark, D. Voit, 2002; T.J. Clark, D. Neelakantan 2006).

1.4.3. Характеристика клинической эффективности, безопасности абляции эндометрия.

В настоящее время с появлением в медицинской практике новых инновационных малоинвазивных технологий акцент переносится на внедрение внутриматочных хирургических методов лечения, таких как электрохирургическая, криогенная, лазерная, радиоволновая или термическая, микроволновая абляция (Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко, Л.М. Каппушева, 2001; Е.Г. Новикова, С.Э. Саркисов, 2002; В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович, 2005; F. Edris, G.A. Vilos, 2007; M.A. Alam, G. Steele, 2015).

Абляция эндометрия обладает рядом неоспоримых преимуществ, по сравнению как с гистерэктомией, так и гормонотерапией: миниинвазивность, низкая частота интра - и послеоперационных осложнений, хорошая переносимость пациентками, а также возможность выполнения процедуры согласно актуальному направлению госпитализации «fast track» со снижением продолжительности пребывания в стационаре и ускоренной реабилитацией (В.Н. Гулиева, А.Х. Биштави, 2014; C.C. Gunderson, 2017; Y. Kanaoka, 2016).

Абляция эндометрия включает в себя спектр процедур, направленных на разрушение эндометрия и субэндометриальной зоны миометрия различными способами, выполняемых с или без применения гистероскопии с целью

лечения маточных кровотечений (M.G. Munro, 2017; S.J. Leathersich, P.M. McGurgan, 2017; A. Famuyide, 2017).

При электрогистерорезекции при нагревании тканей до 45-70°C происходит глубокое иссечение всей толщи эндометрия и субэндометриальной части миометрия, это обусловлено высыханием тканей и денатурацией белка (А.Н. Стрижаков, 2001; А.И. Ищенко, 2004).

Применение жестких металлических инструментов не позволяет провести равномерное и полное разрушение эндометрия, особенно в области устьев маточных труб, боковых стенок и дна матки, при этом возможно развитие кровотечений, как следствие травматизации эндометрия (В.Н. Запорожан, 2012; V. Kumar, R. Chodankar, 2016). Кроме того, при электрической деструкции для расширения полости матки приходится использовать большой объем жидкости, что может вызвать отек легких и сердечную недостаточность (D. Athanatos, G. Pados, 2015).

Послеоперационные осложнения электрогистерорезекции включают в себя перфорацию матки, ожоги цервикального канала и влагалища, выраженный болевой синдром, инфекционные осложнения (C.D. Canela, S.S. Bhimji, 2017).

В исследовании А.В. Гончаренко, 2014, гистероскопическая абляция эндометрия проведена 81 пациентке с ГПЭ при наличии рецидивирующих маточных кровотечениях, резистентных к проводимой консервативной терапии, противопоказаниях к гормонотерапии или гистерэктомии, при отказе больной от радикальной операции. Динамическое наблюдение проводилось на протяжении года после хирургического вмешательства. Средняя продолжительность операции составила 34 минуты, длительность пребывания в стационаре – 3,5 дня. Только у 5% женщин наблюдались кровянистые выделения из полости матки через шесть месяцев, причиной рецидивов явилась регенерация эндометрия в области углов матки и в зоне перешейка, что вызвало необходимость проведения повторной абляции с применением шаровидного электрода.

В исследованиях Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко, Ю.М. Кириковой, 2008, доказано, что тотальная гистерорезекция эндометрия представляет собой эффективный метод лечения ГПЭ в пре- и постменопаузе и является альтернативой гормональной терапии и радикальному хирургическому вмешательству, эффективность в данном исследовании составила 100% при полипах эндометрия, 85% - при железистой гиперплазии эндометрия.

Другим безопасным и эффективным методом лечения гиперплазии эндометрия в настоящее время признана термоабляция с применением баллонной системы «Термачойс». Данный метод показан, прежде всего, пациентам, для которых имеются противопоказания для гормональной терапии – при выраженном ожирении, соматических заболеваниях, онкологической патологии в анамнезе. При термоабляции баллон, введенный в полость матки заполняется жидкостью, которая нагревается до высоких температур и разрушает внутренний слой эндометрия, ткани подвергаются деструкции, возникает термальный некроз эндометрия толщиной от 4 до 10 мм (В.Г.Бреусенко, О.И. Мишиева, 2013). Длительность процедуры составляет около 15 минут, и данный метод абляции относится к негистероскопическим методикам (Г.М. Савельева и соавт., 2001; Е.А. Шилина и соавт., 2004; В.Г. Бреусенко, Ю.А. Голова, 2006) Преимуществами термоабляции являются: полное отсутствие водно-электролитных нарушений, низкий риск перфорации матки и повреждения органов малого таза, равномерная обработка стенок полости матки, отсутствие кровопотери, короткая реабилитация больных (J. Abbott J. Hawe, et al., 2003). Недостатками метода являются невозможность использования при длине полости матки по зонду менее 4 и более 12 сантиметров, при наличии перегородки, при наличии рубца на матке после кесарева сечения или миомэктомии в анамнезе, отсутствие визуализации полости матки, одноразовость аппликатора, риск ожога цервикального канала, высокая стоимость процедуры (Е.А. Шилина и соавт., 2004; В.Г. Бреусенко, Ю.А. Голова, 2006). Эффективность баллонной термоабляции по данным ряда

исследований составила 80-100% (J. Abbott, 2003; В.Г. Бреусенко, А.П. Политова 2013; Т.А. Ушакова 2009; Y. Zhai, Z. Zhang 2018).

Лазерную абляцию эндометрия проводят с использованием гибких световодов с длиной волны лазера 970-1560 нм, что дает возможность избегать перфорации матки и массивных кровотечений из крупных сосудов, добиться разрушения функционального и базального слоев эндометрия без деструкции миометрия, хорошей регуляции площади повреждения тканей. Считается, что лечебная эффективность данного вида абляции эндометрия находится в диапазоне от 60 до 90%. Критерием эффективности при этом рассматривается достижение аменореи (В.В. Панкратов, К.Р. Бахтияров, 2004; Е.Г. Новикова, 2005; M. Rosati, A. Vigone, 2008; L. Nappi, F. Sorrentino, 2016).

Исследование российских ученых, проведенное в 2001-2012 гг, по оценке эффективности лазерной абляции у пациенток с заболеваниями эндометрия старше 50 лет, имеющих сочетанную экстрагенитальную патологию (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, ожирение, мастопатия), показало отсутствие интраоперационных осложнений. Длительность лазерного воздействия составляла 5-7 минут с глубиной деструкции эндометрия от трех до пяти сантиметров. Каждой больной проводилась гистероскопия до и после оперативного вмешательства. Практически у каждой больной до операции были установлены признаки железисто-кистозной гиперплазии, полипов, фокусы атипической гиперплазии эндометрия при отсутствии патологии яичников. При гистероскопии после абляции наблюдалась равномерная обработка всех участков эндометрия. У части пациенток присутствовал умеренный болевой синдром, купированный нестероидными противовоспалительными средствами. Средняя продолжительность пребывания в стационаре не превышала трех суток (К.Ф. Агабеков, А.И. Костишин, 2012).

На базе нашей кафедры неоднократно проводились исследования лазерной абляции выявлено 100% эффективность метода у пациенток в постменопаузе (Е.А. Шилина, 2007; Ю.М. Кирикова, 2008). Однако при длительности

наблюдения 6 лет обнаружен 1 случай возникновения аденокарциномы у пациентки в постменопаузе. Это доказывает, что после абляции эндометрия необходимо динамическое исследование на протяжении всей последующей жизни пациентки, при малейших изменениях в структуре и толщине М-эхо надо выполнять гистероскопию и РВД стенок полости матки (Ю.М. Кирикова, 2008).

В 2000-2010 гг. более половины всех процедур абляции эндометрия в Великобритании были выполнены системами микроволновой абляции эндометрия (МАЭ). Ряд контролируемых рандомизированных клинических исследований А.М. Sambrook, 2015, Y. Kanaoka, 2016, подтвердили, что по эффективности МАЭ эквивалентна трансцервикальной резекции эндометрия, являющаяся «золотым стандартом» гистероскопической абляции эндометрия. Микроволновая абляция эндометрия является новым методом абляции в России и до сих пор мало изученным (М. Harmon, A.V. Kasbekar, 2017; А.С. Алиева, 2018).

При выполнении МАЭ вырабатывается микроволновая энергия через индукционную петлю, помещенную в полость матки. Диаметр устройства составляет 8 мм. Продолжительность процедуры не превышает 460 секунд. Исследование по эффективности данного метода было проведено амбулаторно в Великобритании на группе из 42 больных пременопаузального периода, страдающих тяжелыми маточными кровотечениями. Опрос пациенток показал, что уровень болевых ощущений соответствовал легкой или умеренной выраженности, все женщины отмечали простоту выполнения процедуры (A.Nargund, R.Penketh, 2015).

Эти данные были подтверждены результатами другого исследования, также проведенного в Великобритании и охватившего 211 больных, подлежащих процедуре МАЭ по поводу маточных кровотечений. Более 80% участников исследования отметили высокую степень удовлетворенности оперативным вмешательством в течение 6-8 месяцев после операции.

Аменорея отмечалась чаще при использовании более высокой температуры абляции (78,4 против 77,1 С, $p=0,014$) (M. Harmon, A.V.Kasbekar, 2017).

Возможность репарации и восстановления эндометрия после абляции зависит от скорости метаболических процессов в организме женщины. Так, при наличии метаболических нарушений (индекс массы тела выше 26, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет второго типа) аменорея достигается у меньшего процента женщин, у приблизительно 50% сохраняется гипоменорея, в этой группе больных достоверно чаще наблюдается рецидив ГПЭ, что, по-видимому, связано с овариальными формами гиперандрогении. Коррекция метаболических расстройств при этом является одним из ключевых вопросов комплексного подхода к лечению ГПЭ с применением метода абляции (В.Д. Усанов, И.Ю. Береснева, 2004).

В работах К.А. Мартиросяна, И.В. Караченцовой, 2011, при сравнении эффективности и безопасности различных видов внутриматочных вмешательств была продемонстрирована хорошая переносимость операций. У больных ГПЭ, получавших гормональную терапию, маточные кровотечения прекратились на протяжении года, однако через 6 лет эффект сохранялся лишь у 74 женщин пременопаузального возраста, при рецидивах была проведена гистерэктомия у 13% или повторная абляция эндометрия у 6,5%. Факторами риска рецидивов служили избыточный вес, сопутствующие аденомиоз и миомы матки. Эффективность тотальной абляции оказалась выше – 84% в отдаленном периоде после операции, причем она не зависела от метода (балонной, лазерной или электрохирургической абляции). Причину рецидивов было сложно определить из-за наличия синехий в полости матки. Этим пациенткам была выполнена повторная абляция (5%) или гормональная терапия (4,2%), в 1,6 % случаев была проведена гистерэктомия, у 1 больной в отдаленном периоде была выявлена аденокарцинома эндометрия. Сочетание абляции с гормональной терапией позволило достичь успеха в 100% в течение года, однако через 2-4 года у 14% больных наблюдались рецидивы ГПЭ или

маточных кровотечений, что требовало проведения гистерэктомии у 3%. Результаты свидетельствуют о высокой эффективности и сопоставимости органосберегающих технологий при лечении доброкачественной ГПЭ. При сочетании ГПЭ и аденомиоза целесообразно дополнительное длительное назначение гормональной терапии.

В заключение можно сказать, что способ абляции эндометрия является доступным, эффективным, экономически выгодным методом лечения маточных кровотечений у женщин перименопаузального возраста. Он позволяет полностью удалить эндометрий в труднодоступных участках полости матки, свести к минимуму возможность интраоперационного кровотечения и осложнений оперативного вмешательства, сократить длительность операции, а также взять необходимый материал для гистологического исследования.

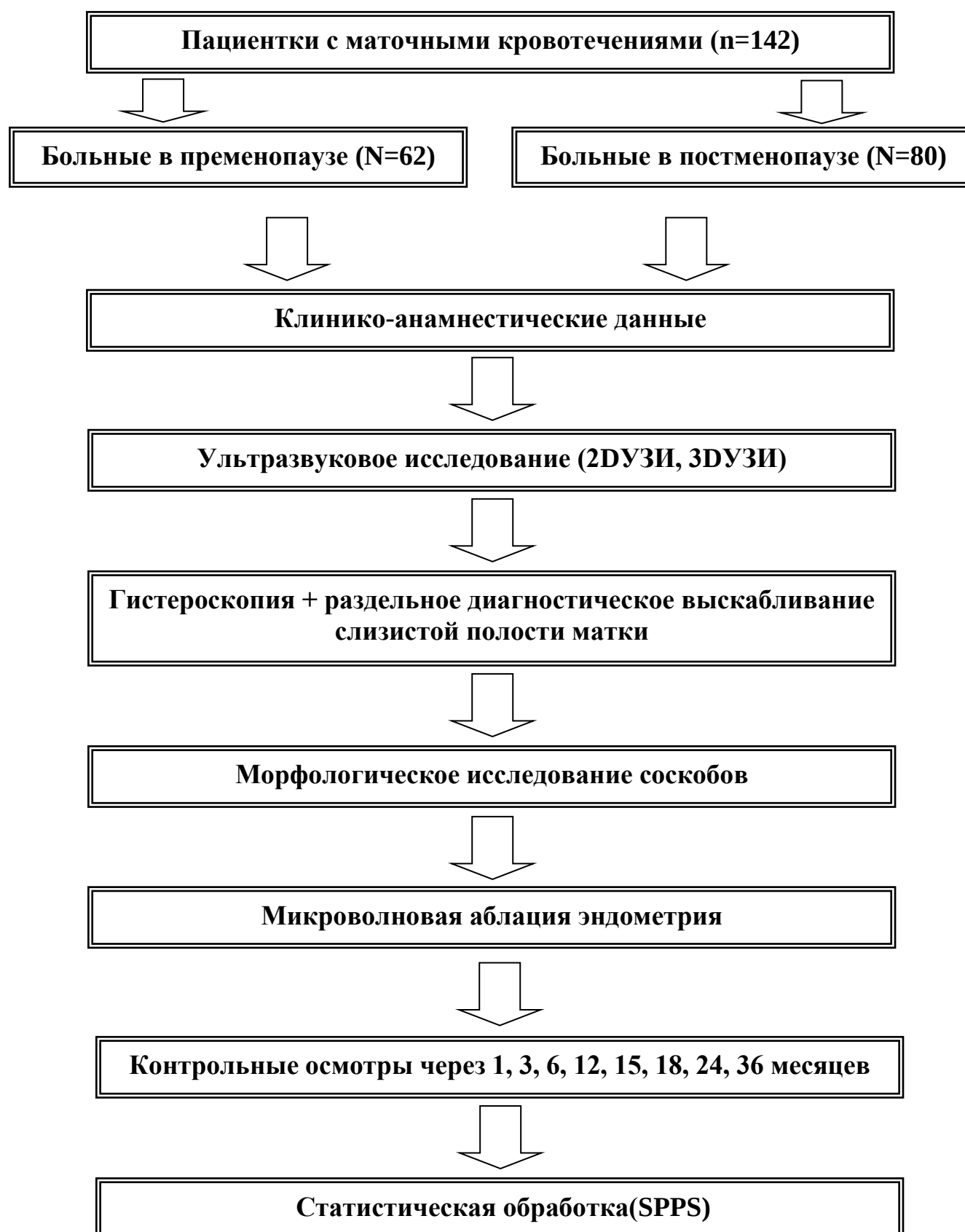
Показаниями для проведения абляции являются возраст, соответствующий пре- и постменопаузальному периоду, противопоказания к проведению гормональной терапии, радикальной гистерэктомии, наличие сопутствующей экстрагенитальной патологии, способной привести к операционным осложнениям и развитию жизнеугрожающих состояний.

ГЛАВА II. ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика наблюдений.

Работа выполнялась в течение 2015-2018 гг. в гинекологической клинике кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета Минздрава России им. Н.И. Пирогова (зав. кафедрой академик РАН, проф. М.А Курцер), на базе ГБУЗ ГКБ №31 Департамента здравоохранения г. Москвы (гл. врач, к.м.н. Н.М. Ефремова)

С учетом поставленных целей и задач, нами разработана программа исследования, которая включала: разработку критериев включения в исследование и исключения из него, сбор статистического материала, анализ полученных данных на основании математико- статистической их обработки, обобщение результатов. Полученные нами данные являлись предпосылкой для разработки методики МАЭ, критериев оценки эффективности метода. Было обследовано 142 пациентки в пре- и постменопаузе с маточными кровотечениями, которые соответствовали критериям включения. Критериями включения пациенток в исследование являлись: наличие гиперпластического процесса эндометрия (ГПЭ), подтвержденного данными гистологического исследования, прием Тамоксифена у пациенток с раком молочных желез в анамнезе, неэффективность предшествующей гормональной терапии. Критериями исключения послужили: наличие деформации полости матки (порок развития, субмукозный миоматозный узел 1-2 типа, внутриматочные синехии), длина полости матки по зонду менее 6 см и более 12 см, аденокарцинома эндометрия или атипическая гиперплазия эндометрия по данным гистологического исследования, несостоятельный рубец на матке после операции кесарева сечения (по данным эхографии), острые воспалительные заболевания гениталий.

Дизайн исследования.

Возраст обследованных колебался от 46 до 78 лет, в среднем 53 ± 9.3 года.

Таблица 1.

Распределение пациенток в зависимости от возраста.

Возраст обследованных больных	Период жизни обследованных больных			
	Пременопауза		Постменопауза	
	абс.	%	абс.	%
46-50 лет	51	35.9	-	-
51-55 лет	11	7.7	27	19
56-60 лет	-	-	17	11.9
61-65 лет	-	-	8	5.6
66-70 лет	-	-	14	9.8
71-75 лет	-	-	10	7
76-78 лет	-	-	4	2.8

Из данной таблицы видно, что большая часть обследованных были в возрасте от 46 до 50 лет.

Все пациентки были нами разделены на 2 основные группы: в I группу вошли 62 больных в пременопаузе в возрасте от 46 до 55 лет (47 ± 2.37), II группу составили 80 больных в постменопаузе в возрасте от 52 до 78 лет (59 ± 8.34).

В I группе у всех пациенток было выявлено нарушение менструального цикла: обильный характер менструации у 15 (24.2%), длительный и обильный характер менструации у 35 (56.5%), межменструальные кровяные выделения из половых путей у 12 (19.3%), во II группе – 80 (100%) больных предъявляли жалобы на кровяные выделения из половых путей.

Во II группе длительность постменопаузы составляла от 1 года до 28 лет, в среднем $9,7 \pm 6,9$ лет.

Распределение обследованных в зависимости от длительности постменопаузы представлено на диаграмме 1.

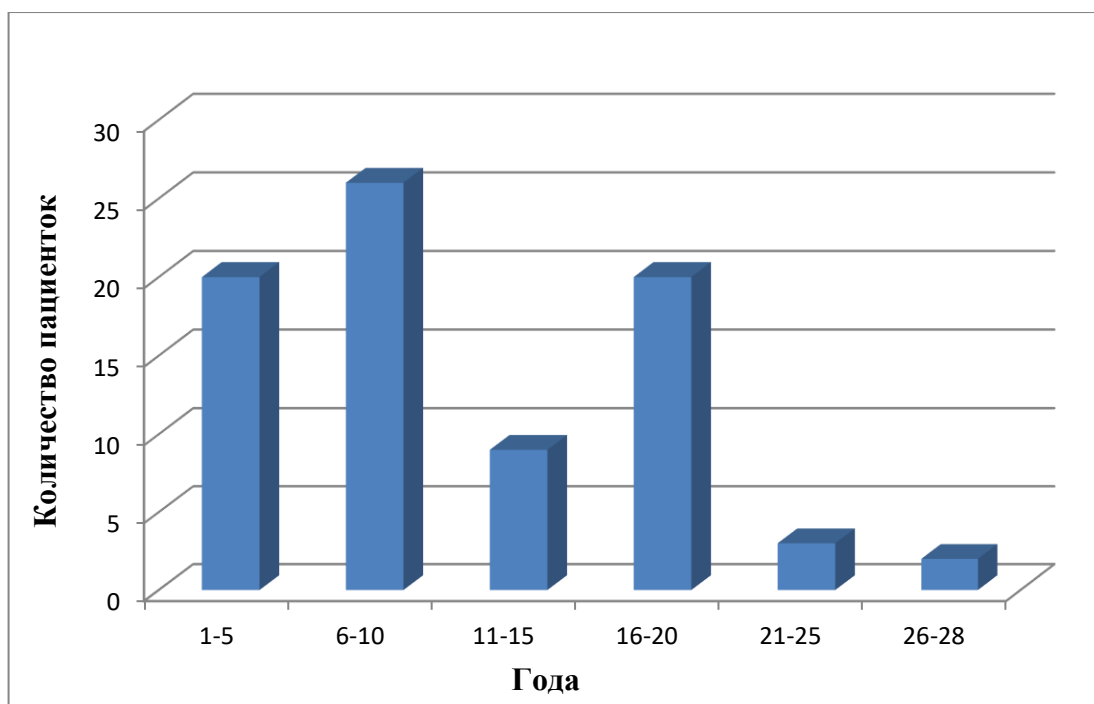


Диаграмма 1

Возраст **наступления менопаузы** составил в среднем $54 \pm 6,9$ лет.

До проведения МАЭ у 130 пациенток в анамнезе проводилась гистероскопия, РДВ слизистой стенок полости матки, причем больше половины из них неоднократно. У всех обследованных проводилось гистологическое исследование соскобов. Последнее оперативное вмешательство до включения в исследование у этих больных проводилось в сроки до 14 дней у 13; 15-29 дней у 37; 30-44 дня у 20; 45-58 дней у 30; 59-73 дней у 12; 74 –88 дней у 18 пациенток.

В Таблице 2 представлены данные о количестве РДВ стенок полости матки в течение жизни у каждой из обследованных больных.

Таблица 2.

Количество РДВ стенок полости матки в анамнезе у обследованных пациенток.

Количество гистероскопий+РДВ слизистой матки в анамнезе	Период жизни обследованных больных			
	Пременопауза		Постменопауза	
	абс.	%	абс.	%
0	12	19.4	-	-
1	5	8	37	46.3
2	5	8	23	28.7
3	10	16.1	20	25
4	15	24.1	-	-
5	10	16.1	-	-
6	5	8	-	-

Как видно из таблицы №2, число РДВ стенок полости матки, перенесенной ранее одной больной, составило от 1 до 6, у большинства 2-3 раза.

Только у 12 пациенток в пременопаузе МАЭ была проведена без предварительного проведения гистероскопии с гистологическим исследованием соскобов, все они поступили в экстренном порядке с АМК в стационар впервые. Эти пациентки были соматически отягощены, и мы сочли возможным, после получения документального согласия пациенток, произвести им МАЭ сразу же после гистероскопии, РДВ стенок полости матки, для исключения повторного оперативного вмешательства и наркоза, на основании косвенных визуальных данных, свидетельствующих о доброкачественном характере изменений в эндометрии.

Из 130 обследованных, имевших патологию эндометрия в анамнезе, гормональную терапию получали 71 пациентка (49%), многие из них неоднократно 35 (24%), с частичным эффектом или без него; 60 (56%) пациенткам проводилась симптоматическая терапия, так как применение

гормональных препаратов было им противопоказано из-за сопутствующей патологии.

В таблице 3 представлены гормональные препараты, применявшиеся для лечения ГПЭ у пациенток в анамнезе.

Таблица 3.

Гормональные препараты, применявшиеся в анамнезе у обследованных больных по поводу гиперпластических процессов эндометрия.

Название препарата	Период жизни обследованных больных			
	Пременопауза		Постменопауза	
	абс.	%	абс.	%
Ригевидон	20	32.3	-	-
Норколут	15	24.2	-	-
17-оксипрогестерона капронат	5	8	11	13.8
Бусерилин	7	11.2	-	-
Депо-провера	3	4.8	10	12.5
Не получали гормональную терапию	12	19.4	59	73.8

Число курсов гормональной терапии, применявшихся у одной пациентки, варьировал от 1 до 6, у большинства больных проводилось 2-3 курса, при этом некоторые из них в течение жизни принимали несколько различных препаратов.

Неэффективность гормональной терапии на момент обследования этих больных была выявлена на основании кровяных выделений из половых путей на фоне приема, наличие признаков рецидива ГПЭ.

Различная гинекологическая патология в анамнезе имела практически у всех пациенток, у некоторых сочетанная.

Таблица 4.

Структура перенесенных заболеваний органов репродуктивной системы у обследованных больных.

Характер гинекологического заболевания	Период жизни обследованных больных			
	Пременопауза		Постменопауза	
	абс.	%	абс.	%
Миома матки	35	56.5	20	25
Аденомиоз	40	64.5	10	12.5
Сочетание миомы матки и аденомиоза	20	32.3	10	12.5
Образования яичников	10	16.1	-	-

Состояние яичников при ультразвуковом исследовании оценивалось с учетом возрастной группы. У всех 80 больных в постменопаузе оба яичника были однородной структуры, без объемных включений. У 62 пациенток в пременопаузе размеры яичников соответствовали возрастной норме, у 10 (16%) из них отмечались тонкостенные, анэхогенные, аваскулярные включения до 20 мм в диаметре, которые были расценены как функциональные кисты и не являлись противопоказанием для проведения МАЭ.

У 35 (24%) обследованных в анамнезе были выполнены следующие оперативные вмешательства: у 13 ранее была проведена лапароскопия, тубэктомия по поводу трубной беременности, у 7 лапароскопия, аднексэктомия по поводу доброкачественных образований яичников, у 22 пациенток имелся состоятельный рубец на матке после операции кесарева сечения по данным УЗИ (в пременопаузе у 12 и в постменопаузе у 10).

Сопутствующая экстрагенитальная патология имела у всех обследованных больных. Структура сопутствующей патологии отражена в таблице 5.

Таблица 5.

Характер сопутствующих экстрагенитальных заболеваний у пациенток с маточными кровотечениями и гиперпластическими процессами эндометрия у обследованных больных.

Сопутствующие экстрагенитальные заболевания	Период жизни обследованных больных			
	Пременопауза		Постменопауза	
	абс.	%	абс.	%
Артериальная гипертензия	45	72.5	45	56.2
Ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения	30	48.4	65	81.3
Сахарный диабет II типа	1	1.6	15	18.75
Ожирение II-III ст	13	21	50	62.5
Патология желудочно-кишечного тракта	37	60	26	32.5
Детский церебральный паралич	1	1.6	-	-
Склеродермия	1	1.6	3	3.75
Аневризма сосудов головного мозга	-	-	1	1.25
Заболевания щитовидной железы (гипотиреоз, аутоиммунный тиреидит)	4	6.5	37	46.3
Хронический остеомиелит	1	1.6	-	-
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	35	55.6	56	70
Фиброзно-кистозная мастопатия	50	80.1	40	50

Таблица 5. Продолжение				
Фиброаденома молочной железы	3	4.8	4	5
Рак молочной железы в анамнезе	3	4.8	5	6.25
Меланома глаза	1	1.6	-	-
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	3	4.8	5	6.25
Инфаркт миокарда в анамнезе	2	3.2	3	3.75

Из таблицы №5 следует, что практически у всех пациенток были выявлены сопутствующие соматические заболевания, которые затрудняли выбор адекватного метода лечения.

У 95% обследованных были определены различные виды экстрагенитальной патологии, у 42% – сочетание нескольких заболеваний.

Заболеваний молочных желез выявлены у 74,0%. У 15 пациенток имелись оперативные вмешательства на молочных железах (у 7 пациенток - секторальная резекция по поводу фиброаденомы, у 8 пациенток - односторонняя мастэктомия по поводу рака молочной железы). Все прооперированные пациентки с раком молочной железы в анамнезе в послеоперационном периоде получали стандартный курс антиэстрогенов (Тамоксифен).

В связи с наличием выраженной сопутствующей патологии, у 88 пациенток выявлялся высокий риск для жизни и возможных осложнений при назначении гормональной терапии и применения гистерэктомии. Абсолютные противопоказания для применения гормональных препаратов имелись у 30% всех обследованных больных, относительные противопоказания для оперативного вмешательства (в анамнезе перенесенное острое нарушение

мозгового кровообращения (ОНМК) и инфаркт миокарда, аневризма сосудов головного мозга) - у 10 %.

2.2. Методы исследования.

Микроволновая абляция эндометрия проводилась через 14 дней до 3 месяцев после верификации диагноза ГПЭ у 130 пациенток или 12 пациенткам была выполнена в экстренном порядке без предварительной гистероскопии, РДВ стенок полости матки и гистологического исследования соскобов.

Кроме общепринятых стандартных методов обследования (гинекологическое, цитологическое обследования, ультразвуковое исследование органов малого таза с доплерометрией), применялись специализированные методы обследования УЗИ с трехмерным моделированием, контрольная гистероскопия, РДВ стенок полости матки с последующим гистологическим исследованием соскобов (при необходимости), на основании данных которых была оценена эффективность применения МАЭ.

Ультразвуковое исследование органов малого таза и доплеровское исследование производилось на аппарате Toshiba Aplio 500 в режиме двухмерной эхографии (2ДУЗИ) трансабдоминальным (3,5 МГц) и трансвагинальным (7 МГц) датчиками. При 2ДУЗИ определялись размеры матки, состояние миометрия, эндометрия, как до, так и после проведения оперативного лечения.

Оценивалось также и состояние яичников, их размеры, структура, наличие патологических образований, при использовании цветового доплеровского картирования (ЦДК), определяли показатели кровотока в маточных, аркуатных, радиальных, базальных артериях, вычисляли пульсационный индекс, индекс резистентности и систоло-диастолическое соотношение.

Для получения дополнительной необходимой информации у всех обследованных проводили трехмерное ультразвуковое исследование (3ДУЗИ) с использованием различных режимов, таких как режим мультиплоскостной реконструкции (МПР) с получением максимально информативного

фронтального среза (ФС) матки, томографического ультразвукового исследования (TUI) (ширина шага на толщину последовательных сканов в 0.5 мм), а также режим Glass body, который помогал воссоздать сосудистый рисунок «зоны интереса».

Нами разработано схематическое изображение необходимых начальных измерений перед МАЭ, проводимых во ФС при 3ДУЗИ (рис. 1)

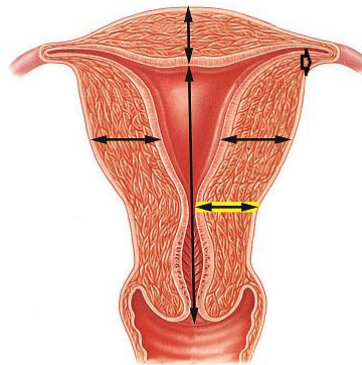


Рисунок 1. Схема матки во фронтальном срезе.

Только во ФС, полученном в режиме МПР мы смогли достоверно определить вариабельность толщины миометрия по всему периметру матки с обязательной её оценкой в проекции маточных углов, или в области рубца после операции кесарева сечения; конфигурацию полости матки, оценить характеристику кровотока в артериях матки. При помощи доплерометрии оценивали выраженность сосудистого рисунка и значения исходного кровотока всего сосудистого каркаса матки, а также глубину воздействия энергии на субэндометриальную зону и зону наружного миометрия после МАЭ.

Гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание слизистой матки выполнялась при помощи аппаратуры «KARL STORZ» (Германия), по общепринятой методике, подробно описанной в наших многочисленных работах клиники.

Микроволновая абляция эндометрия (МАЭ) осуществлялась под внутривенным наркозом, в асептических условиях малой операционной при помощи аппарата «Microsulis» Великобритании (рис.2)

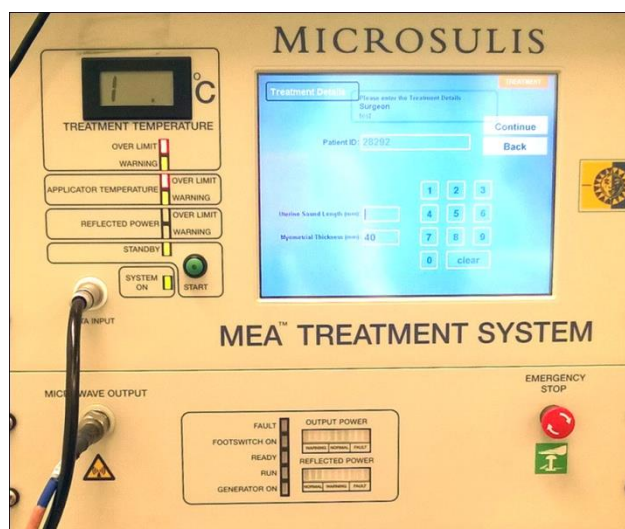


Рисунок 2. Аппарат «Microsulis».

В стандартный набор входит аппарат, соединенный со стерильным внутриматочным аппликатором многократного использования частота 2.45 ГГц, имеющим обратную компьютерную связь с основным блоком. Внутриматочный аппликатор имеет стандартные характеристики в виде длины (16 см) и диаметра наконечника (0.8 см) (рис. 3).



Рисунок 3 Аппликатор МАЭ.

В нашем исследовании мы использовали только прямой наконечник, поэтому одним из условий отбора пациенток стало отсутствие деформации полости матки. Важной технической характеристикой внутриматочного аппликатора является наличие на 5 см от дистального края манипулятора ограничительной жёлтой линии, появление которой обозначает нахождение наконечника в области внутреннего зева и регламентирует прекращение МАЭ во избежание обработки эндоцервикса. Технически, процедура МАЭ заключается в разрушении эндометрия и прилежащего миометрия на глубину от 5 до 11 мм за счёт создания повышения

температуры в полости матки до 70-80°C в течение 120-480 секунд (среднее время воздействия 300±10 секунд).

Методика проведения МАЭ очень проста. Существующая рекомендация компании производителя заключается в следующем: под местным обезболиванием, после обработки наружных половых органов и влагалища, шейка матки фиксируется пулевыми щипцами, зондом измеряется длина полости матки, после чего производится расширение цервикального канала расширителями Гегара до № 8 и в полость вводится аппликатор. В течение первых 5 секунд после его размещения в одном из маточных углов, терморегулятор начинает фиксировать повышение температуры в полости матки (рис. 4).

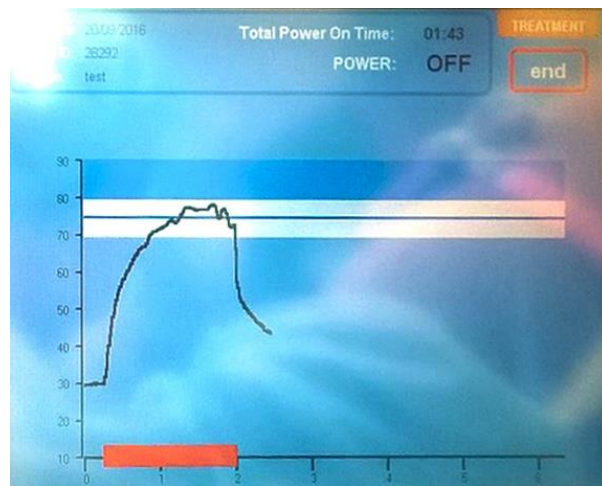


Рисунок 4. Термографик обратной связи

Полученный график регламентирует либо возможность дальнейшего проведения процедуры, либо её немедленное прекращение, поскольку сигнал терморегулятора независимо от хирурга сообщает о возможности перфорации матки аппликатором. При нормальных показателях температуры аппликатор из маточного угла перемещают из стороны в сторону до тех пор, пока температура не достигнет 70 °C. После того как произошло нагревание области дна матки, проводят обработку оставшейся полости матки, строго соблюдая последовательность в виде горизонтального движения аппликатора от одной стенки к другой с поступательным продвижением к внутреннему зеву под контролем термографика, который не должен выходить за контрольную

черту, пока не будет достигнута слизистая цервикального канала, о чём предупреждает появление желтой линии из цервикального канала. Обязательно, по мнению производителя до проведения МАЭ является выполнение УЗИ органов малого таза, с определением толщины М-эхо. При значениях М-эхо более 3 мм, рекомендуется проводить РДВ стенок полости матки, соскобы отправлять на гистологическое исследование.

Считается, что проведение гистероскопии нецелесообразно из-за наличия жидкости в полости матки при проведении МАЭ, которая может снизить эффект воздействия микроволновых лучей. Несмотря на то, что МАЭ относится к негистероскопическим методикам, для объективной оценки её эффективности всем пациенткам в ходе нашего исследования перед и после абляции мы проводили гистероскопию до и после МАЭ, под внутривенным наркозом с предварительным расширением цервикального канала расширителями Гегара до № 12. Необходимость расширения цервикального канала до №12 Гегара объясняется тем, что после выполнения процедуры МАЭ, отмечается незначительный отек цервикального канала, который может мешать выполнению контрольной гистероскопии при меньшем расширении. Всем обследованным пациенткам в дальнейшем производилось комплексное обследование через 1, 3, 6, 12, 15, 18, 24, 36 месяцев после МАЭ, включающее гинекологические методы исследования, УЗИ органов малого таза, ЦДК.

Статистическая обработка

Статистическая обработка полученных данных проводилась методом прикладной статистики посредством программ Microsoft Access, Statistica, SPSS for Windows. Использовали следующие центральные меры рассеяния: среднее арифметическое (М); среднеквадратичное отклонение (SD) для количественных данных при нормальном распределении; медиана (М). Для определения значимости данных были применены следующие статистические критерии: при количественных нормально распределенных данных – критерий Стьюдента; при количественных не нормально распределенных

данных – U-test Манна-Уитни. За критерий достоверности была принята величина $p < 0,05$.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Данные клинико-диагностического обследования.

Согласно дизайну исследования, во 2 гинекологическом отделении ГКБ №31 нами проспективно включены в исследование 142 пациентки с маточными кровотечениями в пре (62) и постменопаузе (80), которым была проведена МАЭ аппаратом Microsulis.

Все пациентки (n=142) нами были обследованы спустя 1, 3, 6, 12, 15, 18, 24, 36 месяцев после оперативного лечения для определения отдаленных результатов и оценки качества жизни у пациенток.

Приводимые в главе данные касаются определения эффективности до и после применения МАЭ пациенткам I и II группы.

3.1.1. Результаты анализа анамнестических данных.

Всем пациенткам проводился подробный сбор анамнеза и выявление жалоб, при этом всех пациенток беспокоили маточные кровотечения. Перед включением в исследование состояние всех 142 больных оценивалось как удовлетворительное, течение экстрагенитальных заболеваний было в стадии компенсации.

3.1.2. Результаты клинико-диагностических данных.

При бимануальном двуручном исследовании нормальные размеры матки были выявлены в 60 % наблюдений, в 40 % -размеры матки превышали норму за счет наличия миомы матки или аденомиоза. Данные о величине матки при двуручном исследовании пациенток представлены в таблице 6.

Таблица 6.

Размеры матки по данным двуручного исследования.

Размеры тела матки (в неделях беременности)	Период жизни обследованных больных			
	Пременопауза (n=62)		Постменопауза (n=80)	
	абс.	%	абс.	%
Норма	25	40.3	60	75
Несколько больше нормы (5 недель)	10	16.1	14	17.5
5-6 недель	12	19.4	3	3.8
6-7 недель	8	12.9	2	2.5
7-8 недель	3	4.8	1	1.3
8-9 недель	2	3.2	-	-
10-11 недель	1	1.6	-	-
11-12 недель	1	1.6	-	-

Как видно из данных таблицы 6, увеличение размеров матки не превышали 11-12 недель беременности, в большинстве- составив 5-6 недель 39 (27%) из 142.

Объемных образований в области придатков матки при двуручном исследовании не было выявлено ни у одной пациентки.

Результаты мазков на флору из влагалища и шейки матки выявили, что у 130 (91%) пациенток была обнаружена 1-2 степень частоты, все эти больные были обследованы до поступления в стационар в плановом порядке. 3 степень чистоты выявлена у 12 (9%), это пациентки, которые поступили в стационар в экстренном порядке, забор мазков проводился на фоне длительных кровяных выделений из половых путей, поэтому были допущены для проведения МАЭ, проводилась на фоне антибиотикопрофилактики. По данным цитологического исследования мазков с шейки матки у всех пациенток в пременопаузе

атипические клетки не были выявлены, по классификации Бетесда соответствовали NIL, в постменопаузе атрофический тип мазка был выявлен у 70 (88%) обследованных, характеризующимся наличием в подавляющем большинстве клеток парабазального слоя. У 10 (12%) пациенток соответствовали NIL по классификации Бетесда.

При определении показателей гемоглобина, было выявлено, что у 35% пациенток в пременопаузе имело место хроническая железодефицитная анемия, и у 20 % из пациенток в постменопаузе.

При включении в исследование у 130 больных (I группа -50, II группа 80) на первом этапе проводилась гистероскопия, РДВ стенок полости матки, с последующим гистологическим исследованием соскобов, для того чтобы исключить наличие аденокарциномы эндометрия или атипической гиперплазии эндометрия. Полученные результаты гистологических исследований у всех пациенток свидетельствовали о доброкачественном характере изменений в эндометрии, представлены в таблице 7.

Таблица 7.

Результаты гистологического исследования до проведения МАЭ у обследованных пациенток.

Характер изменений в эндометрии	Период жизни обследованных больных			
	Пременопауза (n=50)		Постменопауза (n=80)	
	абс.	%	абс.	%
Железистая (железисто-кистозная гиперплазия эндометрия)	26	52	8	10
Железистый полип эндометрия	20	40	-	-

Таблица 7. Продолжение				
Железисто-фиброзный полип эндометрия	4	8	20	25
Фиброзный полип эндометрия	-	-	40	50
Сочетание полипов и гиперплазии	10	20	-	-
Атрофия эндометрия	-	-	12	24

Из данных таблицы 7 видно, что у обследованных пациенток в периоде пременопаузы чаще выявлялась гиперплазия эндометрия (52%), в постменопаузе – полип эндометрия (75%).

В различные сроки, после получения гистологического заключения: до 14 дней у 8; 15-29 дней у 22; 30-44 дня у 15; 45- 58 дней у 25; 59- 73 дней у 6; 74 – 88 дней у 4 на втором этапе пациенткам выполнялась МАЭ.

Остальные 12 пациенток в периоде пременопаузы из I группы поступили в экстренном порядке с АМК в стационар впервые. Все больные были соматически отягощены, и мы сочли возможным, после получения документального согласия пациенток, произвести им МАЭ сразу же после гистероскопии, РДВ слизистой матки, на основании визуальных данных, свидетельствующих о доброкачественном характере изменений в эндометрии.

3.1.3. Результаты ультразвукового исследования органов малого таза.

Эхографические данные о величине матки не противоречили результатам бимануального исследования. Средние размеры матки у пациенток, полученные при УЗИ органов малого таза, проводимого в предоперационном периоде, представлены в таблице 8.

Таблица 8.

Средние размеры матки у пациенток по данным ультразвукового исследования до проведения проведения МАЭ.

Размеры тела матки (в мм) ($M \pm SD$)	Период жизни обследованных больных	
	Пременопауза (n=62)	Постменопауза (n=80)
Длина	53±9.38	46±8.44
Передне-задний размер	48±9.62	43±9.06
Поперечный размер	59.5±9.02	48±9.14

Таблица 9.

Данные УЗИ органов малого таза в зависимости от периода жизни пациентки с учетом исследуемого параметра.

Эхо-признаки соответствующие нижеприведенной органической патологии	Период жизни обследованных больных			
	Пременопауза (n=62)		Постменопауза (n=80)	
	абс.	%	абс.	%
М-эхо, соответствующее возрастной норме	27	43.6	80	100
М-эхо более возрастной нормы	14	22.5	-	-
Полип эндометрия	13	20.9	-	-
Аденомиоз	40	64.5	10	12.5
Миома матки	35	56.5	20	25
Сочетание миомы матки и аденомиоза	20	32.3	10	12.5
Состоятельный рубец на матке после операции кесарева сечения	12	19.4	10	12.5
Кисты яичников	10	16.1	-	-

Из данных таблицы 9 видно, что перед проведением МАЭ у пациенток I группы (пременопауза) выявлено: нормальные возрастные показатели толщины М-эхо были выявлены у 27 (43.5%); стандартные двухмерные эхо-признаки полипа эндометрия отмечались у 13 (10 %); утолщение М-эхо до 10-20 мм в первой фазе менструального цикла у 14 (22.5%) пациенток. Во второй группе у всех 80 пациенток визуализировалось М-эхо от 1 до 4 мм. У 22 (15%) пациенток имелся состоятельный рубец на матке после операции кесарева сечения (без признаков втяжения или неоднородности его структуры).

Размер и структура яичников при УЗИ оценивалось с учетом возрастной группы. У всех 80 больных в постменопаузе оба яичника были однородной структуры, без объемных включений. У 62 пациенток в пременопаузе размеры яичников соответствовали возрастной норме, у 10 (16%) из них отмечались тонкостенные, анэхогенные, аваскулярные включения до 20 мм в диаметре, которые были расценены как функциональные кисты и не являлись противопоказанием для проведения МАЭ.

Согласно разработанному схематическому изображению матки выполнялось измерение толщины миометрия перед МАЭ, проводимое во фронтальном срезе (ФС) при 3ДУЗИ.

Во ФС, полученном в режиме МПР мы смогли достоверно определить толщину миометрия по всему периметру матки с обязательной её оценкой в проекции маточных углов, или в области рубца после операции кесарева сечения, при этом толщина миометрия не была меньше 10 мм, так как это явилось бы противопоказанием для проведения МАЭ.

Критерием исключения для выполнения процедуры МАЭ могла стать деформация полости матки, поэтому пристальное внимание уделялось оценке ее состояния. Исключались пациентки с «глубокими» маточными углами, с деформацией полости матки, субмукозными миоматозными узлами 1-2 типа, наличием врожденной патологией матки (внутриматочные перигородки, двурогая матка) рисунок 5-7.

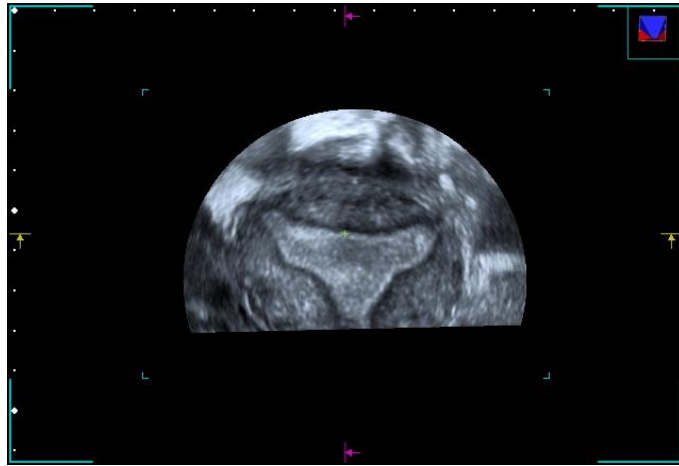


Рисунок 5. 3D-эхограмма «глубокие» маточные углы.



Рисунок 6.

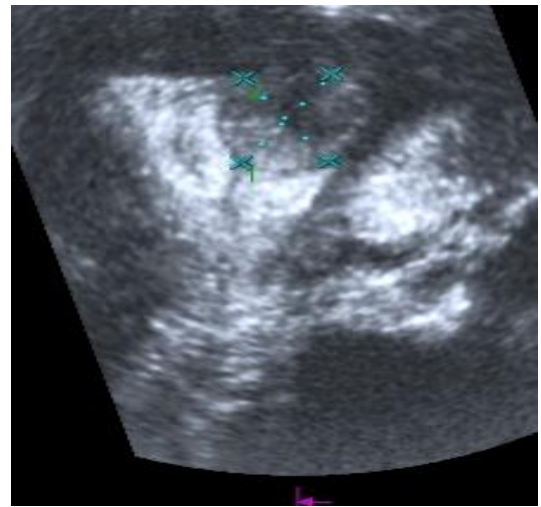


Рисунок 7.

3DUЗИ эхограммы миомы матки с субмукозным расположением миоматозных узлов 1 и 2 типа.

3.1.4. Результаты гистероскопии и морфологического исследования полученных соскобов.

При проведении гистероскопии, РДВ стенок полости матки определялась длина полости матки по маточному зонду, так как выполнение МАЭ противопоказано при длине матки менее 6 и более 12 по зонду. У всех обследуемых пациенток длина полости матки по зонду варьирована в пределах этих показателей. (диаграмма 2).

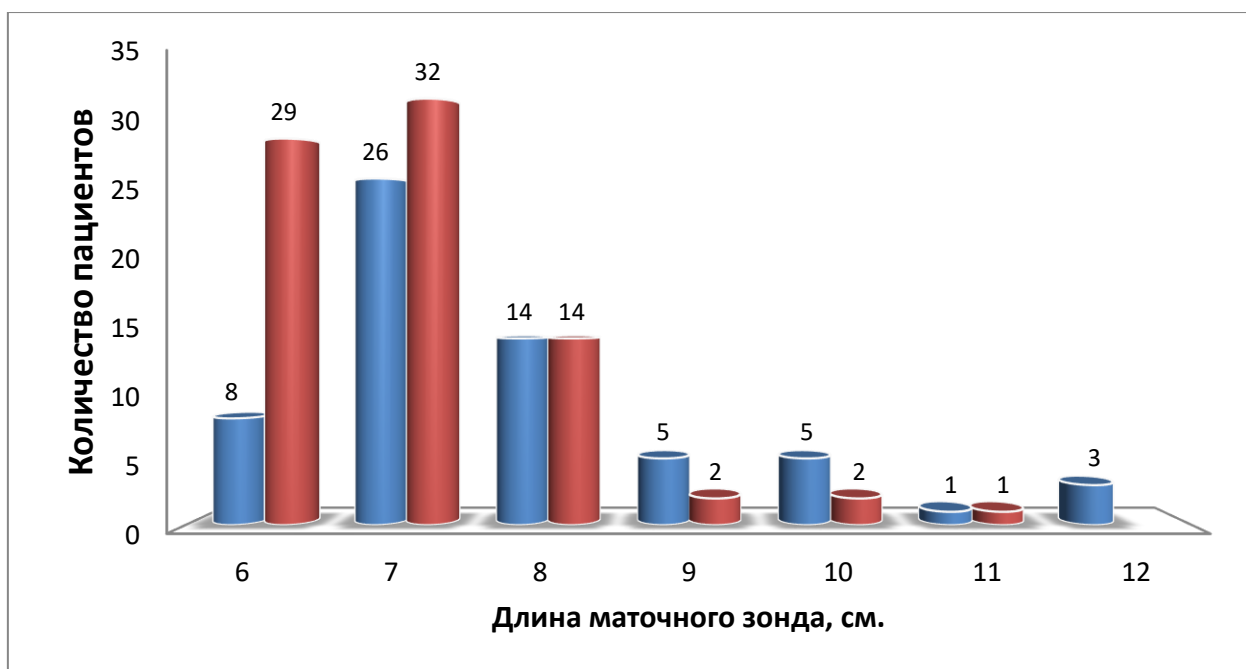


Диаграмма 2. Длина полости матки по зонду у обследованных больных.

Признаки пролиферативного процесса эндометрия при гистероскопии обнаружены у 52 из 62 обследованных (84%) I группы: полипы эндометрия у 13 (21%); утолщенный эндометрий на всем протяжении у 14 (23%); локальное утолщение эндометрия у 25 (40%). Всем пациентам (52) с утолщенным эндометрием проведено выскабливание стенок полости матки, удаленная ткань отправлена на гистологическое исследование. У 10 (16%) пациенток эндометрий был тонкий, что не потребовало выскабливания слизистой стенок полости матки. У II группы при визуальном осмотре у 74 (92.5%) обследованных выявлен тонкий эндометрий, у 6 (7.5%) пациенток обнаружено локальное утолщение эндометрия, этим пациенткам было повторно произведено РДВ стенок полости матки, полученные соскобы направлены на гистологическое исследование.

У 50 из 142 обследованных (пременопауза 40 пациенток, постменопауза 10) при проведении гистероскопии мы подтвердили ранее выявленные при УЗИ признаки аденомиоза: неровный рельеф стенок матки у 11 пациенток; разволокнение мышечных волокон у 9 пациенток; у 20 пациенток имелись незначительные выбухания без четких контуров по передней и задней стенкам

матки диаметром от 1,0 до 2,0 см, что расценивалось нами как признаки узлового аденомиоза. Область рубца после операции кесарева сечения при выполнении гистероскопии было без изменений. Сразу после гистероскопии и РДВ слизистой стенок полости матки осуществляли МАЭ. Под внутривенным наркозом в полость матки вводился аппликатор и в течение первых 5 секунд после его размещения в одном из маточных углов, терморегулятор начинал фиксировать повышение температуры в полости матки, на экране монитора регистрировался термографик (рисунок 8).

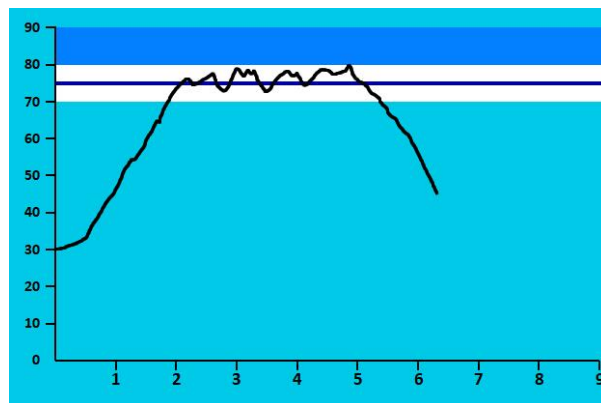


Рисунок 8. Термографик обратной связи.

Продолжительность МАЭ колебалась от 120 до 480 секунд, в среднем составила 300 ± 10 секунд. При контрольной гистероскопии, выполненной сразу после МАЭ обработанная полость матки приобретала светло-коричневое окрашивание, местами с участками тёмно-коричневого цвета (рисунок 9, 10).



Рисунок 9. Гистероскопическая картина эндометрия до МАЭ.

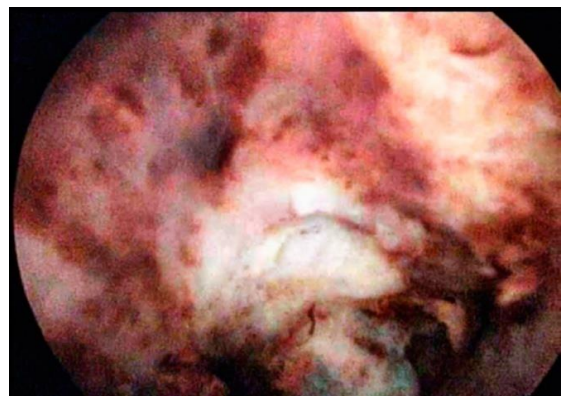


Рисунок 10. Гистероскопическая картина эндометрия сразу после МАЭ. (выжженное поле)

В полости матки располагались небольшие пласты коагулированных тканей светло-коричневого цвета, которые местами свисали в виде лоскутов

или находились свободно. Явлений гиперкарбонизации стенок полости матки или кровоточащих сосудов выявлено не было. Зона обработки у всех пациенток заканчивалась выше области внутреннего зева. У 40 (28%) пациенток при контрольной гистероскопии были выявлены участки недостаточно обработанного эндометрия, что послужило показанием для повторного введения аппликатора и дополнительной прицельной локальной обработки слизистой стенки матки в течение 50 ± 11 секунд с полным эффектом, что подтверждает целесообразность проведения МАЭ с контролем гистероскопии. Во время проведения МАЭ во всех наблюдениях не было отмечено интраоперационных, а также связанных с экстрагенитальной патологией и анестезиологических осложнений.

Анализ гистологических результатов после выскабливания стенок полости матки перед МАЭ показал, что рецидив ГПЭ выявлен у 40 (80%) из 50 пациенток в I группе, несмотря на то, что у 5 пациенток от проведения гистероскопии до МАЭ прошло не более 14 дней. У пациенток из I группы, которым МАЭ проводилась в экстренном порядке до получения результатов гистологического исследования – полипы эндометрия были выявлены у 5 (8%); железисто-кистозная гиперплазия эндометрия у 4 (6,5); атипичная гиперплазия эндометрия у 3 (5%). У всех пациенток с атипичной гиперплазией эндометрия проводилась консультация стекол и блоков в «Российском онкологическом научном центре им. Н. Н. Блохина». При гистологическом исследовании были выявлены фокусы аденоматоза легкой степени с железистой гиперплазией в сочетании с железисто-фиброзным полипом эндометрия, рекомендовано динамическое наблюдение. При последующем наблюдении рецидива ГПЭ у этих пациенток выявлено не было. Анализ результатов гистологического исследования у 6 пациенток II группы (в постменопаузе) показал: полипы эндометрия у 3 (4%), обрывки эндометрия у 3 (4%) обследованных.

3.2. Результаты после проведения МАЭ

После проведения операции у всех пациенток проводилась оценка общего состояния, жалоб, клинических проявлений, УЗИ органов малого таза в различные сроки: через 1 день, 1, 3, 6, 12, 18, 24, 36 месяцев. Нами были четко разработаны критерии эффективности МАЭ: эндоскопические, клинические и эхографические.

В раннем послеоперационном периоде состояние и самочувствие всех 142 больных после МАЭ было удовлетворительным. Уже через 2 – 3 часа после операции все пациентки были активными. У каждой третьей пациентки были жалобы на тянущие боли в нижних отделах живота, которые быстро купировались после приема ненаркотических анальгетиков –кеторалак (Ketorolacum) 1.0 в\м или спазмолитиков- баралгин (Baralginum) 5,0 мл внутримышечно, у 30 (I группа – 20, II группа - 10 пациенток) отмечался субфебрилитет впервые 3-4 дня после проведения МАЭ. При этом данные клинического анализа крови не изменялись, общее количество лейкоцитов было в пределах нормы.

У всех пациенток отмечалось появление скудных кровяных выделений из половых путей.

Достоверными критериями оценки эффективности МАЭ являлись: отсутствие кровяных выделений из половых путей спустя 2 месяца после МАЭ; эхографические показатели М-эхо, свидетельствующие об отсутствии рецидива ГПЭ (постепенное уменьшение субэндометриальной зоны (СЭЗ) и формирование синдрома Ашермана); а также показателей доплерометрии (отсутствие кровотока в радиальных, базальных и спиральных артериях).

При проведении гинекологического осмотра на 1 сутки после МАЭ по данным двуручного гинекологического исследования отмечалась незначительная болезненность тела матки при пальпации, определялось увеличение размеров матки на 1-2 недели беременности у всех пациенток в пре- и постменопаузе относительно этих же размеров до проведения

оперативного лечения, что подтверждали результаты ультразвукового исследования.

Таблица 10.

Сравнительная оценка размеров матки поданным УЗИ до и через 1 день после МАЭ.

Размеры матки, мм	Период жизни обследованных больных			
	Пременопауза (n=62)		Постменопауза (n=80)	
	До МАЭ	После МАЭ	До МАЭ	После МАЭ
Длина	53±9.38	59±9.92 *	46±8.44	50±8.64 *
Передне-задний размер	48±9.62	51.6±9.19*	43±9.06	46±8.36 *
Поперечный размер	59.5±9.02	62±8.88	48±9.14	55±8.93 *

Примечание: * - $p < 0,05$ при сопоставлении с результатами до проведения МАЭ.

Из данных таблицы 10 видно, что в пременопаузе поперечный размер матки статистически не отличался до и после МАЭ.

У всех 142 пациенток при 2ДУЗИ определялось расширение полости матки от 3 до 14 мм за счет гипэхогенного содержимого, которое соответствовало транссудату, а в субэндометриальной зоне выявлялись зоны деструкции повышенной эхогенности, глубиной 6-9 мм (рисунок 11).



Рисунок 11. Двухмерная эхограмма гидрометры (1), зоны деструкции эндометрия и субэндометриальной зоны (2).

Изменений в яичниках у больных в пре- и постменопаузе выявлено не было.

Пациентки после МАЭ были выписаны на 2 сутки в удовлетворительном состоянии и сразу после выписки могли возвратиться к обычному ритму жизни. Всем больным с профилактической целью в течение первых 5 суток после МАЭ рекомендовано в амбулаторных условиях проведение антибактериальной, противовоспалительной, десенсибилизирующей терапии (по обычной схеме).

Только у 1 (0.7%) из I группы на 6 сутки послеоперационного периода отмечалось повышение температуры тела до 39-39,5С, появление резких схваткообразных болей внизу живота. Общее состояние больной оценивалось как удовлетворительное, изменений со стороны других органов и систем, и изменения течения хронических сопутствующих заболеваний выявлено не было. При гинекологическом осмотре определялись умеренные кровяные выделения с неприятным запахом. При двуручном исследовании величина матки соответствовала ее размерам до проведения МАЭ, определялась резкая болезненность тела матки при припальпации, придатки матки не пальпировались, область их была безболезненной. По данным клинического анализа крови у пациентки отмечалось повышение общего количества лейкоцитов до $18 \cdot 10^9/\text{л}$, отмечался сдвиг в лейкоцитарной формуле влево и повышение скорости оседания эритроцитов до 30 мм/ч.

При 2ДУЗИ была выявлена нечеткость границ полости матки и усиление эхогенности миометрия на эхограмме у больной с эндомиометритом (рисунок 12).

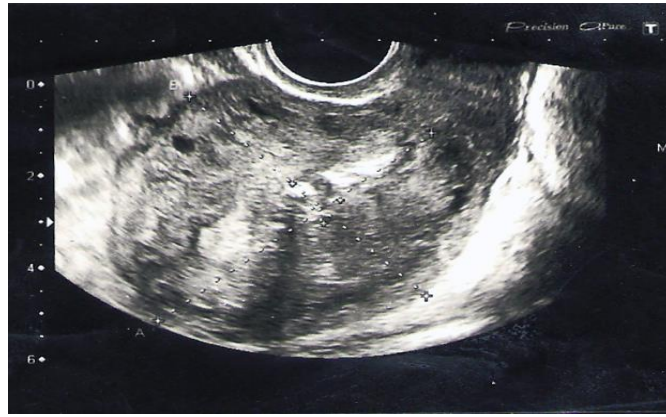


Рисунок 12. 2ДУЗИ эхограмма. Размытие контура полости матки

Клиническая картина соответствовала эндометриту, что потребовало госпитализации больной и назначения повторного курса антибиотиков широкого спектра действия в течение 5 дней. На фоне антибактериальной терапии у пациентки на второй день лечения нормализовалась температура тела, уменьшилась интенсивность боли внизу живота. Пациентка была выписана на 6 сутки в удовлетворительном состоянии.

На протяжении 2-5 недель после проведения МАЭ у всех пациенток наблюдались сукровичные выделения из половых путей. У каждой второй больной через 2-3 недели после процедуры отмечалось усиление кровяных выделений и появление болей внизу живота, что нами было расценено как отторжение зоны коагуляции эндометрия из полости матки. Коррекция данного состояния проводилась гемостатическими и спазмолитическими препаратами.

Оценивая результаты обследования пациенток после проведения МАЭ в динамике, мы обнаружили, что через 1 месяц после МАЭ при УЗИ органов малого таза размеры матки возвращались к исходным значениям.

У всех 142 больных через месяц наблюдения сохранялось тотальное 97 (68%) (пременопауза 60 (97%) пациенток, постменопауза 37 (46%) или локальное 45 (32%) (пременопауза 2-(3%), постменопауза 43 (54%)) расширение полости матки за счёт гипозоженного аваскулярного содержимого, при этом, толщина субэндометриальной зоны составила 4-6 мм, была представлена структурой, повышенной эхогенности с абсолютным

отсутствием локусов кровотока, даже при использовании энергетического доплеровского картирования (рисунок 13,14).

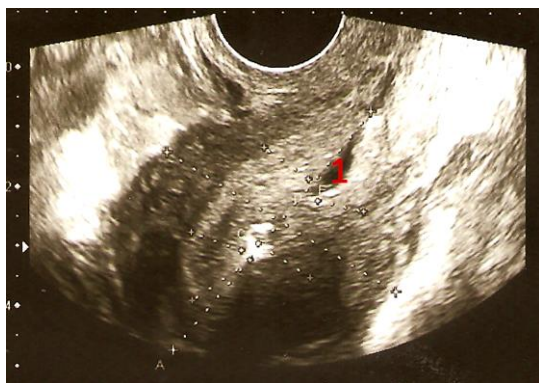


Рисунок 13. Локальное (1) расширение полости матки.



Рисунок 14. Тотальное (2) расширение полости матки.

При проведении 3ДУЗИ с получением ФС было отмечено поперечное сужение полости матки с изменением нормальной треугольной формы полости за счет округления маточных углов. По всему периметру полости матки базальный слой эндометрия и субэндометриальная зона были представлены единой зоной, равномерно повышенной эхогенности аваскулярной структуры (рисунок 15).



Рисунок 15. 3D эхограмма. Наличие гидрометры и округления маточных углов

После проведения МАЭ, показатели ИР и ПИ не менялись в аркуатных и маточных артериях, кровотоков в радиальных, базальных, спиральных артериях не регистрировался, что свидетельствовало об эффективной тотальной обработке эндометрия и вовлечении субэндометриальной зоны до 6 мм.

Через 3 месяца наблюдения тотальное расширение полости сохранялось у 40 (28%) (пременопауза 30 (48.4%) пациенток, постменопауза 10 (12.5%) или

локальное 35 (25%) (пременопауза 10 (16%), постменопауза 25 (31.3%), расширение полости матки за счёт гипоехогенного аваскулярного содержимого, при этом, толщина субэндометриальной зоны уменьшилась составила 2-3 мм, была представлена структурой повышенной эхогенности с абсолютным отсутствием локусов кровотока, даже при использовании энергетического доплеровского картирования (рисунок 16,17).

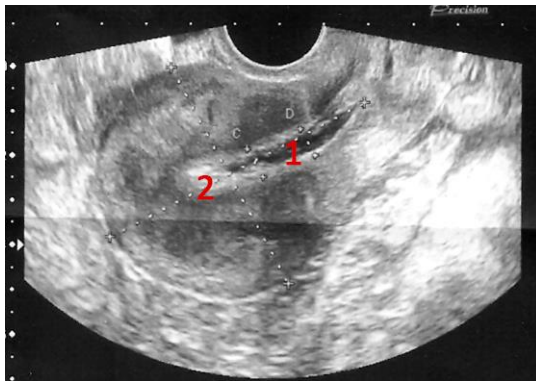


Рисунок 16.

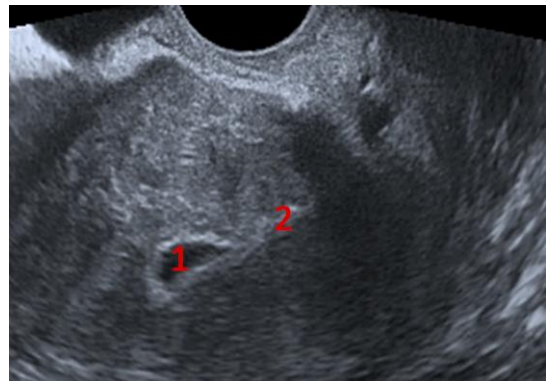


Рисунок 17.

Двухмерная эхограмма гидрометры (1) и частичной облитерации полости матки (2).

У остальных 67 (47%) (пременопауза 12 (19.4%), постменопауза 55 (68.8%) полость матки смыкалась, и формировалась «мнимое» М-эхо, которое представляло собой суммарную толщину субэндометриальной зоны по передней и задней стенке матки (рисунок 18).



Рисунок 18. 2D эхограмма «мнимого» М-эхо.

У пациенток в пременопаузе одним из контролируемых побочных эффектов мы считали формирование функциональных кист в яичниках у 25(40%) обследованных через 3-6 месяца после проведенного лечения.

Размеры кист варьировали от 20 до 60 мм и соответствовали УЗ-критериям функциональных кист (рисунок 19). Формирование кист яичников после МАЭ, может быть, было обусловлено отсутствием рецепторного аппарата эндометрия и конкурентным (ответным) воздействием на фолликулярный аппарат яичников. Через 6 месяцев динамического наблюдения, отмечался их регресс у всех обследованных.

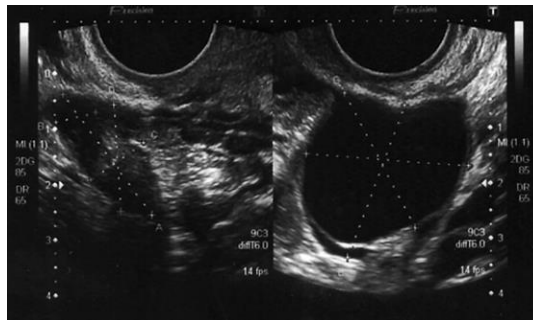


Рисунок 19. 2D эхограмма. Функциональная киста яичника.

В постменопаузе изменений в яичниках выявлено не было.

Через 4 месяца после МАЭ 4 (6.5%) пациентки из I группы (пременопауза) жаловались на постоянные кровяные выделения из половых путей после оперативного лечения. У всех больных был выявлен аденомиоз и нарушение жирового обмена 2-3 степени, гипертоническая болезнь. При УЗИ у них было выявлено расширение полости матки на всем протяжении от 12 до 15 мм, содержимое было представлено гетерогенной структурой за счет кистозного компонента на фоне содержимого повышенной эхогенности, при ЦДК пристеночно были выявлены фокусы артериального кровотока с ИР 0.5, причем контуры полости матки были четкими, ровными в виде яркой гиперэхогенной каймы. При проведении гистероскопии у этих больных было обнаружено диффузное или локальное утолщение эндометрия, ярко-красного цвета с расширенными полнокровными сосудами. Этим пациенткам была произведена тотальная трансцервикальная гистерорезекция эндометрия. Гистологическое заключение подтвердило рецидив ГПЭ (железистая гиперплазия эндометрия). При проведении контрольного УЗИ через 3 месяца у 2 больных после гистерорезекции, М-эхо не превышало 3 мм, было гиперэхогенной аваскулярной структуры, в течение последующих 3-х лет

наблюдения у них не было отмечено рецидива АМК. У 2 пациенток, с сохраняющимися АМК, через 2 месяца вновь М-эхо было утолщено до 8 мм, в связи с чем им была выполнена экстирпация матки без придатков на 6 месяце наблюдения, при гистологическом исследовании удаленной матки обнаружен рецидив железистой гиперплазии, очаги аденомиоза в миометрии.

По рекомендации онколога 1 пациентке в пременопаузе (45 лет), перенесшей операцию по поводу рака молочной железы с положительным тестом на мутации генов BRCA 2 была произведена экстирпация матки с придатками через 5 месяцев после МАЭ. При гистологическом заключении у данной пациентки эндометрий был в стадии пролиферации, без признаков гиперпластического процесса эндометрия, в яичниках функциональные кисты.

Аменорея после МАЭ в I группе имела место у 50 (80%) пациенток, умеренные и скудные циклические кровянистые выделения длительностью до 3-4 дней наблюдались у 10 (16) пациенток (у них имелось сочетание ГПЭ с аденомиозом).

Во II группе после 2-х месяцев и на протяжении всего периода наблюдения у всех 80 пациенток, отсутствовали кровяные выделения из половых путей.

При более длительном наблюдении за пациентками, перенесшими МАЭ мы проследили происходящие процессы в полости матки и отметили, что в течение 6-12 месяцев у пациенток пременопаузального периода сохранялась гидро(гемато)метра (рисунок 20).

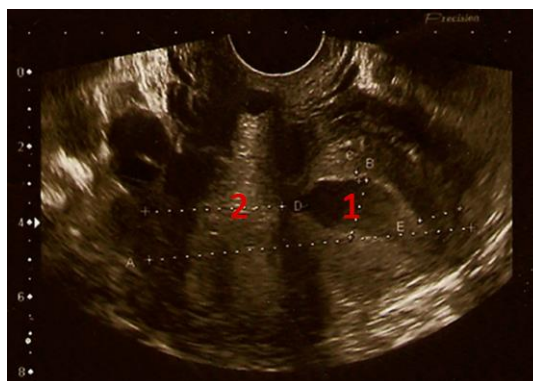


Рисунок 20. 2D эхограмма гидрометры (1) и частичной облитерации полости матки (2).

Через 6-12 месяцев происходила частичная у 32 из 59 (54%) или полная у 27 (46%) облитерация полости матки синехиями за счет выраженной грануломатозной реакции с последующим фиброзированием полости аналогично синдрому Ашермана.

У таких пациенток, особенно при частичном фиброзировании полости матки при 2ДУЗИ интерпретации эхограммы неподготовленным специалистом весьма затруднительна и заставляет ошибочно выставлять диагноз локального или диффузного ГПЭ, поскольку М-эхо приобретает вид «четок» с чередованием зон ложного его утолщения и атрофии (рисунок 21,22).

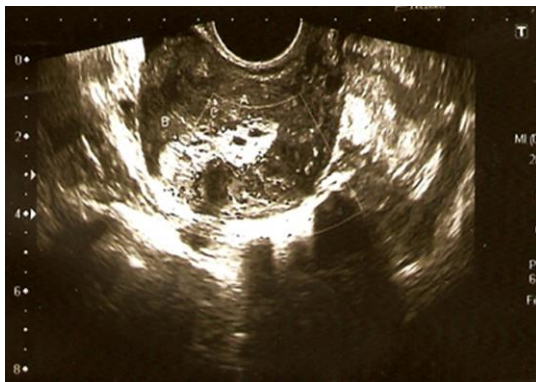


Рисунок 21.

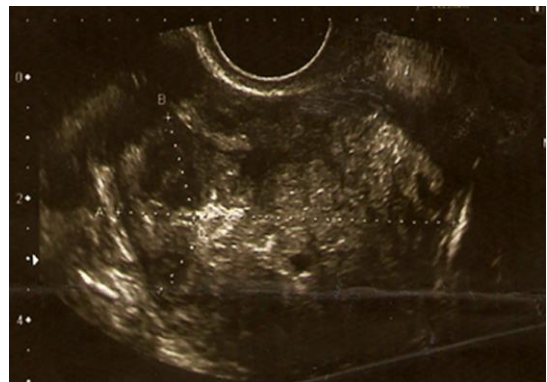


Рисунок 22.

Двухмерная эхограмма утолщения «мнимого» М-эха.

Для более четкой интерпретации внутриматочных изменений и определения структуры субэндометриальной зоны у пациенток, перенесших МАЭ, и возникновении трудностей интерпретации 2D эхограмм, мы рекомендуем проведение 3ДУЗИ. Имея возможность оценки динамических изменений до и после МАЭ, пользуясь фотобазой каждой конкретной пациентки, позволит исключить наличие или отсутствие рецидива ГПЭ и выбрать тактику ведения пациентки.

Трёхмерная эхография позволила нам производить динамическое наблюдение за трансформацией полости матки в такой последовательности как гидрометра, гидрометра с частичной облитерацией, обширное фиброзирование полости матки с вовлечением субэндометриальной зоны и изменением геометрической формы полости матки. При выраженном

изменении внутриполостной топографии мы использовали режим ультразвуковой томографии (TUI) с шагом сканирования во ФС в 0,5 мм. Полученные нами трёхмерные эхограммы могли соответствовать формированию различных причудливых форм полости матки за счет фиброзирования: в виде «старинного ключа» или V-У образной формы, напоминающей наличие полной или неполной внутриматочной перегородки (рисунок 23,24, 25).

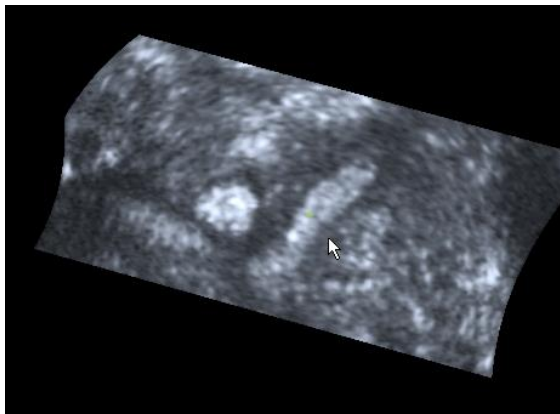


Рисунок 23. Трёхмерная эхограмма во фронтальном срезе в виде полигональной формы.

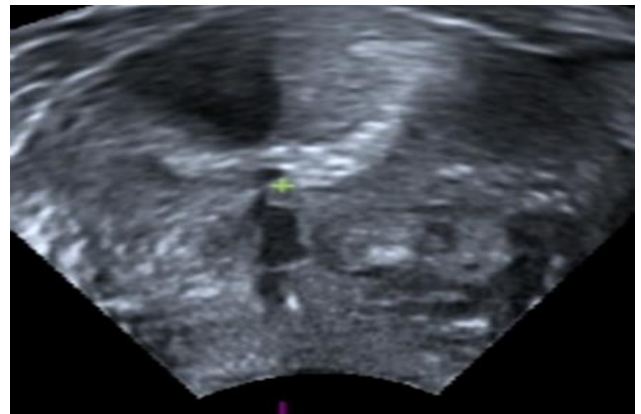


Рисунок 24. Трёхмерная эхограмма. Измененная полость матки в виде «старинного ключа» при ее частичной облитерации во фронтальном срезе.



Рисунок 25. Трёхмерная эхограмма во фронтальном срезе У-образная полость матки при ее частичной облитерации.

У 7 из 59 (12%) пациенток в пременопаузе отмечалось нарастание объема гематометры на 8 месяце после МАЭ, за счет формирования полной облитерации внутреннего зева и визуализировались достоверные

эхографические признаки аденомиоза и появление клинически периодических тянущих болей в нижних отделах живота (рисунок 26,27)

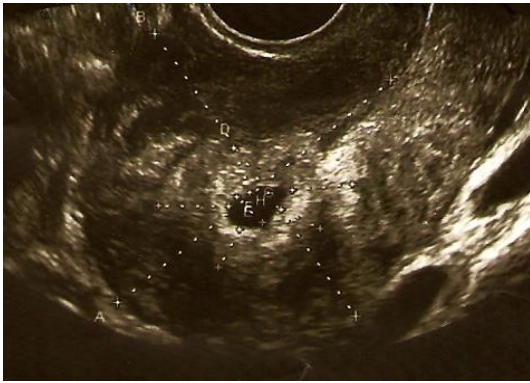


Рисунок 26.



Рисунок 27.

Двухмерная эхограмма продольное и поперечное сканирование при формировании гидрометры.

Этим пациенткам проводилось опорожнение гематометры и выполнялась гистероскопия, РДВ стенок полости матки, для исключения рецидива ГПЭ. (рисунок 28,29)

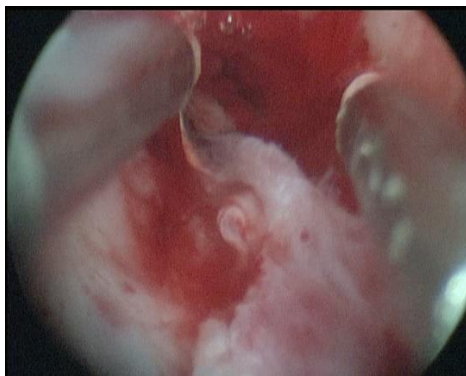


Рисунок 28.



Рисунок 29.

Гистероскопическая картина при опорожнении гематометры

При выполнении гистероскопии у всех 7 пациенток возникли технические трудности при расширении цервикального канала, в связи с облитерацией цервикального канала, проводилась последовательная резекция сформировавшихся синехий при помощи петли гистерорезектора Versapoint, при этом из полости матки изливалась темно-коричневое содержимое 20-40 мл (лизированная кровь). При проведении зондирования полости матки выявлено уменьшение ее длины на 2 см от исходной до проведения МАЭ, при выполнении гистероскопии было обнаружено сужение полости матки,

отсутствие визуализации устьев маточных труб, не было обнаружено участков пролиферирующего эндометрия, полость матки была покрыта плотной гладкой тканью, белого цвета с локальными плотными уплотненными внутриматочными синехиями, для верификации диагноза у всех пациенток была взята биопсия эндометрия.

В полученных гистологических заключениях рецидива ГПЭ обнаружено не было, обнаружены фрагменты грануляционной ткани и участки гиалиноза.

У 1 пациентки в периоде пременопаузы (49 лет) с железистой гиперплазией эндометрия в анамнезе на 6 месяце наблюдения отмечалось утолщение М-эхо до 16 мм, структура которой была гетерогенной с кистозными включениями (рисунок 30), кровотока при ЦДК не регистрировался, появились кровяные выделения из половых путей в течение 2-х недель. Пациентке была проведена гистероскопия, РДВ стенок полости матки и цервикального канала.

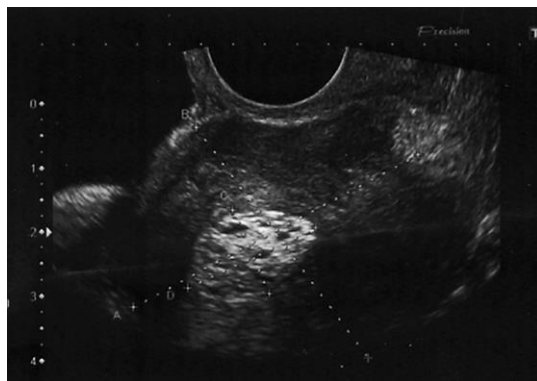


Рисунок 30. Двухмерная эхограмма «многого» М-эха, имитирующего формирования рецидива ГПЭ.

При гистероскопии у данной пациентки, также было выявлено укорочение полости матки на 2 см от исходных значений, в полости матки визуализировалось множество некротизированной ткани, в области дна грубые внутриматочные синехии (рисунок 31, 32), произведена эвакуация содержимого из полости «холодной» петлей гистерорезектора.



Рисунок 31.



Рисунок 32.

Гистероскопическая картина полости матки после МАЭ через 6 месяцев

При гистологическом исследовании: эндометрий представлен участками базальных отделов с очагами некрозов, фокусами грануляционной ткани, участками гиалиноза. В последующем у данной больной по данным 2ДУЗИ полость матки была сомкнута, М-эхо не превышало 3 мм, было с участками гиперэхогенных включений, что свидетельствовало о вновь сформировавшемся синдроме Ашермана.

На 6 месяце наблюдения 3 пациенткам с атипической гиперплазией в анамнезе, а также 10 пациенткам с опсоменореей из I группы (пременопауза), было решено выполнить гистероскопию с биопсией эндометрия, для исключения рецидива ГПЭ. При гистероскопии отмечено укорочение полости всех пациенток на 2 см при зондировании от исходных значений, визуально полость матки выглядела в виде узкого тубуса за счет синехий по стенкам матки.

При гистологическом заключении: рецидива ГПЭ не было выявлено ни у одной пациентки, обнаружена только фиброзированная ткань.

У пациенток в периоде постменопаузы в 100% наблюдений к 6 месяцу визуализировалась полная облитерация полости матки за счет формирования обширного фибро-мышечного рубца субэндометриальной зоны, М-эхо визуализировалось как гиперэхогенная полоска без четких границ с подлежащим миометрием, с множественными гиперэхогенными линейными

включениями (синехиями), с толщиной М-эхо от 2-3 мм до 4 мм. Контуры полости матки или четко не прослеживались, или выявлялось усиление эхогенности в проекции базального слоя эндометрия толщиной 1-2 мм (рисунок 33).

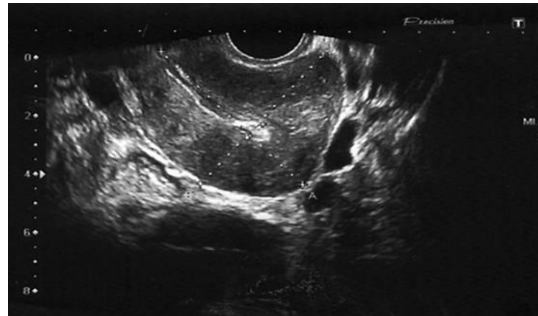


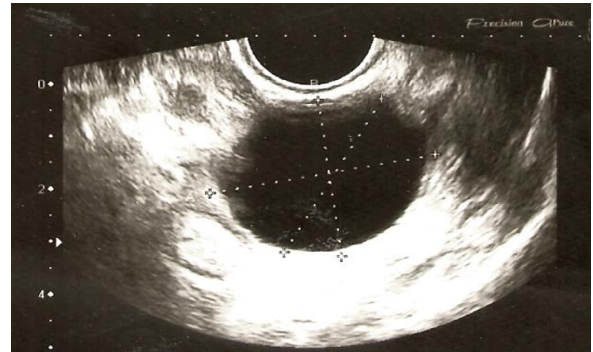
Рисунок 33. Двухмерная эхограмма тонкого М-эха у пациенток в постменопаузе.

Рецидива ГПЭ у больных с раком молочной железы (3 пациентки в пременопаузе и 5 в постменопаузе) и получающих длительно терапию Тамоксифеном после проведения МАЭ за весь период наблюдения выявлено не было.

Через 18 месяцев после МАЭ у 1 пациентке Х произошел перекрут ножки цистаденомы левого яичника 6 см в диаметре, была выполнена лапароскопия, цитодиагностика образования (гистологическое заключение: пограничная папиллярная цистаденома), была выполнена экстирпация матки с придатками, оментэктомия по рекомендации онкологов. При УЗИ у данной больной М-эхо 3 мм, прерывистой структуры, в левом яичнике тонкостенное, анэхогенное, аваскулярное включение 6 см. (рисунок 34,35)

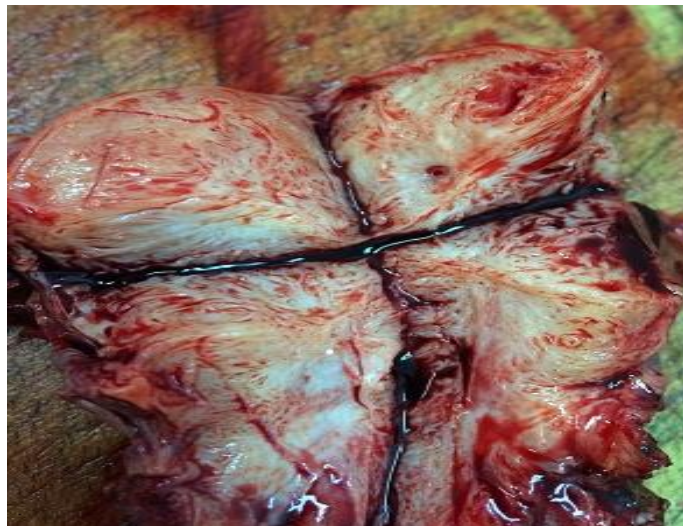


**Рисунок 34. Двухмерная
эхограмма
М-эхо 3 мм.**



**Рисунок 35. Двухмерная
эхограмма кисты левого яичника.**

Макропрепарат пациентки Х: на разрезе полость матки не дифференцируется (рисунок 36).



**Рисунок 36. Макропрепарат пациентки Х, отсутствие четкой
визуализации полости матки и ткани эндометрия.**

Гистологическое заключение: наружный зев с кровоизлияниями темно-бурого цвета, синюшно-бурый, с изъязвлениями. Слизистая цервикального канала серо-розовая. Полость матки не контурируется. В области одного из углов точечное отверстие, напоминающее фрагмент полости матки. Миометрий волокнистый, серо-розового цвета.

Через 18 месяцев у 1 пациентке У в пременопаузе (48 лет) было выявлено формирование тубоовариального образования с двух сторон (рисунок 37,38).



Рисунок 37.



Рисунок 38.

Двухмерная эхограмма формирование тубовариальных образований с двух сторон, без дифференцировки ткани яичника.

У данной больной У, выявлено наличие аденомиоза, множественной миомы матки и нарушение жирового обмена 2 степени. Течение раннего и позднего периода протекало без особенностей. На 14 месяце после МАЭ пациентка отметила появление периодических болей внизу живота, эпизоды периодических вечерних подъемов температуры до 37.6 С, пациентке было выполнено УЗИ и диагностировано образование тубоовариальных образований с двух сторон, рекомендовано оперативное лечение, от которого пациентка категорически отказалась.

Только на 18 месяце наблюдения пациентке У была выполнена экстирпация матки с придатками, так как были получены результаты онкомаркеров СА125 – 800 ед\мл, НЕ4 – 540 пмоль\л (рисунок 39)

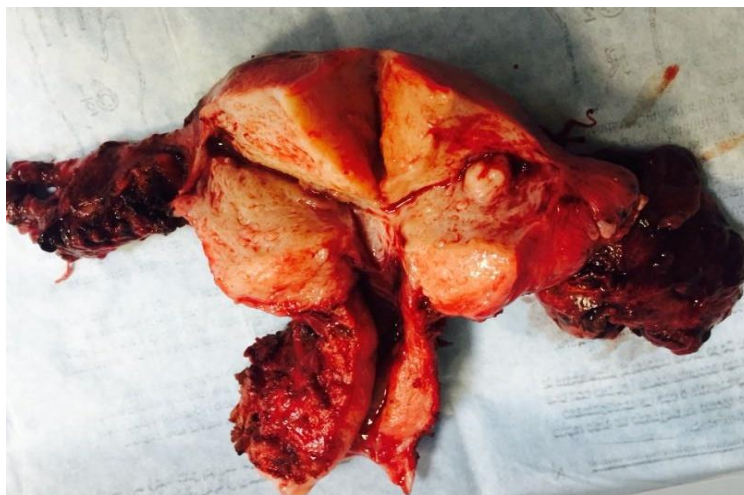


Рисунок 39. Макропрепарат пациентки У, четкая дифференцировка полости и локальное утолщение эндометрия в маточных углах, тубоовариальные образования с двух сторон.

Гистологическое заключение: Эндометрий соответствует фазе пролиферации с очагами железистой гиперплазии. Миометрий с очагами аденомиоза и миоматозными узлами. Правый и левый яичник с эндометриоидными кистами и кровоизлияниями различных сроков давности, на фиброзной и фиброзно-жировой ткани очаги эндометриоза.

Данная картина могла быть следствием облитерации цервикального канала, наличием рецидива ГПЭ, и рефлюксом менструальной крови, и формировании синдрома «трубных углов».

В дальнейшем, через 18, 24, 36 месяцев при последующем наблюдении 57 пациенток из 1 группы (пременопауза) было отмечено постепенное уменьшение толщины М-эхо. Важно отметить, что в пременопаузе у наблюдаемых М-эхо могло сохраняться больше значений 4-6 мм, что не расценивалось нами как рецидив ГПЭ, так как при систематическом наблюдении отсутствовали данные о его увеличении. По истечению срока наблюдения 3 года у пациенток I группы (57) выявлено: аменорея – 53 (93%), опсоменорея – 4 (7%).

У пациенток в постменопаузе (80) при последующем наблюдении 18, 24, 36 месяцев выявлено, что толщина М-эхо не изменялась, составляя от 2 до 4 мм, без фокусов кровотока, без нарастания его толщины, при этом рецидива маточных кровотечений не было выявлено за весь период наблюдения.

Учитывая, что клинические и ультразвуковые данные указывали на отсутствие рецидива ГПЭ у пациенток в постменопаузе, данной группе не проводилось повторное выполнение гистероскопии и биопсия эндометрия, а также взятие аспирационной биопсии в виду облитерации цервикального канала и риска перфорации матки.

В таблице 11 представлены все интраоперационные, ранние и поздние послеоперационные осложнения МАЭ.

Таблице 11.

Интраоперационные и послеоперационные осложнения процедуры МАЭ.

Осложнения	Период жизни обследованных больных			
	Пременопауза		Постменопауза	
	абс.	%	абс.	%
Интраоперационные	-	-	-	-
Острый эндомиометрит	1	1.6	-	-
Рецидив ГПЭ	5	8	-	-
Формирование тубоовариальных образований	1	1.6	-	-

Оценивая, эффективность у пациенток в пременопаузе, было выявлено, что полный эффект после проведения МАЭ отмечен у 50 (80.6%) из 62 пациенток с АМК, неполный эффект отмечен у 7 больных (11%). Отсутствие эффекта было у 5 из 62 пациенток (8%). Отсутствие или неполный эффект наблюдался у больных с АМК, у которых был выраженный аденомиоз, выраженный метаболический синдром.

Эффективность МАЭ у пациенток в постменопаузе составила 100%. Все пациентки, вошедшие в исследование, были удовлетворены результатами и не предъявляли жалоб в течение всего периода проспективного наблюдения.

ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Маточное кровотечение во всех возрастных периодах жизни женщины является одной из наиболее часто встречающихся проблем в гинекологии (В.И. Кулаков и соавт., 2006; Г.М.Савельева, В.Г.Бреусенко, 2015). Эта патология является важной медико-социальной проблемой, так как может ухудшать физическое, социальное и эмоциональное качество жизни. Существует множество причин маточных кровотечений, включая миому матки, аденомиоз, ГПЭ, рак эндометрия, системные заболевания, редко причиной кровотечений служит нарушение ангиогенеза (Т.Ф. Татарчук, О.А. Ефименко, 2013; Y. Kanaoka, K. Hirai, 2003). В нашей стране, так и зарубежом гистерэктомия занимает ведущее место в лечении маточных кровотечений, особенно рецидивирующих, несмотря на достижения в области гормональной терапии (S.R. Goldstein, 2006, Ю.Э. Доброхотова, 2017). В настоящее время, для лечения маточных кровотечений современной тенденцией является применение малоинвазивных методик в различные возрастные периоды женщин, в частности аблации эндометрия (Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко, Л.М. Каппушева, 2001; Е.Г. Новикова, С.Э. Саркисов, 2002; В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович, 2005; F. Edris, G.A. Vilos, 2007; M.A. Alam, G. Steele, 2015). Авторы однозначно отметили в своих работах, что абляция эндометрия является наиболее эффективным, малоинвазивным методом хирургического вмешательства, с коротким периодом реабилитации, минимальным количеством осложнений по сравнению с гистерэктомией (В.Г. Бреусенко, Ю.А. Голова, 2015; M.G. Munro, 2017; S.J. Leathersich, P.M. McGurgan, 2017; A. Famuyide, 2017).

Существует и используется несколько методик аблации эндометрия, которые делятся на гистероскопические: моно- и биполярная электрохирургическая; и негистероскопические: лазерная, балонная термальная, радиочастотная и микроволновая (Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко, 2012; M. G. Munro, H.O Critchley, 2011; А.С.Алиева, А.А.Попов, 2017; С.Э.Саркисов, 2009).

Наиболее широко применяются абляции эндометрия второго поколения, ввиду низкого уровня осложнений и сокращение времени операции (J.R.Albers, 2004; Л.М. Каппушева, 2005; Е.А. Шилина, В.Г. Бреусенко, 2007).

Одной из негистероскопических методик абляции эндометрия, является микроволновая абляция эндометрия. Данный метод считается относительно «молодым», так как его применение в России началось сравнительно недавно в 2010 году, и он является мало изученным, в связи с чем ограниченно применяемым (А.С.Алиева, А.А.Попов, 2017). Компания разработчик и производитель систем МАЭ была основана в Великобритании в 1995г. Система МАЭ была одобрена в Европейском Союзе (CE mark) в 1997 году, одобрена в США (FDA PMA) в 2003 году.

В 2000-2011 гг. более половины всех процедур абляции эндометрия в Великобритании были выполнены системами Microsulis (J. Abbott, 2003; К. Коопер, J. Lee, 2011). Ряд контролируемых рандомизированных клинических исследований в Японии А. Tsuda, Y. Kanaoka, 2015, в Великобритании А.М. Sambrook, 2015, подтвердили, что по эффективности МАЭ эквивалентна трансцервикальной резекции эндометрия, являющейся «золотым стандартом» гистероскопической абляции эндометрия.

Данная работа посвящена изучению эффективности применения МАЭ для лечения больных с маточными кровотечениями в периоде пре- и постменопаузы. Наряду с изучением эффективности в нашем исследовании мы планировали четко отработать методику МАЭ, показания и противопоказания к данной процедуре, разработать критерии оценки ее эффективности.

Для достижения цели исследования нами было обследовано 142 пациентки перименопаузального возраста (I группа 62 больные в пременопаузе, II группа – 80 в постменопаузе). Возраст, принимающих участие в исследовании пациенток варьировался от 46 до 78 лет, и в среднем составил 53 ± 9.3 года. По мнению Я.В. Бохмана, 2002, именно этот возрастной период является наиболее опасным в возникновении рака эндометрия, в

котором очень важно вовремя диагностировать ГПЭ. Главным критерием включения в исследование служило наличие маточного кровотечения и морфологически подтвержденного ГПЭ. Критериями исключения являлись: наличие деформации полости матки (порок развития, субмукозный миоматозный узел 1-2 типа, внутриматочные синехии, длина полости матки по зонду менее 6 см и более 12 см, аденокарцинома эндометрия или атипическая гиперплазия эндометрия по данным гистологического исследования, несостоятельный рубец на матке после операции кесарева сечения (по данным эхографии), острые воспалительные заболевания гениталий. Поэтому всем пациенткам перед включением в исследования в различные сроки до 14 дней у 13; 15-29 дней у 37; 30-44 дня у 20; 45-58 дней у 30; 59-73 дней у 12; 74–88 дней у 18 пациенток проводилась гистероскопия, отдельное диагностическое выскабливание слизистой матки с морфологическим исследованием полученного материала. Анализ анамнеза обследованных показал, что 91.5% (130) больных ранее перенесли выскабливание стенок полости матки, более 65% (85 из 130) из них в неоднократно (от 2 до 6 раз). При предыдущих гистологических исследованиях у 130 пациентов были выявлены: полипы (железистые, железисто-фиброзные, фиброзные) в I группе у 24 (39%), во II группе у 60 (75%); гиперплазия (железистая, железисто-кистозная) в I группе у 26 (42%), во II группе у 8 (10%); сочетание полипов и гиперплазии в I группе у 10 (16%), во II группе сочетания этих нозологий выявлено не было. В работах Н.А. Чаусовой, 2007, отмечено, что более 75% ГПЭ ассоциированы с другими доброкачественными пролиферативными процессами матки - миомой и аденомиозом. В нашем исследовании также было выявлено данное сочетание, в пременопаузе I группа - миома матки обнаружена у 35 (56.5%), в постменопаузе II группа - у 20 (25%), аденомиоз I группы у 40 (64.5%), во II группе 10 (12.5%), сочетание миомы матки и аденомиоза в I группе у 20 (32.3%), во II группе у 10 (8%). Размер и структура яичников при ультразвуковом исследовании оценивалось с учетом возрастной группы. У всех 80 больных в постменопаузе оба яичника были однородной

структуры, без объемных включений. У 62 пациенток в пременопаузе размеры яичников соответствовали возрастной норме, у 10 (16 %) из них отмечались тонкостенные, анэхогенные, аваскулярные включения до 20 мм в диаметре, которые были расценены как функциональные кисты и не являлись противопоказанием для проведения МАЭ.

На выбор тактики ведения больных с ГПЭ безатипии помимо данных анамнеза, также влияет характер и наличие сопутствующей экстрагенитальной патологии (К. Nakayama, К. Ishibashi, 2014; Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко, Е.Н. Карева, 2015)

Среди обследованных нами больных артериальная гипертензия выявлена в I группе у 72.5 %, во II группе у 56.3%, варикозная болезнь сосудов нижних конечностей - в I группе у 56.5 %, во II группе у 70 %, заболевания желудочно-кишечного тракта — в I группе у 60%, во II группе у 32.5%. У многих больных имелось сочетание различных видов экстрагенитальной патологии. Абсолютные противопоказания к назначению гормональной терапии (рак молочной железы, аневризма головного мозга, меланома глаза, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбофлебит, инфаркт миокарда в анамнезе) имели в I группе у 16.1%, во II группе у 11.3 %.

Необходимо отметить высокую частоту встречаемости заболеваний молочных желез у обследованных пациенток – более чем у каждой второй больной (74%), в том числе рака молочной железы в анамнезе у 8 (5.6%) из них. В анамнезе 8 из 142 пациенток перенесли мастэктомию по поводу рака молочной железы, и длительно получали терапию препаратом Тамоксифен от 3 до 5 лет.

Изучая экстрагенитальную патологию, мы, прежде всего, выделяли те расстройства, которые могли бы послужить неблагоприятным фоном для развития ГПЭ, основным из которых является нарушение жирового обмена. Жировая ткань является внегонадным источником эстрогенов, особенно при значительном увеличении массы тела ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$) (И.И. Дедов 2001; J.C. Spencer, M. D. Louie, 2017; Schubham, 2018). Ожирение II-III степени имели в

I группе 13 (21%), во II группе 50 (62.5%), что, несомненно, послужило фоном для развития ГПЭ.

Известно, что сочетание сахарного диабета, гипертонической болезни, ожирения, создают фон для развития гиперпластических и злокачественных процессов эндометрия (Е.Н. Андреева, 2009). В нашей работе данная триада наблюдалась у 16 из 142 пациенток, эти больные были отнесены в группу высокого риска онкопатологии.

Около половины 71 (50%) из 142 пациенток получали в анамнезе гормонотерапию в I группе 50 (80%), во II группе 21 (26.3%) с частичным эффектом или без него. В основном для лечения обследованных нами пациенток применялись прогестины (норколут, 17-ОПК, депо-провера), КОК и аГнРГ (бусерелин), у 10% пациенток неоднократно. У многих (20%) возникали различные побочные эффекты, что требовало отмены гормонального препарата.

В работе М.К. Комаровой, 2005, была проведена оценка эффективности гормональной терапии у больных с маточными кровотечениями периода перименопаузы, выявлено, что при ГПЭ без атипии эффективность составила 63,4% и при аденомиозе 76,6%. При сочетании ГПЭ и доброкачественных пролиферативных процессах матки эффективность гормонального лечения резко снижалась 27,5%. По данным В.И. Кулакова, Л.В. Адамян, 2000; В.Г. Бреусенко, Л.М. Каппушевой, 2001, частота рецидивов ГПЭ при применении гормонотерапии варьирует от 26% до 78%, составляя в среднем 50%.

Именно неэффективность проводимой гормональной терапии у половины больных, включенных в наше исследование в 50% наблюдений, отказ пациенток от приема гормональных препаратов, ввиду предубеждений или боязни побочных эффектов в 30% наблюдений, или наличие абсолютных противопоказаний в виду сопутствующей соматической патологии в 20 % наблюдений, потребовало поиск эффективного метода лечения.

Учитывая, неэффективность проводимой гормональной терапии, высокого риска хирургического вмешательства больным с тяжелой экстрагенитальной

патологией, пациентам было предложено проведение МАЭ, как альтернативный метод гистерэктомии.

В нашем исследовании 62 пациенткам в пременопаузе, и 80 в постменопаузе была выполнена МАЭ при помощи аппарата «Microsulis». В I группе: 50 пациенток поступили в плановом порядке и 12 в экстренном, без предварительного обследования. Эти 12 больных были соматически отягощены, и мы сочли возможным, после получения документального согласия пациенток, произвести им МАЭ сразу же после гистероскопии, РДВ слизистой матки, на основании визуальных данных, свидетельствующих о доброкачественном характере изменений в эндометрии.

Несмотря на то, что МАЭ является негистероскопическим методом и может выполняться под местной анестезией, в нашем исследовании оперативное лечение выполнялось под внутривенным наркозом и под контролем гистероскопии до и после проведения МАЭ для объективной оценки гистероскопической эффективности.

На нашей кафедре многие годы изучается диагностика и лечение маточных кровотечений, выполнено большое количество работ посвященных внутриматочной хирургии: электрохирургическая резекция (М.К. Комарова, 2005), лазерная (Е.А. Шилина, 2007; Ю.М. Кирикова, 2008), термальная абляция эндометрия (Ю. М. Кирикова, 2008; Т.А. Ушакова, 2009). Проведена оценка их эффективности на большом количестве исследований и доказано, что каждая методика должна быть использована дифференциально с учетом показаний и противопоказаний и наличия сопутствующих изменений не только в эндометрии, но и в миометрии. Существенными различиями в технике проведения данных операций обуславливаются различные степени риска развития осложнений во время их проведения.

Мы не наблюдали интраоперационных осложнений во время проведения МАЭ. В обзоре литературы за все время проведения МАЭ в Великобритании только у 7 были описаны случаи перфорации матки: у 4 пациенток перфорация аппликатором, у 3 при расширении цервикального канала расширителями

Гегара. Известно только об одном серьезном осложнении (0,07% наблюдений) ожог тонкой кишки у пациентки, с рубцом на матке после 2-х операций кесарева сечения (J. S.J Leathersich, 2017).

Несмотря на то, что МАЭ является негистероскопической методикой, в нашем исследовании мы проводили гистероскопический контроль полости матки до и после проведения абляции. В зарубежной литературе во многих исследованиях рекомендуется в предоперационном периоде использовать гормональную подготовку эндометрия в течение 6 месяцев у пациенток в репродуктивном и пременопаузальном периодах с целью уменьшения толщины эндометрия, улучшение визуализации полости матки, снижение количества кровопотери (К. Cooper, A. Lee 2009). А.А. Попов, Л.С. Алиева, 2017, в своем исследовании отметили что, при неадекватном выскабливании слизистой полости матки микроволны не могут проникать в базальный слой, в связи с чем может снижаться эффективность МАЭ.

По-нашему мнению, для пациенток, вошедших в наше исследование по причине наличия у них сопутствующей экстрагенитальной патологии, гормональная предоперационная подготовка была неприемлема. Мы как и Y. Kanaoka, 2015, A.M. Sambrook, 2015, с целью повышения эффективности МАЭ, для достижения оптимальной толщины слизистой оболочки матки, считаем, что необходимо проводить кюретаж эндометрия непосредственно перед операцией, что обеспечивает необходимую толщину эндометрия, а так же дает возможность гистологического исследования полученного материала, а гистероскопия позволяет осуществить контроль за состоянием эндометрия и определить наличие деформации полости матки, а также «глубоких» маточных углов.

Было выявлено, что в I группе у 52 из 62 пациенток (83.9%), во II группе у 6 из 80 (7.5%), несмотря на короткий промежуток времени (14-88 дней) после полноценного удаления патологических очагов эндометрия, вновь при гистероскопии выявлялись мелкие полипы эндометрия в I группе у 13 (20.9%), локальное или диффузное утолщение слизистой оболочки с обрывками

эндометрия полиповидной формы в I группе у 39 (62.9%), во II группе у 6 (7.5%). Учитывая выявленную патологию, для подготовки слизистой оболочки матки этим больным перед процедурой МАЭ потребовалось повторное выскабливание слизистой оболочки матки. У остальных пациенток визуализировался в I группе тонкий эндометрий и мелкие единичные обрывки эндометрия у 10 (16.1%) или атрофичный эндометрий во II группе у 74 (92.5%), что не требовало дополнительного кюретажа.

Анализ гистологических результатов после выскабливания слизистой стенок полости матки перед МАЭ показал, что рецидив ГПЭ выявлен у 40 из 50 пациенток в I группе, несмотря на то, что у 5 пациенток от проведения гистероскопии до МАЭ прошло не более 14 дней. У 12 пациенток из I группы, которым МАЭ проводилась в экстренном порядке до получения результатов гистологического исследования – полипы эндометрия были выявлены у 5; железисто-кистозная гиперплазия эндометрия у 4; атипическая гиперплазия эндометрия у 3. Анализ результатов гистологического исследования у 6 пациенток II группы показал: полипы эндометрия у 3, обрывки эндометрия у 3 обследованных. Атипическая гиперплазия эндометрия является промежуточным состоянием между доброкачественной гиперплазией и раком эндометрия (Г.Е. Чернуха, 2007; S Taşkın, 2017.), при этом риск малигнизации возрастает до 30-50%, в отличие от ГПЭ без атипии риск малигнизации составляет не более 1-3 % (Е.Г. Новикова, О.В. Чулкова, 2009). В клинической практике принято, что атипическая гиперплазия является показанием для гистерэктомии с придатками (Т.Д. Clark, D. Neelakantan, 2006) или длительного лечения гормональной терапией (Г.М. Савельева, В.Н. Серов, 1980; В.Г. Бреусенко, 1989). Мы не рекомендуем резецию и абляцию эндометрия для лечения атипической гиперплазии эндометрия больным в период пременопаузы, так как эта методика не гарантирует полную обработку всей слизистой стенок полости матки, особенно область трубных углов (М. Mathew, 2010). Однако, другие авторы Л.В. Адамян, 2007; Е.Г. Новикова, О.В. Чулкова, 2009; Ю.Э. Доброхотова, Л.В. Сапрыкина, 2011, рассматривают вариант

консервативного и малоинвазивного лечения атипической гиперплазии. Р.Э. Кузнецов, 2010, в своей работе, предлагает лечение атипической гиперплазии эндометрия при помощи комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в непрерывном режиме, клиническая эффективность при этом составила 60 % женщин. По мнению Л.В. Адамян, 2007, добиться терапевтического эффекта при применении электрохирургической абляции эндометрия при атипической гиперплазии возможно от 60 до 90% наблюдений. Показанием для применения альтернативных методов воздействия в таких ситуациях служит наличие выраженной сопутствующей патологии, представляющий высокий риск проведения гистерэктомии (А.Н.Стрижаков, А.И.Давыдов, 2001; Е.Г. Новикова, С.Э. Саркисов, 2002). В нашем исследовании три пациентки из 62 (2,1%), у которых была выявлена атипическая гиперплазия эндометрия, МАЭ проводилась в экстренном порядке, до получения результата гистологического исследования, в виду выраженной экстрагенитальной патологии. У них имелась выраженная сердечно-сосудистая патология (ИБС, мерцательная аритмия), они страдали ожирением, гипертонической болезнью, варикозной болезнью вен нижних конечностей, из-за чего риск для жизни и возможных осложнений при проведении операции гистерэктомии у этих больных был достаточно высоким. У всех пациенток с атипической гиперплазией эндометрия проводилась консультация стекол и блоков в «Российском онкологическом научном центре им. Н. Н. Блохина». При гистологическом исследовании были выявлены фокусы аденоматоза легкой степени с железистой гиперплазией в сочетании с железисто-фиброзным полипом эндометрия, рекомендовано динамическое наблюдение. Пациентам были подробно разъяснены возможные риски, и они дали письменное согласие на предложенную им тактику ведения. За весь период наблюдения у данной группы больных рецидива АМК выявлено не было, при проведении гистерорезектоскопии через год после МАЭ, для получения биоптата для гистологического исследования, при морфологическом исследовании была обнаружена только фиброзированная ткань, без атипических клеток.

Учитывая, что даже через небольшой промежуток времени (14-88 дней) после предварительного выскабливания у каждой третьей пациентки вновь был выявлен ГПЭ, требующий дополнительных манипуляций, что подтверждает необходимость проведения гистероскопии непосредственно перед процедурой МАЭ с целью повышения ее эффективности.

Общая длительность оперативного вмешательства составила в среднем 15 ± 5 минут, непосредственно время проведение МАЭ колебалась от 120 до 480 секунд, в среднем составила 300 ± 10 секунд.

После завершения обработки эндометрия, осуществлялась контрольная гистероскопия, при которой определялась равномерность термической обработки эндометрия. Обработанный эндометрий приобретал светло-коричневый цвет, местами с участками тёмно-коричневого прокрашивания. У 40 из 142 пациенток при контрольной гистероскопии были выявлены участки недостаточно обработанного эндометрия, что послужило показанием для повторного введения аппликатора и дополнительной прицельной локальной обработки слизистой стенки матки в течение 50 ± 11 секунд, для достижения максимального эффекта. Полученные результаты подтверждают целесообразность проведения МАЭ под контролем гистероскопии. Во время проведения МАЭ во всех наблюдениях не было отмечено интраоперационных, а также связанных с экстрагенитальной патологией и анестезиологических осложнений.

Важно отметить хорошую переносимость МАЭ всеми обследованными нами пациентками, в том числе с выраженной сопутствующей патологией — не было отмечено ухудшения общего состояния. Активация больных происходила через 2-3 часа после операции.

Выписка больных из стационара осуществлялась на первые сутки после операции. Практически всеми авторами подчеркивается необходимость назначения антибиотиков широкого спектра действия с профилактической целью в послеоперационном периоде (Е.А. Шилина, 2007; Ю.М. Кирикова, 2008; А.А. Попов, Л.С. Алиева, 2017; M. Louie, J Spencer, 2017). Мы всем

пациенткам рекомендовали антибиотикопрофилактику в течение 5 суток после МАЭ.

Только у 1 (0.7%) из 142 пациенток из I группы на 6 сутки выявлено послеоперационное осложнение – острый эндомиометрит, который быстро купировался после применения инфузионной, антибактериальной, противовоспалительной терапии.

Период наблюдения за обследованными составил 3 года, в четко регламентированные сроки 1, 3, 6, 12, 15, 18, 24, 36 месяцев после МАЭ, с применением гинекологических методов исследования, ультразвукового исследования органов малого таза, цветное доплеровское картирование.

Достоверными клиническими критериями эффективности абляции эндометрия являются: аменорея у пациенток в пременопаузе, отсутствие кровяных выделений из половых путей у пациенток в постменопаузе, а также данные ультразвукового метода исследования, свидетельствующие об отсутствии рецидива ГПЭ.

На протяжении 2-5 недель у всех пациенток наблюдались сукровичные выделения из половых путей. У каждой второй больной через 2-3 недели после процедуры отмечалось усиление кровяных выделений и появление болей внизу живота, что нами было расценено как отторжение зоны коагуляции эндометрия из полости матки. Коррекция данного состояния проводилась гемостатическими и спазмолитическими препаратами, проведение оперативного лечения не потребовалось.

В литературе до настоящего времени не разработаны четкие УЗИ-критерии эффективности абляции эндометрия. Мы разработали чёткие эхографические критерии эффективности МАЭ, позволяющие в послеоперационном периоде исключить возможный рецидив ГПЭ, а также прогнозировать успешность или отсутствие эффекта от проведенной процедуры.

Нами производился ультразвуковой скрининг больных в сроки 1 сутки после операции, через 1, 3, 6, 12 месяцев и далее каждые полгода в течение до 3 лет наблюдения.

На первые сутки после МАЭ выявлялось увеличение размеров матки на 1-2 недели беременности у всех пациенток в пре- и постменопаузе относительно этих же размеров до проведения оперативного лечения по данным результатов ультразвукового исследования. Это было связано с развитием полнокровия и отека миометрия после прижигающего действия микроволн и никак не отражалось на состоянии больных или течении послеоперационного периода. Через месяц наблюдения размеры матки у всех больных соответствовали исходным, и в последующем отмечалась тенденция к уменьшению ее размеров за весь период наблюдения.

У всех 142 пациенток при 2ДУЗИ определялось расширение полости матки от 3 до 14 мм за счет гипэхогенного содержимого, которое соответствовало транссудату, а в субэндометриальной зоне выявлялись зоны деструкции повышенной эхогенности, глубиной 6-9 мм. Изменений в яичниках у больных в пре- и постменопаузе выявлено не было.

Через 1 месяц после МАЭ при УЗИ размеры матки возвращались к исходным значениям. У всех 142 больных через месяц наблюдения сохранялось тотальное 97 (пременопауза 60 (97%) пациенток, постменопауза 37 (46%) или локальное 45 (пременопауза 2 (3%), постменопауза 43 (54%)) расширение полости матки за счёт гипэхогенного аваскулярного содержимого, при этом, толщина субэндометриальной зоны составила 4-6 мм, была представлена структурой повышенной эхогенности с абсолютным отсутствием локусов кровотока, даже при использовании энергетического доплеровского картирования.

При проведении 3ДУЗИ с получением фронтального среза (ФС) через 1 месяц было отмечено поперечное сужение полости матки с изменением нормальной треугольной формы полости за счет округления маточных углов. По всему периметру полости матки базальный слой эндометрия и субэндометриальная зона были представлены единой зоной равномерно повышенной эхогенности аваскулярной структуры. Показатели ИР и пульсационного индекса (ПИ) у больных, перенесших МАЭ не менялись в

маточных и аркуатных артериях, кровотоков в базальных, спиральных и радиальных артериях не регистрировался, что свидетельствовало об эффективной тотальной обработке эндометрия и вовлечении субэндометриальной зоны до 6 мм.

Через 3 месяца наблюдения тотальное расширение полости сохранялось у 40 из 142 (пременопауза 30 (48.4%) пациенток, постменопауза 10 (12.5%) или локальное у 35 (пременопауза 10 (16%), постменопауза 25 (31.3%) расширение полости матки за счёт гипоехогенного аваскулярного содержимого, при этом, толщина субэндометриальной зоны постепенно уменьшалась до 2-3 мм, была представлена структурой повышенной эхогенности с абсолютным отсутствием локусов кровотока, даже при использовании энергетического доплеровского картирования. У остальных 67 (пременопауза 12 (19.4%), постменопауза 55 (68.8%) полость матки смыкалась, и формировалось «мнимое» М-эхо, которое представляло собой суммарную толщину субэндометриальной зоны по передней и задней стенке матки. У пациенток в пременопаузе одним из контролируемых побочных эффектов мы считали формирование функциональных кист в яичниках у 25 (40%) обследованных через 3-6 месяца после проведенного лечения. Размер кист варьировал от 20 до 60 мм и соответствовали УЗ-критериям функциональных кист. Формирование кист яичников после МАЭ, может быть, было обусловлено отсутствием рецепторного аппарата эндометрия и конкурентным (ответным) воздействием на фолликулярный аппарат яичников. Через 6 месяцев динамического наблюдения, отмечался их регресс у всех обследованных. У пациенток в постменопаузе изменений размера и структуры яичников выявлено не было за весь период исследования.

Через 4 месяца после МАЭ 4 (6.5%) пациентки из 1 группы (пременопауза) жаловались на постоянные кровяные выделения из половых путей после оперативного лечения. У всех больных был выявлен аденомиоз и нарушение жирового обмена 2-3 степени, гипертоническая болезнь. При УЗИ у них было выявлено расширение полости матки на всем протяжении от 12 до 15 мм,

содержимое было представлено гетерогенной структурой за счет кистозного компонента на фоне содержимого повышенной эхогенности, при ЦДК пристеночно были выявлены фокусы артериального кровотока с ИР 0.5, причем контуры полости матки были четкими, ровными в виде яркой гиперэхогенной каймы. При проведении гистероскопии у этих больных было обнаружено диффузное или локальное утолщение эндометрия, ярко-красного цвета с расширенными полнокровными сосудами. Этим пациенткам была произведена тотальная трансцервикальная гистерорезекция эндометрия. Гистологическое заключение подтвердило рецидив ГПЭ (железистая гиперплазия эндометрия). При проведении контрольного УЗИ через 3 месяца у 2 больных после гистерорезекции, М-эхо не превышало 3 мм, было гиперэхогенной аваскулярной структуры, в течение последующих 3-х лет наблюдения у них не было отмечено рецидива АМК. У 2 пациенток, с сохраняющимися АМК, М-эхо было утолщено до 8 мм, в связи с чем им была выполнена экстирпация матки без придатков на 6 месяце наблюдения, при гистологическом исследовании удаленной матки обнаружен рецидив железистой гиперплазии, очаги аденомиоза в миометрии.

По рекомендации онколога 1 пациентке в пременопаузе (45 лет), перенесшей операцию по поводу рака молочной железы с положительным тестом на мутации генов BRCA 2 была произведена экстирпация матки с придатками через 5 месяцев после МАЭ. При гистологическом заключении у данной пациентки эндометрий был в стадии пролиферации, без признаков гиперпластического процесса эндометрия, в яичниках функциональные кисты.

Через 6-12 месяцев происходила частичная у 32 (54%) из 59 или полная у 27 (46%) облитерация полости матки синехиями за счет выраженной грануломатозной реакции с последующим фиброзированием полости аналогично синдрому Ашермана. У этих пациенток, особенно при частичном фиброзировании полости матки при 2ДУЗИ интерпретации эхограммы неподготовленным специалистом весьма затруднительна и заставляет

ошибочно выставлять диагноз локального или диффузного гиперпластического процесса эндометрия, поскольку М-эхо приобретает вид «четок» с чередованием зон ложного его утолщения и атрофии. Поэтому, очень важно, чтоб УЗИ проводилось в специализированной клинике, в четко регламентированные сроки, так как только последовательная картина М-эхо у каждой конкретной пациентки может дать ответ на вопрос: это этап формирования синдрома Ашермана или рецидив ГПЭ.

На 6 месяце наблюдения 3 пациенткам с атипической гиперплазией в анамнезе из I группы (пременопауза), было решено выполнить гистероскопию с биопсией эндометрия, для исключения рецидива ГПЭ. При гистероскопии отмечено укорочение полости у 3-х пациенток на 2 см при зондировании от исходных значений, визуально полость матки выглядела в виде узкого тубуса за счет выраженных синехий по стенкам матки.

При гистологическом заключении: рецидива ГПЭ не было выявлено, обнаружена только фиброзированная ткань. У пациенток в периоде постменопаузы в 100% наблюдений к 6 месяцу визуализировалась полная облитерация полости матки за счет формирования обширного фибромышечного рубца субэндометриальной зоны, М-эхо визуализировалось как гиперэхогенная полоска без четких границ с подлежащим миометрием, с множественными гиперэхогенными линейными включениями (синехиями), с толщиной М-эхо от 2-3 мм до 4 мм. Контуры полости матки или четко не прослеживались, или выявлялось усиление эхогенности в проекции базального слоя эндометрия толщиной 1-2 мм.

У 7 из 59 (12%) пациенток в пременопаузе отмечалось нарастание объема гематометры на 8 месяце после МАЭ, за счет формирования полной облитерации внутреннего зева и визуализировались достоверные эхографические признаки аденомиоза, импроводилось опорожнение гематометры и выполнялась гистероскопия, РДВ слизистой матки, для исключения рецидива ГПЭ. При расширении цервикального канала у всех 7 пациенток возникли технические трудности, в связи с облитерацией

цервикального канала, проводилась последовательная резекция сформировавшихся синехий при помощи петли гистерорезектора Versapoint, при этом из полости матки изливалась темно-коричневое содержимое 20-40 мл (лизированная кровь). При проведении зондирования полости матки выявлено уменьшение ее длины на 2 см от исходной до проведения МАЭ, при выполнении гистероскопии было обнаружено сужение полости матки, отсутствие визуализации устьев маточных труб, участков пролиферирующего эндометрия, полость матки была покрыта плотной гладкой тканью, белого цвета с локальными плотными уплощенными внутриматочными синехиями, для верификации диагноза у всех пациенток была взята биопсия эндометрия. В полученных гистологических заключениях рецидива ГПЭ обнаружено не было, обнаружены фрагменты грануляционной ткани и участки гиалиноза.

В 1 группе (пременопаузе) на 18 месяце исследования было выполнено две лапароскопических экстирпации матки с придатками, по поводу 1 пациентки перекрут пограничной папиллярной цистаденомы, 2-я пациентка формированием тубовариальных образований с двух сторон.

В дальнейшем, через 18, 24, 36 месяцев при последующем наблюдении 57 пациенток из 1 группы (пременопауза) было отмечено постепенное уменьшение М-эхо. Важно отметить, что в пременопаузе у наблюдаемых М-эхо могло сохраняться больше значений 4-6 мм, что не расценивалось нами как рецидив ГПЭ, так как при систематическом наблюдении отсутствовали данные о его увеличении. По истечению срока наблюдения 3 года у пациенток I группы (57) выявлено: аменорея – 53 (93%), опсоменорея – 4 (7%).

У пациенток в постменопаузе (80) при последующем наблюдении 18, 24, 36 месяцев выявлено, что толщина М-эхо не изменялась, составляя от 2 до 4 мм, без фокусов кровотока, без нарастания его толщины, при этом рецидива маточных кровотечений не было выявлено за весь период наблюдения. Учитывая, что клинические и ультразвуковые данные указывали на эффективность МАЭ у пациенток в постменопаузе, данной группе не

проводилось повторное выполнение гистероскопии и биопсии эндометрия, а также взятие аспирационной биопсии в виду атрезии цервикального канала.

В работе Л.С. Алиевой, 2017, проведена оценка эффективности МАЭ у 30 пациенток, длительность наблюдения составила 1,5 года. По данным автора через 3 месяца после МАЭ, при УЗ исследовании отмечается линейное М-эхо в 100% наблюдений, в последующем сохраняется таковым у 70% пациенток, у 23% толщина М-эхо составляет 3-5 мм. Аменорея сохранялась у 70% наблюдений, опсоменорея в 23 %. Рецидив ГПЭ отмечен у 2-х пациенток, и у 1 пациентки через 2 года после МАЭ выявлен постаблационный трубный синдром, пациентке выполнена экстирпации матки лапароскопическим доступом. Эффективность МАЭ составила 93%. По данным зарубежной литературы K.G. Cooper et.al., 2011, эффективность МАЭ 77%, 1 интраоперационное осложнение - перфорация матки. В работах S.A. Jack et. al., 2005, эффективность МАЭ составила 92,5%, аменорея сохранялась в 55,9% наблюдений. В работе D.E. Parkin, 2000, показал на большом количестве обследованных 1400, что частота осложнений составила лишь 1,5%, из них 1 (0,07%) ожог кишки.

Оценивая, эффективность у пациенток в пременопаузе, было выявлено, что полный эффект после проведения МАЭ отмечен у 50 (80.6%) из 62 пациенток с АМК, неполный эффект отмечен у 7 больных (11%). Отсутствие эффекта было у 5 из 62 пациенток (8%). Отсутствие или неполный эффект наблюдался у больных с АМК, у которых был выраженный аденомиоз, выраженный метаболический синдром.

Эффективность МАЭ у пациенток в постменопаузе составила 100%. Все пациентки, вошедшие в исследование, были удовлетворены результатами и не предъявляли жалоб в течение всего периода проспективного наблюдения.

Несмотря на высокие показатели аменореи и улучшение качества жизни, некоторые авторы не рекомендуют лечение маточных кровотечений путем аблации эндометрия при гиперплазии эндометрия даже без атипии ни в каком возрасте, так как теоретически считается, что ни одна технология не может

обеспечить полную и стойкую деструкцию эндометрия. Достаточно большой процент менструирующих женщин после абляции эндометрия только подтверждают данную теорию, что более актуально при гиперплазии эндометрия у пациенток с повышенным риском озлокачествления (морбидное ожирение, гипертоническая болезнь, СД II типа, СПКЯ). А как известно, постаблационная полость матки (массивные синехии) не позволяет произвести адекватную диагностику изменений полости матки, что может привести к запоздалому выявлению злокачественных процессов в функционирующих островках эндометрия. В зарубежной литературе (M. Wortman, G.A. Vilos, A.G. Vilos, 2017) описаны случаи постаблационной аденокарциномы, что создает предпосылки для онконастороженности после проведенной МАЭ. Но необходимо учесть, что во всех наблюдениях данная патология сопровождалась клиническими проявлениями в виде кровяных выделений из половых путей и выраженным болевым симптомом, и утолщением М-эхо от 10 до 12 мм, с фокусами кровотока. Я.В. Бохман, 2002, отметил, что существует лишь 1% риска развития аденокарциномы при наблюдении 13,4 лет при простой гиперплазии эндометрия без атипии. В нашем исследовании такое осложнение не было выявлено и было доказано, что МАЭ является методом выбора при лечении маточных кровотечений у пациенток в пре- и постменопаузе, при неэффективности гормональной терапии, а также при наличии противопоказаний к радикальному оперативному вмешательству.

Наше исследование показало, что с помощью механической подготовки слизистой полости матки непосредственно до процедуры абляции II поколения можно добиться достаточного истончения эндометрия, не прибегая к предварительной гормональной терапии и без ущерба в достижении успешных результатов. Данный метод также предоставляет возможность морфологического исследования полученного материала, избегая отдельной предварительной процедуры для этой цели.

Полученные нами данные эффективности МАЭ коррелируют с данными ведущих специалистов, по результатам их исследований эффективность

абляции эндометрия при маточных кровотечениях у больных в пременопаузе и постменопаузе соответственно при лазерной абляции составила 80%, 100%, при баллонной термоабляции 70%, 100%, при биполярной гистерорезекции 77% (А.М. Sambrook, A. Elders, K.G. Cooper, 2014). Таким образом, МАЭ является щадящим, бережным методом с минимальным количеством побочных явлений и осложнений, хорошо переносимым больными, что особенно актуально для пациенток отягощенных выраженной сопутствующей патологией.

ВЫВОДЫ

1. Причинами маточных кровотечений у обследованных больных в период пременопаузы были: полипы эндометрия у 26 (18%), гиперплазия эндометрия у 26 (18%) атипическая гиперплазия эндометрия у 3 (2.1%), миома матки у 35 (24.6%), аденомиоз у 40 (28%), сочетание миомы матки и аденомиоза у (14%). В постменопаузе причиной маточных кровотечений являлись полипы эндометрия у 60 (42%), гиперплазия эндометрия у 8 (5.6%), маточные кровотечения на фоне атрофии эндометрия у 12 (8.5%).

2. Микроволновая абляция эндометрия может быть использована как альтернатива гистерэктомии у пациенток с маточными кровотечениями в пре- и постменопаузе, или получающих Тамоксифен после мастэктомии по поводу рака молочной железы с целью профилактики возникновения пролиферативных процессов эндометрия.

3. Микроволновая абляция эндометрия может проводиться только после выполнения гистероскопии, отдельного диагностического выскабливания стенок полости матки, с гистологическим исследованием полученных соскобов и отсутствием пролиферативного процесса эндометрия с атипией. С целью оценки полноценности обработки эндометрия после микроволновой абляции эндометрия, целесообразно осуществлять контрольную гистероскопию и ультразвуковое исследование на 1 сутки после процедуры для определения глубины деструкции. В яичниках у пациенток в пременопаузе после микроволновой абляции эндометрия могут возникать функциональные кисты яичников через 3-6 месяцев, которые в последующем самостоятельно регрессируют.

4. Режим трехмерной эхографии после микроволновой абляции эндометрия позволяет проследить стадии формирования синдрома Ашермана различной степени выраженности: образование гидрометры с зоной деструкции базального и субэндометриального слоя миометрия толщиной 6-9 мм, последующее накопление трансудата и постепенное уменьшение зоны

деструкции до 4-5 мм, лизис трансудата с формированием линейной или полигональной полости матки.

5. Критериями эффективности микроволновой аблации эндометрия являются: гистероскопическая «завершенность» процедуры, отсутствие жалоб пациентки на кровяные выделения из половых путей, а также данные УЗИ, свидетельствующие о формировании синдрома Ашермана без признаков рецидивирования гиперпластического процесса эндометрия.

6. Эффективность микроволновой аблации эндометрия у больных с маточными кровотечениями в постменопаузе составила 100%. У пациенток в пременопаузе полный эффект получен в 80.6% наблюдений, неполный у 11%, отсутствие эффекта у 8 %. На снижение эффективности влияет наличие аденомиоза и метаболического синдрома.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациенткам перед выполнением микроволновой абляции эндометрия необходимо проведение гистероскопии, отдельного диагностического выскабливания слизистой стенок полости матки с гистологическим исследованием тканей для подтверждения доброкачественности процесса в эндометрии.

2. Пациентки после МАЭ должны находиться под динамическим наблюдением четко в регламентированные сроки 1, 3, 6, 12 месяцев и в последующем 2 раза в год квалифицированным специалистом, имеющим опыт оценки изменения полости матки после абляции с обязательным сохранением фото-базы для каждой пациентки.

3. При появлении кровяных выделений из половых путей и/или наличии УЗИ- критериев рецидива гиперпластического процесса эндометрия, пациентке необходимо проведение гистерорезектоскопии с гистологическим исследованием полученных тканей.

4. Синдрома Ашермана (при УЗИ) у пациенток после микроволновой абляции эндометрия является её закономерным результатом, не требующим использования дополнительных методов диагностики, таких как аспирационная биопсия эндометрия и офисная гистероскопия. Необходимость дополнительного последующего исследования полости матки у пациенток после микроволновой абляции эндометрия может регламентироваться данными ультразвукового исследования при невозможности исключить рецидив гиперпластического процесса эндометрия, либо при наличии клинических проявлений, выходящих за пределы нормального течения послеоперационного периода. При необходимости верификации сомнительных данных ультразвукового исследования в отношении рецидива гиперпластического процесса эндометрия мы рекомендуем проводить гистерорезектоскопию с интраоперационной ультразвуковой навигацией, учитывая наличие измененной архитектоники полости матки.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- аГнРГ –антагонисты гонадотропин рилизинг гормон
- АМК – аномальное маточное кровотечение
- ВМС-ЛНГ – внутриматочная система с левонергестрелом
- ГПЭ – гиперпластические процессы эндометрия
- ГСГ – гидросонография
- ЖДА – железодефицитная анемия
- ИР – индекс резистентности
- КОК – комбинированные оральные контрацептивы
- ЛГ- лютеинизирующий гормон
- МАЭ – микроволновая абляция эндометрия
- МПА – медроксипрогестеронацетат
- МПР –мультиплоскостная реконструкция
- НПВС – нестероидное противовоспалительное средство
- ПГС – постгистерэктомический синдром
- ПИ- пульсаторный индекс
- РДВ – раздельное диагностическое выскабливание
- СД – сахарный диабет
- СЭГ – соноэластография
- СЭЗ – субэндометриальная зона
- СПКЯ –синдром поликистозных яичников
- ЦДК – цветное доплеровское картирование
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФСГ- фолликулостимулирующий гормон
- ФС – фронтальный срез
- 2ДУЗИ- двухмерная эхография
- 3ДУЗИ- трехмерная эхография
- TUI - томографическое ультразвуковое исследование

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агабеков, К.Ф. Использование хирургического лазера при выполнении гистероскопии как альтернатива электрохирургической абляции эндометрия / К.Ф. Агабеков, А. И. Костишин, Н. В. Мороз, Д.А. Никитин // Охрана материнства и детства.- 2012.- Т.19, №1.- С. 82-85.
2. Адамян, Л.В. Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний / Л.В. Адамян. - М.: 2007. –335 с.
3. Адамян, Л.В. Эндометриозы: Руководство для врачей / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, Е.Н. Андреева. -М.: Медицина.- 2006. – 416 с.
4. Алиева, А.С. Абляция эндометрия при гиперпластических процессах у женщин перименопаузального возраста: дис. ... канд. мед. наук / А.С. Алиева. — М., 2018.-121с.
5. Андреева, Е.Н. Патогенетические аспекты развития гиперпластических процессов эндометрия у женщин с метаболическим синдромом в период менопаузы / Е. Н. Андреева, О. Р. Григорян, И. И. Макарова // Проблемы репродукции. -2009. -№ 2. -с. 62-66.
6. Аштрафян, Л.А. Диагностика атипических маточных кровотечений у пациенток в пери- и постменопаузе, как аспект интервенционной радиологии в гинекологии / Л.А. Аштрафян, В.А. Титова, Н. В. Харченко [и д.р.] // Мед. виз., 2000; 2: 50-54.
7. Белозерова, И.С. Соноэластография в дифференциальной диагностике патологических процессов эндометрия: дис. ... канд. мед. наук / И.С. Белозерова. -М., 2016.-131с
8. Берек, Дж. Гинекология по Эмилю Новаку [пер. с англ.] / Дж. Берек, Адаши И., Хиллад П. - М.: Практика.- 2002. - 896с
9. Бохман, Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман. —М.: «ООО Издательство Фолиант», 2002. — 542 с.

10. Бреусенко, В. Г. Клиническая эффективность использования новых технологий в лечении внутриматочной патологии / В.Г. Бреусенко, О. И. Мишиева, Г. Н. Голухов, Ю. А. Голова, Ю. М. Кирикова, С. С. Ахундова // Вестник РГМУ. – 2008. – Р. 35-39.
11. Бреусенко, В.Г. Внутриматочная патология в постменопаузе, диагностика и лечение / В.Г. Бреусенко, Ю.А. Голова, Л.М. Каппушева, Е.А. Шилина, И.В. Климова // Акуш. и гин. – 2003, №2. – С.36-40.
12. Бреусенко, В.Г. Внутриматочная патология в постменопаузе: диагностика и лечение / В.Г. Бреусенко, Ю.А. Голова, Л.М. Каппушева // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 2. – С. 36–40.
13. Бреусенко, В.Г. Диагностическая и оперативная гистероскопия в практике гинекологического стационара / В.Г. Бреусенко, Л.М. Каппушева, О.И. Мишиева, Н.В. Иванова // Акушерство и гинекология. 1996. №5. 39-40.
14. Бреусенко, В.Г. Лечение гиперпластических процессов эндометрия в периоде постменопаузы / В.Г. Бреусенко [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2009. - № 4. - С. 19-23.
15. Бреусенко, В.Г. Место баллонной термоабляции эндометрия в лечении больных с гиперпластическими процессами эндометрия / В.Г. Бреусенко, О.И. Мишиева, Ю.А. Голова, А.П. Политова, Т.Н. Ивановская // Журнал акушерства и женских болезней.- 2013.- Т.62.- №6.- С. 19-24.
16. Бреусенко, В.Г. Место биполярной гистерорезекции в лечении больных с субмукозной миомой матки / В.Г. Бреусенко [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. LX, № 5. – С. 18-24
17. Бреусенко, В.Г. Патология эндометрия в период постменопаузы (Патогенез, клиника, диагностика, терапия): дис. ... докт. мед. наук / В.Г. Бреусенко. - М., 1989. - 316с.
18. Бреусенко, В.Г. Пролиферативные процессы в эндометрии у пациенток в пре- и постменопаузе. Влияние патологической пролиферации на стероидно-рецепторный профиль эндометрия / В.Г. Бреусенко, Е.Н.

Карева, Г.Н. Голухов [и д.р.] // Российский вестник акушера-гинеколога.- 2016.- Т. 16, № 4.- с. 25-31.

19. Бреусенко, В.Г. Ультразвуковое исследование как скрининг-метод диагностики патологии яичников у женщин периода менопаузы / В.Г. Бреусенко, А.А. Соломатина, И.А. Краснова, М.Е. Крюченкова // Вестн. Рос. Асс. акуш и гин. – 2006, №1. – С.81-83.

20. Бурак, А.Т. Оптимизация лечения гиперпластических процессов эндометрия у женщин в перименопаузальном периоде / А.Т. Бурак // Автореф. дисс. канд. мед. наук., М., 2004; 24 с.

21. Веревкина, О.М. Корреляционные модели особенностей клинической картины постгистерэктомического синдрома / О.М. Веревкина // Аспирантский вестник Поволжья. Акушерство и гинекология. — 2010. — № 7–8. — С. 78–83.

22. Вихляева, Е.М. Клинико-прикладное значение исследования гормональной рецепции при стойкой гиперплазии эндометрия / Е.М. Вихляева, Р.Н. Щедрина, Н.А. Алексеева // Акуш. и гинек. 1988. -№11.- 26-30.

23. Вихляева, Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии / Е.М. Вихляева // – М., 2004. – С. 154.

24. Вовк, И.Б. Гиперплазия эндометрия (Клиническая лекция) / И.Б. Вовк, Н.Е. Горбань, О.Ю. Борисюк // Здоровье женщины. — 2016. — №5. — С. 10–18.

25. Высоцкий, М.М. Антиэстрогены в комплексе лечения больных с патологией эндометрия в постменопаузе: дис. ... канд. мед. наук / М.М. Высоцкий. - М.- 1993. — 180с.

26. Гажонова, В.Е. Трехмерная эхография в оценке внутриматочных контрацептивов / В.Е. Гажонова, Т.С. Курганская, Е.В. Сокольская, О.Е. Горменкова // Кремлевская медиц. Клинический вестник. 2002; 2: 70-73.

27. Гинекология. Курс лекций: учебное пособие / под ред. А.Н. Стрижакова, А.И. Давыдова. – М: ГЭОТАР-Медиа.- 2009.- С.210-211.

28. Гинекология. Национальное руководство / под ред. В. И. Кулакова, Г. М. Савельевой, И. Б. Манухина. — М.: Гэотар-Медиа, 2009. — 1088 с.

29. Гончаренко, А.В. Гистероскопическая абляция в лечении гиперпластических процессов эндометрия у женщин пери- и постменопаузального возраста / А.В. Гончаренко // Материалы Международной научно-практической конференции «Роль та місце медицини у забезпеченні здоров'я людини у сучасному суспільстві».- Одесса.- 2014.- С. 30-33.

30. Григоренко, А.Н. Смена парадигм: возможности применения монофазных комбинированных оральных контрацептивов при аномальных маточных кровотечениях и гиперплазии эндометрия / А.Н. Григоренко, Е.В. Астахова // Жіночий лікар.-2016.- Т.68, №6 –С 28-39

31. Грязнова, И.М. Гормональные изменения у больных пред- раком и раком эндометрия / И.М. Грязнова, Л.П. Коврижина // Акуш. и гин. - 1981. - №12. - С.20-23

32. Гулиева, В.Н. Особенности состояния эндометрия у больных с аномальными маточными кровотечениями / В.Н. Гулиева, А.Х. Биштави, А.Ю. Костин, А.Е. Иванов, А.Г. Солопова, Ю.Ю. Табакман // Акушерство, гинекология и репродукция. 2014. Т. 8. № 1. С. 12-14.

33. Гусев, Д.В. Дискуссионные вопросы диагностики патологии эндометрия у женщин в постменопаузе / Д.В. Гусев, М.Н. Шахламова, П.В. Буданов // “Health & education millennium”.- 2013.- Т. 15, № 1-4.

34. Давыдов, А.И. Оперативная гистероскопия / А.И. Давыдов, А.Н. Стрижаков. -М: Династия, 2015 – 195 с.

35. Давыдов, А.И. Осложнения оперативной гистероскопии: профилактика и лечение / А.И. Давыдов, А.Н. Стрижаков, Н.Х. Новрузова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. -2016. -Т. 15.- № 6. -с. 52-60.

36. Девятковская, А.Г. Применение трехмерной эхографии в мониторинге лечения гиперпластических процессов эндометрия : дис. ... канд. мед. наук /А.Г. Девятковская. – М., 2009. – 148с.
37. Дедов, И.И. Гиперплазия эндометрия: патогенез, диагностика, клиника, лечение / И.И. Дедов, Е.Н. Андреева. – Москва, 2001. – 32 с.
38. Демидов, В.Н. Патология полости матки и эндометрия у женщин / В.Н. Демидов, А.И. Гус // Практ. пособие. Вып 3, М., 2001; С.65-105.
39. Доброхотова Ю.Э. Постгистерэктомический синдром / Ю.Э. Доброхотова, И.Ю. Ильина. -2017г
40. Доброхотова, Ю.Э. Ливиял в лечении синдрома постгистерэктомии / Ю.Э. Доброхотова // Гинекология. – 2002. – № 4. – С. 181–182
41. Доброхотова, Ю.Э. Психоэмоциональный и гормональный статус женщин после гистерэктомии без придатков / Ю.Э. Доброхотова // Росс. мед. журн. – 2000. – № 4. – С. 25–28.
42. Есипова, И.А. Эхографические критерии внутриматочной патологии при трёхмерной ультразвуковой визуализации: дис. ... канд. мед. наук / И.А. Есипова. - М.- 2015. — 237с.
43. Железнов, Б.И. Клиника диагностика и лечение полипов эндометрия / Б.И. Железнов, А.Н. Стрижаков, В.А. Лебедев // Акуш. и гин. - 1988. - № 11. — С.73-77
44. Зайдиева, Я.З. Аномальные маточные кровотечения на фоне менопаузальной гормональной терапии / Я.З. Зайдиева // Альманах клинической медицины.- 2015.- Т. 37.- С. 100-104.
45. Зайдиева, Я.З. Дисфункциональные маточные кровотечения в возрастном аспекте / Я.З. Зайдиева // Медицинский совет.- 2012, №3.- С. 78-83.
46. Зайдиева, Я.З. Маточные кровотечения в климактерии на фоне заместительной гормональной терапии: эффект прогестогенов / Я.З. Зайдиева // Российский вестник акушера-гинеколога.-2013, № 5.- С. 28-31.

47. Запорожан, В.Н. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия/ Запорожан В.Н., Татарчук Т.Ф. // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 1(3). – С. 5–12.
48. Ирышков, Д.С. Комплексная диагностика и лечение предрака эндометрия как профилактика рака тела матки: дис. ... канд. мед. наук / Д.С. Ирышков. - М.- 1992. - 124с.
49. Ищенко, А.И. Абляция эндометрия: новый подход к лечению меноррагии / А.И. Ищенко, В.М. Зуев, А.А. Бахвалова // Акуш. и гинек., 1999, 4: 6-9.
50. Ищенко, А.И. Новые технологии и малоинвазивная хирургия в гинекологии / А.И. Ищенко. -М.: ГЭОТАР-Мед, 2004. -136 с.
51. Калмыкова, Н. В. Гидросонография в диагностике бесплодия: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Калмыкова. – М., 2007. – 22 с.
52. Каппушева, Л. М. Современные подходы к лечению больных с маточными кровотечениями в перименопаузе / Л.М. Каппушева, С.В. Комарова, З.А. Ибрагимова, О.М. Коган // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии- 2005, Т.4.- №3.- С.54-60.
53. Каппушева, Л.М. Выбор метода терапии гиперплазии эндометрия в перименопаузе / Л.М. Каппушева, С.В. Комарова, З.А. Ибрагимова //Акушерство и гинекология. – 2005. – № 6. – С. 37– 42.
54. Каппушева, Л.М. Гистероскопия в диагностике и лечении внутриматочной патологии: дис. ... докт. мед. наук /Л.М. Каппушева. -М., 2001.
55. Караченцев, А.Н. Выбор оптимального гестагена для комбинированной заместительной гормонотерапии в пери- и постменопаузе / А.Н. Караченцев, Г.А. Мельниченко // Проблемы эндокринологии.- 2006, № 2 (52).- С. 7–15.
56. Карева, Е.Н. Экспрессия генов рецепторов эстрадиола и прогестерона в ткани полипов эндометрия у пациенток в пре- и постменопаузе / Е.Н. Карева, Д.А. Тихонов, Л.Х. Бехбудова, Т.Н.

Ивановская, В.Г. Бреусенко // Молекулярная медицина. 2015. № 4. С. 11-16.

57. Кирикова, Ю.М. Эффективность абляции эндометрия при рецидивирующих гиперпластических процессах слизистой оболочки тела матки : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.М. Кирикова. – М., 2008. – 30 с.

58. Кичигин, О.В. Клинико-эпидемиологические аспекты аденокарциномы и гиперплазии эндометрия у больных с миомой матки / О.В. Кичигин, И.М. Арестова, Ю.В. Занько // Охрана материнства и детства.- 2010.- №2.- С. 16-20.

59. Климова, И.В, Инволюционные изменения органов гениталий у женщин постменопаузального периода: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.В. Климова. -М., 2003; 24 с.

60. Климова, И.В. Лечение маточных кровотечений пременопаузального периода препаратом Дюфастон / И.В. Климова, И.А. Краснова, Л.В. Сущевич, В.Г. Бреусенко // Вестник. 2001; 2: 51-55.

61. Ковалева, Ю.В. Методы исследования репродуктивной функции у женщин / Ю.В. Ковалева. -СПб.: Изд-во Политехнического университета, 2009. — 270 с.

62. Комарова, С.В Маточные кровотечения в перименопаузе. Дифференцированный подход к выбору метода лечения: дис. ... канд. мед. наук / С.В. Комарова. – М.- 2005. – 114 с.

63. Краснова, И.А. Гидросонография как метод ультразвуковой диагностики внутриматочной патологии / И.А. Краснова, А.А. Соломатина, О.И. Мишиева., [и др.] // Акуш. и гин. – 2000, №6. – С.30-34.

64. Краснова, И.А. Значение УЗ-исследования в диагностики заболеваний яичников у женщин периода постменопаузы: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.А. Краснова. -М., 1996; 24 с.

65. Краснопольский, В. И. Новая технология противорецидивной гормональной терапии гиперпластических процессов эндометрия у

женщин позднего репродуктивного возраста / В.И. Краснопольский, Н.Д. Гаспарян, Л.С. Логутова, Е.Н. Карева, О.С. Горенкова, Д.А. Тихонов // Лечащий врач.-2012.-N 11.- с.12-16.

66. Краснопольский, В.И. Хирургическая менопауза (клиническая лекция) / В.И. Краснопольский, Т.И. Рубченко // Проблемы репродукции. – 1998. – № 5. – С. 76–80.

67. Кузнецов, Р.Э. Малоинвазивные технологии в хирургическом лечении гинекологических больных пожилого и старческого возраста : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Р.Э. Кузнецов. - М., 2010. - 48 с.

68. Куричева, Н.Ю. Выбор метода лечения маточных кровотечений в перименопаузальном периоде / Н.Ю. Куричева, И.Ю. Кузьмина // Международный медицинский журнал.-2010, №1.- С. 51-54.

69. Мальцева, М.Р. Стромальный текоматоз / М.Р. Мальцева, А.А. Пищулин, М.Э. Бронштейн // Проблемы репродукции. – 2003. – № 1. – С. 52– 62.

70. Манухин, И.Б. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. -М.: ГэотарМедиа, 2006. — 280 с.

71. Мартиросян, К.А. Заболевания матки у больных пожилого и старческого возраста. Методы лечения / К.А. Мартиросян, Ю.А. Голова, Б.И. Баисова // Вестник РГМУ.- Материалы V Международной конференции молодых ученых «Современные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии».- Москва.- 2011.- С. 102-105.

72. Мартиросян, К.А. Комплексное лечение гиперпластических процессов эндометрия у больных периода пре- и постменопаузы / К.А. Мартиросян, И.В. Караченцова, А.П. Политова, Ю.А. Голова // Вестник РГМУ.- Материалы V Международной конференции молодых ученых «Современные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии».- Москва.-2011.- С. 106-109.

73. Мельникова, Н.С. Эпидемиология болезней эндометрия у женщин пожилого и старческого возраста / Н.С. Мельникова, Л.В. Адамян, О.В. Зайратьянц, О.В. Козлова, Т.Г. Барсанова // Клиническая и экспериментальная морфология.- 2013.- №4.- С. 13-17.

74. Новикова, Е.Г. Концепция органосохранного лечения в онкогинекологии / Е.Г. Новикова, Е.А. Ронина, О.В. Чулкова, В.А. Антипов, С.М. Пронин, А.С. Шевчук // Практическая онкология.-2009.- Т. 10, № 2.-с.86-92.

75. Новикова, Е.Г. Предрак и начальный рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста / Е. Г. Новикова, О.В. Чулкова, С.М. Пронин // - М.: МИА, 2005. С. 59–99.

76. Новикова, Е.Г. Способ лечения атипической гиперплазии эндометрия / Е.Г. Новикова, С.М Пронин, О. И. Трушина. - Патент на изобретение RU (11) 2212202 (13) С1.

77. Новикова, Е.Г. Эндохирургия в лечении начального рака эндометрия / Е.Г. Новикова, С.Э. Саркисов, С.М. Пронин [и др.] // Вопросы онкологии. – 2002. – № 4/5. – С. 583 – 587.

78. Озерская, И.А. Комплексное динамическое наблюдение за состоянием эндометрия у женщин после раздельного диагностического выскабливания полости матки по поводу маточного кровотечения / И.А. Озерская, Е.А. Щеглова, О.Н. Лысенко, М.И. Агеева // Ультраз. и функц. диагн., 2001; 3: 29-32.

79. Озолия, Л.А. Лечение пациенток, страдающих гиперплазией эндометрия в сочетании с миомой матки / Л.А. Озолия, И.А. Лапина, Е.Б. Болдина, Н.Н. Луценко // Лечебное дело.- 2011, № 2.- С. 34-39.

80. Панкратов, В.В. Комбинированное лечение больных предраком эндометрия / В.В. Панкратов, К.Р. Бахтияров, И.А. Клиндухов // Вопр. гин., акуш. и перинатол. 2004. -Т.3, № 4. - С. 23–26.

81. Пашов, А.И. Роль доплерометрии в дифференциальной диагностике патологических процессов эндометрия / А.И. Пашов, В.Б. Цхай, Ю.А. Дыхно // Сиб. мед. обозрение. — 2002, № 4. — С. 18–25.
82. Плиева, Э.Г. Оптимизация лечения больных репродуктивного периода с гиперпластическими процессами эндометрия: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Э.Г. Плиева. -М.- 1997.-23с.
83. Подзолкова, Н.М. Гиперпластические процессы эндометрия / Н.М. Подзолкова, И.В. Кузнецова. – Москва, 2007. – 31 с.
84. Подзолкова, Н.М. Формирование метаболического синдрома после гистерэктомии и возможность его профилактики / Н.М. Подзолкова [и др.] // Гинекология. – 2004. – № 4. – С. 167–169.
85. Попов А.А. Безопасность и эффективность микроволновой абляции эндометрия /А.А. Попов, Т.Н. Мананникова, А.С. Алиева, А.А. Федоров // Российский вестник акушера – гинеколога №3 – 2017 – том 17. с.39-42
86. Практическая гинекология (клинические лекции) / под ред. В. И. Кулакова, В. Н. Прилепской. — М.: МЕДпресс-информ, 2002. — 720 с.
87. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской, В.Е.Радзинского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 1056 с.
88. Рухляда, Н.Н. Диагностика и лечение манифестного аденомиоза / Н.Н. Рухляда. -СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004. — 384 с.
89. Рухляда, Н.Н. Фармакологические методы терапии аномальных маточных кровотечений / Н.Н. Рухляда, К.Ю. Крылов, Е.И. Бирюкова, Е.И. Новиков // Медицинский алфавит.-2017.- Т.1, № 5.- С. 1-4.
90. Савельева, Г.М. Внутриматочная патология. Диагностика и лечение / Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко, Л.М. Каппушева [и др.] // Тезисы Международного конгресса – Москва 12-16 мая 2003. – С.97-98.

91. Савельева, Г.М. Гиперпластические процессы эндометрия в пре- и постменопаузе. Методы терапии / Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко, Ю.А. Голова [и др.] // Онкогинекология. 2012. № 1. С. 43-46.
92. Савельева, Г.М. Гистероскопия / Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко, Л.М. Каппушева. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 248 с.
93. Савельева, Г.М. Гистероскопия / Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко, Л.М. Каппушева. -М.: ГЭОТАР-МЕД. 2001. - 167с.
94. Савельева, Г.М. Патогенез полипов эндометрия у пациенток в пре- и постменопаузе. Экспрессия генов рецепторов эстрадиола и прогестерона в их ткани / Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко, Е.Н. Карева, Ю.А. Голова, Д.А. Тихонов, Т.Н. Ивановская // Акушерство и гинекология. 2015. № 3. с. 33-39.
95. Савельева, Г.М. Период постменопаузы: климактерические расстройства, изменения в матке и яичниках/ Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко, Ю.А. Голова // Русский Врач.- 2007. – С. 34–42.
96. Савельева, Г.М. Предрак эндометрия / Г.М. Савельева, В.Н. Серов. -М., 1980.
97. Савельева, Г.М. Современные аспекты ведения пациенток периода постменопаузы. Проблемы пери- и постменопаузального периода: Материалы симпозиума / Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Сергеев П.В. [и др.] // М., 1996. — С. 62-66.
98. Савельева, Г.М. Эндоскопия в гинекологии /Г.М. Савельева. -М., Медицина,1983,197 с.
99. Сапрыкина, Л.В. Гиперпластические процессы эндометрия: вопросы этиопатогенеза, клиники, диагностики, лечения / Л.В. Сапрыкина, Ю.Э. Доброхотова // Лечебное дело.- 2011, №3.- С. 4-8.
100. Саркисов, С.Э. Отдаленные результаты и оптимизация тактики лечения полипов эндометрия в постменопаузе / С.Э. Саркисов, О.В. Хитрых, Е.М Куковенко // Акушерство и гинекология. –2009. – № 5. – С. 44-48.

101. Саркисов, С.Э. Эндохирургия матки: дис. ... докт. мед. наук / С.Э. Саркисов. - М.- 1999. - 215с.
102. Серов, В.Н. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации / В.Н. Серов, Г.Т. Сухих. – М.: «ГЭОТАР–МЕДИА», 2014.
103. Серов, В.Н. Гинекологическая эндокринология / В.Н. Серов, Н.В. Прилепская, Т.В. Овсянникова. – М. : МЕД ресс информ, 2006. – 296 с.
104. Серов, В.Н. Патогенез и лечение маточных кровотечений в постменопаузе / В.Н. Серов, Ю.Ю. Табакман // Проблемы пери- и постменопаузального периода: Материалы симпозиума. М., 1996. - С. 68-71.
105. Сметник, В.П. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. — М.: Мед. информ. агентство, 2003.— 560с.
106. Сметник, В.П. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. 3е изд., перераб. и доп. / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. — М.: МИА, 2005. – 632 с.
107. Сметник, В.П. Руководство по климактерию / В.П. Сметник, В.И. Кулаков. – М.:Мед. инф. Агенство, 2001. – 685 с.
108. Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний / Под редакцией Адамян Л.В. – М.: 2007 г. – 335 с.
109. Стрижаков, А.Н. Железистая гиперплазия эндометрия: принципы диагностики и гормональной терапии / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.-2008, № 4.- С. 20–24.
110. Стрижаков, А.Н. Качество жизни больных миомой матки и внутренним эндометриозом после хирургического лечения. Анналы хирургии / А.Н. Стрижаков, Н.М. Подзолков, Н.Е. Кушлинский, Л.Х. Костоева // -1998.- №4.-С.56-60.

111. Стрижаков, А.Н. Малоинвазивная хирургия в гинекологии / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, Л.Д. Белоцерковцева. – М. : Медицина, 2001. – 221 с.
112. Табакман, Ю.Ю. Аномальные маточные кровотечения (АМК) – современные методы оптимизации тактики лечения / Ю.Ю. Табакман, Солопова А.Г., Биштави А.Х., Смирнова С.О., Кочарян А.А. // Акушерство. Гинекология. Репродукция.- 2016.- Т.10, № 1.- С. 123-128.
113. Табакман, Ю.Ю. Аномальные маточные кровотечения: структура патологических изменений эндометрия, вопросы патогенеза и тактики ведения / Ю.Ю. Табакман, А.Х. Биштави, О.О. Горных, А.Г. Солопова, В.Н. Гулиева // Проблемы репродукции.- 2013.- № 3.- С. 54-56.
114. Табакман, Ю.Ю. Аспирационная биопсия эндометрия – значение комплексного гистологического и цитологического исследования / Ю.Ю. Табакман, А.Ю. Костин, Г.Р. Бутенко, А.Г. Солопова // Сибирский онкологический журнал. 2007, 85-88
115. Табакман, Ю.Ю. Рак эндометрия: руководство для врачей / Ю.Ю. Табакман. — М.: Практическая медицина, 2009. — С. 12-19.
116. Татарчук, Т.Ф. Современный менеджмент аномальных маточных кровотечений / Т.Ф. Татарчук, О.А. Ефименко, Т.В. Шевчук // Репродуктивная эндокринология.- 2013.-Т.4, №12. С 18-28.
117. Ткаченко, Л.В. Значение гормонального статуса в оптимизации лечения рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузе / Л.В. Ткаченко, М.Ю. Гущина, Л.В. Исаева // Сибирский медицинский журнал.- 2011.- 26-№3.- С. 69-73.
118. Умаханова, М.М. Патогенетическое обоснование диагностики и протезирования течения пролиферативных процессов эндометрия у больных в период пери- и постменопаузы: дис. ... докт. мед. наук / М.М. Умаханова. - М.- 1997. - 320с.
119. Усанов, В.Д. Абляция эндометрия как альтернатива радикальному хирургическому лечению рецидивирующих гиперпластических процессов

эндометрия / В.Д. Усанов, И.Ю. Береснева // Международный медицинский журнал.- 2004.- №2.- С. 74-76.

120. Ушакова, Т.А. Клиническая эффективность и экономические затраты баллонной термоабляции эндометрия при лечении гиперпластических процессов эндометрия: дис. ... канд. мед. наук / Т.А. Ушакова. - М.- 2009 - 130с.

121. Цхай, В.Б. Гистероскопия в диагностике морфологического варианта рака эндометрия / В.Б. Цхай, А.И. Пашов, Ю.А. Дыхно // Сиб. онкол. журн. — 2007. — № 1, С. 173–174.

122. Чаусова, Н.А. Термическая абляция эндометрия в лечении гиперпластических процессов эндометрия// дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Чаусова. -М., 2007 -135 с.

123. Чернуха, Г.Е. Особенности гормональных взаимоотношений при различных вариантах гиперплазии эндометрия / Г.Е. Чернуха, А.А. Кангельдиева, Т.В. Слукина // Проблемы репродукции. – 2002.- № 5. – С. 36–40.

124. Чернуха, Т.Е. Аденоматозная и железистая гиперплазия эндометрия в репродуктивном возрасте (патогенез, клиника, лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Т.Е. Чернуха. -М., 1999. - 42с.

125. Честнова, Г.П. Гиперпластические процессы в эндометрии у женщин в период длительной постменопаузы / Г.П. Честнова, В.Г. Абашин, Н.А. Ефименко // Клиническая медицина.- 2013, №8.- С.61-63.

126. Чуркина, С.О. Возможности соноэластографии в гинекологии : автореферат дис. ... канд. мед. наук / С.О. Чуркина. -М.-2011.-26с.

127. Шилина, Е.А. Эндометриальная лазерная внутриматочная термальная терапия в лечении гиперпластических процессов эндометрия у больных периода постменопаузы: дис. ... канд. мед. наук / Е.А. Шилина. - М.- 2007- 178с.

128. Шилина, Е.А. Применение новых технологий для лечения больных с гиперпластическими процессами в эндометрии в период

постменопаузы / Е.А. Шилина, Ю.А. Голова, В.Г. Бреусенко [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога.– 2004.–№ 5. – С. 74 –77.

129. Шимановский, Н.Л. Выбор лекарственных средств для лечения климактерических осложнений и предотвращения остеопороза / Н.Л. Шимановский // Международный медицинский журнал.- 2004, № 2.- С. 117-121.

130. Abbott, J. A. double-blind randomized trial comparing the Cavaterm™ and the NovaSure™ endometrial ablation systems for the treatment of dysfunctional uterine bleeding / J.Abbott, j. Hawe, D. Hunter, R. Garry // Fertility and sterility. -2003- Vol.80 (1).- P. 203–208.

131. Alam, M.A. The Introduction of "Mini-Touch" Microwave Endometrial Ablation in an Outpatient Setting in a UK District General Hospital / M.A. Alam, G. Steele, K.E. Jones // J Minim Invasive Gynecol. -2015.- Vol.22(6S).- P.225-226.

132. Albers, J.R. Abnormal uterine bleeding / J.R. Albers, S.K. Hull, R.M. Wesley // Am Fam Physician. -2004.- Vol.69, №8.- P.1915-1926.

133. Alcazar, J. L. Three-dimensional power Doppler ultrasound scanning for the prediction of endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding and thickened endometrium / J. L. Alcazar, R. Galvan // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2009. – N 1(200). – P. 44.e1-44.e6.

134. Anioł, M. Usefulness of saline infusion sonohysterography and feeding artery imaging in endometrial polyp diagnosis/ M. Anioł, G. Dec, K. Wojda, P. Sieroszewski // Ginekol Pol. -2017.- Vol.88, №6.- P.285-288.

135. Ashraf, M.N. Clinical efficacy of levonorgestrel and norethisterone for the treatment of chronic abnormal uterine bleeding / M.N. Ashraf, A. Habib-Ur-Rehman, Z. Shehzad, S.D. AlSharari, G. Murtaza // J Pak Med Assoc.- 2017.- Vol.67, №9.- P.1331-1338.

136. Athanatos, D. Novasure impedance control system versus microwave endometrial ablation for the treatment of dysfunctional uterine bleeding: a double-blind, randomized controlled trial / D. Athanatos, G. Pados, C.A.

Venetis, P. Stamatopoulos, D. Rouso, D. Tsoiakidis, C.P. Stamatopoulos, B.C. Tarlatzis // Clin Exp Obstet Gynecol. – 2015.- Vol.42, №3.- P.347-351.

137. Bacon, J.L. Abnormal Uterine Bleeding: Current Classification and Clinical Management / J.L. Bacon // Obstet Gynecol Clin North Am. – 2017.- Vol.44, №2.- P.179-193.

138. Benacerraf, B.R. Improving the efficiency of gynecologic sonography with 3-dimensional volumes: a pilot study / B.R. Benacerraf, T.D. Shipp, B. Bromley // J Ultrasound Med. – 2006. – N 25(2). – P. 165-171.

139. Benetti-Pinto, C.L. Abnormal Uterine Bleeding / C.L. Benetti-Pinto, A.C. Rosa-E-Silva, D.A. Yela, J.M. Soares Júnior // Rev Bras Ginecol Obstet.- 2017.- Vol.39, №7.- P. 358-368.

140. Bongeras, M.Y. Current treatment of dysfunctional uterine bleeding/ M.Y. Bongeras, B.W.J. Mol, H.A.M. Brolmann // Maturitas.— 2004.— Vol. 47.— P. 159–174.

141. Bonnar, J. Treatment of hemorrhagia during menstruation: randomized controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and TA / J. Bonnar // BMJ.— 2006.— Vol. 313 (7057).— P. 579–582.

142. Botsis, D. Sonohysterography is superior to transvaginal sonography for the diagnostic approach of irregular uterine bleeding in women of reproductive age / D. Botsis, V. Papagianni, E. Makrakis, L. Aravantinos, G. Creatsas // J Clin Ultrasound. – 2006. – N 34(9). – P. 434-9.

143. Brand, A.H. The woman with postmenopausal bleeding / A.H. Brand // Aust. Fam. Physician. 2007.- Vol.36, №3.- P. 116–120.

144. Cicinelli, E. Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: a possible etiopathogenetic link / E. Cicinelli, G. Trojano, M. Mastromauro, A. Vimercati, M. Marinaccio, P.C. Mitola, L. Resta, D. de Ziegler // Fertil Steril. -2017.- Vol.108, №2.- P. 289-295.e1.

145. Clark, T.J. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review / T.J. Clark, D. Voit, J.K. Gupta et al. // JAMA.- 2002.- V. 288.- P.1610–1621.

146. Clark, T.J. The management of endometrial hyperplasia: an evaluation of current practice / T. J. Clark, D. Neelakantan, J.K. Gupta // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* -2006.- V.125.- P.259–264.

147. Cooper, K. Outcomes following hysterectomy or endometrial ablation for heavy menstrual bleeding: retrospective analysis of hospital episode statistics in Scotland /K. Cooper. A. Lee, P. Chien, E. Raja, V. Timmaraju, S. Bhattacharya // *BJOG.*- 2011.-Vol.118.-P.1171–1179.

148. Cooper, K.G. Comparison of microwave endometrial ablation and transcervical resection of the endometrium for treatment of heavy menstrual loss: a randomised trial / K.G. Cooper, C. Bain, D.E. Parkin // *The Lancet.*- 1999.- Vol.354 (9193).-P. 1859–1863.

149. Cozza, G. Comparative effectiveness and impact on health-related quality of life of hysterectomy vs. levonorgestrel intra-uterine system for abnormal uterine bleeding/ G. Cozza, A. Pinto, V. Giovanale, P. Bianchi, A. Guarino, R. Marziani, A. Frega, D. Caserta D. // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*- 2017.- Vol.21, №9.- P.2255-2260.

150. Davison, S. Hormone replacement therapy: current controversies / S. Davison, S.R. Davis // *Clin. Endocrinol.*— 2003.—Vol. 58.— P. 249–261.

151. Deligeoroglou, E. Abnormal Uterine Bleeding including coagulopathies and other menstrual disorders/ E. Deligeoroglou, V. Karountzos // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*- 2017. –Vol. 48.- P. 51-61.

152. Dreisler, E. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20-74 years/ E. Dreisler, S.S. Sorensen, P.H. Ibsen // *ultrasound Obstet Gynecol.* – 2009.- Vol.33, №1.- P. 102–108.

153. Edris, F. Resectoscopic surgery may be an alternative to hysterectomy in high risk women with atypical endometrial hyperplasia/ F. Edris, G.A. Vilos, A. AlMubarak et al. // *J. Minim. Invasive. Gynecol.* – 2007. – Vol. 14. – P. 68–73.

154. El-Nashar, S.A. Prediction of treatment outcomes after global endometrial ablation/ S.A. El-Nashar, M.R. Hopkins, D.J. Creedon, J.L.S.

Sauver, A.L. Weaver, et al.// Obstetrics and gynecology.- 2009.- Vol.113(1).- P. 97-106

155. Elyashiv, O. Hysteroscopic Resection of Premalignant and Malignant Endometrial Polyps: Is it a Safe Alternative to Hysterectomy? / O. Elyashiv, R. Sagiv, R. Kerner, R. Keidar, J. Menczer, T. Levy // J Minim Invasive Gynecol.- 2017.- Vol. 24, №7.- P.1200-1203.

156. Famuyide, A. Endometrial Ablation/ A. Famuyide // J Minim Invasive Gynecol. – 2017.- pii: S1553-4650.

157. Fernandez, H. Epidemiological data for uterine fibroids in France in 2010-2012 in medical center--analysis from the French DRG-based information system (PMSI) / H. Fernandez, N. Chabbert-Buffet, M. Koskas, A. Nazac // J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).- 2014.- Vol.43, №8.- P.616-628.

158. Fraser, I.S. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding / I.S. Fraser, H.O. Critchley, M. Broder, M. G. Munro // Semin Reprod Med. – 2011.- Vol.29, №5.- P.383-390.

159. Godin, R. Abnormal uterine bleeding in women receiving direct oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism / R. Godin, V. Marcoux, V.Tagalakakis // Vascuol Pharmacol. -2017.- Vol. 1. -№5.- P.93-95.

160. Goldstein, S.R. Abnormal uterine bleeding: the role of ultrasound / S.R. Goldstein // Radiol Clin North Am. 2006.- Vol 44.- P. 901–910.

161. Gunderson, C.C. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review / C.C. Gunderson, A.N. Fader, K.A. Carson, R.E. Bristow // Gynecol Oncol.- 2012.-Vol.125.-P. 149–150.

162. Hapangama, D.K. Pathophysiology of heavy menstrual bleeding / D.K. Hapangama, J.N. Bulmer // Womens Health (Lond). -2016.- Vol.12, №1.- P.3-13.

163. Harmon, M. Does the working temperature affect the outcome following microwave endometrial ablation? / M. Harmon, A.V. Kasbekar, A. Sinha, V. Andrews // *Ir J Med Sci.* – 2017.- Vol.186, №2.- P.399-401.

164. Jack, S.A. A randomised controlled trial of microwave endometrial ablation without endometrial preparation in the outpatient setting: patient acceptability, treatment outcome and costs/ S.A. Jack, K.G. Cooper, J. Seymour, W. Graham, A. Fitzmaurice, J. Perez // *BJOG.*- 2005 .- Vol.112(8).-P. 1109-16.

165. Kanaoka, Y. Microwave endometrial ablation for an enlarged uterus / Y. Kanaoka, K. Hirai, O. Ishiko // *Arch Gynecol Obstet.*- 2003.- Vol. 269. –P. 30–32.

166. Kumar, V. Endometrial ablation for heavy menstrual bleeding / V. Kumar, R. Chodankar, J.K. Gupta // *Womens Health (Lond).* – 2016.- Vol.12, №1.- P.45-52.

167. Lalonde, A.B. FIGO saving mothers and newborns initiative 2006-2011 / A.B. Lalonde, R. Grellier // *Int J Gynaecol Obstet.*- 2012.- Vol.119 Suppl 1.- P.18-21.

168. Leathersich, S.J. Endometrial resection and global ablation in the normal uterus / S.J. Leathersich, P.M. McGurgan // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* - 2017.- pii: S1521-6934.

169. Levy-Zauberman, Y. Update on the management of abnormal uterine bleeding / Y. Levy-Zauberman, A.G. Pourcelot, P. Capmas, H. Fernandez // *J Gynecol Obstet Hum Reprod.*- 2017.- Vol.46, №8.- P.613-622.

170. Lidahl, B. Spontaneous endometrial hyperplasia. A prospective, 5 year follow-up of 246 patients after abrasio only, including 380 patients followedup for 2 years/ B. Lidah, R. Willen // *Anticancer Res.* - 1994. - V.14 (5B). - P.2141-2146.

171. Louie, M. Comparison of the levonorgestrel-releasing intrauterine system, hysterectomy, and endometrial ablation for heavy menstrual bleeding in a decision analysis model / M. Louie, J. Spencer, S. Wheeler, V. Ellis, T. Toubia,

L.D. Schiff, M.T. Siedhoff, J. K. Moulder // *Int J Gynaecol Obstet.*- 2017.- Vol.139, №2.- P.121-129.

172. Mathew, M. Saline infusion sonohysterography – an effective tool for evaluation of the endometrial cavity in women with abnormal uterine bleeding / M. Mathew, V. Gowri, S. G. Rizvi // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2010. – N 89(1). – P. 140-142.

173. Menzies, R. Significance of abnormal sonographic findings in postmenopausal women with and without bleeding / R. Menzies, S. Wallace, M. Ennis, A. Bennett, M. Jacobson, G. Yip, W. Wolfman // *J Obstet Gynaecol Can.*- 2011.- Vol.33, №3.- P.944-951.

174. Montgomery, B.E. Endometrial hyperplasia: a review / B.E. Montgomery, G.S. Daum, C.J. Dunton // *Obstet Gynecol Surv.*- 2004.- Vol.59, №5.- P.368-378.

175. Moschos, E. Intrauterine devices in early pregnancy: findings on ultrasound and clinical outcomes / E. Moschos, D.M. Twickler // *Am J Obstet Gynecol.* – 2011. – N 204(5). – P. 427.

176. Mossa, B. Occurrence of malignancy in endometrial polyps during postmenopause / B. Mossa, F. Torcia, F. Avenoso // *Eur J Gynaecol Oncol.* - 2010.- Vol.31, №2.- P.165–168.

177. Motta, T. Differential diagnosis and management of abnormal uterine bleeding / A.S. Laganà, G. L.A. Valenti, V.L. Rosa, M. Noventa, A. Vitagliano, B. Chiofalo, A.M. Rapisarda, D. Rossetti, S.G. Vitale // *Minerva Ginecol.* - 2017.- Vol.69, №6.- P.618-630.

178. Munro, M. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age/ M. Munro, H. Critchley, M. Broder and Fraser I. // *International Journal of Gynecology & Obstetrics.*- 2011.

179. Munro, M.G. Abnormal uterine bleeding: surgical management—Part III. / M.G. Munro // *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001;

180. Munro, M.G. Endometrial ablation / M.G. Munro // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. - 2017. - pii: S1521-6934.
181. Muzii, L. Clinical outcomes after resectoscopic treatment of cesarean-induced isthmocele: a prospective case-control study / L. Muzii, L. Domenici, F. Lecce, M. Di Felicianantonio, R. Frantellizzi, et al. // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2017.- Vol.21, №15.- P.3341-3346.
182. Nakayama, K. Microwave endometrial ablation at a frequency of 2.45 GHz for menorrhagia: Analysis of treatment results at a single facility / K. Nakayama, K. Ishibashi, M. Ishikawa, A. Katagiri, H. atagiri, K. Iida, N. Nakayama, K. Miyazaki // J. Obstet Gynaecol Res. -2014.- Vol. 40.- P. 224–229.
183. Nappi, L. The use of laser in hysteroscopic surgery / L. Nappi, F. Sorrentino, S. Angioni, A. Pontis, P. Greco // Minerva Ginecol.- 2016.- Vol.68, №6.- P.722-726.
184. Nargund, A. Microwave Endometrial Ablation: Prospective Case Review and Patient Satisfaction Survey/ A. Nargund, R. Penketh, E. Bruen, S. Hill // J Minim Invasive Gynecol. – 2015.- Vol.22(6S).-P.182-183.
185. Norimatsu, Y. Endometrial glandular and stromal breakdown, Part 4: Cytomorphology of "condensed cluster of stromal cells including a light green body"/ Y. Norimatsu, M. Kawai, A. Kamimori, T. Yuminamochi, H. Ohsaki, K. Yanoh, N. Kawanishi, T.K. Kobayashi // Diagn Cytopathol.- 2012.- Vol.40, №3.- P.204-209.
186. Norimatsu, Y. Nuclear characteristics of the endometrial cytology: liquid-based versus conventional preparation/ Y. Norimatsu, Y. Shigematsu, S. Sakamoto, H. Ohsaki, K. Yanoh, N. Kawanishi, T.K. Kobayashi // Diagn Cytopathol.- 2013.- Vol.41, №2.- P.120-125.
187. Parkin, D.E. Endometrial resection and ablation: Past, present and Future / D.E. Parkin // Gynaecological Endoscopy.- 2000.- Vol 9. -P.1-7.
188. Piątek, S. Assessment of the usefulness of pipelle biopsy in gynecological diagnostics / S. Piątek, G. Panek, M. Wielgoś // Ginekol Pol.- 2016.- Vol.87, №8.- P.559-564.

189. Raouf, S.A. Endometrial thickness for invasive investigations in women with postmenopausal bleeding/ S.A. Raouf, P. Gupta., S. Papaioannou, P. Pradhan // *Climacteric*.- 2011.- Vol.14, №1.- P.117–120.
190. Rosati, M. Longterm outcome of hysteroscopic endometrial ablation without endometrial preparation/M. Rosati, A. Vigone, F. Capobianco et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*- 2008.- V. 138, № 2.- P. 222–225.
191. Sambrook, A.M. Microwave endometrial ablation versus thermal balloon endometrial ablation (MEATBall): 5-year follow up of a randomised controlled trial / A.M. Sambrook, A. Elders, K.G. Cooper// *BJOG*.-2014.- Vol. 121, № 6.- P. 747–753.
192. Santoro, N. Uterine Disease in Midlife and Beyond / N. Santoro // *The Perimenopause and Menopause*.— Philadelphia, 2002.— P. 58–593.
193. Sarkar, P. Optimal Order of Successive Office Hysteroscopy and Endometrial Biopsy for the Evaluation of Abnormal Uterine Bleeding: A Randomized Controlled Trial / P. Sarkar, E. Mikhail, R. Schickler, S. Plosker, A.N. Imudia // *Obstet Gynecol.* – 2017.- Vol.130, №3.- P.565-572.
194. Schmidt, T. Hysteroscopy for asymptomatic postmenopausal women with sonographically thickened endometrium / T. Schmidt, M. Breidenbach, Nawroth // *Maturitas*. — 2009. — Vol. 62, N 2. — P. 176–178.
195. Shubham, D. Critical evaluation of the PALM-COEIN classification system among women with abnormal uterine bleeding in low-resource settings / D. Shubham, A.S. Kawthalka // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2018- Vol.141, №2- P. 217-222.
196. Singh, S. Abnormal uterine bleeding in pre-menopausal women / S. Singh, Best C., Dunn S. Leyland N., Wolfman W.L.// *J. Obstet. Gynaecol. Can.*.- 2013.- Vol. 35 (5).- P.473-475.
197. Stachowiak, G. 2D/3D ultrasonography for endometrial evaluation in a cohort of 118 postmenopausal women with abnormal uterine bleedings / G. Stachowiak, A. Zajac, M. Pertynska-Marczewska, T. Stetkiewicz // *Ginekol Pol.* -2016.- Vol.87, №12.- P.787-792.

198. Talukdar, B. Abnormal uterine bleeding in perimenopausal women: Correlation with sonographic findings and histopathological examination of hysterectomy specimens / B. Talukdar, S. Mahela // *Midlife Health*. — 2016. — Vol: 7 (2). — P. 73-77.
199. Taşkın, S. Lymph node dissection in atypical endometrial hyperplasia / S. Taşkın, Ö. Kan, Ö. Dai., E.A. Taşkın, K. Koyuncu, A. Alkılıç, M. Güngör, F. Ortaç // *J Turk Ger Gynecol Assoc*. -2017.- Vol.18, №3.- P.127-132.
200. Tsuda, A. Outpatient transcervical microwave myolysis assisted by transabdominal ultrasonic guidance for menorrhagia caused by submucosal myomas / A. Tsuda, Y. Kanaoka // *International Journal of Hyperthermia*. - 2015.- Vol.31(6).- P. 588-592.
201. Vergote, I. Should we screen for endometrial cancer? / I. Vergote, F. Amant, D. Timmerman // *Lancet Oncol*. — 2011. — P. 12-45.
202. Wortman, M. Postablation endometrial carcinoma / M. Wortman, G.A. Vilos, A.G. Vilos A.G., B. Abu-Rafea, W. Dwyer, R. Spitz // *JSLs*.- 2017.- 21(2): e2017.00011.
203. Younes, G. Conservative Surgery for Adenomyosis and Results: A Systematic Review / G. Younes, T. Tulandi // *J Minim Invasive Gynecol*. - 2017.- pii: S1553-4650.
204. Zhai, Y. Meta-analysis of bipolar radiofrequency endometrial ablation versus thermal balloon endometrial ablation for the treatment of heavy menstrual bleeding / Y. Zhai, Z. Zhang, W. Wang, T. Zheng, H. Zhang // *Int J. Gynaecol Obstet*. – 2018.- Vol.140, №1.- P.3-10.