

ОМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

На правах рукописи

МАРЬЕНКО АЛЕКСАНДР СЕРГЕЕВИЧ

СОЧЕТАННАЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ
ЭНДО- И МИОМЕТРИЯ
У ЖЕНЩИН ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук, профессор
Безнощенко Г.Б.

Томск 2003

СОДЕРЖАНИЕ

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5

РАЗДЕЛ ПЕРВЫЙ

ГЛАВА 1. Современное состояние вопроса о сочетанной доброкачественной патологии эндо- и миометрия у женщин перименопаузального периода (обзор литературы).....	11
1.1. Терминология, эпидемиология, патогенетические механизмы сочетанной патологии эндо- и миометрия в перименопаузе.....	12
1.2. Современные принципы диагностики и тактики ведения больных с сочетанной доброкачественной патологией эндо- и миометрия в перименопаузе.....	24

РАЗДЕЛ ВТОРОЙ

ГЛАВА 2. Материал и методы исследования	
2.1 Характеристика исследуемых групп.....	33
2.2 Методы исследования.....	37
ГЛАВА 3. Собственные исследования	
Особенности клиники и диагностики сочетанной доброкачественной патологии эндо- и миометрия в перименопаузе	
3.1 Характеристики клинического течения сочетанной патологии матки..	42
3.2 Результаты параклинических и гормональных исследований.....	58
3.3 Данные эхографических, гистероскопических и доплерометрических исследований.....	63
ГЛАВА 4. Патоморфологическая характеристика материала больных с сочетанной патологией эндо- и миометрия в перименопаузе.....	75
ГЛАВА 5. Основные принципы тактики ведения женщин перименопаузального периода с сочетанными патологическими процессами эндо- и миометрия.....	92
ГЛАВА 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	102

ВЫВОДЫ.....	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	113

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АГЭ – атипическая гиперплазия эндометрия

АМК – аномальное маточной кровотечение

ГПЭ – гиперпластический процесс эндометрия

ГСК – гистероскопия

ГтРГ – гонадотропин рилизинг-гормон

E₂ - эстрадиол

ЖГЭ – железистая гиперплазия эндометрия

ИППП – инфекции передающиеся половым путём

ИР – индекс резистентности

ИФР – инсулиноподобный фактор роста

ИФРСБ - инсулиноподобный фактор роста связывающий белок

ЛСК – лапароскопия

М – миома матки

НЭОС – нейро-обменно-эндокринный синдром

ПИ – пульсационный индекс

СДО – систоло – диастолическое отношение

СДПМ – сочетанная доброкачественная патология матки

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

ТФР – тканевой фактор роста

ЦДК – цветное доплеровское картирование

Эм – эндометриоз матки (аденомиоз)

ЭФР – эпидермальный фактор роста

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Сочетанная доброкачественная патология эндо- и миометрия (матки) у женщин перименопаузального периода относятся к числу наиболее распространённых патологических процессов в гинекологической практике. Клинические проявления заболевания характеризуются возникновением рецидивирующих аномальных маточных кровотечений, проблема которых у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия, миомой и аденомиозом, несмотря на длительную историю изучения, продолжает оставаться в центре внимания отечественных и зарубежных исследователей. Особое место в проблеме занимают вопросы качественной диагностики и разработки тактики ведения больных с сочетанной доброкачественной патологией эндо- и миометрия в перименопаузальном возрасте, поскольку именно в этот период жизни женщины у клиницистов возникают наибольшие трудности при выборе реального лечебного воздействия.

Сложность ведения подобных больных обусловлена наличием многочисленных жалоб, особенностями диагностики и необходимостью использования инвазивных процедур для распознавания аденомиоза, подслизистой миомы матки и патологии эндометрия, особенно на ранних этапах их развития, склонностью к параллельному возникновению указанных патологических состояний эндо- и миометрия, а также выраженностью сопутствующих экстрагенитальных заболеваний, не позволяющих в должном объёме применять большинство гормональных и антигормональных препаратов.

В повседневной гинекологической практике сочетанная патология эндо- и миометрия наблюдается достаточно часто. Отдельные исследования указывают на значительное увеличение частоты СДПМ именно у женщин перименопаузального периода [Лопухов Д.А., 1992; Мамедбекова Р.Б., 2000].

Многие авторы отмечают высокую вероятность (до 85% случаев) сочетания миомы матки и аденомиоза [Вихляева Е.М., 1982; Уварова Е.В.,

1993; Погасов А.Г., 1998]. Параллельное существование миомы матки и гиперпластического процесса эндометрия (ГПЭ) отмечается у 55 – 60% обследованных по поводу маточных кровотечений [Брехова И.С., 2000; Тарасова М.А. 2001]. Сочетанная патология эндометрия и аденомиоза встречается, по материалам публикаций, у 16,2 – 25% больных [Бохман Я.В., 1989; Уварова Е.М., 1994].

Появившиеся в последние годы работы позволили раскрыть новые стороны патогенеза развития гиперпластической патологии [Савицкий Г.А., 2000]. Существующая концепция о патогенезе гиперпластических процессов эндометрия, миомы и аденомиоза, особенно в перименопаузальном периоде, даёт основание рассматривать подобные заболевания реальной угрозой возникновения злокачественных новообразований половых органов. Риск малигнизации матки существенно выше при сочетании патологии эндометрия с миомой и аденомиозом по сравнению с пациентками, страдающими подобными заболеваниями в изолированной форме. В этой связи поиск наиболее доступных и высокоинформативных методов ранней диагностики, а также выбор адекватного лечебного воздействия при сочетанной патологии эндо- и миометрия имеет большое практическое значение.

Цель исследования: Совершенствование научных подходов системы ведения больных перименопаузального возраста с сочетанной доброкачественной патологией эндо- и миометрия.

Задачи исследования

1. Выявить особенности клиники сочетанной доброкачественной патологии эндо- и миометрия у больных перименопаузального возраста.
2. На основании патоморфологического исследования операционного материала уточнить частоту сочетания различной пролиферативной патологии эндо- и миометрия у пациенток перименопаузального периода и характер патологических изменений в яичниках.
3. Усовершенствовать и научно обосновать последовательность и спектр диагностических мероприятий в программе комплексного обследования больных в целях возможно более раннего и качественного выявления сочетанной патологии эндо- и миометрия.
4. Разработать варианты течения сочетанной патологии матки у женщин перименопаузального возраста на основе клинико – лабораторных данных, включающих морфологическую интерпретацию операционного материала.
5. Обосновать и сформулировать предложения по совершенствованию системы ведения женщин перименопаузального возраста с сочетанной доброкачественной патологией эндо- и миометрия.

Научная новизна

В работе представлен системный подход к изучению проблемы СДПМ в перименопаузальном периоде, позволяющий рассмотреть патологические пролиферативные процессы матки (лейомиому матки, аденомиоз, гиперплазию эндометрия) с учётом преморбидного фона и факторов риска.

На основании данных радиоиммунологических исследований концентрации половых стероидов выявлено, что прогрессирование СДПМ происходит в условиях более выраженной эстрогенной стимуляции в сопоставлении с условиями развития моноварианта (лейомиомы матки).

Анализ морфологических изменений в яичниках у больных с СДПМ показал, что в их структуре, наряду с опухолевидными процессами

(стромальная гиперплазия, стромальный текаматоз, кистозные изменения), нередко являются признаки хронического перифорита.

Новизной исследования явилось научное обоснование объёма и рациональной последовательности применения современных методов диагностики сочетанных пролиферативных патологических процессов матки у женщин перименопаузального периода.

Полученные результаты позволили выделить группы пациенток, требующих дифференцированного подхода к курации. Обоснована необходимость выбора преимущественно оперативных методов лечения в зависимости от вариантов СДПМ.

Практическая значимость работы

Данные проведённого исследования позволили установить значительную частоту сочетанного развития гиперпластических процессов эндо- и миометрия у больных перименопаузального возраста, что диктует необходимость проведения целенаправленного адекватного обследования пациенток в соответствии с предлагаемым алгоритмом диагностики патологии матки. Показана целесообразность включения в план обследования пациенток с сочетанной патологией матки цветового доплеровского картирования.

Учитывая значительную частоту развития сочетанных патологических процессов эндо- и миометрия на фоне гиперпластических процессов яичников, определённые сложности дооперационной диагностики этих состояний, представляется целесообразным расширение показаний к овариоэктомии у пациенток перименопаузального возраста.

Разработана и предложена комплексная программа (алгоритм) ведения пациенток с сочетанной патологией эндо- и миометрия на различных этапах наблюдения: амбулаторном, стационарном дооперационном и послеоперационном.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования нашли отражение в информационных письмах департамента здравоохранения администрации г. Омска:

- Информационное письмо «Критерии диагностики и лечения больных перименопаузального возраста с сочетанными гиперпластическими процессами эндо- и миометрия».
- «Сонографическая и гистероскопическая диагностика гиперпластических процессов эндо- и миометрия»

Результаты исследований используются в учебном процессе на кафедрах акушерства и гинекологии ЦПК и ППС, №1 Омской государственной медицинской академии.

В работу гинекологического отделения ОГКБ №1 г. Омска, гинекологического отделения ОКБ станции Омск, дневного стационара женской консультации №3 ЦПНБ, женской консультации №4 внедрены основные тактические и организационные формы ведения данного контингента больных.

Апробация работы и публикации. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на I Кубанском конгрессе по гинекологии (Анапа, 2001г.), на заседании Областной ассоциации акушеров – гинекологов (Омск, 2002 г.), на конференции врачей Центра профилактики невынашивания беременности и женской консультации №3 (Омск, 2003 г.), на межкафедральном заседании профессорско – преподавательского коллектива кафедр акушерства и гинекологии ОГМА (Омск, 2003 г.).

По материалам исследования опубликовано 6 печатных работ.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Сочетанные изменения эндо- и миометрия являются особой формой патологического состояния организма, развивающейся в

перименопаузальном возрасте преимущественно в рамках изменённого локального гомеостаза матки на фоне сопутствующих заболеваний.

2. Последовательное применение в программе обследования эхографии, цветового доплеровского картирования, гистероскопии, выскабливания полости матки обеспечивает значительную точность диагностики сочетанного развития патологии матки у больных перименопаузального возраста. Ведение больных перименопаузального возраста с сочетанной патологией эндо- и миометрия предусматривает преимущественно оперативные методы лечения.

Объём и структура диссертации. Работа изложена на 137 страницах текста и состоит из введения и 6 глав, выводов и практических рекомендаций. Иллюстрирована 7 таблицами, и 36 рисунками. Библиографический указатель содержит 239 работ, из них 129 отечественных и 110 иностранных авторов.

Работа выполнена на базе гинекологического отделения Отделенческой клинической больницы ст. Омск (гл. врач – А.И. Чеперин, зав. отделением – А.Н. Кортусов), морфологический раздел – в патоморфологическом отделении ОКБ ст. Омск (зав. отделением – Н.П. Чернышова). Весь материал получен и проанализирован лично автором.

РАЗДЕЛ ПЕРВЫЙ

ГЛАВА 1. Современное состояние вопроса о сочетанной доброкачественной патологии эндо- и миометрия у женщин перименопаузального периода (обзор литературы).

В настоящее время всё более актуальной становится проблема сохранения здоровья женщин пре- и постменопаузального возраста [26, 29, 100, 130, 170]. Это обусловлено множеством причин и, в первую очередь, увеличением средней продолжительности жизни, возрастанием доли женщин старшей возрастной группы среди населения [19, 26, 30, 45, 134, 157]. В настоящее время 95% женщин продолжают жить в постменопаузе. Современная демографическая ситуация в мире такова, что 90% женщин проводят в постменопаузальном периоде треть своей жизни [57, 80, 98, 125, 205]. В России, где средняя продолжительность жизни женщин составляет около 70 лет, особенности этого временного промежутка имеют также большое значение. Физиологические изменения в жизни женщины, происходящие в период 45-52 года (период выделен условно из расчёта: пременопаузальный период - с 45 лет до наступления менопаузы; перименопауза - пременопаузальный период и два года после менопаузы), сравнимы, пожалуй, только с периодом становления репродуктивной функции и требуют пристального врачебного внимания [26, 100, 101, 111, 193].

1.1 Терминология, распространённость, патогенетические механизмы сочетанной патологии эндо- и миометрия в перименопаузе.

Термин сочетанная доброкачественная патология матки (СДПМ) является понятием собирательным с точки зрения морфологических исследований, но представляет несомненные удобства для врача, имеющего дело с такими заболеваниями, как гиперпластический процесс эндометрия, миома матки, аденомиоз, полипы эндометрия. В то же время сходство причин и механизмов их развития, тот факт, что эти состояния (гиперплазии) являются проявлением общепатологического процесса и развиваются анатомически в одном органе, позволяет выделить их в группу, обозначенную термином «сочетанная доброкачественная патология матки» (СДПМ). Это понятие указывает на сущность морфологических изменений в исследуемых тканях и общность их патогенеза в миометрии, эндометрии и эндометриоидных гетеротопиях.

Термин СДПМ объединяет, прежде всего, следующие патологические состояния эндо и миометрия (матки): миома матки и гиперпластический процесс эндометрия; миома и аденомиоз; миома матки, ГПЭ и аденомиоз). По Е.В. Уваровой (1993), «миома не опухоль, а доброкачественная гиперплазия». Эндометриоз также относится к СДГМ, т.к. состоит из активного эндометрий-подобного эпителия и участков эндометриоидных гетеротопий, окруженных гипертрофированным миометрием.

Согласно классификации ВОЗ (Женева, 1984), выделяют 3 основных вида гиперпластических процессов эндометрия: эндометриальные полипы, эндометриальная гиперплазия и атипическая гиперплазия эндометрия. В отечественной литературе последних лет обычно используется классификация Б.И. Железнова (1973), который выделяет железистую гиперплазию эндометрия, железисто-кистозную гиперплазию, атипическую гиперплазию и полипы эндометрия.

В группу СДПМ объединены фактически фоновые заболевания и исключены предраки (атипическая гиперплазия эндометрия). Не включены в эту группу и единичные полипы эндометрия, главным звеном в патогенезе которых являются воспалительные процессы [32].

В то же время группа СДПМ является достаточно неоднородной. Так, описаны простая и пролиферирующая миомы матки [68]. Различные морфологические варианты гиперплазии эндометрия, степень активности процесса и длительность существования, а также степень распространённости и варианты аденомиоза очерчивают широкий круг заболеваний, включающий пациенток с патологическими процессами, объединёнными термином СДПМ.

Г.А. Савицкий (1987), изучая вопросы локальной гормонемии в малом тазе, приводит термин «гиперпластические процессы матки», в который объединяет миому матки как «самый распространённый вариант гормонально-зависимой гиперплазии миометрия» и «вариант гиперплазии эндометрия от простой железистой до аденоматоза» (или атипической гиперплазии эндометрия); отдельные авторы называют её пролиферативной, другие – гиперплазией с атипическими разрастаниями эпителия, аденоматозной, атипической железистой гиперплазией [39]. По данным Д.А. Лопухова (1992) и Е.В. Уваровой (1993) целесообразно использование термина «сочетанная доброкачественная патология матки». Г.Б. Безнощенко (2000) приводится термин СДГМ со ссылкой на Я.В. Бохмана (1989), А.Г. Погасов (1998) также указывает на патогенетическую связь этих заболеваний.

Гиперпластические процессы эндометрия, развивающиеся у женщин периода пре- и постменопаузы, имеют идентичное развитие и приобретают характер предракового заболевания [99, 127]. Возраст пациентки в 50 лет и старше является эпидемиологически доказанным фактором риска развития рака [99, 109, 167].

Миома матки, наряду с воспалительными заболеваниями и эндометриозом, является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний женской половой системы. В структуре гинекологической заболеваемости она занимает ведущее место и составляет 18-22% [17, 113, 112]. Удельный вес пациенток с миомой матки в гинекологических стационарах составляет 8,9 - 12,2%, среди контингента женщин старше 40 лет – 41 - 76%, 60-70% из которых подвергается оперативному лечению [27, 58, 116]. Обращает внимание то, что частота наследственной отягощённости миомой матки составляет 14,4 - 51,6% (тип наследования имеет полигенно мультифакторную природу). Констатировано, что риск возможного обнаружения опухоли у ближайших родственников больных почти в 2 раза превышает частоту миом матки в женской популяции [115, 116]. Отмечено, что наиболее высокая частота миом матки наблюдалась у женщин, достигших перименопаузального возраста [115, 124, 183]. В то же время Р.Б. Мамедбекова (2000) указывает, что наибольшей частоты миома матки достигает к 50 годам. Ряд авторов полагают, что в пре- и постменопаузе миома матки является самостоятельным фактором риска по развитию рака эндометрия, независимо от других причин гиперэстрогении [20, 28, 65, 178].

За последние десятилетия в развитых странах отмечено постепенное и неуклонное увеличение заболеваемости раком эндометрия [21, 22, 84, 133] и смена лидирующих позиций в структуре злокачественных заболеваний. В настоящее время рак тела матки в большинстве развитых стран занимает ведущее место в структуре заболеваемости женщин злокачественными опухолями гениталий [154, 172, 177].

Достоверно чаще (в 2,5 раза) при миоме матки встречается гиперпластический процесс эндометрия [19]; по данным Т.Я. Пшеничниковой (1991) и М.А. Тарасовой (2001), сочетание этой патологии достигает 70 – 87%. Параллельное развитие миомы матки и ГПЭ наблюдается у 47,6-62,5% женщин в популяции [113], а сочетание

атипической гиперплазии эндометрия с миомой в перименопаузе возрастает до 11% [23, 144].

Велика также частота встречаемости внутреннего эндометриоза в перименопаузальном периоде. По данным М.А. Тарасовой (2001), она составляет 11,3%. Большой интерес уделяется сочетанию миомы матки с аденомиозом. Их параллельное развитие встречается в 80 – 85% [63, 93, 116, 182]. Из числа лиц, прооперированных по поводу миомы матки, сочетании её с аденомиозом выявлено у 46 - 85% женщин [82, 197], а сочетание внутреннего эндометриоза и гиперпластических процессов эндометрия наблюдалось у 16,2-25% обследуемых [39].

Высока частота заболеваний матки, полученная при скрининговом исследовании (УЗИ, гистероскопия – ГСК, ультразвуковая гистероскопия – УЗГС) пациенток в перименопаузе [114]. Патология эндо- и миометрия обнаружена в этом возрасте у 46,9% обследованных.

Анализ клинических данных свидетельствует о высокой степени наследственной отягощённости опухолевыми и эндокринными заболеваниями при миоме матки [27] и эндометриозе [182].

Изучая механизмы развития миомы матки в 80-х годах, Е.М. Вихляева (1983) приходит к выводу, что миома матки не является истинной опухолью, а представляет собой «регенеративный пролиферат», процесс «доброкачественной гиперплазии мышечных элементов мезенхимального происхождения» [116]. Однако авторы отмечают, что у 20% этих больных имеются критерии истинного роста опухоли [26, 29]; Р.Б. Мамедбекова (2000) рассматривает миому как следствие патологической регенерации повреждённого эндометрия; А.Г. Погасов (1998) указывает на патогенетическую связь сочетания миомы матки с внутренним эндометриозом, доброкачественными и злокачественными опухолями матки, яичников и молочных желёз.

Традиционно считалось, что миома матки является гормонально-зависимым заболеванием, обусловленным гиперэстрогенией и дефицитом

прогестерона. Schreder в 1922 г впервые указал на значение гиперэстрогении. Основная роль в возникновении ГПЭ также отводится гиперэстрогении [21, 122]. В эксперименте показал возможность развития гормонально-зависимых опухолей в результате нарушения физиологического гомеостаза стероидов. При эндометриозе нарушения овариальной функции яичников проявляются, как правило, гормональной недостаточностью последних; кроме того, развитие эндометриоза связывают с абсолютной или относительной гиперэстрогенией [1].

Эстрогены – основной фактор, вызывающий пролиферацию эндометрия, которая при отсутствии достаточного влияния прогестерона прогрессирует в ЖГЭ и АГЭ [67, 78]. Я.В. Бохман (1979) сообщает, что развитие пролиферации и гиперпластических процессов в ответ на длительную эстрогенную стимуляцию является непосредственным результатом такого влияния и связь их очевидна. О перманентности влияния гиперэстрогении иллюстрируют работы Kloppel и Farg (1978), отмечающие, что для развития выраженной пролиферации эндометрия и миометрия, наряду с фактором «дозы», существенную роль играет «фактор времени» эстрогенного влияния, даже если уровень эстрогенов в крови не повышен. Подтверждением решающей роли гиперэстрадиолемии в развитии гиперплазий матки является то, что введение эстрадиола здоровым женщинам уже через 120 дней приводит к формированию в эндометрии картины ЖГЭ (иногда АГЭ) и они регрессируют лишь после отмены эстрадиола, в крови больных женщин с ГПЭ определяется высокий уровень эстрадиола, который имеется и у 75% больных с полипозом эндометрия.

У большинства женщин миомой матки в результате гиперэстрогении и одновременного снижения секреции прогестерона эндометрий и миометрий в течение десятков циклов подвергается пролиферативным воздействиям. При этом первичная «поломка» иерархической эндокринной системы может произойти как на уровне регулируемых ретикулярной формацией гипоталамуса гонадотропной, адреналовой и овариальной функций, так и в

рецепторах половых гормонов миометрия и эндометрия [28]. В литературе последних лет имеются данные, что основным стимулятором роста миомы может быть прогестерон [112, 129]. Так, по данным M.S. Rein. (2000) применение прогестинов приводит к соматической мутации клеток и стимуляции роста миомы.

О неоднозначности нарушений функции гипофиза сообщает ряд авторов, которые отмечают одинаковую направленность в экскреции гонадотропинов у больных ЖГЭ и раком матки в климактерическом периоде, заключающуюся в снижении тотальной гонадотропной активности [1]. Качественные изменения ФСГ при этом характеризуются тем, что на фоне ЖГЭ его биологическая активность снижается в 2,2 раза.

Непосредственной причиной гиперэстрогемии [11, 42, 61] считается стойкая ановуляция – признак, свойственный большинству гиперпластических процессов. Основной элемент нарушений – развитие персистенции фолликула(ов) или его атрезия, в результате чего овуляция не наступает и «выпадает» лютеиновая фаза.

По данным ряда авторов, наряду с классическими фенолстероидами (эстрадиол-подобные гормоны), существуют «неклассические фенолстероиды». Их секреция происходит, по-видимому в гиперплазированной тека-ткани [51, 54, 75]. В перименопаузальном периоде имеет место повышение секреции яичниками «неклассических фенолстероидов» [19].

В тоже время имеются многочисленные факты, свидетельствующие о развитии гиперпластических процессов эндометрия у женщин с овуляторным менструальным циклом на фоне неизменённых показателей гормонального гомеостаза, в том числе в перименопаузальном возрасте [18, 27, 33], что не позволяет рассматривать развитие гиперпластических процессов матки исключительно как следствие гиперэстрогемии.

В монографии Г.А. Савицкого (2000) приводятся данные о преобладающем значении гиперэстрадиолемии в генезе развития миомы

матки и формулируются современная концепция патогенеза миом матки, суть которой состоит в безусловно большей чувствительности тканей миомы матки к эстрадиолу, факте сопряжения процессов роста узла миомы и гиперплазии камбиальных элементов сосудов с гипертрофией миоцитов миометрия, а также в возникновении миомы матки на фоне явных дегенеративно-дистрофических изменений в тканевых структурах сосудистой и нервной систем миометрия.

По данным Я.В. Бохмана (1990), Г.И. Брехмана (1995), З.С. Хаджаевой (1996) в основе развития миомы матки лежит синдром психоэмоционального напряжения, приводящий к срыву адаптационно-компенсаторных реакций на различных уровнях кольцевой системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники-яичники-матка вследствие нарушения макро- и микроциркуляции и тканевой гипоксии. Риск развития пролиферативных процессов значительно возрастает на фоне ожирения, сахарного диабета, СПКЯ [92]. При раке эндометрия ожирение наблюдается у 82,5%, артериальная гипертензия – у 59,5%, клинически выраженный сахарный диабет у – 17,8%, субклинический – у 35,2% [22, 233], однако гиперпластический процесс эндометрия может развиваться у женщин не имеющих ожирения [27, 113].

Сопоставление гормональных показателей с электроэнцефалографическими позволяет рассматривать нарушения гипоталамо-гипофизарной системы в качестве ведущего звена в патогенезе эндометриоза. Нарушения функции яичников, возникающие при этом, могут, в свою очередь, оказывать влияние на деятельность гипоталамо-гипофизарной системы. Немаловажная роль в возникновении гормональных нарушений отводится морфологическим нарушениям в яичниках. Так, выраженный гипертекоз стромы и многочисленные атретические фолликулы в биоптатах яичников свидетельствует о нарушении стероидогенеза при эндометриозе [1, 232].

У большинства больных с ожирением (у 84,5% в сочетании с железистой гиперплазией эндометрия) и у каждой 3-4 без ожирения (у 25,0% в сочетании с железистой гиперплазией эндометрия) гиперпластические

изменения эндометрия возникают не только в условиях яичниковой гиперандрогении, но и на фоне гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, являющимися основным звеном патогенеза метаболического синдрома [122]. Первичным механизмом, вызывающим развитие характерного для пациенток с патологией матки эндокринно-обменного синдрома, автор считает повышение порога чувствительности гипоталамо-гипофизарного комплекса к регулирующим воздействиям со стороны периферических эндокринных желёз, что подтверждают и данные В.М. Дильмана (1978), Я.В. Бохмана (1979).

Важность значимости нейро-обменно-эндокринного синдрома (НОЭС) при гиперпластических состояниях матки иллюстрируется двумя основными патогенетическими вариантами рака эндометрия: первый – 60-70% на фоне гиперэстрогении, нарушений жирового и углеводного обменов; второй – 30-40% на фоне фиброза в яичниках и атрофии эндометрия [19].

Результаты исследований доказывают сложность патогенеза ГПЭ и СДПМ, развитие которых происходит на фоне нарушения соотношения процессов пролиферации клеток эндометрия и механизмов регуляции их запрограммированной гибели (апоптоза). Сохранение этих нарушений, вероятно, является одной из основных причин рецидивирования и прогрессирующего течения ГПЭ [122]. Значение апоптоза в развитии ГПЭ показано в работах В.С. Новикова (1996), W.K. Chon (1995), T. Nicaido (1996).

Гипер- и неопластические процессы в слизистом и мышечном слоях матки возникают на фоне прогрессирующего снижения способности клеток к апоптозу, выражающегося уменьшением степени деградации ДНК в результате угнетения активности Са/Mg - зависимой эндонуклеазы. Это выявляется уже на стадии гиперпластических изменений эндометрия, усиливается при предраковых поражениях и особенно при раковой трансформации. Угнетение процессов апоптоза при ГПЭ определяется также изменениями содержания продуктов генов, контролирующих

запрограммированную гибель клеток, о чём свидетельствует появление экспрессии Bcl – 2 протеина при ГПЭ и её отсутствие у 47% больных раком эндометрия [122].

Диффузный гиперпластический процесс эндометрия (ДГПЭ) является не столько следствием усиления митоза, сколько ослабления апоптоза. Липидная пероксидация у женщин с ДГПЭ имеет положительную связь с количеством патологических митозов, метафазно-профазным отношением и обратную корреляцию с апоптозом [23].

С усилением патологических изменений в слизистой тела матки показатели биологических маркёров апоптоза достоверно отличаются от таковых в неизменённом эндометрии. Выявленное при железисто-кистозной и аденоматозной гиперплазии значительное снижение активности Ca/Mg-зависимой эндонуклеазы в слизистой тела матки указывает на снижение уровня контролируемой гибели клеток в ней и нарушение молекулярных механизмов, вовлечённых в процесс апоптоза уже на стадии гиперпластических изменений в слизистой оболочке тела матки [33, 195].

Развитие диффузного гиперпластического процесса эндометрия возникает на фоне интенсификации процессов ПОЛ, проявляющихся увеличением уровня первичных продуктов пептидной пероксидации. В зависимости от гистологической и гормональной обусловленности, процессы ПОЛ имеют различную выраженность и существенно возрастают при канцерогенезе [75]. Процессам ПОЛ в организме противостоит антиоксидантная система [29, 74]. При развитии ГПЭ происходит снижение уровня антиоксидантной и антирадикальной защиты; ферментное звено находится в состоянии «напряжения» [23].

Определённая роль в патогенезе миомы матки отводится некоторым пептидным факторам роста, включая эпидермальный [86, 102, 186], диффузной эндокринной (АПУД) системе, вырабатывающей ХГ, другим пептидам и биологическим аминам, которые принимают участие в процессах клеточной пролиферации [116, 229]. На состояние гормонемии в организме

влияет концентрация т.н. «транспортных» белков. Уровень содержания стероид – связывающего глобулина генетически детерминирован. В литературе имеются данные о роли абсолютной гиперэстрогении в генезе миомы матки у женщин перименопаузального периода, основанные на изучении концентрации общего 17-бета-эстрадиола и его свободной фракции, а также транспортных белков крови: альбумина и ССГ [45].

Развитие ГПЭ сопровождается выраженным дисбалансом в системе инсулиноподобных факторов роста, проявляющимся как повышенным содержанием ИФР – 1 в сыворотке крови по сравнению со здоровыми женщинами, так и изменениями его соотношения со связывающими белками – ИФРСБ-1 и ИФРСБ-3, носящими наиболее неблагоприятный характер у больных без метаболического синдрома [122, 219].

В современных исследованиях большое внимание уделяется состоянию рецепторного аппарата матки при различных гиперпластических процессах. Наибольшая концентрация рецепторов к стероидам отмечается в эндометрии [103]; в миометрии их в несколько раз меньше. Состояние гормонально-рецепторного аппарата матки в динамике цикла изучено достаточно подробно и, в основном, не указывает на какие-либо отклонения [26, 69]. Мнение о концентрации рецепторов эстрадиола в опухоли также неоднозначно [214]. Исследования рецепторов прогестерона показали, что по степени гормональной чувствительности ткань миомы матки ближе к эндометрию, нежели к миометрию [217].

В гиперплазированной эндометрии уровень рецепторов к эстрадиолу и прогестерону и активность ферментов соответствуют таковым у здоровых женщин в пролиферативную фазу цикла; то же наблюдается в отношении активности ферментов эндометрия [86, 90, 98]. У больных с АГЭ в слизистой оболочке матки в 67,4% случаев определяются рецепторы к эпидермальному фактору роста (ЭФР), встречаясь в 4 раза чаще, чем в неизменённом эндометрии и сочетаясь с отсутствием рецепторов к половым стероидам. У пациенток без ожирения это взаимоотношение рецепторов отмечается в 1,7

раза чаще, что позволяет предположить преобладание локальной регуляции пролиферации эндометрия [122, 227]. Между тем в настоящее время не существует методик, позволяющих в клинических условиях осуществить полноценную коррекцию нарушений рецепторного аппарата эндометрия [86].

Ряд исследователей указывает на значительную роль иммунных нарушений в возникновении гиперпластических процессов матки [16, 36, 61, 95, 203, 218].

По данным Ю.Ю. Табакман и И.А. Васильевой (1987), возможно развитие гиперпластической трансформации эндометрия на фоне воспалительных изменений, причиной которых являются атрофические состояния, связанные с гормональной перестройкой в пре- и постменопаузе, и снижение напряжённости местного иммунитета. Морфологические признаки нарушения локального звена иммунитета Г.Е. Чернуха (1999), проявляющиеся выраженной лейкоцитарной и лимфоцитарной инфильтрацией слизистой оболочки матки, изменениями популяционного состава иммунокомпетентных клеток, преимущественно, в виде увеличения содержания Т-лимфоцитов с изменениями соотношения их регуляторных субпопуляций, клеток лимфоцитарно-макрофагального ряда и клеток, экспрессирующих молекулы адгезии, свидетельствуют о локальном воспалительном процессе в эндометрии.

Таким образом, данные литературы указывают на высокую частоту развития пролиферативных процессов эндо- и миометрия в перименопаузе. Наиболее часто встречается сочетание лейомиомы матки с гиперпластическим процессом эндометрия (до 87%), лейомиомы матки с аденомиозом (до 85%). Изучение механизмов развития данных патологических состояний позволило выделить следующие основные патогенетические звенья: патология эндо- и миометрия развивается в условиях гиперэстрадиолемии и угнетения процессов апоптоза; имеется наследственная предрасположенность к развитию некоторых заболеваний

(лейомиома, аденомиоз); развитие патологических процессов матки часто происходит на фоне сопутствующих эндокринно – обменных и иммунных нарушений.

1.2 Современные принципы диагностики и тактики ведения больных с сочетанной доброкачественной патологией эндо- и миометрия в перименопаузе

Основные работы, посвящённые вопросам диагностики гиперпластических процессов матки, проводились в 70-80 годах минувшего века [15, 21, 26, 89, 92,]. Исследованию методом эхографии подвергались в основном женщины с АМК [3, 31, 34, 81, 114].

Несмотря на большое количество методов диагностики патологических состояний матки, имеющихся в арсенале клинициста, данные по информативности каждого метода противоречивы [82, 85, 89, 91, 118].

Внедрение в клиническую практику трансвагинальной эхографии явилось качественно новым этапом в диагностике заболеваний женской половой сферы. Благодаря относительной простоте, неинвазивности и высокой информативности, в настоящее время трансвагинальная эхография заняла одно из ведущих мест в диагностике гинекологических заболеваний. [46, 117, 224].

Совпадение данных УЗИ и ГСК отмечено в 71-72%. Однако, данные УЗИ в 69,4% не совпадают с гистологическими исследованиями, преимущественно у пациенток с миоматозными изменениями. Совпадение данных ГСК и гистологических результатов выявлено в 85-93% [114, 163, 191]; УЗИ с ЦДК – в 73,1%, что позволяет установить диагноз патологии мио- и эндометрия на доклинической стадии.

Точность диагностики патологии эндометрия при УЗ исследовании достигает 56-92% [23, 34, 85, 107]. В тоже время сочетание миомы матки с аденомиозом диагностировано лишь в 24,9% [85, 230].

Достаточно сложной является диагностика сочетания миомы матки и внутреннего эндометриоза. Дооперационное исследование с использованием УЗИ, гистероскопии, гистерографии позволяет диагностировать этот вид патологии в 82% [82, 231].

Безусловно, заключительный диагноз выносится только на основании гистологического исследования слизистой матки. При этом вакуум – кюретаж является более точным методом, чем штриховая биопсия, особенно для очаговых гиперплазий эндометрия. Его информативность приближается к точности диагностики при выскабливании полости матки [78, 83, 94]. Высока также ценность гистероскопии с прицельной биопсией эндометрия [4, 106]. ГСГ устанавливает внутренний эндометриоз в 33,1% - 76,1% [5, 64, 82, 174]. Диагностика гиперпластических процессов эндометрия по цитологическому исследованию аспирата из полости матки точна лишь в 80,5 – 83,7% [121] при минимальной частоте ложно отрицательных заключений [44, 86, 110].

Поиск различных альтернативных методик диагностики патологических состояний эндо и миометрия прослеживается в литературе в течение последних десятилетий. Так, В.Н. Серов (1977), Ю.Ю. Табакман (1977) описывают метод диагностики гиперпластического процесса эндометрия и рака эндометрия путём радиофосфорной диагностики. Поиск неинвазивных методик приводит к появлению ряда работ, где оцениваются показатели оксидантного/антиоксидантного, ферментного гомеостаза, а также процессов апоптоза [23, 234, 235].

Имеются единичные работы по использованию термографии как метода распознавания некоторых патологических состояний, в частности миомы матки. У 40% больных с миомой матки наблюдается повышенная энергетическая яркость области груди, у 23% - нижних отделов живота. [6].

Учение о механизмах наследования предрасположенности к миоме матки и развитию эндометриоза [8, 13] способствует исследованию фенотипических маркеров этих заболеваний. [39, 43, 50]. У пробандов и их ближайших родственников отмечено возрастание уровня СА - 125 при сочетании миомы матки с внутренним эндометриозом в сравнении с показателями у здоровых женщин и больных с миомой матки [8, 116].

Повысить диагностическую значимость ультразвукового исследования позволило внедрение в арсенал неинвазивных исследований цветового доплеровского картирования [34, 46, 47, 53]. Кровоток субэндометриально и в эндометрии обнаруживается в 33,3%, средние показатели кровотока - С/Д 2,0, ИР 0,57 [60, 71, 85].

Таким образом, в настоящее время качественная диагностика гиперпластических процессов матки возможна лишь при использовании сочетания нескольких методов исследования (как инвазивных, так и неинвазивных).

Несмотря на расширение знаний о патогенезе различных гиперпластических состояний матки и увеличение арсенала методов комплексной консервативной терапии СДПМ, частота хирургических вмешательств не уменьшается [82, 220, 221]. Так, Я.В. Бохман (1989) публикует данные наблюдения за больными с гиперпластическими процессами эндометрия на фоне консервативного лечения: в течение 3 лет ГПЭ регрессировала в 40%, оставалась стабильной в 55%, прогрессировала в атипическую в 2,6%, в рак эндометрия – в 1,7%. Удаление гормонально-потребляющей ткани при диагностическом выскабливании полости матки почти в 60% считается самостоятельным методом лечения гиперплазии эндометрия [93]. По данным Вихляевой Е.М. (1988), гормонотерапия не требуется и оправдана консервативно-выжидательная тактика при железисто-фиброзных полипах эндометрия после удаления на фоне секреторного эндометрия и нормальной функции яичников.

Родоначальником применения гормонов в лечении гиперпластических процессов является американский исследователь R. Kistner. При этом регресс, в частности, в очагах эндометриоза наблюдался в 40-80%; однако у 40% женщин выявлены рецидивы. Кроме того, длительное применение гормональных препаратов вызывало необратимые изменения в гипоталамо-гипофизарной системе, приводило к появлению резистентных форм эндометриоза [104, 153].

Большинство авторов рекомендуют применять при ГПЭ и СДПМ в перименопаузе чистые гестагены [7, 21, 30, 51, 56, 87, 88]. Эффективность применения гестагенов у женщин пре- и постменопаузального возраста с гиперпластическими процессами эндометрия относительно высока и составляет 53% - 96% [19, 30, 99]; рецидивы ГПЭ после 6 месячного лечения отмечены в 25,6 – 69,5% [30, 113]. Малая эффективность объясняется отсутствием рецепторов к прогестерону [21, 113, 108, 162, 236]. Определение чувствительности трансформированного эндометрия к действию половых стероидов нашло применение в онкогинекологии при решении вопроса о целесообразности назначения гормонотерапии [27, 96, 105]. В этой связи изучение рецепторного статуса эндометрия является перспективным в целях повышения эффективности гормонотерапии ГПЭ [42, 92, 210].

В последние годы стали применяться антигонадотропины. Использование даназола в частности, в течение 6 месяцев даёт эффект у 71-95% женщин [30] По данным А.А. Бахваловой (1998), лечение даназолом эффективно лишь у 20%. При использовании препарата отмечен рецидив заболевания через 6-12 месяцев у 58 – 92% больных [104].

Определённое место (с 1985 года) заняли аналоги ГнРГ, эффект которых достигается как посредством блокады гипофизарно-яичниковой системы, так и путём их прямого влияния на клетки-мишени [35, 76, 145, 166]. Большинство симптомов претерпевало обратное развитие, но на фоне лечения становились более выраженными психосоматические нарушения, особенно частота и выраженность приливов [204].

Использование агонистов ГнРГ у больных гиперпластическими процессами эндометрия позволяет достичь более длительной ремиссии. Антигонадотропный эффект препаратов этой группы реализуется не только в результате ингибирующего влияния их на секрецию гонадотропинов и яичниковых стероидов, но и путём снижения секреции инсулина, ИФР - I, обладающих митогенной активностью, а также блокирующего воздействия на рецепторы эпидермального фактора роста (ЭФР), посредством которых

реализует своё действие как ЭФР, так и альфа – тканевой фактор роста (ТФР) [122].

В тоже время, терапия больных миомой матки с применением агонистов (аналогов) ЛГ-РГ ограничена кратковременным эффектом уменьшения размеров опухоли, что может быть использовано в качестве предшествующей операции терапии или у больных, возраст которых близок к менопаузе [82, 200].

На сегодняшний день при лечения эндометриоза практическую ценность сохранили прогестагены, антигонадотропины, аналоги ГТ-РГ [164], однако аденомиоз не ликвидируется на фоне терапии гормонами [2, 104]. Несмотря на успехи, достигнутые в лечении эндометриоза гормональными препаратами, большинство исследователей считают необходимым проведение комбинированного (с использованием энергии лазера, крио- или электрокоагуляции) воздействия. Собственно хирургическое лечение проводят на последнем этапе при отсутствии эффекта от проведённой терапии [9, 24, 37, 70, 225].

Таким образом, лечение половыми стероидами можно рассматривать как псевдобеременность, даназолом – как псевдоменопаузу, аналогами люлиберина – как псевдогипофизэктомия [104, 217]. В то же время при противопоказаниях к гормонотерапии, её неэффективности, наличии тяжёлых форм гиперплазии эндометрия методом выбора для больных с СДПМ в перименопаузе нередко становится оперативное лечение в объёме гистерэктомии [38, 63, 65, 79, 209].

К этому же выводу приходит Г.Е. Чернуха (1999), констатирующая, что в настоящее время, когда отсутствуют препараты, оказывающие реальное действие на механизмы развития ГПЭ и СДПМ, с целью профилактики риска развития рака тела матки, должны быть расширены показания к оперативному лечению, особенно у женщин старшей возрастной группы.

Современные подходы к лечению больных эндометриозом состоят в комбинации хирургического метода, направленного на максимальное

удаление эндометриoidных очагов, и гормонотерапии [62, 132].

В гинекологических стационарах до настоящего времени 50-70% больных с миомой матки подвергается хирургическому вмешательству [4, 28, 141, 238]. Частота гистерэктомии составляет 25-38% от всех проводимых в гинекологии хирургических вмешательств [9, 27, 190]. При этом до 60% больных миомой матки подвергаются операции в возрасте от 40 до 50 лет [26].

Хирургическое лечение является ведущим в избавлении женщин от миомы матки и аденомиоза [113, 105, 222]. Частота гистерэктомий среди полостных гинекологических операций, независимо от нозологии, в мире колеблется от 25% до 48% (США), в России составляет до 38,2% [59, 142, 143, 149, 171]. При этом 76,8% гистерэктомий в Великобритании выполнено в перименопаузальном возрасте [1, 151].

Ведущими показаниями к операции у больных с миомой матки и СДПМ в пременопаузе являются размеры и быстрый рост опухоли, сочетание с гиперплазией эндометрия, подслизистая локализация и центрипетальный рост узла [68, 148, 168, 181].

Дискуссии об объёме оперативного вмешательства ведутся около 30 лет. При этом предлагались, как весьма радикальные пангистерэктомии с удалением придатков [14, 169, 207, 208], так и щадящие, предусматривающие удаление только видимых очагов гетеротопий в миометрии и кресцово-маточных связках [4, 37, 55, 72, 96, 119, 126].

В пременопаузальном возрасте методом выбора является ампутация матки с оставлением неизменённой шейки и яичников. [21, 41, 59]. Автор указывает, что для излечения дисплазии и преинвазивного рака шейки матки в 70-80% случаев достаточно её конизации. Желательно оставление яичников в 46-49 лет женщинам с сохранённой менструальной и половой функцией; гипертоническими кризами, НОЭС, психической депрессией.

При подходе к выбору объёма оперативного вмешательства в последние годы абсолютное большинство авторов солидарны с тем, что даже при распространённых формах эндометриоза следует, по возможности, придерживаться принципов реконструктивно-пластической хирургии и прибегать к радикальным операциям только в тех случаях, когда исчерпаны все иные возможности [37, 82, 136, 150, 152]. О целесообразности выполнения этих операций у женщин старше 45 лет сообщают В.И. Краснопольский и др. (1996).

Альтернативным хирургическим методом лечения изолированных форм ГПЭ является деструкция слизистой оболочки матки (аблации) с помощью различных физических и химических факторов [138, 139, 146, 161, 180, 173, 211]. В 70-80-х годах с этой целью широко применяли криодеструкцию эндометрия [28, 113, 213]. Первичный положительный эффект при использовании этой методики достигнут почти в 100% случаев у больных с очаговыми формами гиперплазии эндометрия и лишь у 60% больных – с диффузной формой гиперплазии [90]. Менее положительные результаты лечения были в случаях сочетания ГПЭ с миомой матки. В некоторых случаях отмечено увеличение размеров матки после криовоздействия [90], особенно при сочетании миомы матки с ГПЭ [3, 10, 223].

В 90-х годах большую популярность приобретает ГСК – абляция эндометрия или электрокоагуляция. Удовлетворительные результаты лечения (аменорея длительностью более 6 месяцев) были получены в 48 – 93% случаев [86, 158, 176, 184, 189]. В тоже время по данным А.А. Бахваловой (1998), остаточный эндометрий был обнаружен у всех пациенток репродуктивного возраста с аблацией эндометрия в анамнезе по поводу АГЭ; описаны также случаи возникновения рака эндометрия [49, 120, 128, 179, 187]. В связи с этим, проведение аблации эндометрия при предраковых изменениях слизистой оболочки матки (АГЭ, рецидивирующая ЖГЭ), а также при сочетании ГПЭ с миомой матки или аденомиозом не показано; в

этих ситуациях предпочтительнее проводить радикальное оперативное лечение [122, 131, 155, 199, 226].

Гормональная супрессия эндометрия перед аблацией осуществляется с использованием прогестинов, антигонадотропинов, синтетических аналогов ГТ-РГ [135, 158, 185, 212, 215]. Как альтернатива гормональной подготовке эндометрия существует метод механического удаления функционального слоя эндометрия, проводимого непосредственно перед операцией электродеструкции. R.G. Gimpelson, J. Kaigh (1992) сообщили о практически одинаковых результатах при разных способах подготовки эндометрия к электродеструкции [175, 192, 201, 206, 237].

Значительная частота воспалительных изменений в эндометрии и яичниках, сопряжённая с персистенцией вируса простого герпеса (ВПГ), указывает на кофакторную роль инфекции в генезе ГПЭ и обосновывает целесообразность проведения противовоспалительной терапии [122, 129]. Многие исследователи рекомендуют также использовать иммуномодуляторы [40, 95, 102].

Появляются сообщения об использовании в эксперименте 5-аминолевуленовой кислоты для сенсбилизации эндометрия при проведении фотодинамической аблации эндометрия [86].

При выполнении радикальных вмешательств отмечается, что расстройства, связанные с тотальной овариоэктомией, наблюдаются в послеоперационном периоде с 6-7 суток [97, 100, 159, 202, 239], осложняя течение послеоперационного периода и снижая качество жизни женщины [12, 17, 48, 66, 73, 77]. В тоже время M. Labinec-Michand (1998), J.A. Martin (1988) сообщают о снижении депрессии и других психических симптомов после гистерэктомии [194, 196, 198, 216]

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о разноречивости сведений по вопросу сочетанной доброкачественной патологии матки у женщин перименопаузального периода. Основное место в диагностике СДПМ занимают инвазивные методики (гистероскопия, гистерография,

диагностическое выскабливание полости матки), однако активно ведётся поиск высокоинформативных неинвазивных диагностических процедур. Большой арсенал медикаментозных средств (гестагены, антигонадотропины, агонисты ГнРГ) не позволяют решить проблему лечения сочетанной патологии матки. Трудности в использовании гормональных средств объясняются временным эффектом от лечения, высокой стоимостью препаратов и выраженностью побочных эффектов. Доминирующей остаётся оперативная тактика лечения пациенток с СДПМ, которая включает как достаточно радикальные оперативные вмешательства (гистерэктомия), так и органосохраняющие операции (гистерорезектоскопия) [140, 156, 188].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика исследуемых групп

Особенностью 45 – 55 летнего возраста женщин является то, что в структуре онкозаболеваемости на этот возрастной период приходится пик предраковых заболеваний, в том числе матки [21]. Особенности клиники данной патологии этого возрастного периода обусловлены не только сочетанием различных гиперплазий матки, но и возрастными моментами. Многочисленными фундаментальными работами доказано, что миома матки, являясь доброкачественной гормонзависимой опухолью, сопровождается изменением гемостазиологических показателей крови [40, 123, 136, 196], а широкий спектр экстрагенитальной патологии, применение инвазивных методов диагностики, физиологическая гиперкоагуляция, использование гормональных препаратов с лечебной целью увеличивает риск тромбогеморрагических осложнений у данного контингента больных [9, 18, 23, 40, 113, 233].

Литературные данные относительно особенностей клинической картины изучаемых заболеваний легли в основу построения алгоритма нашего исследования. Работа проводилась в два этапа:

1 этап исследования включал анализ архивного материала (историй болезни) пациенток, оперированных в 1990 году в гинекологическом отделении ОКБ по поводу различной патологии матки. В результате ретроспективного анализа была сформирована группа пациенток с СДПМ, находящихся в перименопаузальном возрасте. Эти больные (57) составили **г р у п п у с р а в н е н и я** (табл. 1). Проведено углублённое исследование с оценкой возраста, длительности заболевания, выраженности клинической симптоматики, показаний к операции, вида оперативного лечения, результатов морфологического исследования операционного материала и особенностей течения послеоперационного периода. Патология матки встречалась в следующем сочетании (табл. 2): М с Эм – в 32 (56,1±6,6%); М с ГПЭ – в 9 (15,8±4,8%) случаях; миома матки (М) в сочетании с внутренним

эндометриозом (Эм) и ГПЭ – в 16 (28,1±6,0%). Следует отметить, что сочетание различных пролиферативных процессов матки в этой группе диагностировалось преимущественно ретроспективно на основании послеоперационного морфологического исследования.

На основании сделанных нами выводов были выработаны критерии постановки диагноза, разработана программа обследования с использованием эхографии и цветового доплеровского картирования для диагностики гиперплазий эндо- и миометрия. Выработана методика интраоперационного забора капиллярной крови из сосудов тела матки для исследования в сыворотке концентрации половых стероидов. Разработан алгоритм объективного слежения за пациентками в послеоперационном периоде.

2 этап включал внедрение разработанных нами подходов к диагностике гиперплазий матки, этапности обследования и лечения пациенток, рационального ведения послеоперационного периода. Проведено обследование 174 пациенток, находившихся на стационарном лечении в гинекологическом отделении клинической больницы в 2000 – 2002 гг. Были сформированы следующие группы:

Путём случайной выборки пациенток с СДПМ, находящихся в перименопаузальном периоде, сформирована основная группа в составе 95 больных. Патологические процессы встречались в этой группе в следующих сочетаниях: М с Эм – в 34 (35,8±4,9%) случаях; М с ГПЭ – в 35 (36,8±4,9%); М в сочетании с Эм и ГПЭ – в 25 (26,3±4,5%); Эм с ГПЭ – в 1 (1,1±1,1%) случае.

Поскольку в основной группе изучаются взаимно не всегда связанные признака (патология и возраст), для сопоставления проводимых исследований мы использовали дополнительно ещё две группы.

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп

Название	Характеристика	Численность группы
I этап исследования (1990 г.)		
Группа сравнения	Пациентки с сочетанной доброкачественной патологией эндо- и миометрия в перименопаузальном возрасте	57
II этап исследования (2000 - 2002 г.)		
Основная группа	Пациентки с сочетанной доброкачественной патологией эндо- и миометрия в перименопаузальном возрасте	95
Первая контрольная группа	Пациентки с сочетанной доброкачественной патологией эндо- и миометрия в репродуктивном возрасте	38
Вторая контрольная группа	Пациентки с моновариантом – лейомиомой матки в перименопаузальном возрасте	41
Всего:		231

В первую контрольную группу (К1) вошли 38 пациенток с сочетанной патологией эндо- и миометрия, находящиеся в репродуктивном возрасте и подвергшиеся оперативному лечению. В этой группе наблюдались следующие сочетания: М с Эм – в 19 (50±8,1%); М с ГПЭ – в 10 (26,3±7,1%) случаях; М в сочетании с Эм и ГПЭ – в 7 (18,4±6,3%); Эм с ГПЭ – в 2 (5,3±3,6%) случаях.

Вторая контрольная группа (К2) представлена 41 пациенткой, находящейся в перименопаузальном возрасте, не имеющей сочетания патологии мио- и эндометрия (изолированные формы) и проходившей лечение по поводу миомы матки.

Таблица 2

**Характеристика патологических изменений эндо- и миометрия
в группах пациенток с СДПМ**

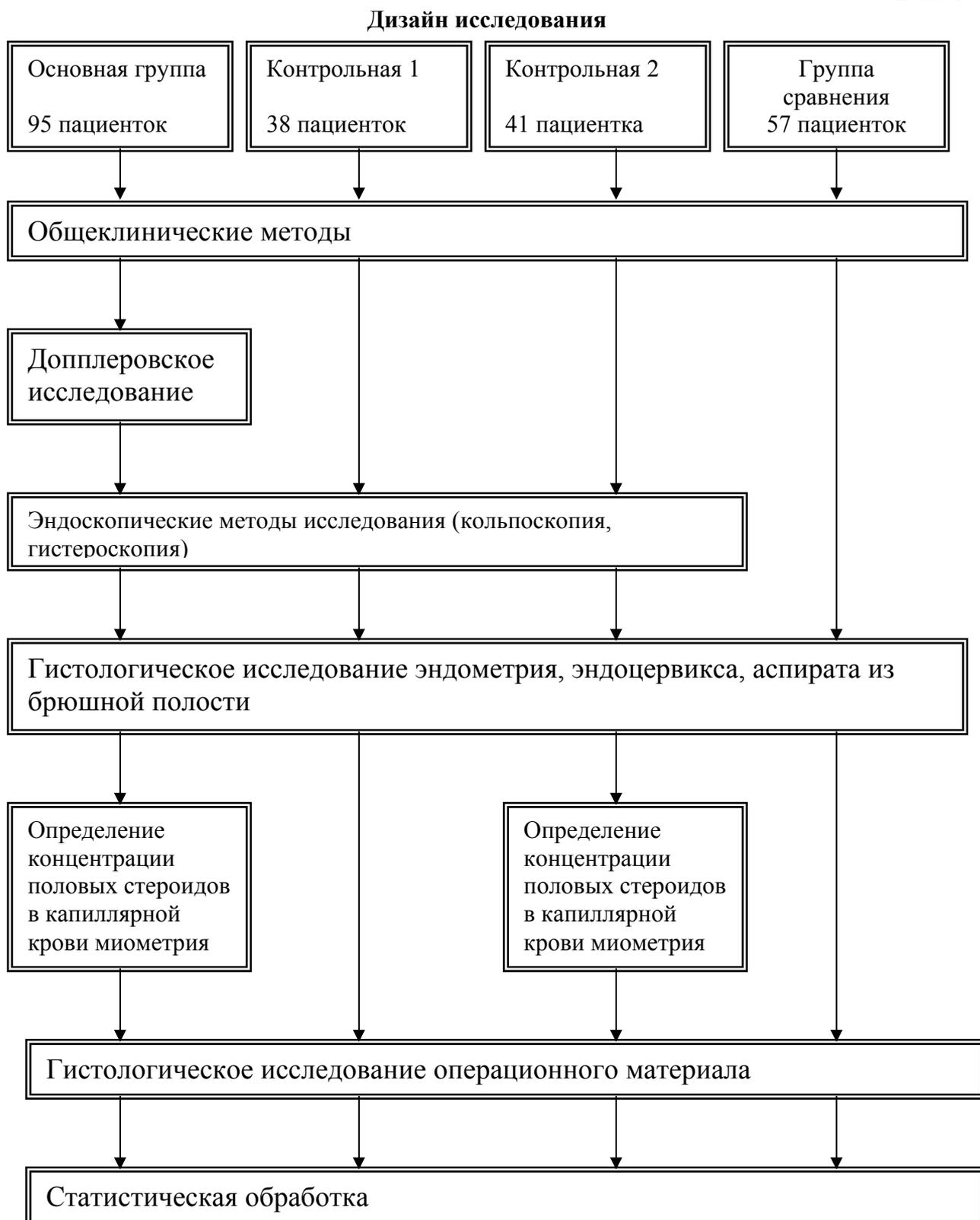
Название группы	Патология эндо- и миометрия				Всего
	лейомиома + аденомиоз	лейомиома + ГПЭ	лейомиома, аденомиоз, ГПЭ	аденомиоз + ГПЭ	
Основная	34 (35,8±4,9%)	35 (36,8±4,9%)	25 (26,3±4,5%)	1 (1,1±1,1%)	95
Первая контрольная	19 (50±8,1%)	10 (26,3±7,1%)	7 (18,4±6,3%)	2 (5,3±3,6%)	38
Сравнения	32 (56,1±6,6%)	9 (15,8±4,8%)	16 (28,1±6,0%)	-	57

Таким образом, проведённое исследование можно рассматривать как исследование серии случаев с элементами когортного. Исследования серии случаев являются в большинстве своём ретроспективными и рассматривают клинические особенности заболевания в т.н. «когорте дожития». В когортных (проспективных) исследованиях исходная когорта пациентов с изучаемыми заболеваниями (Холлендер М., Вулф Д., 1983; Хеттманспергер Т.П., 1987) прослеживается в течение определённого периода времени для регистрации исходов (суррогатных и конечных точек).

2.2. Методы исследования

В работе использован комплекс анамнестических, клинических, параклинических, биохимических, бактериоскопических, гормональных, патоморфологических и статистических методов исследования (схема 1).

Схема 1



Общеклиническое исследование включало изучение соматического и гинекологического анамнеза, осмотр больных, включая гинекологическое исследование. Использовались методы лабораторной диагностики: изучение морфологии периферической крови и ее основных биохимических параметров с оценкой показателей свёртывающей системы крови по стандартной методике [Кост Е.А., 1976; Меньшиков В.В., 1987], включающим определение концентрации билирубина, общего белка, АлАТ, АсАТ, мочевины, креатинина, функциональных печёночных проб – тимоловой, сулемовой

Проводили бактериоскопическое исследование урогенитальных мазков, отделяемого из цервикального канала, заднего свода влагалища, уретры на флору, количество лейкоцитов, определение типа влагалищного отделяемого (по Е.Ф. Кира) и наличие патогенной и условно-патогенной микрофлоры.

Применяли трансвагинальную и трансабдоминальную эхографию органов малого таза с помощью ультразвукового аппарата "ALOKA SSD 500" (Япония). Трансабдоминальную эхографию проводили по методике наполненного мочевого пузыря. С целью улучшения акустического контакта переднюю брюшную стенку в нижних отделах живота обрабатывали сонографическим гелем. Для сканирования использовали конвексный датчик с частотой излучения 3,5 МГц. Исследование проводили в реальном масштабе времени по принципу "серой шкалы".

Трансвагинальную эхографию проводили специальной формы влагалищным датчиком с частотой излучения 5 МГц. Исследования осуществлялись при опорожненном мочевом пузыре. Поверхность датчика также покрывалась гелем, датчик вводился во влагалище до получения непрерывного изображения на экране монитора. Исследование производилось на этапе предоперационного обследования и на седьмые сутки после операции с использованием тех же параметров.

Дополнительно к эхографии выполнялось цветное доплеровское картирование на аппарате HEWLETT PACKARD – Image Point с использованием частотного фильтра 50 Гц, скоростной уровень от 8 см/с до 3 см/с. Обследование проводилось на оборудовании и специалистами Омского областного диагностического центра.

Основу эффекта Доплера, используемого в клинической и лабораторной практике, составляют механические колебания, генерируемые вибрацией пьезоэлектрического кристалла с заданной частотой, т.е. распространяемые в биологических тканях в виде упругих волн. На границе биологических сред с различным акустическим импедансом часть энергии колебаний упругих волн уходит во вторую среду, а часть отражается от границы раздела. Когда объект движется с определённой скоростью по направлению к источнику звуковых сигналов, его отражающая поверхность соприкасается с акустическими волнами чаще, чем при неподвижном состоянии объекта. В результате указанного взаимодействия частота отражённых колебаний превышает частоту генерируемых ультразвуковых импульсов. В медицине эффект Доплера применяется, в основном, для измерения скорости тока крови, причём отражающей поверхностью в данном случае служат клетки крови и, в первую очередь, эритроциты. Систоло-диастолическое соотношение, индекс резистентности, пульсационный индекс отражают сосудистое сопротивление периферической части сосудистого русла [46].

Исследование видимой части экзоцервикса, цитологических мазков, взятых из эндоцервикса, в большинстве случаев производилось амбулаторно при обследовании пациенток до операции. Кольпоскопия в стационаре выполнялась женщинам, не имеющим результатов данного метода исследования ранее. Для выполнения расширенной кольпоскопии использовался кольпоскоп Белорусского производства «ЭКС - 1».

Для диагностики внутриматочной патологии выполнялась гистероскопия жёсткими гистероскопами фирмы «Karl Storz» (Германия) и

«Эндомедиум» (Россия) с волоконным световодом и осветителем, использовалась жидкостная светопроводящая среда – 0,9% раствор хлористого натрия. Операцию проводили преимущественно под внутривенным наркозом. При помощи биопсийных щипцов производили прицельную биопсию эндометрия, затем выполняли отдельное диагностическое выскабливание цервикального канала и полости матки. Интерпретацию гистероскопических данных осуществляли согласно рекомендациям, описанных в руководствах по эндоскопической технике [59, 91]. Гистерография выполнялась на 5-7 день менструального цикла, применялось контрастное водорастворимое вещество – 76% раствор урографина. Раствор вводился трансцервикально по общепринятой методике в количестве 5-10 мл, производилась серия рентгеновских снимков.

Интраоперационно производился забор капиллярной крови из миометрия дна матки и венозной крови из поверхностной вены предплечья для определения уровня эстрадиола и прогестерона в сыворотке капиллярной и венозной крови радиоиммунологическим методом с использованием диагностикумов фирмы «Cis bio international» (Франция).

Проводилось патоморфологическое исследование гистологического материала, полученного при биопсии эндометрия во время диагностического выскабливания и гистероскопии до операции, а также операционного материала, полученного при хирургическом лечении больных. Материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, обезживали в этаноле, заливали в парафин; срезы окрашивали гематоксилином и эозином, гематоксилином и пикрофуксином по ван Гизону. Выполнялось цитологическое исследование аспиратов из матки и позадидаточного пространства, соскоба с шейки матки; материал фиксировали на предметном стекле и окрашивали гематоксилином и эозином.

Статистическая обработка. Полученные цифровые результаты обрабатывались методами вариационной статистики с использованием программы «Biostatistics» для Windows – 98; для определения значимости

(достоверности) различий сопоставляемых средних использовались непараметрический критерий Вилкоксона – Мана – Уитни (P_u) для несвязанных совокупностей и критерий Стьюдента (t); корреляционный анализ производился с вычислением коэффициента ранговой корреляции (r) Пирсона.

ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Особенности клинического течения сочетанной доброкачественной патологии эндо- и миометрия в перименопаузе

3.1 Характеристика клинического течения сочетанной патологии матки

Для изучения особенностей клинического течения СДПМ в перименопаузе использовалось обследование, включающее изучение жалоб, гинекологического и соматического анамнеза больных, данных о длительности заболевания и его начале, проводимой терапии до настоящей госпитализации, состоянии при поступлении в стационар и в послеоперационном периоде.

Средний возраст пациенток в основной группе составил $48,6 \pm 2,8$ лет, в первой контрольной – $40,1 \pm 3,9$ лет и $47,8 \pm 1,8$ – лет во второй контрольной группе.

В большинстве случаев госпитализация пациенток проводилась в плановом порядке – 86 ($90,5 \pm 3,0\%$) больных с сочетанной патологией в перименопаузе, 35 ($92,1 \pm 4,4\%$) пациенток репродуктивного периода, и 37 ($90,2 \pm 4,6\%$) поступивших имеющих миому матки в перименопаузе. Госпитализация в неотложном порядке потребовалась в 9 ($9,5 \pm 3,0\%$) случаях в основной группы, 3 ($7,9 \pm 4,4\%$) – в первой контрольной и 4 ($9,8 \pm 4,6\%$) – во второй контрольной группе. При этом у всех пациенток перименопаузального возраста доминирующим показанием для неотложного поступления в стационар явилось кровотечение из половых путей, а вторым по частоте показанием было наличие интенсивных болей внизу живота. Несколько иная картина отмечена в репродуктивном возрасте (первой контрольной группе), где ведущим симптомом, явившимся причиной срочной госпитализации явились боли внизу живота, на втором месте кровянистые выделения из половых путей.

Клиническая симптоматика у наблюдаемых больных отличалась значительным полиморфизмом, который при одновременном развитии

нескольких патологических процессов обусловлен рядом факторов: длительностью заболевания, сочетанием ряда патологий матки, особенностями предшествующего проводимого лечения, характером применяемых гормональных препаратов, соматической патологией и т.д.

Больные госпитализировались в отделение со следующими жалобами (табл. 3):

боли внизу живота – 45 (48,3±5,2%) в основной, 23 (62,2±8,0%) – в первой контрольной и 23 (57,5±7,8%) – во второй контрольной группах;

боли в поясничной области беспокоили соответственно 12 (13,0±3,5%), 10 (27,0±7,3%) и 12 (30±7,2%) больных ($p < 0,05$ в сравнении с основной);

ациклические маточные кровотечения – в 35 (38,1±5,1%) случаях у больных перименопаузального возраста с сочетанной патологией эндо- и миометрия, в 11 (29,7±7,5%) – у пациенток репродуктивного возраста и 9 (22,5±6,6%) – у женщин с моновариантом гиперплазии миометрия;

изменения характера менструации типа менорагий, гиперполименореи и/или альгоменореи были основной жалобой у 60 (63,2±4,9%) женщин основной группы, 26 (68,4±7,5%) – первой контрольной и 25 (61±7,6%) – второй контрольной групп;

слабость, головокружение и снижение гемоглобина отмечено у 9 (9,8±3,1%), 8 (21,6±6,8%) и 11 (27,5±7,1%) больных ($p < 0,05$ в сравнении с основной группой);

расстройства мочевыделения в виде поллакиурии, дизурии, стрессового недержания мочи беспокоили 18 (19,6±4,1%) больных в перименопаузальном возрасте с сочетанием пролиферативных процессов матки, 10 (27,0±7,3%) женщин репродуктивного периода и 9 пациенток (22,5±6,6%) в перименопаузе с миомой матки. Опушение или выпадение стенок влагалища при этом имели соответственно 3 (3,3±1,9%), 2 (5,4±3,7%), 2 (5,0±3,4%) женщины. Не предъявляли жалоб лишь 3 (3,2±1,8%) женщины основной группы, 1 (2,6±2,6) – первой контрольной и 1 (2,4±2,4%) – второй контрольной группы.

Таблица 3

Жалобы больных при поступлении, % (M ± m)

Жалобы	ГРУППЫ		
	Основная	I контрольная	II контрольная
Меноррагии, альгоменоррея	60 (63,2±4,9%)	26 (68,4±7,5%)	25 (61±7,6%)
Боли в животе	45 (48,9±5,2%)	23 (62,2±8,0%)	23 (57,5±7,8%)
Боли в поясничной области	12 (12,9±3,5%)	10 (27,0±7,3%)	12 (30±7,2%)*
Ациклические маточные кровотечения	35 (38,1±5,1%)	11 (29,7±7,5%)	9 (22,5±6,6%)
Расстройства мочевыделения	18 (19,6±4,1%)	10 (27,0±7,3%)	9 (22,5±6,6%)
Слабость	1 (12,0±3,4%)	8 (21,6±6,8%)	11 (27,5±7,1%)
Опущение стенок влагалища	3 (3,3±1,9%)	2 (5,4±3,7%)	2 (5,0±3,4%)

Примечание: * - $p < 0,05$ при сопоставлении групп с основной.

Длительность течения основного заболевания (чаще миомы матки) составила $6,2 \pm 5,2$ года у пациенток с сочетанной патологией в перименопаузе; $3,4 \pm 2,5$ года в репродуктивном возрасте; $5,1 \pm 3,7$ года среди женщин с миомой матки в перименопаузе. Следовательно, с возрастом в группах женщин перименопаузального периода увеличивается и длительность существования патологического процесса. Однако при анализе наличия первых жалоб у пациенток эта закономерность не выявляется и становится очевидным, что появление жалоб в обследуемых группах не всегда обусловлено длительностью заболевания: $2,0 \pm 1,7$ года в основной; $2,8 \pm 3,9$ в первой контрольной и $1,6 \pm 1,2$ года - во второй контрольной.

При изучении менструальной функции на основании анамнеза отмечено, что: средний возраст менархе по группам составил соответственно $13,4 \pm 1,7$, $13,0 \pm 1,2$ и $13,5 \pm 1,6$ гг.

В основной группе раннее менархе наблюдалось у 8 пациенток ($8,4 \pm 2,8\%$), позднее - у 18 ($18,9 \pm 4,0\%$) больных. У женщин репродуктивного возраста с сочетанной патологией эти особенности встречались соответственно у 4 ($10,5 \pm 5,0\%$) и 3 ($7,9 \pm 4,4\%$), в группе с изолированной гиперплазией миометрия (миомой матки) – у 2 ($4,9 \pm 3,4\%$) и 9 ($22,0 \pm 6,5\%$) больных.

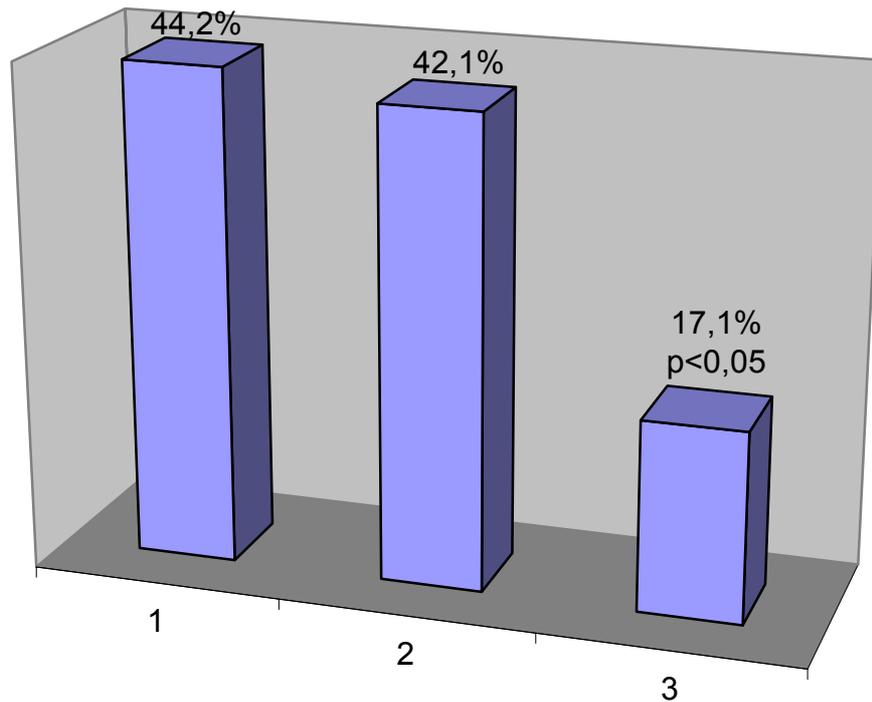
Продолжительность менструальных кровотечений в основной группе составила $5,6 \pm 2,2$ дней, продолжительность менструального цикла $27,8 \pm 2,1$ дня. Данные показатели для пациенток с аналогичной патологией в репродуктивном возрасте – $5,6 \pm 2,0$ дня и $28,1 \pm 2,0$ дня, среди женщин с миомой матки в перименопаузе соответственно $5,0 \pm 2,0$ и $27,5 \pm 3,0$ дня.

Умеренный характер менструаций был у 35 ($36,8 \pm 4,9\%$) пациенток с сочетанием патологических процессов слизистой оболочки матки и миометрия перименопаузального возраста, у 12 ($31,6 \pm 7,5\%$) в репродуктивном периоде и у 16 ($39,0 \pm 7,6\%$) наблюдаемых с миомой матки.

Альгоменорея наблюдалась у 40 ($42,1 \pm 5,1\%$) больных основной, 21 ($55,3 \pm 8,1\%$) первой контрольной и 15 ($36,6 \pm 7,5\%$) второй контрольной групп.

Изменения ритма менструаций по типу опсоменореи (рис. 1) отмечены у 42 ($44,2 \pm 5,1\%$) женщин с пролиферативной патологией матки перименопаузального возраста, 16 ($42,1 \pm 8,0\%$) – репродуктивного периода, 7 ($17,1 \pm 5,9\%$) – больных с миомой матки ($p < 0,05$ в сравнении с основной).

При оценке сексуальной и репродуктивной функции выявлено, что в основной группе начало половой жизни имело место у пациенток в $20,1 \pm 2,1$ лет, в первой контрольной – в $20,2 \pm 2,0$ лет и в $21,2 \pm 2,7$ – во второй контрольной группах.



1 – Основная группа; 2 – первая контрольная группа; 3 – вторая контрольная группа;

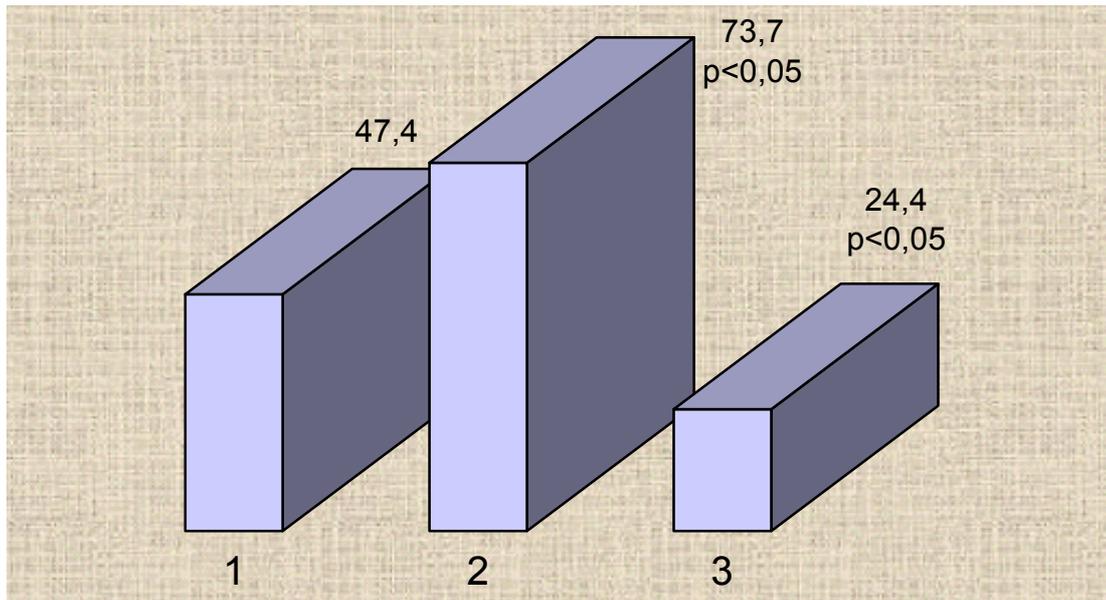
Рис. 1. Нарушения менструального цикла у пациенток изучаемых групп

Количество родов составило: $1,9 \pm 0,7$; $2,0 \pm 1,0$; $1,8 \pm 0,7$ соответственно по группам, имели бесплодие 5 ($5,3 \pm 2,3\%$) пациенток основной группы, 4 ($10,5 \pm 5,0\%$) – первой контрольной и 2 ($4,9 \pm 3,4\%$) – второй контрольной группы; медицинские аборт выполнялись $4,1 \pm 3,2$ раза женщинам с сочетанной патологией перименопаузального возраста, $3,2 \pm 1,6$ репродуктивного возраста, $4,6 \pm 3,9$ – пациенткам с миомой матки в перименопаузе; самопроизвольные выкидыши имели место у 12 ($12,6 \pm 3,4\%$), 3 ($7,9 \pm 4,4\%$) и у 5 ($12,2 \pm 5,1\%$) больных соответственно.

Внематочная беременность в анамнезе была у 7 ($7,3 \pm 2,7\%$) женщин основной, у 3 ($7,9 \pm 4,4\%$) – первой контрольной и у 2 ($4,9 \pm 3,4\%$) – во второй контрольной группы.

Диагностические выскабливания полости матки (и/или гистероскопия и/или гистерография (рис. 2) проводилось у 45 ($47,4 \pm 5,1\%$) пациенток перименопаузального периода с сочетанием заболеваний эндо- и миометрия, у 28 ($73,7 \pm 7,1\%$) репродуктивного возраста и у 10 ($24,4 \pm 6,7\%$) в

перименопаузе с миомой матки ($p < 0,05$ в сопоставлении с данными основной группы).



1. – Основная группа; 2 – первая контрольная группа; 3 – вторая контрольная группа;

Рис. 2. Диагностические инвазивные процедуры в анамнезе у пациенток изучаемых групп.

Среднее количество инвазивных процедур, включая медицинские аборт и выкидыши, составило $6,2 \pm 3,4$ в основной группе, $5,5 \pm 3,0$ – в первой контрольной и $6,8 \pm 4,1$ – во второй контрольной группах.

Из 14 ($14,7 \pm 3,6\%$) женщин перименопаузального периода с сочетанной патологией матки, поступивших с кровотечением, проводился гормональный гемостаз 12 ($12,6 \pm 3,4\%$). Гемостатическая терапия комбинированными оральными контрацептивами проводилась 3 ($7,9 \pm 4,4\%$) пациенткам репродуктивного возраста с СДПМ и 8 ($20 \pm 6,3\%$) пациенткам с миомой матки в перименопаузе. Во всех группах консервативное лечение использовалось в связи с тем, что выскабливание полости матки проводилось не более 3 месяцев назад.

Гормональная терапия по поводу различной патологии, преимущественно эндометрия, проводилась ранее 26 ($27,4 \pm 4,6\%$) больным основной группы, 15 ($39,5 \pm 7,9\%$) – первой контрольной и 3 ($7,3 \pm 4,1\%$) ($p < 0,05$ в сравнении с основной) – второй контрольной групп. Лечение

норколутотом отмечено в анамнезе у 13 (13,7±3,5%), 12 (31,6±7,5% $p<0,05$ в сравнении с основной), 2 (4,9±3,4%) пациенток соответствующих групп; 17-ОПК использовался у 6 (6,3±2,5%), 2 (5,3±3,6%), и 5 (8,8±3,8%); Депо-провера применялся у 7 (7,4±2,7%) больных основной группы.

Анализ анамнестических данных показал, что для обследованных групп больных характерна значительная частота экстрагенитальных заболеваний (табл. 4). При этом обращает внимание частота хронических заболеваний и высокий процент хирургических вмешательств на органах брюшной полости.

Сердечно-сосудистая патология – наиболее часто встречающаяся у пациенток исследуемых групп – имела у 41 (43,2±5,1%) женщины перименопаузального периода с СДПМ, у 13 (34,2±7,7%) – в репродуктивном возрасте и у 18 (43,9±7,8%) – с миомой матки в перименопаузе; с возрастом нарастает частота этих заболеваний и, в первую очередь, артериальной гипертензии: 20 (21,0±4,2%), 2 (5,3±3,6% $p<0,05$) и 10 (24,4±6,7%) соответственно.

Болезни органов пищеварения имелись в анамнезе у 28 (29,5±4,7%) больных основной группы, 16 (42,1±8,0%) - первой контрольной и 15 (36,6±7,5%) - второй контрольной групп. Хронические заболевания органов дыхания выявлены у 13 (13,7±3,5%) пациенток с сочетанием заболеваний матки в перименопаузе, у 9 (23,7±6,9%) больных с данной патологией в репродуктивном возрасте и у 10 (24,4±6,7%) – с миомой матки.

Высока частота заболеваний, потребовавших ранее оперативного лечения; в анамнезе эти заболевания имелись в 43 (45,3±5,1%) случаях в основной, 26 (68,4±7,5%) – в первой контрольной и 25 (61,0±7,6%) – во второй контрольной группах.

Таблица 4

**Частота и характер экстрагенитальной патологии
у обследованных больных, % (M±m)**

Нозологические формы	Группы		
	Основная	I контрольная	II контрольная
Заболевания сердечно-сосудистой системы:			
артериальная гипертензия	20 (21,0±4,2)	2 (5,3±3,6) *	10 (24,4±6,7)
ВСД	5 (5,3±2,3)	4 (10,5±5,0)	3 (7,3±4,1)
варикозная болезнь	14 (14,7±3,6)	5 (13,2±5,5)	3 (7,3±4,1)
ревмокардит	2 (2,1±1,5)	2 (5,3±3,6)	2 (4,9±3,4)
Заболевания системы органов дыхания:			
хр. тонзиллит	5 (5,3±2,3)	3 (7,9±4,4)	7 (17,1±5,9)
хр. бронхит	6 (6,3±2,5)	4 (10,5±5,0)	3 (7,3±4,1)
пневмония	2 (2,1±1,5)	2 (5,3±3,6)	
Заболевания системы органов пищеварения:			
хр. гастрит	5 (5,3±2,3)	4 (10,5±5,0)	4 (9,8±4,6)
язвенная б-знь желудка и 12-перстной кишки	6 (6,3±2,5)	4 (10,5±5,0)	2 (4,9±3,4)
хр. холецистит	14 (14,7±3,6)	7 (18,4±6,3)	7 (17,1±5,9)
хр. панкреатит	3 (3,2±1,8)	1 (2,6±2,6)	2 (4,9±3,4)
хр. геморрой	2 (2,1±1,5)	1 (2,6±2,6)	
хр. парапроктит	2 (2,1±1,5)	1 (2,6±2,6)	
аппендицит	12 (12,6±3,4)	9 (23,7±6,9)	8 (19,5±6,2)
Заболевания системы органов мочевого выделения:			
хр. пиелонефрит	2 (2,1±1,5)	4 (10,5±5,0)	2 (4,9±3,4)

хр. цистит	3 (3,2±1,8)	1 (2,6±2,6)	
МКБ	-	3 (7,9±4,4)	2 (4,9±3,4)
Другие заболевания:			
патология ЩЖ	11 (11,6±3,3)	4 (10,5±5,0)	5 (12,2±5,1)
сахарный диабет		1 (2,6±2,6)	1 (2,4±2,4)
мастопатия	8 (8,4±2,8)	1 (2,6±2,6)	3 (7,3±4,1)
Лапаротомии ранее:			
операции на органах брюшн. полости	16 (16,8±3,8)	11 (28,9±7,4)	10 (24,3±6,7)
операции на органах м/таза	15 (15,8±3,7)	6 (15,8±5,9)	7 (17,1±5,9)

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с основной группой

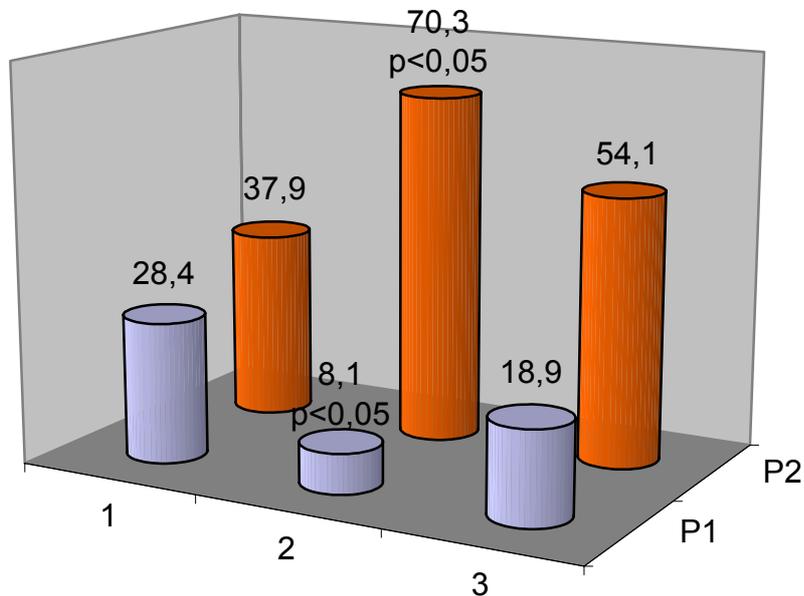
Состояние всех пациенток при поступлении расценивалось как удовлетворительное.

При оценке уровня артериального давления в группах выявлено, что нормальное артериальное давление имели 36 (37,9±5,0%) пациенток основной группы; 26 (70,3±7,5% $p < 0,05$) - первой контрольной и 20 (54,1±8,2%) второй контрольной. Уровень артериального давления с тенденцией к гипотонии встречался у 7 (7,4±2,7%); 5 (13,5±5,6%); 1 (2,7±2,7%) пациенток соответственно.

Повышенное нормальное артериальное давление (классификация ВОЗ/МОГ, 1999 – ОНК VI 1997, 130-139/85-89 мм рт. ст.) было выявлено в 17 (17,9±3,9%) случаях в группе с комбинированным развитием патологических процессов матки в перименопаузе, в (8,1±4,5%) случаях в репродуктивном возрасте и в 8 (21,6±6,8%) у больных с миомой матки в переходном периоде. Артериальная гипертензия I степени наблюдалась у 27 (28,4±4,6%); 3 (8,1±4,5%) ($p < 0,05$) и 7 (18,9±6,4%) больных соответственно.

Цифры АД, соответствующие артериальной гипертензии II отмечены исключительно в перименопаузальном возрасте: в 4 (4,2±2,1%) случаях в

основной группе. Более существенные подъёмы артериального давления наблюдались также только в группах пациенток перименопаузального периода, также – у 4 ($4,2 \pm 2,1\%$) больных основной группы (рис. 3).



P1 – Артериальная гипертензия I степени; P2 – Нормальные цифры артериального давления; 1 – Основная группа; 2 – первая контрольная группа; 3 – вторая контрольная группа.

Рис. 3. Различие уровней артериального давления в исследуемых группах.

При оценке гинекологического статуса осмотр шейки матки позволил выявить следующие изменения экзоцервикса: диффузная гипертрофия шейки матки – у 5 ($5,3 \pm 2,3\%$) больных основной; 3 ($7,9 \pm 4,4\%$) – первой контрольной; 2 ($4,9 \pm 3,4\%$) – второй контрольной; рубцовая деформация шейки матки отмечена у 9 ($9,5 \pm 3,0\%$); 1 ($2,6 \pm 2,6\%$) и 5 ($12,2 \pm 5,1\%$) женщин исследуемых групп.

Признаки, характерные для эндоцервикоза, выявлены при кольпоскопии у 6 ($6,3 \pm 2,5\%$) и 4 ($10,5 \pm 5,0\%$) больных с сочетанной патологией матки и 2 ($4,9 \pm 3,4\%$) пациенток с моновариантом гиперплазии миометрия.

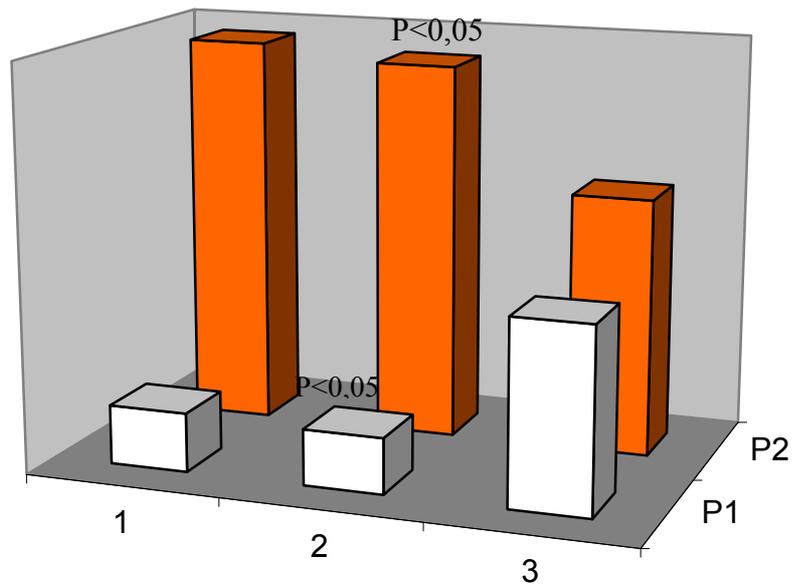
Неизменённая шейка матки выявлена в 73 ($76,8 \pm 4,3\%$) случаях; 31 ($81,6 \pm 6,3\%$) и 30 ($73,2 \pm 6,9\%$) соответственно. Ранее различным методам

электрохирургического лечения шейки матки подвергалась у 47 ($49,5 \pm 5,1\%$) больных основной, 20 ($52,6 \pm 8,1\%$) – первой контрольной; 25 ($61,0 \pm 7,6\%$) – второй контрольной. Изменения шейки матки к моменту госпитализации носили доброкачественный фоновый характер.

При бимануальном исследовании выявлено увеличение матки во всех случаях. Небольшое увеличение матки, соответствующее 5-6 неделям беременности, наблюдалось у 10 ($10,6 \pm 3,2\%$) пациенток в перименопаузе с сочетанием патологических процессов матки; 4 ($11,1 \pm 5,21\%$) женщин репродуктивного возраста и 4 ($9,8 \pm 4,6\%$) больных с миомой матки в перименопаузе.

Самой многочисленной оказалась группа женщин, имеющих размеры матки, соответствующие 7 – 12 неделям беременности. Пациентки распределились следующим образом (рис 4): 73 ($77,7 \pm 4,3\%$); 27 ($75,0 \pm 7,2\%$); 21 ($51,2 \pm 7,8\%$). Нельзя не отметить, что и здесь преобладают пациентки с сочетанной патологией матки ($p < 0,05$ в сопоставлении с основной группой).

Размеры матки до 13 – 16 недель беременности наблюдались в 11 ($11,7 \pm 3,3\%$) случаях основной группы; 4 ($11,1 \pm 5,2\%$) - первой контрольной; 15 ($36,6 \pm 7,5\%$) - второй контрольной групп ($p < 0,05$). В данной совокупности отмечено, что для групп с сочетанными пролиферативными процессами характерно менее выраженное увеличение матки, нежели для группы без сочетанной патологии – при наличии только миомы.

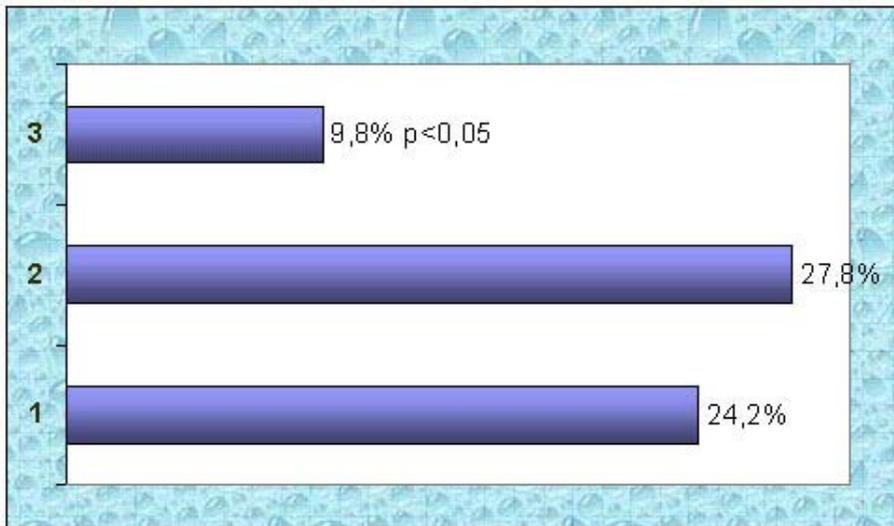


P1 – размеры матки, соответствующие 13 – 16 неделям беременности; P2 – размеры матки, соответствующие 7 – 12 неделям беременности;

1 – Основная группа; 2 – первая контрольная группа; 3 – вторая контрольная группа.

Рис 4. Частота встречаемости лейомиомы матки различной величины.

Наличие нескольких миоматозных узлов при бимануальном исследовании выявлено у 47 ($50,0 \pm 5,2\%$) пациенток основной группы; 16 ($44,4 \pm 8,3\%$) – первой контрольной; 22 ($53,7 \pm 7,8\%$) – второй контрольной групп. Достаточно часто во всех группах встречался отдельно расположенный субсерозный узел (ретровезикальной локализации, расположенный по ребру матки, в перешеечной области или в дне матки): 17 ($18,1 \pm 4,0\%$); 9 ($25 \pm 7,2\%$); 8 ($19,5 \pm 6,2\%$) в группах соответственно. Наличие узлов ограничивало подвижность матки в 48 ($50,5 \pm 5,1\%$) случаях в перименопаузе с сочетанной патологией; 17 ($47,2 \pm 8,3\%$) – в репродуктивном возрасте и 20 ($48,8 \pm 7,8\%$) – при наличии только миомы матки. Незначительная болезненность матки или отдельных узлов отмечалась (рис. 5) при пальпации у 23 ($24,2 \pm 4,4\%$); 10 ($27,8 \pm 7,5\%$); 4 ($9,8 \pm 4,6\%$) женщин соответственно ($p < 0,05$).



1 – Основная группа; 2 – первая контрольная группа; 3 – вторая контрольная группа.

Рис 5. Частота болевого симптома при исследовании у женщин с лейомиомой матки.

Исследование придатков не даёт чёткой картины относительно патологического процесса в яичниках, поскольку изменения последних носят преимущественно функциональный характер. Придатки не были увеличены в 76 ($80,0 \pm 4,1\%$) случаях в группе пациенток с СДПМ в перименопаузе; у 28 ($73,7 \pm 7,1\%$) – в репродуктивном возрасте с СДПМ и у 33 ($80,5 \pm 6,2\%$) – с миомой матки. При бимануальном исследовании в области придатков определялось одностороннее округлое, подвижное образование у 9 ($9,5 \pm 3,0\%$) пациенток основной группы, 4 ($10,5 \pm 4,9\%$) первой контрольной и 6 ($14,6 \pm 5,5\%$) второй контрольной групп. Аналогичное двустороннее увеличение яичников отмечалось соответственно в 2 ($2,1 \pm 1,5\%$), 1 ($2,6 \pm 2,6\%$) и 3 ($7,3 \pm 4,1\%$) случаях. Малоподвижное болезненное образование в области придатков с одной стороны, часто расположенное кзади от матки или близко прилежащее к маточному ребру определялось при влагалищном исследовании у 5 ($5,2 \pm 2,3\%$) пациенток с сочетанной патологией эндо- и миометрия в перименопаузальном возрасте, у 3 ($7,9 \pm 4,4\%$) больных репродуктивного периода и 2 ($4,9 \pm 3,4\%$) женщин с миомой матки в перименопаузе. Редко подобная картина влагалищного исследования наблюдалась билатерально – 2 ($2,1 \pm 1,5\%$) случая в основной группе и 1 ($2,4 \pm 2,4\%$) во второй контрольной.

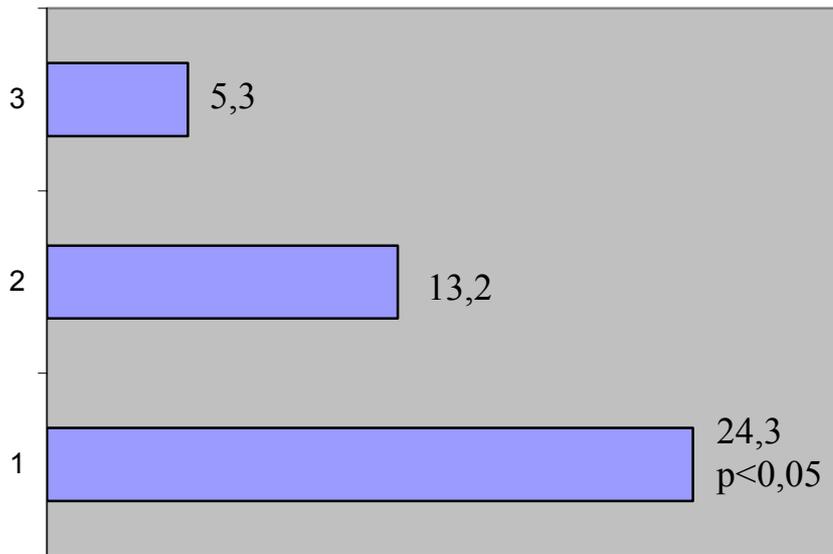
Всем пациенткам изучаемых групп проводилось оперативное лечение с последующим гистологическим исследованием операционного материала.

Показаниями к оперативному лечению явились: миома матки с субмукозным расположением узла у 11 ($11,6 \pm 3,3\%$) больных основной группы, 6 ($15, \pm 5,9\%$) – первой контрольной, 10 ($24,3 \pm 6,7\%$) – второй контрольной; миома в сочетании с ациклическими кровотечениями, приводящими к анемизации явилась показанием для операции в 11 ($11,6 \pm 3,3\%$) случаях в перименопаузе с сочетанной патологией, 4 ($10,5 \pm 5,0\%$) – с СДПМ в репродуктивном периоде, 7 ($17,9 \pm 5,9\%$) – в перименопаузе с миомой матки.

Наиболее значимую группу составили пациентки с сочетанием миомы матки и гиперпластического процесса эндометрия. При этом, показания к операции отмечались у 50 ($52,6 \pm 5,1\%$) женщин перименопаузального возраста и у 16 ($42,1 \pm 8,0\%$) – находящихся в репродуктивном периоде (рецидивирующий характер гиперпластического процесса эндометрия выявлен соответственно в 10 ($10,5 \pm 3,1\%$) и 6 ($15,8 \pm 5,9\%$) случаев.

Реже показаниями для операции были: миома матки больших размеров – у 5 ($5,3 \pm 2,3\%$) пациенток в основной группе, у 5 ($13,2 \pm 5,5\%$) – в первой контрольной, у 10 ($24,3 \pm 6,7\%$) – во второй контрольной ($p < 0,05$ в сравнении с основной); быстрорастущая миома матки – у 5 ($5,3 \pm 2,3\%$), 3 ($7,9 \pm 4,4\%$) и 6 ($14,6 \pm 5,5\%$) соответственно (рис 6).

Множественный характер опухоли с комбинированным расположением узлов явился основанием для оперативного лечения в 8 ($8,4 \pm 2,8\%$) случаях в группе с СДПМ в перименопаузальном периоде, в 4 ($10,5 \pm 5,0\%$) – в репродуктивном возрасте, в 10 ($24,3 \pm 6,7\%$) в перименопаузе с миомой матки ($p < 0,05$ в сравнении с основной), ретроэвезикальное расположение миоматозных узлов – в 8 ($8,4 \pm 2,8\%$), 5 ($3,2 \pm 5,5\%$), 5 ($12,2 \pm 5,1\%$) случаях соответственно (рис 7).



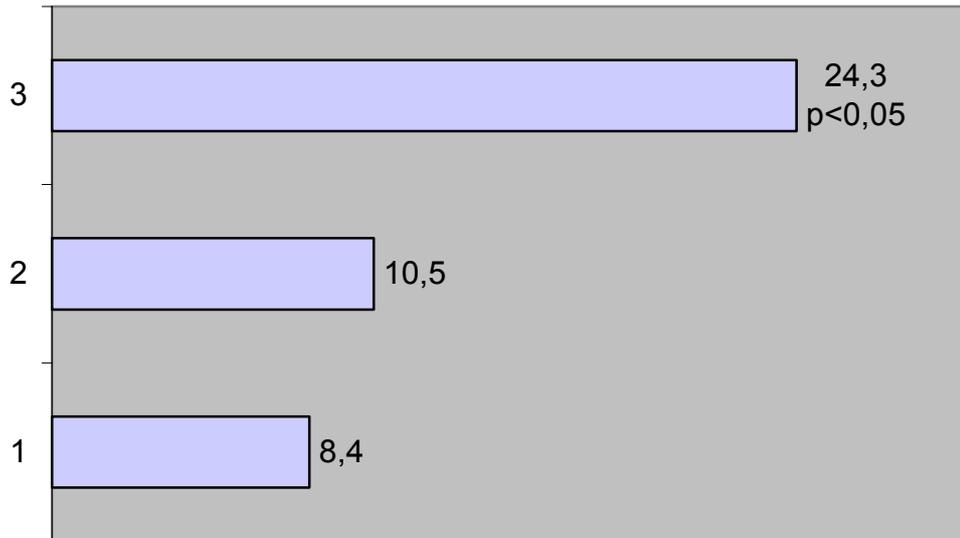
1 – Вторая контрольная группа; 2 – Первая контрольная группа; 3 – Основная группа

Рис. 6. Миома матки больших размеров как показание к оперативному лечению.

Нарушение трофики миоматозного узла явилось показанием к операции в 2 ($2,1 \pm 1,5\%$) случаях у больных с сочетанной патологией эндо- и миометрия в перименопаузе, 5 ($13,2 \pm 5,5\%$) – с СДПМ в репродуктивном возрасте и 2 ($4,9 \pm 3,4\%$) – у пациенток с миомой матки в перименопаузальном периоде.

Сочетание миомы матки с аденомиозом послужило показанием к оперативному вмешательству у 15 ($15,8 \pm 3,7\%$) пациенток основной группы и у двух ($5,3 \pm 3,6\%$) – с СДПМ в репродуктивном возрасте.

Сочетание миомы матки с патологией яичников явилось показанием к оперативному лечению в 7 ($7,4 \pm 2,7\%$) случаях в основной группе, в 3 ($7,9 \pm 4,4\%$) в первой контрольной и в 4 ($9,8 \pm 4,6\%$) случаях во второй контрольной группах.



1 – Основная группа; 2 – первая контрольная группа; 3 – вторая контрольная группа.

Рис. 7. Множественная миома матки с комбинированным расположением узлов как показание к операции.

Таким образом, давность возникновения основного заболевания не имеет корреляционной зависимости со временем возникновения жалоб в исследуемых группах. Наиболее характерным признаком сочетанной патологии эндо- и миометрия являются увеличение матки до 7-12 недель беременности, нарушения менструального цикла и наличие болевого синдрома. При оценке соматического статуса обращает внимание большая частота и выраженность артериальной гипертензии, ЖДА, что коррелирует с возрастом и характером патологии.

3.2. Результаты параклинических и гормональных исследований

При оценке результатов анализа крови не удалось выявить существенных различий между показателями в изучаемых группах, кроме данных гемоглобина и уровня эритроцитов.

Вторичная железodefицитная анемия выявлена у 33 (34,7±4,9%) пациенток группы с сочетанной патологией матки в перименопаузе; у 6 (15,8±5,9%, $p < 0,05$) – с СДПМ в репродуктивном возрасте и у 13 (31,7±7,3%) – с миомой матки. По поводу анемии ранее потребовалась гемотрансфузия 4 (4,2±2,1%) больным основной группы; 6 (15,8±5,9%) - первой контрольной и 4 (9,8±4,6%) - второй контрольной (табл. 5, рис. 8).

Максимальная частота анемии встречается в группах пациенток перименопаузального возраста с патологией эндо- и миометрия.

Таблица 5

Распределение степени тяжести анемии по группам, $M \pm m$

Группы Степень анемии (Hb)	Основная	1 контрольная	2 контрольная
Лёгкая	31(32,6±4,8%)	6 (15,8±5,9%)*	9 (22,0±6,5%)
Hb, г/л	101,9±5,2	105,7±2,2	100,3±5,8
Средняя	1 (1,1±1,1%)	-	4 (9,8±4,6%)
Hb, г/л	78,0	-	80,3±3,9
Тяжёлая	1 (1,1±1,1%)	-	-
Hb, г/л	65,0	-	-
Всего	33 (34,7±4,9%)	6 (15,8±5,9%)*	13(31,7±7,3%)

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с основной группой

Нарастание СОЭ отмечено у 24 ($25,3 \pm 4,5\%$) пациенток перименопаузального возраста, имеющих сочетанную патологию эндо- и миометрия; у 8 ($21,1 \pm 6,6\%$) – больных с той же патологией в репродуктивном возрасте и у 5 ($12,2 \pm 5,1\%$) – с миомой матки в перименопаузе (соответственно $24,3 \pm 5,0$; $25,9 \pm 11,6$ и $20,8 \pm 2,1$ мм/ч).

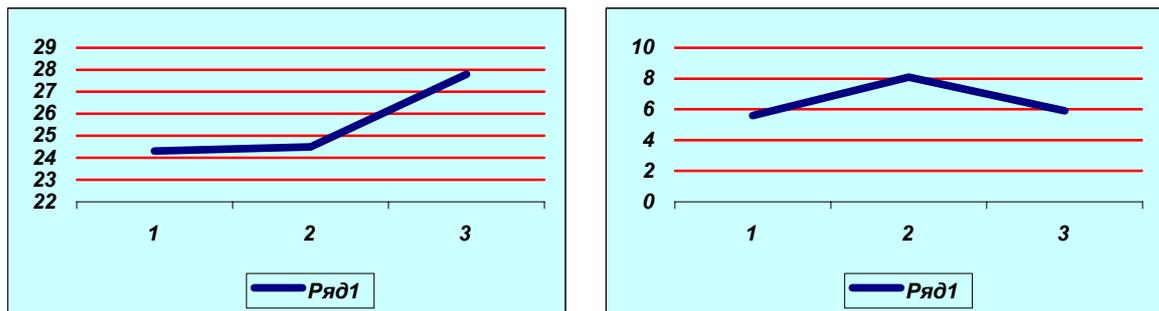


1 – Основная группа; 2 – первая контрольная группа; 3 – вторая контрольная группа.

Рис. № 8. Частота анемии в исследуемых группах.

Обращает внимание удлинение скорости свёртывания крови у 17 ($17,9 \pm 3,9\%$) обследованных основной группы, у 10 ($26,3 \pm 7,1\%$) - первой контрольной, у 11 ($26,8 \pm 6,9\%$) - второй контрольной групп. Нарастание времени свёртывания крови является показателем изменения гемокоагуляционного потенциала, что подтверждается и снижением протромбинового индекса у 24 ($25,3 \pm 4,5\%$) пациенток с СДПМ перименопаузального периода; у 19 ($50 \pm 8,1\%$; $p < 0,05$) – репродуктивного возраста и у 16 ($39,0 \pm 7,6\%$) – больных с миомой матки (соответственно $85,3 \pm 4,6\%$; $88,1 \pm 3,3\%$; $89,9 \pm 3,1\%$). Повышение показателя ПТИ отмечено в группе с СДПМ в перименопаузе у 2 ($2,1 \pm 1,5\%$) женщин, в репродуктивном возрасте - у 2 ($5,3 \pm 3,6\%$), у 2 ($4,9 \pm 3,9\%$) больных с миомой матки в перименопаузе; соответственно до $111,1 \pm 0,1\%$; $111,5 \pm 6,2\%$ и $109,5 \pm 0,9\%$

Исследование показателей капиллярной крови проводилось динамически как один из методов объективного слежения за течением послеоперационного периода. Отмечена тенденция к повышению количества лейкоцитов в первые сутки после операции до $8,1 \pm 3,2$ ($10^9/\text{л}$) в основной группе, (СОЭ в этот период составила $24,5 \pm 8,1$ мм/час), что не имеет достоверных отличий от аналогичных показателей до операции. На шестые сутки количество лейкоцитов достоверно снижалось до $5,9 \pm 2,8$ ($10^9/\text{л}$), а СОЭ оставалась на достаточно высоких цифрах – $27,8 \pm 8,5$ мм/час (рис. 9)



Изменение СОЭ в послеоперационном периоде

Изменение количества лейкоцитов в послеоперационном периоде

Рис 9. Динамика изменения показателей СОЭ и лейкоцитов в послеоперационном периоде.

По данным биохимических исследований выявлены следующие изменения: снижение концентрации общего белка отмечено у 5 ($5,3 \pm 2,2\%$) больных основной и у одной ($2,4 \pm 2,4\%$) - второй контрольной группы. Уровень гипопроteinемии составил $58,7 \pm 1,9$ г/л у женщин с сочетанной патологией в перименопаузе и $59,0$ г/л в группе с миомой матки.

Отмечено повышение активности аминотрансфераз в 11 ($11,6 \pm 3,3\%$) случаях в основной группе; в 5 ($13,2 \pm 5,5\%$) - 1-ой контрольной; в 2 ($4,9 \pm 3,4\%$) - 2-ой контрольной; (АсАТ: $0,64 \pm 0,1$ ммоль/л в основной группе; АЛАТ: $1,1 \pm 0,3$ ммоль/л; $1,39 \pm 0,1$ ммоль/л; $0,94 \pm 0,2$ ммоль/л). Эта закономерность не прослеживается по данным осадочных проб печени. Показатели тимоловой пробы составили соответственно $4,9 \pm 0,4$ ед.; $7,5 \pm 0,9$ ед.; $12,0 \pm 1,4$ ед.

У пациенток обследованных групп обнаружены признаки «изолированного мочевого синдрома», которые проявились в основном гематурией, протеинурией, лейкоцитурией, появлением в моче бактерий и цилиндров у 7 ($7,4 \pm 2,7\%$) больных с СДПМ в перименопаузальном периоде; у 3 ($7,9 \pm 4,4\%$) - с аналогичной патологией в репродуктивном возрасте и у 4 ($9,8 \pm 4,6\%$) – с моновариантом гиперплазии миометрия в перименопаузе.

Исследование гормонального статуса проведено у 39 больных, их них 26 ($66,7 \pm 7,5\%$) обследованных были из основной группы, 13 ($33,3 \pm 7,5\%$) – имели только миому матки (табл. 6) и находились в перименопаузальном периоде (К2).

Обнаружены довольно широкие колебания уровней как эстрадиола, так и прогестерона в различные дни цикла в сыворотке крови. При исследовании концентрации половых стероидов в сыворотке крови периферической вены, а также крови, взятой во время операции из тканей миометрия, полученные результаты не позволили сделать вывод о существовании локальной гипергормонемии, но на основании этих данных можно полагать о подтверждении существования механизма т.н. «стимуляции потреблением» [93]. Патологическим потребителем стероидов (эстрадиол и прогестерон) является гиперплазированная ткань матки (миоматозные узлы, изменённая слизистая оболочка, очаги эндометриоза). Этим мы объясняем то, что концентрация эстрадиола (в первую очередь, локальной гиперэстрадиолемии приписывают роль основного патогенетического механизма в развитии гиперплазии матки) в тканях миометрия оказывается ниже концентрации его в периферической вене. Напомним, что исследованиями Г.А. Савицкого (2000) показано несомненное превышение концентрации эстрадиола в маточной вене по сравнению с периферической вследствие функционирования «противоточных обменников».

Небезынтересной закономерностью представляется тот факт, что средняя концентрация эстрадиола в миометрии в группах с СДПМ была выше таковой у женщин с миомой матки. Это также является

подтверждением механизма стимуляции потреблением, ибо большее количество гиперплазированной ткани требует большей гормональной поддержки.

Таблица 6

**Концентрация эстрадиола и прогестерона в капиллярной крови
миометрия и крови периферической вены**

Дни цикла	СДПМ				Миома матки			
	миометрий		локтевая вена		миометрий		локтевая вена	
	Эстрадиол пг/мл	Прогестерон нмоль/л	Эстрадиол пг/мл	Прогестерон нмоль/л	Эстрадиол пг/мл	Прогестерон нмоль/л	Эстрадиол пг/мл	Прогестерон нмоль/л
1 – 4	39,5±8,4	59,6±11,7	46,5±10,2	68,8±12,8	18,4 ±6,8 *	0,1±0,1	27,1±9,3	0,4±0,8
5 – 7	68,9±9,9	1,4±1,1	52,6±17,4	1,1±0,8	39,4±8,9*	0,28±0,1	11,6±4,3	0,73±0,6
8 - 10	356,1± 65,9	0,6±0,5	382,3± 86,2	0,65±0,5	130,1±14,6*	1,0±0,6	115,5± 24,4	0,4±0,1
11 – 13	1990,2± 207,6	5,25±2,9	360,3± 83,9	0,8±0,6				

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с основной группой

Итак, результаты параклинических исследований крови, биохимических (показателей белокосинтетической и ферментной функций печени) свидетельствуют о дефиците железа, изменениях гемокоагуляционного потенциала крови, напряжении функционального состояния гормонального профиля у женщин, имеющих СДПМ, очевидно, в связи с наличием сочетанной патологии матки и особенностей общесоматического статуса (метаболических, в частности изменений). В тоже время нами не подтверждён факт наличия локальной гиперэстрадиолемии в ткани миометрия.

3.3 Данные эхографических, гистероскопических и доплерометрических исследований

Известно, что эхография является высокоинформативным неинвазивным методом диагностики патологии мио- и эндометрия. Эхографическая картина при миоме матки характеризуется значительным полиморфизмом в зависимости от количества, размеров, конфигурации миоматозных узлов, преобладания в них мышечного или фиброзного компонентов, наличия в узлах вторичных изменений.

Исследования проводились в два этапа по традиционной методике. Первый этап – трансабдоминальное сканирование, которое позволяет определить размеры и локализацию крупных миоматозных узлов, второй – трансвагинальное сканирование, с помощью которого удаётся более чётко определить структуру, расположение узлов, уточнить их размеры.

В большинстве случаев при исследовании отмечалось увеличение матки за счёт миоматозных узлов в виде округлых или овальных образований. Отличительной особенностью миоматозных пролифератов явилось наличие т.н. капсулы (псевдокапсулы), достаточно чётко визуализируемой в виде гипоехогенного ободка. При этом эхографическая картина миоматозного узла определялась соотношением в структуре последнего мышечного и соединительнотканного компонентов. «Молодые» узлы выглядели гипоехогенными в сравнении с нормальным миометрием, узлы с преобладанием соединительной ткани – более эхогенными.

Структура узла часто выглядела неоднородной. Появление гипоехогенных участков соответствовало ишемии и очаговым некрозам в узле. Включения гиперэхогенного характера, чаще расположенные по периферии узла либо в очагах, близких к анэхогенным, также расценивались как признаки дегенеративных изменений либо кальцинированных участков. Отличительной особенностью последних является эффект «дистального акустического поглощения». Особенностью миомы матки явилось то, что при деформации полости и значительных изменениях миометрия

визуализировать эндометрий удавалось только накануне менструации, когда толщина его максимальна.

Множественный характер опухоли при УЗИ обнаружен у 57 (60,0±5,1%) обследованных с сочетанной патологией в перименопаузе и у 42 (73,7±5,8%) - в группе сравнения, количество миоматозных узлов составило от 2 до 6. Реже удалось диагностировать различные особенности расположения и состояния узлов. Субмукозная миома матки выявлена соответственно в 10 (34,5±8,8%) и 5 (20,0±8,0%) случаях. Адекватность диагностики нарушений трофики в узлах также не была достаточно информативной: 7 (63,6±14,5%) в группе обследованных в 2000 – 2002 гг/ и 4 (50,0±17,7%) в группе, проходивших обследование в 1990г.

Ультразвуковая диагностика внутреннего эндометриоза при сочетании его с миомой матки существенно затруднена, особенно при множественных или больших размеров узлов. Исследование проводилось с помощью трансвагинальной эхографии. Основными признаками эндометриоза матки, как известно, являются: увеличение матки преимущественно за счёт передне-заднего размера, увеличение одной из стенок матки относительно другой, наличие в миометрии зон повышенной эхогенности с анэхогенными включениями до 2-6 мм или жидкостных полостей с мелкодисперсной взвесью.

Следует отметить, что обнаружение ранних стадий аденомиоза затруднено в связи с трудностью обнаружения и неадекватной интерпретацией таких симптомов как появление эхонегативных трубчатых структур диаметром около одного миллиметра в направлении к миометрию; неравномерность толщины базального слоя эндометрия, зазубренность или изрезанность его контура. Лейомиоматозный узел, имеющий сочетание с эндометриоидными структурами, приобретает большую эхогенность, что, наряду с появлением анэхогенных включений и/или кистозных полостей, расценивается как нарушение трофики в узлах миомы.

Таким образом, ультразвуковой метод исследования обладает безусловно высокой чувствительностью при диагностике миом матки, главным образом субсерозной и интерстициальной локализации; сложнее визуализируются субмукозные узлы и узлы с нарушением трофики. Это можно интерпретировать множественным характером миомы матки и «угасанием» эхо-сигнала при прохождении его через миоматозно изменённую ткань.

Аденомиоз диагностирован эхографически в 8 ($13,3 \pm 4,4\%$) случаях основной группы и 11 ($22,9 \pm 6,1\%$) – в группе сравнения. Кроме того, в 14 проспективных наблюдениях ($23,3 \pm 5,5\%$) описаны диффузные изменения в «силовом» миометрии, что, является признаком аденомиоза.

При патологии эндометрия (гиперпластический процесс, атрофия) также определённое значение принадлежит трансвагинальной эхографии, однако при этом специфичность диагностики гиперплазии достаточно низка.

Наименьшую информативность относительно характера патологического процесса эндометрия имеет толщина М – эха, превышающая верхнюю границу нормы, т.к. эта эхографическая картина может быть и при небольших субмукозных миомах, внутреннем эндометриозе начальной стадии распространения, внутриматочных синехиях, хроническом эндометрите, неравномерном отторжении эндометрия при менструальном кровотечении.

По данным эхографии, участки железисто-кистозной гиперплазии на сканограммах выглядит как образование повышенной эхогенности различных размеров в структуре М – эха. Внутренняя структура образования чаще является однородной и обычно имеет губчатое строение с наличием множественных точечных включений.

По нашим данным, гиперплазия эндометрия, подтверждённая гистологически, диагностирована в 13 ($21,3 \pm 5,0\%$) наблюдениях основной группы и в 3 ($12,0 \pm 6,5\%$) - группы сравнения. Причина относительно невысокой чувствительности метода в плане диагностики гиперплазии

эндометрия состоит в том, что эхография проводилась в интервале 2 – 6 месяцев до операции или диагностического выскабливания, при этом не исключается возможность прогрессирования или развития заболевания в течение этого временного периода. Для получения сведений о состоянии эндометрия накануне операции целесообразно выполнение трансвагинальной эхографии и, как минимум, исследования содержимого полости матки.

У 52 ($54,7 \pm 5,1\%$) пациенток с СДПМ в перименопаузальном периоде (2000 – 2002 гг.) с различной патологией матки мы использовали цветное доплеровское картирование (рис. 10). На основании заключений послеоперационного гистологического исследования известно, что в наблюдаемой группе миома матки подтверждена в 52 ($100 \pm 6,6$) случаях; аденомиоз в - 36 ($69,2 \pm 6,4\%$); гиперпластический процесс эндометрия - в 14 ($26,9 \pm 6,1\%$) случаях. Таким образом, данную группу можно считать репрезентативной.

При исследовании оценивались количественные (PI, RI) и качественные (тип кровотока, васкуляризация тканей) показатели. Анализ данных исследования больных, имеющих только миому матки показывает, что величина пульсационного индекса (ПИ), определённая в восходящей ветви маточной артерии, составила $1,3 \pm 0,22$; индекса резистентности (ИР) в бассейне той же артерии $0,7 \pm 0,08$, что находит подтверждение в данных литературы [31, 46, 53].

При исследовании миоматозных узлов во всех случаях выявлены признаки артериального кровотока в узле. При этом сосуды располагались по периферии узла, в одном случае ($4,5 \pm 2,1\%$) обнаружены расширенные сосуды с признаками венозного кровотока, расположенные в непосредственной близости от узла (эти сосуды расценены нами как варикозно расширенные вены). ИР сосудов, расположенных по периферии узла, составил $0,84 \pm 0,09$; ПИ $1,98 \pm 0,36$.

Данные о перераспределении кровотока через маточную и яичниковую артерию и функционировании противоточных обменников свидетельствуют

о необходимости исследования аналогичных показателей в яичниковый сосудах. При миоме матки ПИ составил $1,98 \pm 0,36$; ИР - $0,84 \pm 0,09$.

Полученные количественные данные не позволили выявить определённых закономерностей изменения показателей кровотока, при этом точность диагностики субмукозной миомы матки с использованием ЦДК составила $60 \pm 15,5\%$, нарушения трофики в узлах - $33,3 \pm 19,2\%$.

При исследовании больных, у которых миома матки сочеталась с аденомиозом, особенностью доплеровской картины явилось то, что внутри миоматозных узлов отмечалось появление отдельных сигналов небольшой площади. Подобные сигналы встречаются и в субэндометриальной зоне при аденомиозе I – II стадии. Индекс резистентности в маточных артериях в наших исследованиях составил $0,68 \pm 0,11$; ПИ - $1,4 \pm 0,36$. При исследовании яичниковых артерий показатель ИР - $0,82 \pm 0,05$; ПИ - $2,18 \pm 0,47$.

Использование доплеровского эффекта для диагностики гиперпластического процесса эндометрия также не позволило выявить качественные закономерности, характерные для этой патологии. Показатели ИР и ПИ оказались также малоинформативными. При сочетании миомы матки с гиперплазией эндометрия ПИ в маточной артерии составил $2,28 \pm 0,14$; ИР - $0,86 \pm 0,01$, в яичниковой артерии ПИ - $2,45 \pm 0,13$; ИР - $0,95 \pm 0,03$.

Исследование показателей кровотока при сочетании всех трёх патологических процессов мало отличались от предыдущих. $ИР_{uter} 0,75 \pm 0,03$; $ПИ_{uter} 1,66 \pm 0,16$. Кровоток по периферии миоматозного узла $ИР_{nod} 0,72 \pm 0,11$; $ПИ_{nod} 1,16 \pm 0,34$. В яичниковой артерии $ИР_{ovar} 0,83 \pm 0,01$; $ПИ_{ovar} 2,47 \pm 0,32$. Следовательно, чувствительность описанных методик для диагностики СДГМ недостаточна, однако она существенно повышается при использовании диагностического оборудования высокого класса, а также при проведении исследования врачом, специализирующимся на диагностике данной группы заболеваний.



Рис. 10. Цветовое доплеровское картирование сосудов матки у пациентки с СДПМ.

Известно, что наиболее информативным методом на сегодняшний день для диагностики внутриматочной патологии (и патологии эндометрия) является гистероскопия с биопсией эндометрия.

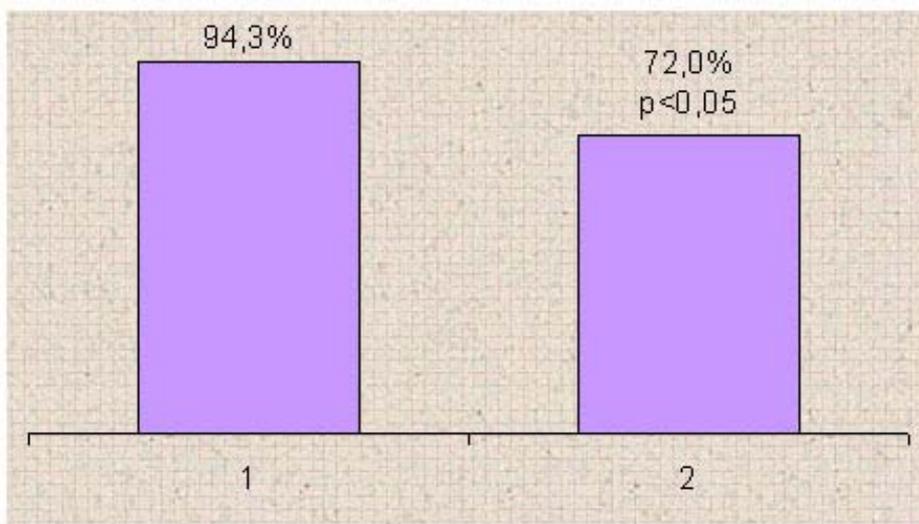
В нашем исследовании гистероскопия (ГСК) выполнена 68 (71,6±4,6%) пациенткам основной группы. Группу сравнения для данных этого раздела составили 57 женщины с сочетанной патологией матки, (данные ретроспективного исследования). Основными показаниями к ГСК явились: ациклические кровотечения и подозрение на наличие патологии эндометрия; подозрение на подслизистую локализацию миомы матки или аденомиоз.

Признаком, характерным для гиперпластического процесса эндометрия при простой форме гиперплазии, являлся эндометрий, утолщенный до 10-15 мм, образующий складки различной высоты (феномен «ловушки»), бледно-розового цвета с выраженным сосудистым рисунком. На поверхности слизистой просматривалось большое количество протоков желёз (прозрачные точки) и кистозных полостей (диаметром 2-3 мм) при кистозной форме гиперплазии. При изменении скорости подачи жидкости отмечалось волнообразное движение эндометрия, т.н. феномен «водных растений».

При полиповидной форме гиперплазии эндометрия визуализировалось множество полиповидных разрастаний слизистой, имеющих широкое

основание, бледно-розовую или сине-багровую окраску, свисающих в полость матки и достигающих 15 мм.

Гистероскопическая картина гиперплазии эндометрия, по нашим, данным представлена в 10 ($28,6\pm 7,6\%$) описаниях, в 23 ($65,7\pm 8,0\%$) патология эндометрия была установлена на основании гистологического исследования. Таким образом, гиперплазия эндометрия в основной группе была диагностирована до операции в 33 ($94,3\pm 3,9\%$) случаях и лишь в двух ($5,7\pm 3,9\%$) случаях гиперпластический процесс эндометрия (ГПЭ) выявлен при исследовании операционного материала, т.е. удалённой матки.



1 – Основная группа; 2 – группа сравнения.

Рис. 11. Частота дооперационной диагностики гиперпластического процесса эндометрия с помощью гистероскопии.

В группе сравнения ГПЭ до операции был выявлен в 18 ($72,0\pm 8,9\%$) ($p < 0,05$) случаях и у 7 ($28,0\pm 8,9\%$) пациенток при морфологическом исследовании удалённой матки (рис. 11).

Субмукозный узел при гистероскопии выглядел как округлой или овальной формы образование с чёткими контурами (рис. 12). Поверхность его чаще покрыта истончённым эндометрием, цвет обычно бледный с просвечивающейся «сеточкой» расширенных сосудов или кровоизлияний различного размера. Консистенция узла плотная; при изменении скорости

подачи жидкости он не изменяет форму и размер. Нами использована классификация подслизистой миомы матки по Donnez (1993):

1. Субмукозный узел преимущественно расположен в полости матки;
2. Миоматозный узел преимущественно расположен в стенке матки;
3. Множественные субмукозные узлы (2 и более).



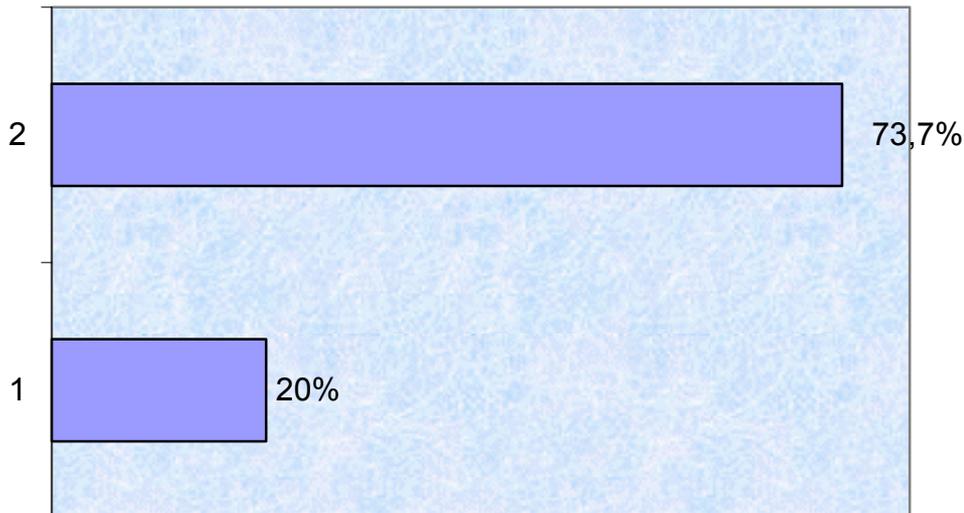
Рис. 12. Гистероскопическая картина субмукозной миомы матки.

При гистероскопии нам удалось выявить подслизистую локализацию узла в 14 ($73,7 \pm 10,1\%$) случаях; не диагностированной до операции субмукозная миома была у 5 ($26,3 \pm 10,1\%$) пациенток (рис. 13).

В группе сравнения (1990 г.) субмукозная миома матки до операции диагностирована у 5 ($20 \pm 8,0\%$) пациенток ($p < 0,05$), не выявлена подслизистая локализация узла в этой группе у 20 ($80,0 \pm 8,0\%$) женщин ($p < 0,05$). Субмукозная миома матки в этой группе выявлена при диагностическом выскабливании полости матки с описанием «симптома спотыкания кюретки».

Согласно классификации Donnez (1993), выявленные при ГСК подслизистые узлы были расположены следующим образом:

- 1) преимущественно в полости матки – 11 ($78,6 \pm 11\%$);
- 2) преимущественно в стенке матки – 2 ($14,3 \pm 9,4\%$) ($p < 0,05$);
- 3) множественная субмукозная миома (2 узла) – 1 ($7,1 \pm 6,9\%$; $p < 0,05$) случай.



2 – Основная группа; 1 – группа сравнения.

Рис. 13. Частота диагностики субмукозной миомы матки в исследуемых группах

Наиболее сложна при ГСК диагностика аденомиоза. Гистероскопическая картина различна и зависит от формы (узловая или диффузная) и выраженности процесса. Следует помнить, что наиболее целесообразно выявление аденомиоза на 5-6 дни менструального цикла. Очаги эндометриоза в этот период имеют вид «глазков» точечной или щелевидной формы тёмно-багрового или практически чёрного цвета, из которых выделяется кровь. Значительные трудности представляет диагностика аденомиоза, сочетающегося с ГПЭ. Более информативной является контрольная гистероскопия после удаления эндометрия.

Приводим гистероскопическую классификацию аденомиоза [Савельева Е.М., Бреусенко В.Г., Каппушева Л.М., 1999]

I стадия. Рельеф стенок матки не изменён, определяются эндометриоидные ходы в виде глазков тёмно-синюшного цвета или открытые, кровоточащие. Стенки матки при выскабливании обычной плотности.

II стадия. Рельеф стенок матки (чаще задней) неровный, имеет вид продольных или поперечных хребтов или разволокнувшихся мышечных

волокон, просматриваются эндометриоидные ходы. Стенки матки ригидные, полость плохо растяжима. При выскабливании стенки матки плотнее, чем обычно.

III стадия. По внутренней поверхности матки определяются выпуклости различной величины без чётких контуров, на поверхности которых иногда видны открытые или закрытые эндометриоидные ходы. При выскабливании отмечается неровная поверхность, ребристость стенок, стенки плотные, имеют характерный скрип.

В наших исследованиях при гистероскопии аденомиоз в основной группе удалось обнаружить в 16 случаях ($37,2 \pm 7,4\%$). Ложно отрицательные результаты получены у 27 ($62,8 \pm 7,4\%$) пациенток. В 12 ($44,4 \pm 9,6\%$) случаях из 27-ти недиагностированных до операции аденомиоз сочетался с ГПЭ, в 8 ($29,6 \pm 8,8\%$) – с субмукозной миомой матки.

В ретроспективных исследованиях дооперационная диагностика внутреннего эндометриоза с помощью гистерографии составила 3 ($6,3 \pm 3,5\%$; $p < 0,05$) случая, в 45 ($93,8 \pm 3,5\%$) - аденомиоз диагностирован лишь при гистологическом исследовании операционного материала (рис. 14).

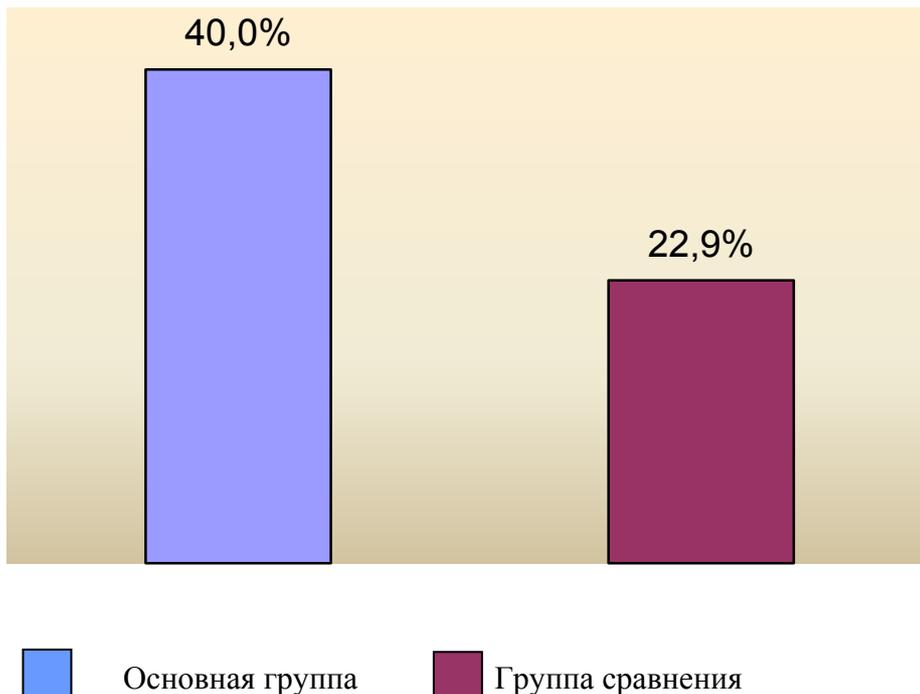


Рис. 14. Частота дооперационной диагностики аденомиоза.



Рис. 15. Признаки оофорита при трансвагинальной эхографии на 7-е сутки после операции.

С целью объективного суждения о течении послеоперационного периода у 22 пациенток основной группы мы использовали ультразвуковое исследование малого таза на 7-е сутки послеоперационного периода. Выявлены признаки небольшого жидкостного образования (предположительно, гематомы) в структуре шейки матки у 5 ($22,7 \pm 8,9\%$) пациенток; свободная жидкость в позадиматочном пространстве обнаружена у 6 ($27,3 \pm 9,5\%$) больных. Как признак перикюльтита расценена неоднородность структуры культи шейки матки у одной ($4,5 \pm 4,4\%$) прооперированной пациентки. У одной больной ($4,5 \pm 4,4\%$) выявлена и опорожнена гематома брюшной полости; признаки оофорита имелись у 3 ($13,6 \pm 7,3$) наблюдаемых (рис. 15).

Ультразвуковая картина без признаков патологических изменений отмечена у 6 ($27,3 \pm 9,5\%$) пациенток. Важно отметить, что клинические признаки описанных патологических процессов имелись лишь у пациентки с гематомой в позадиматочном пространстве, которая выписалась после пункции и опорожнения гематомы. Следовательно, безусловно ценными данные УЗИ на 7-е сутки после операции следует считать только при наличии клинической картины патологического процесса.

В целом, исходя из полученных результатов наблюдения, наиболее целесообразной, помимо субъективных и объективных данных клиники, является комплексная система диагностики СДПМ, включающая в перименопаузальном периоде данные сонографии, гистероскопии, гистологического изучения биопсийного материала и доплерометрического изучения кровотока в сосудах матки. В динамике совершенствования диагностического процесса, комплекс данных методов в сопоставлении с результатами наблюдений I – го этапа (1990 г.) показал свою целесообразность и эффективность.

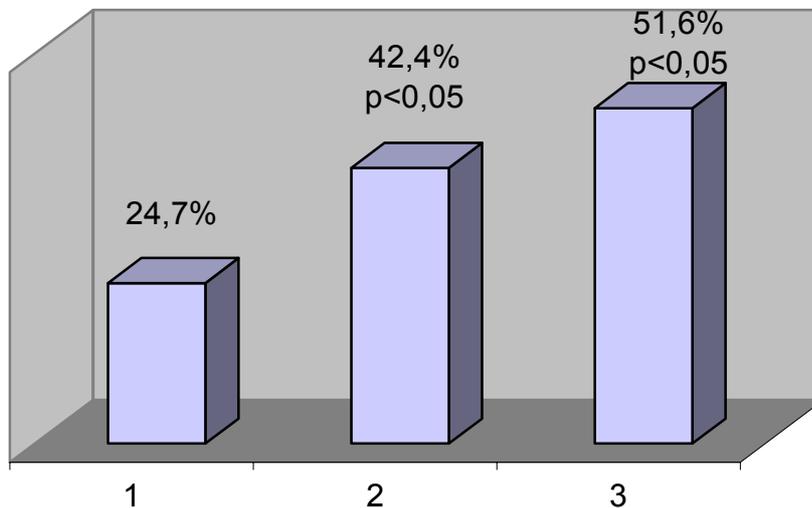
ГЛАВА 4. Патоморфологическая характеристика материала больных с сочетанной патологией эндо- и миометрия в перименопаузе

Исследование слизистой оболочки матки входило в комплекс обследования, проводимого пациенткам перед операцией. Материал получали при дагностическом выскабливании полости матки или биопсии эндометрия при гистероскопии. Обследованы 81 (85,3±3,6%) пациентка с сочетанной патологией матки в перименопаузе, 33 (86,8±5,5%) – в репродуктивном возрасте, 31 (75,6±6,7%) – с миомой матки в перименопаузе.

Значительно реже (в 14 (14,7±3,6%); 5 (13,2±5,5%); 10 (21,4±6,7%) случаях) заключение о состоянии слизистой оболочки матки было осуществлено по данным цитологического исследования материала (рис. 21) Как правило, забор слизистой из полости матки для цитологического исследования производился у пациенток, нуждающихся в оперативном лечении (во избежание дополнительной травматизации матки при выскабливания и спустя 3-4 месяца после выскабливания полости матки ранее).

Гистологическое исследование эндометрия, полученного при заборе материала во вторую фазу менструального цикла у женщин с сохранённой цикличностью менструаций или в т.н. «сухой» промежуток у пациенток с отсутствием кровотечений позволило выявить у 20 (24,7±4,8%) больных основной группы секреторные превращения эндометрия. Функциональный

слой эндометрия выглядел утолщенным, отёчным, хорошо дифференцировался на спонгиозный и компактный. В губчатом слое отмечалось большое количество сильно извитых железистых крипт с относительно небольшим количеством стромы между ними. В эндометрии обнаруживались «клубки» спиральных артерий, в эпителиальных клетках – субнуклеарная вакуолизация. Фаза секреции эндометрия наблюдалась у 14 (42,4±8,6%) женщин первой контрольной группы и у 16 (51,6±9,0%) второй контрольной группы ($p<0,05$). Пролиферативные изменения эндометрия обнаружены у 2 (2,5±1,7%) пациенток с СДПМ в перименопаузе, 14 (45,2±8,9%) – с лейомиомой матки (рис. 16).



1 – Основная группа; 2 – первая контрольная группа; 3 – вторая контрольная группа.

Рис. 16. Секреторная трансформация эндометрия в исследуемых группах.

Эндометрий в этой фазе выглядел тонким, отсутствовало деление на спонгиозный и компактный слои (рис. 22). Железистые структуры были в виде трубочек, или умеренно извиты (до штопорообразной формы). Эпителий железистых крипт от призматического до цилиндрического с чётким апикальным краем. Единичные спиральные артерии прорастают функциональный слой, не образуя «клубков».

В свою очередь, та или иная форма гиперпластического процесса эндометрия (железистая, железисто-кистозная, рецидивирующая) обнаружена у 43 (53,1±5,5%) больных с сочетанной патологией матки в

перименопаузальном возрасте и у 16 (48,5±8,1%) в репродуктивном периоде. Гиперпластический эндометрий был утолщенный, отсутствовало деление на спонгиозный и компактный слои, нарушена правильность распределения желёз в строме, характерно кистовидное расширение желёз, но число желёз не увеличено. В связи с усилением пролиферации железы приобретали извитую форму. В строме, как правило, не наблюдалось «клубков» спиральных артерий. Гиперплазия эндометрия очагового характера встретилась у 8 (9,9±3,3%) больных основной группы и 4 (12,1±5,7%) с СДПМ репродуктивного возраста, у остальных больных имела место диффузная гиперплазия (рис. 23, 24).

Проанализировав формы гиперпластического процесса эндометрия в основной группе, важно отметить, что характер т.н. «острой» гиперэстрогении, которому соответствует активная форма (рис. 25) эндометриальной гиперплазии (большое количество митозов в клетках эпителия желёз и стромы, появление скоплений «светлых» клеток в железах) встречался в 32 (74,4±6,6%) случаях и лишь у 11 (25,6±6,6%) больных отмечена покоящаяся форма гиперпластического процесса, возникающая в условиях длительного воздействия на эндометрий низкого уровня эстрогенов, последняя имела следующие характерные свойства – ядра клеток интенсивно окрашивались, цитоплазма базофильна, митозы очень редки или не выражены вовсе. Довольно редко обнаруживались полипы эндометрия: у 9 (11,1±3,5%) пациенток основной группы, у 2 (6,1±4,2%) - первой контрольной и одной (3,2±3,2%) с лейомиомой в перименопаузе, причём в этих случаях в эндометрии, окружающем полип, не имелось изменений, характерных для гиперплазии эндометрия.

Гипопластический эндометрий обнаружен в 4 (4,9±2,4%) случаях у больных перименопаузального возраста с СДПМ и в 1 (3,2±3,2%) исследовании – в группе с миомой в той же возрастной группе. Изменения слизистой матки, характерные для хронического эндометрита, выявлены у 2 (2,5±1,7%) больных в группе с сочетанной патологией эндо- и миометрия в

перименопаузе; и у 2 ($6,5 \pm 4,4\%$) - во второй контрольной. Хронический эндометрит характеризовался наличием в эндометрии пролиферативных инфильтратов, состоящих преимущественно из плазматических клеток и лимфоидных элементов, а также склеротическими изменениями мелких спиральных артерий, кровоизлияниями и очаговыми отложениями гемосидерина. Слизистая имела неравномерную толщину, местами с выраженной деформацией желёз и неравномерным их распределением.

Характерная для внутриматочной локализации миоматозного узла клеточно-волокнистая ткань присутствовала в соскобе у 4 ($4,9 \pm 2,4\%$) пациенток группы с СДПМ в перименопаузе и у 2 ($6,5 \pm 4,4\%$) – с миомой матки.

Исследование данных соскоба цервикального канала чаще оказывалось малоинформативным из-за скудности материала, содержащего преимущественно эритроциты, лейкоциты и слизь. Наиболее частой патологией явился полип цервикального канала (в 11 ($13,6 \pm 3,8\%$) случаях в основной группе, в 4 ($12,1 \pm 5,7\%$) - в первой контрольной; в 3 ($9,7 \pm 5,3\%$) - во второй контрольной).

При цитологическом исследовании эндометрия чаще выявлялись клеточные элементы крови, однорядный призматический эпителий, обрывки эндометриальных желёз, что расценивалось как «нормограмма». Подобная цитологическая картина наблюдалась у 7 ($50 \pm 13,4\%$) пациенток перименопаузального возраста; 4 ($80,0 \pm 17,9\%$) – репродуктивного и 10 ($100 \pm 28,6\%$) – с лейомиомой матки в перименопаузе.

Признаки гиперплазии эндометрия выявлены при цитологическом исследовании в 6 ($42,9 \pm 13,2\%$) случаях в основной группе и в 1 ($20,0 \pm 17,9\%$) - в первой контрольной. Проведённое позже гистологическое исследование подтвердило наличие гиперпластического процесса эндометрия в 5 ($71,4 \pm 17,1\%$) исследованиях с сочетанной патологией эндо- и миометрия в перименопаузе. Ни в одном из случаев, когда на дооперационном этапе заключение о состоянии эндометрия было сделано на основании

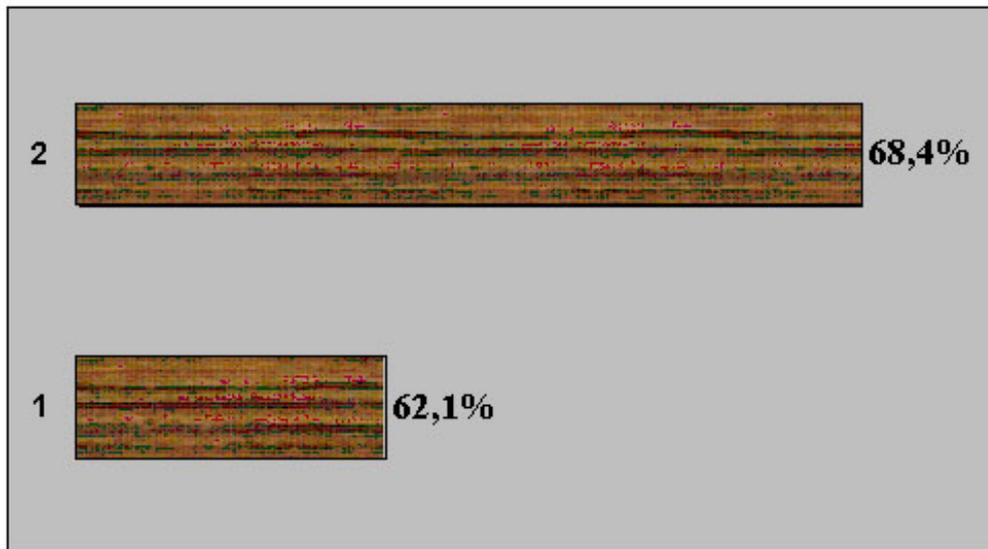
цитологического исследования последнего, не было просмотрено рака эндометрия, что подтверждено послеоперационным гистологическим исследованием.

Гистологическое исследование операционного материала позволило установить, что наиболее часто в исследуемых группах имела место картина, характерная для лейомиомы матки (в 94 (98,9±1,1%) – в группе с сочетанной патологией в перименопаузе; в 36 (94,7±3,6%) – в репродуктивном возрасте и в 41 (100±4,4%) – в группе с миомой матки (рис 26). Лейомиома диагностировалась как округлые или овоидной формы образования, основная масса которых представлена неправильно концентрически расположенными слоями мышечных клеток, между слоями которых залегают соединительнотканые прослойки. Благодаря наличию «капсулы» из плотной волокнистой ткани узлы хорошо отграничены от окружающего их «силового» миометрия; пучки гладкомышечных клеток переплетаются между собой.

Внутренний эндометриоз (аденомиоз) различной степени тяжести встречался у 60 (63,2±5,0%) больных основной и у 28 (73,7±7,1%) первой контрольной группы (рис 27, 28, 29). Характеризовалась данная патология наличием островков эндометрия в миометрии, не имеющих анатомо – топографической связи с эндометрием и располагающихся на значительном расстоянии от него. Островки, имеющие железистый и стромальный компоненты, построены по типу эндометрия дна матки. Стенка матки вокруг этих островков утолщена и приобретает ячеистый вид, иногда с наличием мелких полостей с геморрагическим содержимым. Железистые крипты «островков» выстланы призматическим эпителием и окружены густой круглоклеточной стромой.

Сочетание миомы матки с внутренним эндометриозом наблюдали в 34 (35,8±4,9%) исследованиях основной группы; в 19 (50,0±8,1%) - первой контрольной. Сочетание лейомиомы матки, внутреннего эндометриоза и гиперпластического процесса эндометрия имели 25 (26,3±4,5%) больных

основной группы и 7 ($18,4 \pm 6,3\%$) - первой контрольной. Следовательно, сочетание миомы матки с внутренним эндометриозом выявлено у 59 ($62,1 \pm 5,0\%$); 26 ($68,4 \pm 7,5\%$) больных соответственно по группам (рис. 17).



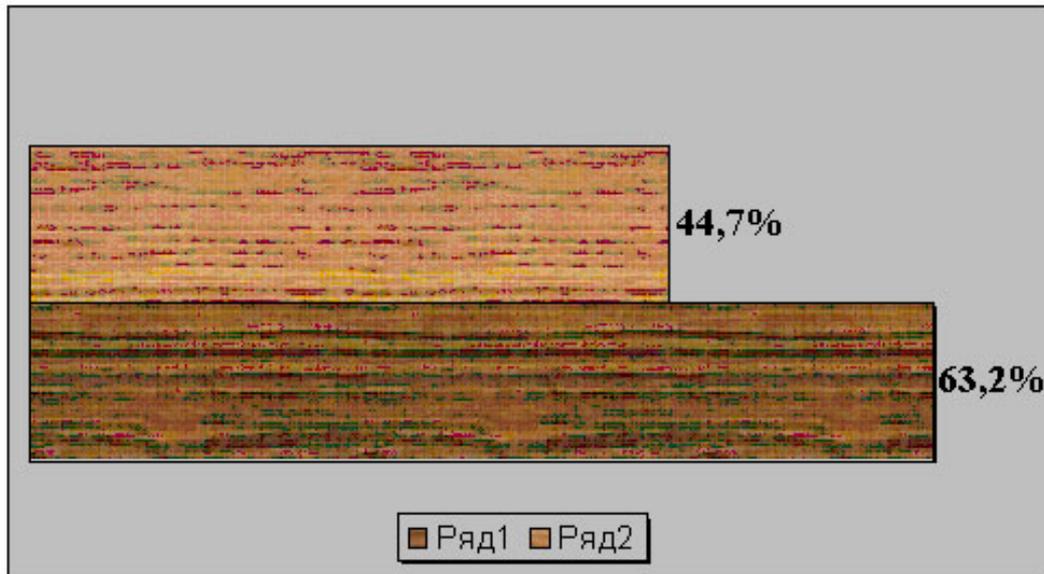
1 – Основная группа; 2 – первая контрольная группа.

Рис. 17. Сочетание лейомиомы матки с внутренним эндометриозом.

Сопоставляя данные послеоперационного изучения удалённого органа и результаты гистологического исследования эндометрия на этапе обследования пациенток, мы выделили ещё две группы наблюдаемых.

Первая группа: пациентки с лейомиомой матки в сочетании с гиперпластическим процессом эндометрия без наличия аденомиоза встретились в 35 ($36,8 \pm 4,9\%$) случаях в группе с сочетанной патологией в перименопаузе и в 10 ($26,3 \pm 7,1\%$) случаях в репродуктивном возрасте. Общее количество больных, у которых отмечено одновременное наличие лейомиомы матки и гиперплазии эндометрия составило 60 ($63,2 \pm 4,9\%$) и 17 ($44,7 \pm 8,1\%$) соответственно (рис. 18).

Вторая группа: женщины с аденомиозом и гиперпластическим процессом эндометрия. Суммарно сочетание этих патологических процессов отмечено в 26 ($27,4 \pm 4,6\%$) исследованиях в группе перименопаузального периода с СДПМ, в 9 ($23,7 \pm 6,9\%$) – в репродуктивном периоде с СДПМ и в 16 ($28,1 \pm 6,0\%$) – в группе с лейомиомой матки в перименопаузальном возрасте.



Ряд1 – основная группа; Ряд2 – первая контрольная группа.

Рис. 18. Сочетание лейомиомы матки с гиперпластическим процессом эндометрия.

Основной морфологический субстрат лейомиомы матки – миоматозный узел. Количество узлов, их размер и расположение различно. Множественный характер опухоли (более двух узлов) найден (рис. 19) при исследовании у 57 ($60,6 \pm 5,0\%$) больных основной группы; 23 ($63,9 \pm 8,0\%$) – первой контрольной и у 32 ($80,0 \pm 6,3\%$; $p < 0,05$) – второй контрольной. У остальных 37 ($38,9 \pm 5,0\%$) больных с патологией эндо- и миометрия в перименопаузе; у 13 ($34,2 \pm 7,7\%$) с СДПМ в репродуктивном возрасте и у 8 ($19,5 \pm 6,2\%$; $p < 0,05$) в группе с моновариантом гиперплазии миометрия имелись единичные миоматозные узлы.

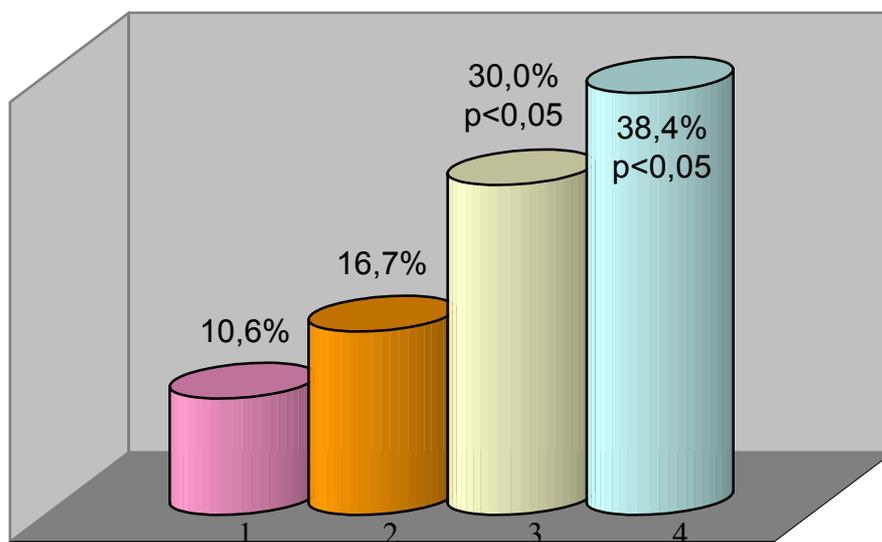
Подслизистая (субмукозная или интерстицио-субмукозная) локализация миоматозных узлов отмечена в 29 ($30,9 \pm 4,8\%$) исследованиях основной группы; у 15 ($41,7 \pm 8,2\%$) – в первой контрольной группе; у 27 ($67,5 \pm 7,4\%$; $p < 0,05$) – во второй контрольной.

Различные по выраженности нарушения трофики в узлах от отёка и дистрофических изменений волокон до формирования кистозных полостей и петрификатов в узле обнаружены в 10 ($10,6 \pm 3,2\%$) случаях в перименопаузальном периоде с СДПМ, в 6 ($16,7 \pm 6,2\%$) – в репродуктивном возрасте и в 12 ($30,0 \pm 7,2\%$; $p < 0,05$) в группе с лейомиомой матки в перименопаузе.



Рис. 19. Множественная лейомиома матки. Сочетание внутриполостного, интерстициального и субсерозного расположения узлов.

Для сравнения мы провели исследование операционного материала больных, находящихся в репродуктивном возрасте и не имеющих другой гистологически подтвержденной гиперплазии матки кроме миомы (73 пациентки).



1 – Основная группа; 2 – первая контрольная группа; 3 – вторая контрольная группа, 4 – больные репродуктивного возраста с миомой матки.

Рис. 20. Нарушения трофики в миоматозных узлах.

Обнаружено (рис. 20), что нарушения трофики в миоматозных узлах в этой группе встречаются достоверно выше – у 28 (38,4±5,7%; $p < 0,05$) в сопоставлении с основной группой.

Достаточно редко имелась в исследуемых группах клеточная разновидность лейомиомы: у 5 ($5,3 \pm 2,3\%$) больных основной группы, у 3 ($8,3 \pm 4,6\%$) первой контрольной, у 5 ($12,5 \pm 5,2\%$) второй контрольной.

В группе пациенток, находящихся в репродуктивном возрасте и прооперированных по поводу лейомиомы матки без СДПМ, клеточные миомы (рис. 30, 31) встречались чаще и отмечены у 11 ($15,1 \pm 4,2\%$; $p < 0,05$).

Тщательному гистологическому исследованию подвергались удалённые придатки матки (яичники, маточные трубы), производные брюшины.

Изменения строения яичников выявлены в 62 ($84,9 \pm 4,2\%$) случаях в основной; в 14 ($93,3 \pm 6,5\%$) - в первой контрольной; в 29 ($82,9 \pm 6,4\%$) - второй контрольной группах. Следует отметить, что операции с удалением придатков матки, в ходе которых был получен материал для гистологического исследования, были выполнены в 73 ($76,8 \pm 4,3\%$), 15 ($39,5 \pm 7,9\%$; $p < 0,05$), 35 ($85,4 \pm 5,5\%$) случаях соответственно.

Самой многочисленной является группа т.н. опухолевидных процессов яичников, которую составили следующие морфологические варианты изменений: единичные фолликулярные и простые кисты яичников, множественные фолликулярные кисты, лютеиновые кисты, тека-лютеиновые кисты, стромальная гиперплазия тека-ткани яичника и гипертекоз.

Единичные фолликулярные и простые кисты были обнаружены в 13 ($17,8 \pm 4,5\%$) исследованиях в группе с сочетанной патологией в перименопаузе, в 3 ($20,0 \pm 10,3\%$) – в репродуктивном периоде с СДПМ и в 4 ($11,4 \pm 5,4\%$) – у больных с лейомиомой матки. Характерным их признаком явились размеры не менее 4-х см и наличие гранулёзноклеточной выстилки с элементами theca-interna, исчезновение клеточной выстилки по мере увеличения размеров кисты и прогрессирования дистрофических процессов в выстилке (рис. 32).

Чаще других встречались множественные мелкие фолликулярные кисты яичников (т.н. кистозные изменения яичников – МКБ X). Эта

патология отмечена у 11 ($15,1 \pm 4,2\%$) пациенток перименопаузального возраста с сочетанной патологией эндо- и миометрия, у 9 ($60,0 \pm 12,6\%$; $p < 0,05$) больных репродуктивного возраста и у 15 ($42,8 \pm 8,4\%$; $p < 0,05$) женщин с лейомиомой матки в перименопаузе. Множественные мелкие лютеиновые кисты, являющиеся исходом кистозного превращения жёлтых тел, определялись реже: в 1 ($1,4 \pm 1,4\%$) случае в группе с СДПМ в перименопаузальном периоде, в 4 ($26,7 \pm 11,4\%$) - в репродуктивном возрасте и в 5 ($14,3 \pm 5,9\%$) – в группе с миомой матки в перименопаузе (рис. 33). Тека-лютеиновые кисты описаны в 1 ($1,4 \pm 1,4\%$) случае в группе с СДПМ в перименопаузе, в 2 ($5,7 \pm 3,9\%$) – случаях у больных с изолированной формой гиперплазии миометрия. Очаговая стромальная гиперплазия тека-ткани и гипертекоз яичника встречалась у 4 ($5,5 \pm 2,6\%$) больных основной группы, у 5 ($33,3 \pm 12,2\%$; $p < 0,05$) - первой контрольной, у 7 ($20,0 \pm 6,8\%$) во второй контрольной.

Истинные опухоли в наших исследованиях представлены цилиоэпителиальными кистами яичников, отличительными особенностями которых является эпителиальная выстилка, имеющая патоморфологические признаки трубного эпителия. Встречались эти образования у 6 ($8,2 \pm 3,2\%$) пациенток группы перименопаузального периода с СДПМ, у 1 ($2,9 \pm 2,9\%$) – женщины с лейомиомой матки. Возможные предшественники опухолевых кистозных образований – инклюзионные кисты – достаточно часто описаны в основной группе: у 14 ($19,2 \pm 4,6\%$) пациенток [121].

Эндометриоз и эндометриоидные кисты яичников, морфологическим критерием которых является эктопированная в яичник эндометриальная ткань, содержащая железистый и стромальный компоненты, выявлены в 7 ($9,5 \pm 3,4\%$) исследованиях в основной группе, в 4 ($26,7 \pm 11,4\%$; $p < 0,05$) - в первой контрольной, в 6 ($17,1 \pm 6,4\%$) - во второй контрольной. Отличительными макроскопическими особенностями эндометриоидных кист является плотная фиброзная капсула с различным по выраженности

перифокальным воспалительным процессом и спайками, вязким содержимым тёмно-коричневого цвета с внутренней выстилкой жёлтого или бурого цвета и очагами кровоизлияний и некрозов (рис. 34).

Признаки хронического сальпингоофорита отмечались в 30 (41,1±5,8%) исследованиях у пациенток в перименопаузе с СДПМ, в 5 (33,3±12,2%) – у больных репродуктивного возраста и в 16 (45,7±8,4%) – у женщин с лейомиомой матки в перименопаузе. При этом формирование мелких тонкостенных паратубарных кист, заполненных прозрачным содержимым, отмечено у 15,1±4,2%, 6,7±4,2%, 2,9±2,8% пациенток соответственно.

Таким образом, по результатам патоморфологических исследований наиболее частыми сочетаниями у женщин перименопаузального периода являются: наличие гиперпластического процесса эндометрия и лейомиомы матки (36,8±4,9%), лейомиомы матки и аденомиоза (35,8±4,9%), лейомиомы матки с аденомиозом и гиперпластическим процессом эндометрия (26,3±4,5%). Изменения яичников выявлены в 84,9±4,2% случаев, преимущественно в виде опухолевидных процессов (69,8±6,4%), кистозных изменений и цилиоэпителиальных кистом (8,2±1,2%). Нередко отмечались признаки хронического сальпингоофрита.

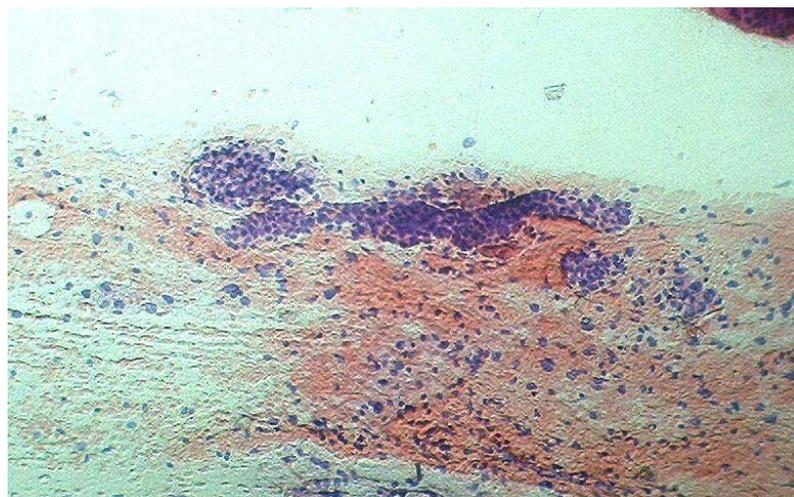


Рис. 21. Цитограмма железистой гиперплазии эндометрия. Видны неправильной формы расширенные железистые трубочки. Мазок эндометриального аспирата. Окраска гематоксилином и эозином. x160

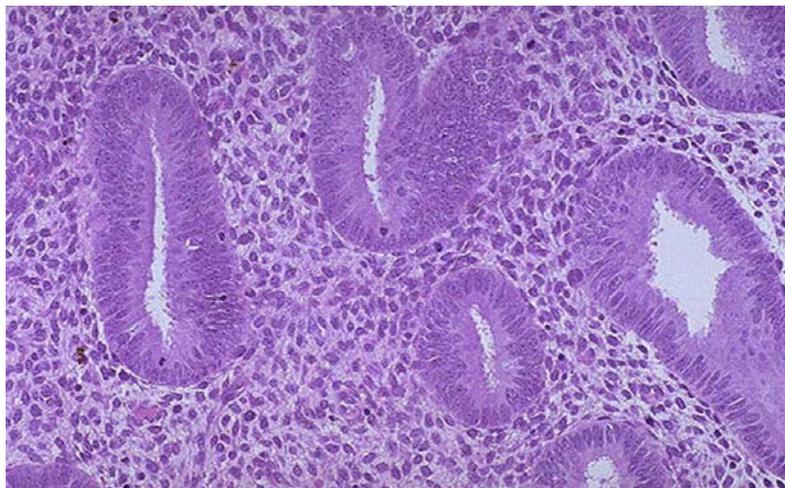


Рис. 22. Эндометрий фазы пролиферации. Ядра эпителиальных клеток расположены на различном уровне, видны единичные митозы. Окраска гематоксилином и эозином. x250

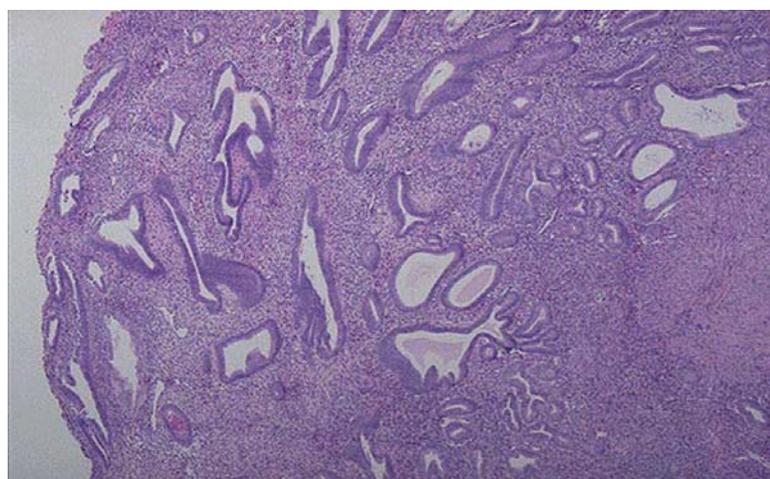


Рис. 23. Железистая гиперплазия эндометрия. Окраска гематоксилином и эозином. x100

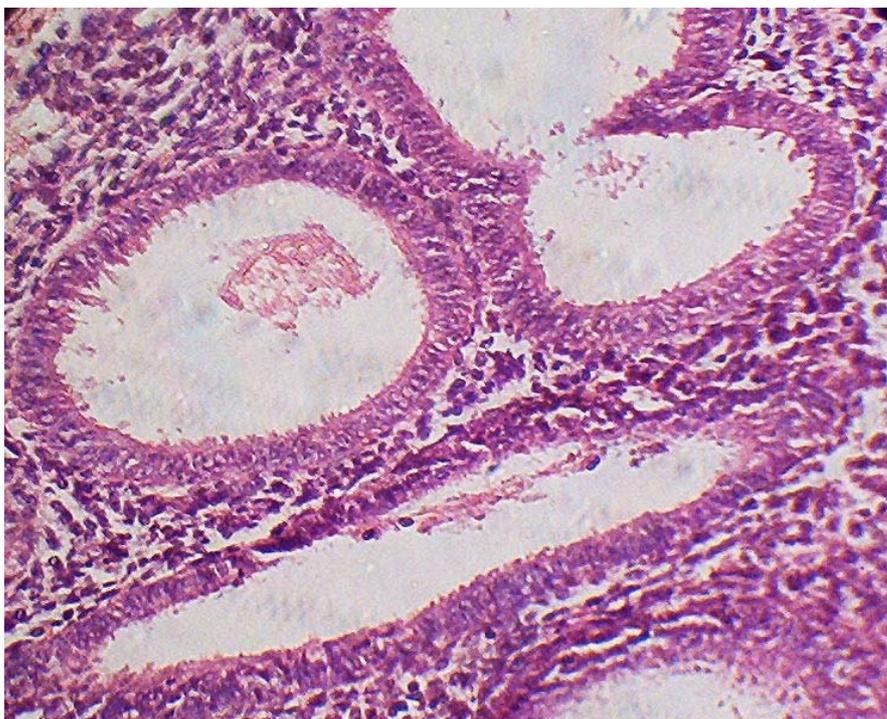


Рис. 24. Железисто-кистозная гиперплазия эндометрия. Неравномерное распределение желёз и стромы. Преобладание железистого компонента. Окраска гематоксилином и эозином. x280

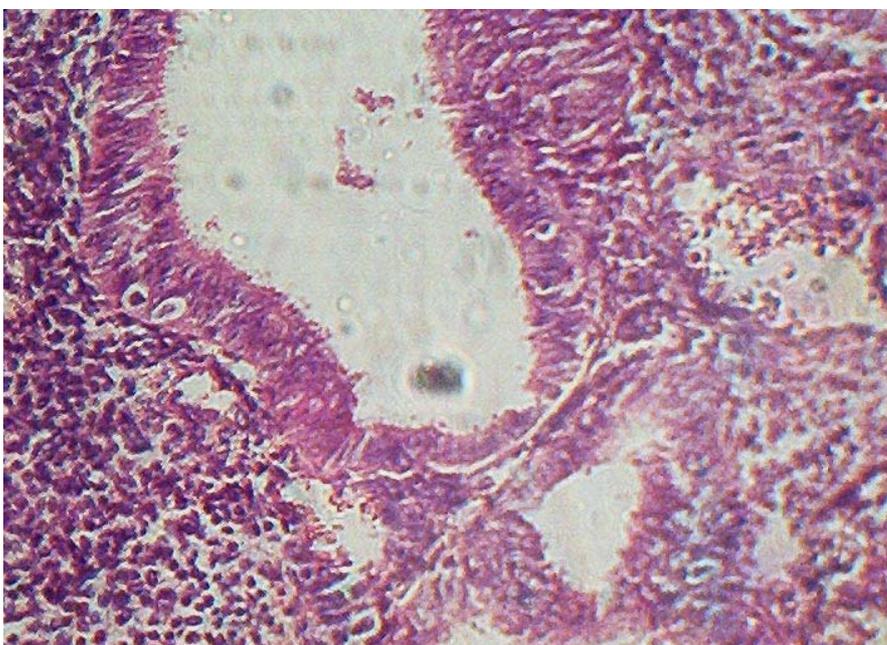


Рис. 25. Активная форма железисто-кистозной гиперплазии эндометрия. Митозы в клетках эпителия эндометрия. Окраска гематоксилином и эозином. x280

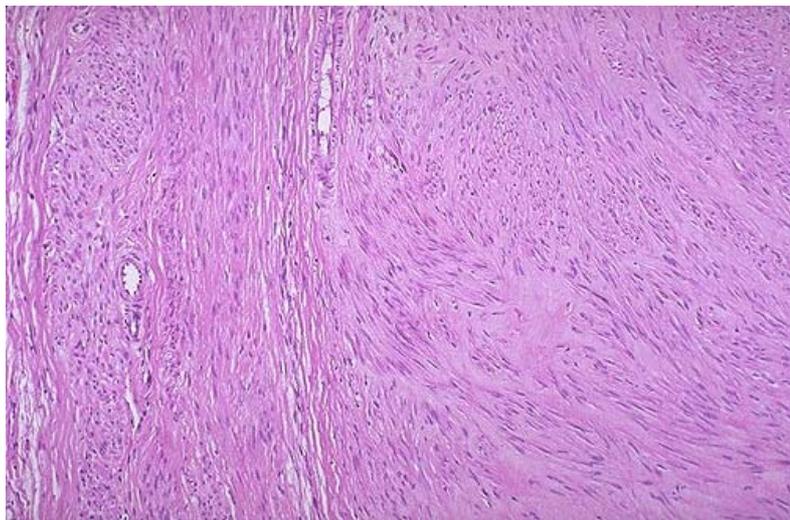


Рис. 26. Лейомиома матки. Окраска гематоксилином и эозином. X100

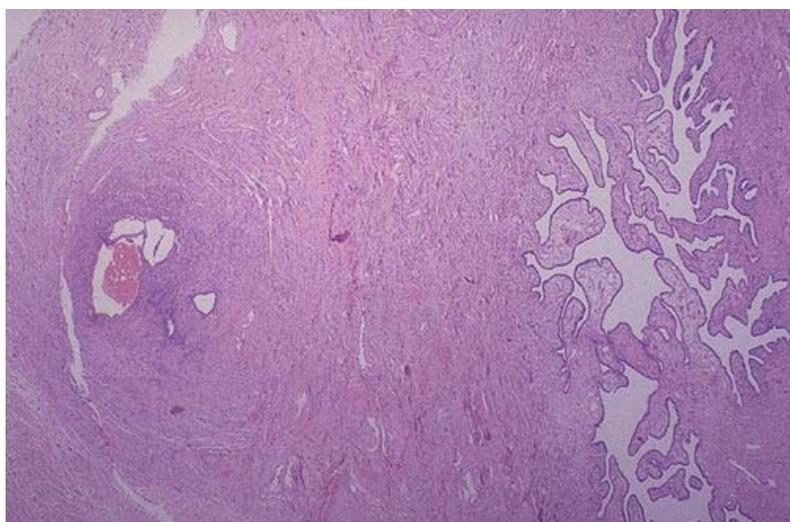


Рис. 27. Аденомиоз. Окраска гематоксилином и эозином. X100

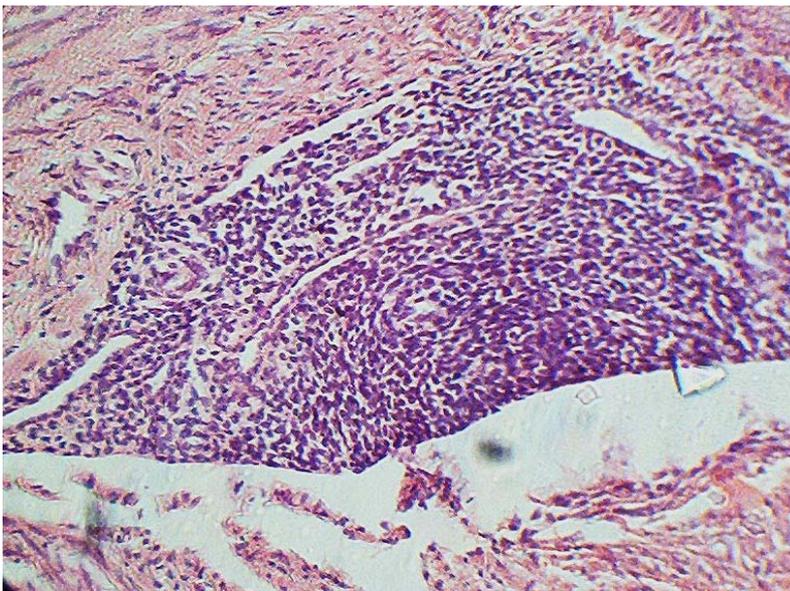


Рис. 28. Аденомиоз. Эктопированная ткань представлена преимущественно стромальным компонентом. Окраска гематоксилином и эозином. X280

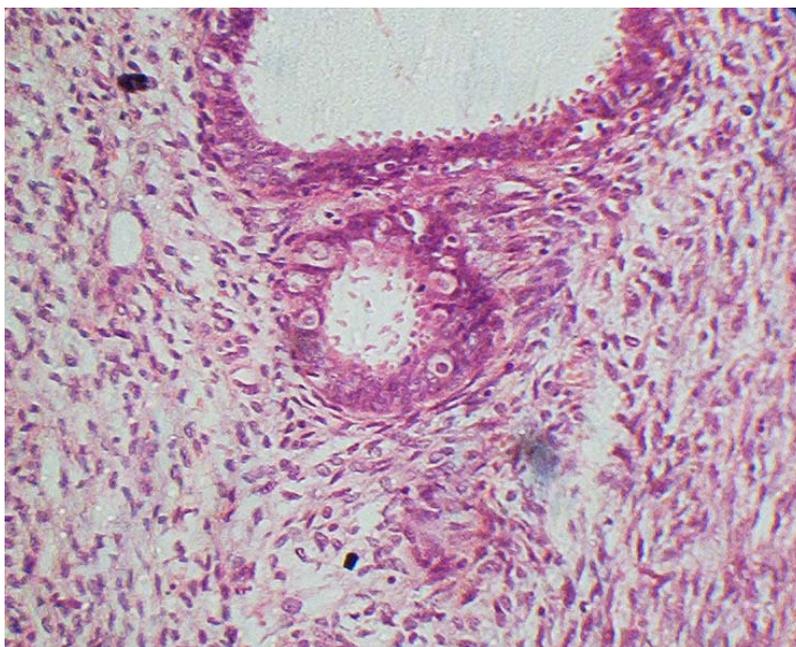


Рис. 29. Аденомиоз. Митозы в эндометриальных разрастаниях являются признаком активности процесса. Окраска гематоксилином и эозином. x280

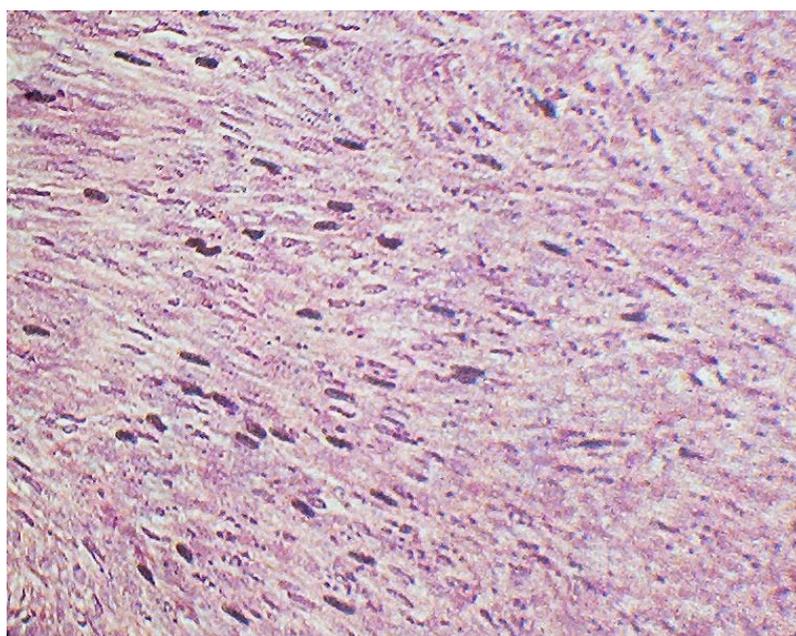


Рис. 30. Клеточная лейомиома матки. Хорошо выделяются крупные гиперхромные ядра. Окраска гематоксилином и эозином. x280

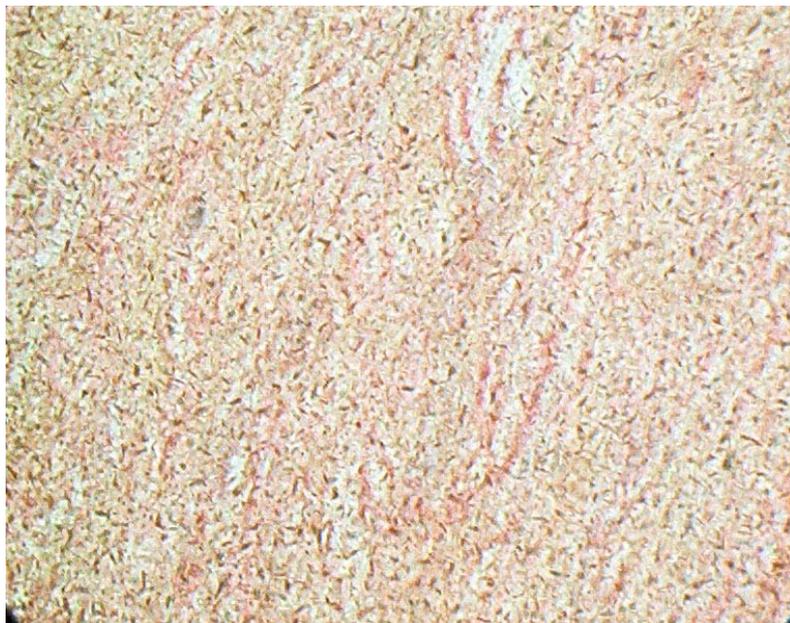


Рис. 31. Клеточная лейомиома матки. Окраска гематоксилином и пикрофуксином по ван Гизону. x280

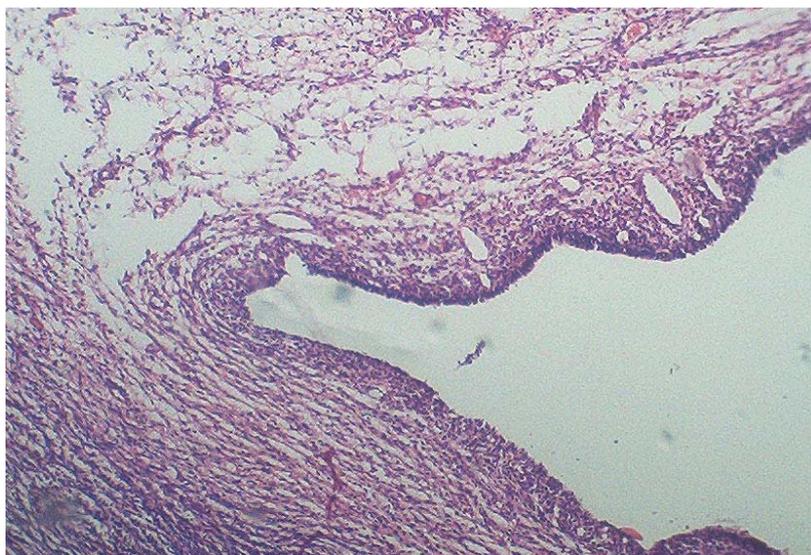


Рис. 32. Фолликулярная киста яичника (фрагмент). Внутренняя выстилка представлена несколькими слоями мелких гранулёзных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. x160

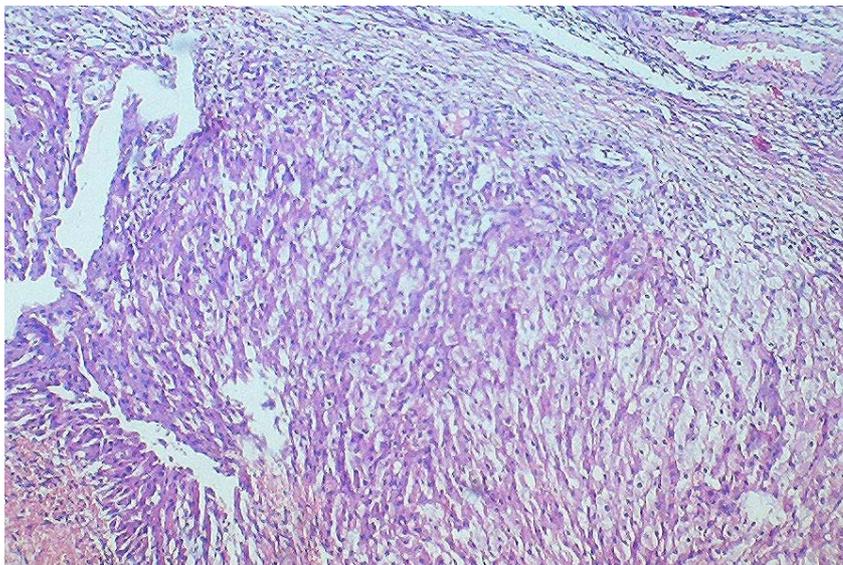


Рис. 33. Киста жёлтого тела яичника (фрагмент). Внутренняя выстилка представлена несколькими слоями лютеинизированных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. X280

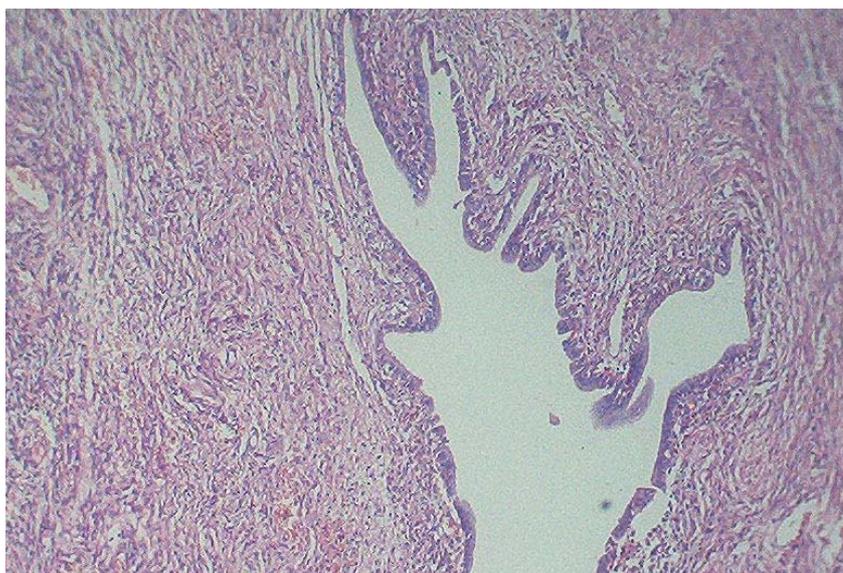


Рис. 34. Эндометриоз яичника. Железистая структура с эндометриальным эпителием. Окраска гематоксилином и эозином. X160

ГЛАВА 5. Основные принципы тактики ведения женщин перименопаузального периода с сочетанными патологическими процессами эндо- и миометрия

Известно, что заболевания должны рассматриваться [63] как совокупность наиболее общих клинических вариантов его течения. В основе создания «варианта течения» лежит, в свою очередь, само заболевание (в соответствии с МКБ X) с учётом его стадии, фазы и осложнений.

Поскольку [93] совершенно очевидной является патогенетическая общность пролиферативных процессов матки (аденомиоз, лейомиома, ГПЭ, полипы), целесообразным является выбор переменных для каждой из этих нозологических форм. Такими переменными являются стадия заболевания, фаза процесса и осложнения. Под стадией заболевания подразумевается локализация, например, узлов миомы относительно толщи матки (классификация по МКБ X на подслизистую, интрамуральную, субсерозную лейомиомы – D 25.0, D 25.1, D 25.2) и размеры в целом матки вместе с опухолью; под фазой следует понимать возраст пациентки. Осложнениями являются, в первую очередь, сопутствующая патология эндометрия (ГПЭ, аденомиоз), ЖДА и urgentные ситуации (рождающийся подслизистый узел, нарушение питания или инфицирование узлов лейомиомы, быстрый рост опухоли).

Принципиально важным представляется [64] выделение узлов, деформирующих полость матки (субмукозной локализации – по классификации МКБ X и субсерозной лейомиомы на ножке, как требующих оперативного лечения безотносительно к прочим факторам). На врачебную тактику влияют также возраст пациентки (45 лет – пороговый), размеры опухоли (не следует консервативно вести больных перименопаузального возраста с размерами матки более 8-9 недель беременности), осложнения лейомиомы, среди которых особое место занимает быстрый рост опухоли (в подавляющем большинстве случаев является ложным, не связанным с гиперпластическими процессами), ЖДА [28], болевой синдром.

На основе анализа наиболее значимых в клиническом плане комбинаций переменных на этапе решения вопроса о ведении больных в перименопаузальном периоде нами было выделено 3 группы пациенток с СДПМ:

1. Лейомиома матки в сочетании с «простой», впервые выявленной, гиперплазией эндометрия.
2. Лейомиома матки в сочетании с рецидивирующим гиперпластическим процессом эндометрия.
3. Лейомиома матки в сочетании с аденомиозом.

Отличия этих моделей друг от друга обусловлены разными сочетаниями пролиферативной патологии матки. И в то же время, несмотря на многообразие подходов к проблеме, тактика ведения этих групп больных должна определяться использованием современных надёжных технологий диагностики и лечения, критерии качества которых основываются на клинических доказательствах.

Лечение сочетанных гиперплазий эндо- и миометрия включало использование: гормональной терапии, электрохирургического лечения и криодеструкции эндометрия, сочетания электрохирургического лечения и гормональной терапии, гистерэктомию.

Нами в динамике проведено сравнение тактики ведения женщин на дооперационном этапе во всех обследованных группах. При этом гормональная терапия по поводу различной патологии, преимущественно эндометрия, проводилась ранее 26 ($27,4 \pm 4,6\%$) больным в группе с СДПМ в перименопаузе и 14 ($24,6 \pm 5,7\%$) - группы сравнения (1990 г.); лечение норколутом в непрерывном режиме в течение 6 месяцев - 13 ($13,7 \pm 3,5\%$) и 6 ($10,5 \pm 4,1\%$) соответственно по группам; 17 – ОПК использовался по 125 – 250 мг еженедельно у 6 ($6,3 \pm 2,5\%$), женщин основной группы; Депо – провера применялся по 150 мг через 2-3 недели у 7 ($7,4 \pm 2,7\%$) больных основной группы и 2 ($3,5 \pm 2,4\%$) пациенток группы сравнения. Курсы лечения проводились до полугода. Эхографический и цитологический

контроль осуществлялся через 3 месяца от начала лечения. После завершения терапии проводилось контрольное диагностическое выскабливание полости матки или гистероскопия с прицельной биопсией.

Следовательно, попытки провести лечение гормонами (в основном на фоне патологии эндометрия, на I этапе наблюдения и на II этапе (2000 – 2002 гг.) была по частоте примерно одинаковыми (24,6% и 27,4% соответственно), однако лечение 17 – ОПК среди наблюдаемых с СДПМ в 1990 г. не проводилось вовсе и терапия с применением Депо – провера в последние годы использовалась в два раза чаще.

Таким образом, в соответствии с данными работ последних лет, рекомендациями Центральных НИИ акушерства и гинекологии, нами в перименопаузальном периоде проводилось лечение сочетанной патологии эндо- и миометрия путём введения «чистых» гестагенов (17 – ОПК, Депо – провера) чаще, чем в предыдущие годы. Однако, несмотря на изменение спектра лекарственных препаратов, используемых для лечения сочетанной патологии эндо- и миометрия, в сравнении с I этапом исследования (1990 г.), частота «неудач» гормональной терапии не уменьшилась.

У пациенток, вошедших в основную группу, лечение которых было начато с гормональной терапии, критериями её неэффективности было следующее:

1. увеличение размеров матки (рост опухоли) на фоне проводимой терапии;
2. рецидив гиперпластического процесса эндометрия;
3. сохраняющиеся маточные кровотечения (по типу АМК);
4. появление критериев активности аденомиоза и прогрессирование процесса.

Исходя из данных наблюдения, лечение следующей группы больных представляется возможным начать с гормональной терапии, заключающейся в назначении гестагенов, антигонадотропинов, антагонистов ГнРГ на срок не

менее 6 месяцев с последующим гистероскопическим контролем и исследованием состояния эндометрия:

1. Миома матки в сочетании с гиперпластическим процессом эндометрия, размер опухоли менее 8-9 недель при наличии «простой», впервые выявленной гиперплазии эндометрия.

Антиэстрогены (тамоксифен), и препараты с сочетанием антиэстрогенного и антипрогестеронового эффектов (гестринон) не нашли широкого применения в наших исследованиях, хотя их назначение при сочетанной патологии матки не исключается.

Контроль за результатами лечения осуществляется через 3 месяца путём цитологического исследования аспирата из полости матки и эхографии. По окончании гормональной терапии (через 6 месяцев) проводили раздельное выскабливание цервикального канала и полости матки с гистероскопией. Наступление стойкой постменопаузы являлось прогностически благоприятным признаком. Диспансерное наблюдение за больными осуществлялось в течение 12 – 24 мес. с динамическим эхографическим скрининг – контролем.

Рецидив гиперпластического процесса эндометрия у данного контингента больных, а также сочетание этой патологии с миомой матки и/или внутренним эндометриозом в перименопаузальном периоде требовали расширения показаний к оперативному лечению (электрохирургическая абляция эндометрия, гистерэктомия).

Аденомиоз был диагностирован до операции с помощью гистероскопии и/или эхографии у $35 \pm 6,2\%$ в основной группе и $8,3 \pm 4,0\%$ в группе сравнения ($p < 0,05$). Гиперпластический процесс эндометрия диагностирован до операции у: $86,9 \pm 4,3\%$ в 2000 – 2002 гг. и у $56,0 \pm 9,9\%$ в ретроспективных исследованиях ($p < 0,05$). Эти данные свидетельствуют о том, что в дооперационном периоде патология эндометрия у женщин с СДГМ на II этапе наблюдения диагностировались достоверно чаще, чем

ранее, в связи с применением более рационального и эффективного комплекса диагностических процедур.

Многokrратно повторяющиеся маточные кровотечения, онкологическая настороженность при длительно существующих пролиферативных процессах побуждали нас применять в перименопаузальном возрасте более активную тактику (оперативные методы, к которым относятся как операции удаления матки, так и менее травматичные, ведущие к удалению эндометрия).

На сегодняшний день существует несколько методов необратимого разрушения эндометрия: криодеструкция, лазерная и электродеструкция, известная зарубежом как «endometrial ablation». В качестве предоперационной подготовки к электро- или криодеструкции эндометрия использовали гормональную супрессию эндометрия, которая достигалась путём применения гестагенов в течение 3-4 месяцев, или выскабливание полости матки. Выполнение деструкции эндометрия после кюретажа возможно по достижению гемостаза (на 3 – 4 сутки). Деструкцию эндометрия производили с применением токов высокой частоты, которые вызывают 3 основных биологических эффекта: рассечение, обугливание и высушивание.

Электроабляция эндометрия была выполнена пяти пациенткам основной группы по поводу сочетания интерстициальной миомы матки и «простой» гиперплазии эндометрия. Неудачи после проведённой электроабляции были связаны с: рецидивом гиперпластического процесса эндометрия и появлением признаков активности аденомиоза (процесс не был диагностирован до начала лечения).

Рецидив гиперпластического процесса эндометрия обычно отмечался в участках слизистой оболочки матки, трудно доступных для качественного удаления во время резектоскопии (область маточных углов, проекция миоматозного узла с интерстициально – субмукозным ростом). Рецидив гиперплазии эндометрия был диагностирован при контрольном диагностическом выскабливании полости матки лишь у трёх пациенток. Признаки активности аденомиоза заключались в усилении маточных

кровотечений, болевом синдроме, появлении антепонирующих выделений из половых путей. У двух пациенток при повторном проведении контрольной гистероскопии были выявлены признаки аденомиоза II.

В связи с неэффективностью проводимого лечения (гормонального и электрохирургического) пациенткам выполнена гистерэктомия.

Наиболее часто производилась (табл. 7) субтотальная гистерэктомия – 81 ($85,3 \pm 3,6\%$) пациентке с сочетанной патологией в перименопаузе, 31 ($81,6 \pm 6,3\%$) – в репродуктивном возрасте и 36 ($87,8 \pm 5,1\%$) – с миомой без сочетания с другой патологией матки в перименопаузе.

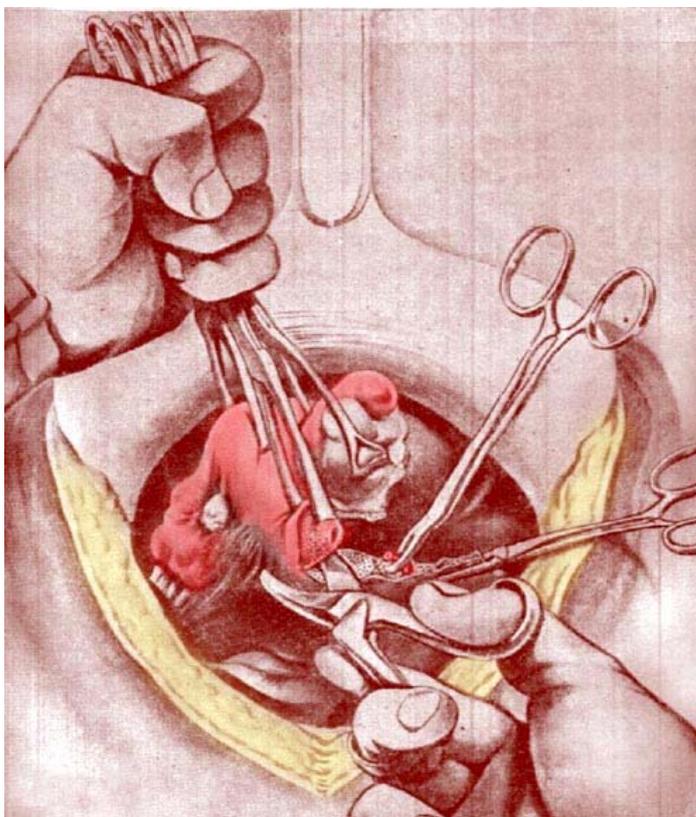


Рис 35. Ампутация матки по методу Келл'и. Выполняется поперечное отсечение тела матки после мобилизации органа сверху вниз вдоль правого маточного ребра.

При полостном доступе ампутация матки производилась по традиционной методике (мобилизация органа сверху вниз вдоль маточного ребра с последующим лигированием восходящих ветвей маточной артерии и поперечным отсечением шейки матки) 37 ($52,1 \pm 5,9\%$) больным основной группы.

Использовался метод Kell`и (мобилизация органа вдоль одного из маточных рёбер, лигирование маточных сосудов с одноимённой стороны, поперечное отсечение шейки матки с последующей мобилизацией ветви маточной артерии и связочного аппарата с противоположной стороны) – у 26 ($36,6 \pm 5,7\%$) пациенток с сочетанной патологией матки в перименопаузе (рис. 35).

При отсутствии значительного увеличения матки легко выполнимой была ампутация по методу For`а (операция начинается с отсечение матки от шейки, затем снизу вверх мобилизуются восходящие ветви а. uterinae и связочный аппарат органа). По данной модификации выполнена ампутация матки 8 ($11,3 \pm 3,8\%$) женщинам основной группы (рис. 36).



Рис. 36. Ампутация матки по методу For`а. Шейка матки отсечена в самом начале операции, лигирована правая восходящая ветвь маточной артерии, производится пересечение и лигирование правой воронкотазовой связки.

Объём операции был расширен в связи с патологией яичников до ампутации с придатками с одной стороны у 20 ($21,1 \pm 4,2\%$) и 9 ($15,8 \pm 4,8\%$) пациенток соответственно. Двусторонняя овариэктомия при ампутации

матки выполнена 32 (33,7±4,8%) пациенткам основной и 35 (61,4±6,4%) группы сравнения ($p<0,05$). В 2 (2,1±1,5%) случаях в группе пациенток с СДПМ в перименопаузе (II этап исследования) и одной больной (1,8±1,8%) в 1990 г. параллельно с субтотальной гистерэктомией выполнена резекция яичников в связи с кистозными изменениями последних.

В 9 (9,5±3,0%) случаях в основной группе выполнена ампутация матки лапароскопическим доступом. Матка в этих случаях была увеличена до 6-7 недель беременности и после отсечения извлекалась влагалищным путём после задней кольпотомии.

В связи с выраженной деформацией шейки матки и наличием фоновых процессов экстирпация матки полостным доступом выполнена 5 (5,3±2,3%) больной основной группы и 6 (10,5±4,1%) - группы сравнения.

Эндоскопически тотальная гистерэктомия выполнена 6 (6,3±2,5%) пациенткам. При сопутствующем выпадении матки этот объём операции выполнен влагалищным доступом и дополнен пластикой стенок влагалища и промежности: 3 (5,3±3,0%) и 1 (1,1±1,1%) пациенткам соответственно (табл. 7).

Сочетание лапароскопического и влагалищного доступов при экстирпации матки выполнено двум (2,1±1,5%) пациенткам, оперированным в 2000 – 2002 гг. Особенностью операции является пересечение связочного аппарата матки при лапароскопическом доступе, что значительно увеличивает подвижность органа и облегчает выполнение завершающего этапа – перевязки маточных сосудов, отсечение матки от сводов влагалища и пластику стенок влагалища.

Таблица 7

Виды оперативного лечения у пациенток обследуемых групп, % (M±m)

Вид операции	Основная группа	Группа сравнения
--------------	-----------------	------------------

Операции, выполненные лапаротомным доступом		
Субтотальная гистерэктомия	71 (74,7 \pm 4,5)	50 (87,7 \pm 4,4)
1) субтотальная гистерэктомия, односторонняя овариоэктомия	20 (21,1 \pm 4,2)	9 (15,8 \pm 4,8)
2) субтотальная гистерэктомия, тотальная овариоэктомия	32 (33,7 \pm 4,8)	35 (61,4 \pm 6,4) p<0,05
3) субтотальная гистерэктомия, резекция яичников	2 (2,1 \pm 1,5)	1 (1,8 \pm 1,8)
4) субтотальная гистерэктомия без придатков	17 (17,9 \pm 3,9)	5 (8,8 \pm 3,8)
Тотальная гистерэктомия	5 (5,3 \pm 2,3)	6 (10,5 \pm 4,1)
Операции, выполненные влагалищным доступом		
Влагалищная ампутация матки	1 (1,1 \pm 1,1)	
Влагалищная тотальная гистерэктомия	1 (1,1 \pm 1,1)	3 (5,3 \pm 3,0)
Операции, выполненные лапароскопическим доступом		
Лапароскопическая ампутация матки	9 (9,5 \pm 3,0)	
Лапароскопическая экстирпация матки	6 (6,3 \pm 2,5)	
Операции, выполненные комбинированным доступом		
Влагалищная тотальная гистерэктомия с лапароскопической ассистенцией	2 (2,1 \pm 1,5)	
Всего:	95	57

Во время ампутации матки 67 (70,5 \pm 4,7) пациентке основной группы выполнено иссечение или коагуляция слизистой цервикального канала с целью удаления участков эндометриоидных гетеротопий, а так же

фрагментов эндометрия перешеечной области матки. Целесообразность выполнения этого этапа операции состоит в предупреждении рецидива аденомиоза и распространения процесса на эндоцервикс. В связи с достаточно низкой дооперационной диагностикой внутреннего эндометриоза в нашей работе мы использовали иссечение и/или коагуляцию цервикального канала во всех случаях при выполнении субтотальной гистерэктомии.

Длительность пребывания пациенток после операции составила $10,9 \pm 1,4$ суток в основной группе и $14,4 \pm 1,7$ в группе сравнения ($p < 0,05$ в сравнении с данными 2000 – 2002 гг.), при этом дооперационный койко-день был $2,5 \pm 1,6$ и $5,4 \pm 1,4$ суток.

Следовательно, за истекшие 10 лет в практике ведения пациенток с СДПМ в перименопаузальном периоде на фоне использования наиболее рационального комплекса диагностической системы до оперативного лечения, оценки полученных данных обследования и применения современных оперативных технологий, эндовидеохирургического профиля в частности, удалось добиться меньшего пребывания больных на койке в дооперационном и послеоперационном периоде с получением более позитивных результатов в плане улучшения качества жизни пациенток.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетанная доброкачественная патология эндо- и миометрия (матки – СДПМ) у женщин перименопаузального периода относится к числу наиболее распространённых патологических процессов в гинекологической практике.

Гиперпластический процесс эндометрия, миома и аденомиоз занимают особое место среди незлокачественных причин аномальных маточных кровотечений в перименопаузе. Частое сочетание этих нозологических форм в возрастной группе 45 – 52 года [65, 68] указывает на общность их патогенетических механизмов развития, обуславливает наличие стойких многочисленных жалоб и трудности распознавания заболевания, особенно на ранних этапах развития.

Высока вероятность (до 85% случаев) сочетания миомы матки и аденомиоза [28, 82, 113], миомы матки и гиперпластического процесса эндометрия (ГПЭ) отмечена у 55 – 60% [23, 23]. Сочетанная патология эндометрия и аденомиоза встречается у 16,2 – 25% больных [21, 82, 113].

Появившиеся в последние годы работы позволили раскрыть новые стороны патогенеза развития гиперпластической патологии матки [93, 112, 129, 235]. Развитие пролиферативных заболеваний матки многими авторами объяснялось анатомо – морфологическими изменениями яичников (главным образом персистенция и атрезия фолликула), изменением стимулирующего влияния передней доли гипофиза на гонады. Ряд авторов на основании экспериментальных исследований показали возможность развития гиперпластических процессов в матке даже при сохранённых нормальных взаимоотношениях в системе «гипоталамус – гипофиз – яичники». Важнейшее значение в этих исследованиях придаётся содержанию половых стероидов (эстрадиол и прогестерон) в локальном кровотоке, а также существованию механизмов поддержания локальной гипергормонемии методом стимуляции потреблением. Известно, что в тканях с повышенной пролиферативной активностью усилен белковый обмен, нарушена экспрессия рецепторов половых стероидных гормонов [86, 90, 98]. Роль воспалительных заболеваний (в том числе и ИППП) в патогенезе миомы матки и гиперпластических процессов эндометрия находит, особенно при сочетанной патологии, всё большее число сторонников [80, 129].

Существующая концепция о патогенезе гиперпластических процессов эндометрия, миомы и аденомиоза особенно в перименопаузальном периоде, даёт основание рассматривать подобные заболевания реальной угрозой возникновения злокачественных новообразований половых органов.

Особое значение имеют вопросы качественной неинвазивной диагностики и разработки тактики ведения больных с сочетанной доброкачественной патологией эндо- и миометрия в перименопаузальном возрасте. Потребность в «щадящих» диагностических методиках определяется тем, что травматизация тканей матки, сопровождающая инвазивные процедуры (диагностическое выскабливание, гистероскопия, гистеросальпингография), может являться одним из пусковых звеньев патогенеза пролиферативных заболеваний матки. Травматизация тканей способствует инвазии структур эндометрия в подлежащую мышечную ткань, поддерживает существование воспалительного процесса, «нодозной гипоксии», может являться индуктором патологической регенерации. Сложность состоит и в том, что указанные методики (ДВПМ, гистероскопия) остаются единственным объективным методом диагностики внутриматочной патологии (гиперпластический процесс эндометрия, аденомиоз, субмукозная локализация миоматозного узла) и слежения за состоянием слизистой матки, эндометриоидными гетеротопиями в динамике консервативного ведения пациенток.

В 70 – 80 гг. XX столетия ведущими клиницистами и морфологами России были представлены обширные материалы по изучению диагностики и терапии фоновых и предраковых заболеваний эндо- и миометрия [21, 92, 99], но ультразвуковой и эндоскопический методы в этот период времени лишь начинали внедряться, и трансвагинальная эхография, цветное доплеровское картирование и гистероскопия ещё прочно не вошли в клиническую практику. Полностью не выяснена зависимость между клиническими проявлениями патологии эндо – и миометрия, результатами

гистероскопии и патоморфологическими данными у пациенток перименопаузального возраста.

Трудность при выборе рационального лечебного воздействия подобных больных обусловлена выраженностью сопутствующих экстрагенитальных заболеваний, не позволяющих в должном объеме применять большинство гормональных и антигормональных препаратов. Из соматических заболеваний это, прежде всего, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, состояния, характеризующиеся повышением свёртывающей способности крови, патология печени. Кроме того, высокая стоимость препаратов не позволяет в отдельных ситуациях проводить адекватную терапию гиперпластических процессов или является причиной отказа пациенток от лечения.

Исходя из описанных данных, а также значительной частоты встречаемости сочетанной патологии эндо- и миометрия, нами проведено про- и ретроспективное исследование материала, включающего результаты обследования и лечения 193 женщины перименопаузального периода и 38 – репродуктивного возраста с различной патологией матки.

На основании анамнестических, общеклинических, лабораторных, инструментальных методов исследования, определены модели пациентов (с различными комбинациями сочетания ГПЭ, аденомиоза и миомы матки).

Ультразвуковые исследования (УЗИ) проводились с целью выявления особенностей срединного маточного эха, структуры миометрия, локализации миоматозных узлов, наличия эндометриоидных гетеротопий. Для повышения точности диагностики, особенно при сочетанной патологии, эхография сочеталась с данными цветного доплеровского картирования (ЦДК). Показатели выше пороговых значений считались характерными для доброкачественной патологии матки. Однако не столько количественные значения, полученные при ЦДК, позволяли диагностировать патологию эндо- и миометрия, сколько особенности тканевого кровотока, выявленные при доплеровском картировании. Осуществляли также гистероскопию,

исследование биопсийного материала эндометрия, эндоцервикса и операционных биоптатов.

Больные госпитализировались в отделение с жалобами, преимущественно, на патологию менструальной функции и ациклические маточные кровотечения. Это стало поводом для госпитализации 74 (77,9%) пациенток с СДПМ в перименопаузе, 27 (71,1%) - с СДПМ в репродуктивном возрасте и 30 (73,2%) – с миомой матки. Следующим по частоте поводом для госпитализации болевой синдром – у 57 (60%), 33 (86,8%) и 35 (85,4%) больных соответственно. При анализе анамнестических данных не удалось выявить достоверных различий в характере предъявляемых жалоб у пациенток с СДПМ и среди пациенток с моновариантом гиперплазии миометрия (миомой матки). Наиболее частыми причинами выраженного болевого синдрома являлся внутренний эндометриоз (аденомиоз) и, реже, нарушение трофики в миоматозных узлах. По данным послеоперационного морфологического исследования, нарушение трофики в узлах характерно для женщин второй контрольной группы (моновариант – миома – в перименопаузе). Частоту болевого синдрома в группах с сочетанной патологией следует интерпретировать скорее наличием аденомиоза, нежели циркуляторными нарушениями.

Диагностические инвазивные процедуры (выскабливание полости матки, и/или гистероскопия, и/или гистерография) достоверно чаще имели место в группах с сочетанной патологией матки: 45 (47,4±5,1%) и 28 (73,7±7,1%), по сравнению с моновариантом (миомой матки) - 10 (24,4±6,7%).

Соматическая патология закономерно коррелировала с возрастом, и в исследуемых группах перименопаузального возраста мы достоверно чаще отмечаем артериальную гипертензию 20 (21,0±4,2%) среди наблюдаемых с СДПМ в перименопаузе и 10 (24,4±6,7%) с миомой матки в перименопаузальном возрасте. Артериальная гипертензия в наших исследованиях являлась фактором, ограничивающим возможность

проведения гормональной терапии пролиферативных процессов. Эта закономерность прослеживалась и относительно выраженности анемии, частота которой также оказалась выше ($p < 0,05$) в группах пациенток, находящихся в перименопаузе в сопоставлении с данными репродуктивного возраста и не коррелировала с характером патологии. Вторичная железодефицитная анемия (ЖДА) выявлена у 33 ($34,7 \pm 4,9\%$) пациенток основной группы; у 6 ($15,8 \pm 5,9\%$) - первой; у 13 ($31,7 \pm 7,3\%$) - второй контрольной групп. Поскольку не было получено различий в длительности течения основного заболевания, частота анемии в основной и второй контрольной группах (с миомой матки) обусловлена была и преморбидным фоном, а также, вероятно, потенциальными нарушениями коагуляционной способности крови (тромбофилиями).

Интересная особенность обнаружена при сравнении результатов физикального исследования пациенток. Размеры матки, соответствующие 7 – 12 неделям беременности встречались достоверно чаще в группах с сочетанной патологией: 73 ($77,7 \pm 4,3\%$) в перименопаузе; 27 ($75,0 \pm 7,2\%$) - в репродуктивном возрасте по сравнению с второй контрольной группой (с миомой матки), где лишь у 21 ($51,2 \pm 7,8\%$) больной отмечено «среднее» увеличение матки; более значительные размеры опухоли в группе с моновариантом гиперплазии миометрия встречались значительно чаще: 15 ($36,6 \pm 7,5\%$) по сравнению с другими группами ($p < 0,05$).

Закономерно, что показанием к оперативному лечению большие размеры матки стали у 10 ($24,3 \pm 6,7\%$) пациенток с миомой матки без наличия иной пролиферативной патологии, в отличие ($p < 0,05$) от групп с сочетанной патологией. Похожая закономерность прослеживается и в отношении характера лейомиомы в исследуемых группах. Множественный её вариант чаще ($p < 0,05$) явился показанием для оперативного лечения также в группе с изолированным наличием миомы матки – у 10 ($24,3 \pm 6,7\%$) пациенток. Эти особенности можно объяснить относительно ранней манифестацией заболевания при сочетанной патологии эндо- и миометрия

(появление ациклических кровотечений, болевого синдрома), что и является более частой причиной обращаемости пациенток за медицинской помощью.

Статистически значимые отличия получены и при оценке частоты болевого синдрома при влагалищном исследовании. Наличие болезненности матки или отдельных узлов чаще отмечалась при пальпации в группах с сечтанием различных гиперплазий органа – 23 (24,2±4,4%) – в перименопаузальном и 10 (27,8±7,5%) – в репродуктивном возрасте. Полагаем, что в этих группах наличие болевого синдрома является признаком внутреннего эндометриоза (аденомиоза).

При исследовании концентрации половых стероидов в миометрии мы руководствовались концепцией о существовании феномена локальной гиперэстрадиолемии [93]. Однако, данные радиоиммунологических исследований концентрации половых стероидов не позволили получить достоверного подтверждения преобладания концентрации эстрадиола в локальном кровотоке миометрия по сравнению с периферической веной; в некоторых исследованиях общая гормонемия преобладала над локальной. Объяснение такого феномена видится в высокой потребности тканей миометрия (возможно и эндометрия) в эстрадиоле. Захват стероидов из локального кровотока, их метаболизм в тканях поддерживает развитие пролиферативного процесса в миометрии и подтверждает существование механизма стимуляции потреблением. Достоверные отличия локального гомеостаза матки удалось получить у пациенток с моновариантом гиперплазии – с миомой матки в перименопаузе. Концентрация эстрадиола в локальном кровотоке у этих больных существенно ($p < 0,05$) ниже, чем в группе пациенток с сочетанной гиперплазией эндо- и миометрия.

Использование в нашем исследовании новой неинвазивной методики – цветового доплеровского картирования, возможность проведения гистероскопии при наличии показаний позволило существенно повысить точность диагностики гиперпластического процесса эндометрия, аденомиоза и подслизистой локализации миоматозного узла. Гиперплазия эндометрия в

основной группе была диагностирована до операции в $94,3 \pm 6,9\%$ случаях, что достоверно ($p < 0,05$) отличается от данных исследований у пациенток группы сравнения (1990 г.), где ГПЭ до операции был выявлен лишь в $72,0 \pm 6,4\%$ случаях. Причину повышения точности диагностики патологии эндометрия мы видим не только в использовании на втором этапе работы (2000 – 2002 гг.) эндоскопического метода обследования полости матки, позволяющего под визуальным контролем произвести забор слизистой оболочки для морфологического исследования, но и в использовании цветового доплеровского картирования, позволяющего выявить особенности кровотока в субэндометриальной зоне и заподозрить патологические изменения эндометрия.

Очень важное значение уделялось дооперационной диагностике аденомиоза. В первую очередь, потому, что выявление именно этой формы патологии матки представляет наибольшие трудности и, во вторых, в связи с тем, что наличие аденомиоза принципиально определяет лечебную тактику в группе больных с сочетанной патологией эндо- и миометрия. Использование доплеровского картирования и гистероскопии позволило диагностировать аденомиоз в $40,0 \pm 6,3\%$ исследований. Достаточно невысокую возможность диагностики аденомиоза мы объясняем трудностями выявления ранних стадий процесса (именно наличия внутреннего эндометриоза I – II), что характерно для сочетанной патологии матки. И тем не менее на втором этапе исследования мы смогли достоверно чаще ($p < 0,05$) диагностировать аденомиоз до операции.

Исследование операционного материала (удалённая матка) показало, что отличие группы больных с моновариантом гиперплазии миометрия (миомой) состоит в достоверном ($p < 0,05$) преобладании (по сравнению с группами с сочетанной патологией) у этих пациенток подслизистой локализации миоматозных узлов – $67,5 \pm 7,4\%$, различных по выраженности нарушений трофики в них – $30,0 \pm 7,2\%$, множественного характера опухоли – $80,0 \pm 6,3\%$, а также наличия клеточной разновидности лейомиомы матки.

Возможно, объяснение этого отличия состоит именно в существовании лейомиомы изолированно от других пролиферативных процессов матки. Стимулирующее влияние гиперэстроидемии, потребление стероидов только гиперплазированной мышечной тканью приводит в этом варианте, нам представляется, к более выраженным процессам гиперплазии и гипертрофии структурных элементов, в то время как в группе с сочетанной патологией эндо- и миометрия существующий «пул» половых стероидов распределяется между несколькими гормонпотребляющими субстратами (лейомиома, гиперплазированный эндометрий, эндометриоидные гетеротопии). Отсюда и достоверно более редкая встречаемость множественных, субмукозных $30,9 \pm 4,8\%$ лейомиом матки, а также признаков нарушений трофики в миоматозных узлах $10,6 \pm 3,2\%$ у пациенток основной группы.

В перименопаузальном возрасте гистерэктомия чаще ($p < 0,05$) сопровождалась удалением придатков. По данным послеоперационного патоморфологического исследования изменения в яичниках выявлены в $84,9\%$ случаев преимущественно в виде опухолевидных процессов ($69,8\%$) – очаговая стромальная гиперплазия тека-ткани, гипертекоз, единичные фолликулярные кисты и кисты жёлтого тела, инклюзионные кисты яичников, множественные лютеинизированные кисты и кистозные изменения яичников. Возможно, в этом находит своё подтверждение концепция о гиперэстрогении яичникового происхождения при развитии патологии матки. Частым развитием патологии матки на фоне опухолевидных процессов яичников объясняется и необходимость расширения дооперационного исследования состояния яичников. Для этого нам видится перспективным изучение уровня яичниковых стероидов. При выявлении патологических изменений яичников на дооперационном этапе или при наличии видимых морфологических изменений гонад во время операции целесообразным является расширение объёма операции до овариоэктомии.

Особенностями объёма операций в наших исследованиях является использование субтотальной гистерэктомии с иссечением слизистой эндоцервикса как самого часто выполняемого вмешательства $74,7 \pm 4,5\%$. Целесообразность выполнения данного объёма операции показана в литературных данных [37, 82, 137, 147, 160]. Развитие эндоскопической техники позволило выполнить на втором этапе исследования (2000 – 2002 гг.) гистерэктомию лапароскопическим доступом $15,8 \pm 3,7\%$ пациенток, а так влагалищную гистерэктомию с лапароскопической асистенцией.

Таким образом на II этапе исследования (2000 – 2002 гг.) доказана общность патогенетических механизмов гиперпластических процессов эндо- и миометрия, разработаны и внедрены методы диагностики патологии матки (в том числе и неинвазивной), с помощью которых удалось достичь более качественной диагностики патологических процессов, разработаны варианты течения заболевания, на основании которых выработан подход к лечению больных с сочетанной доброкачественной патологией эндо- и миометрия.

ВЫВОДЫ

1. Клинические проявления гиперпластических процессов эндо- и миометрия в перименопаузальном периоде определяются аномальными маточными кровотечениями, болевым симптомом, наличием или отсутствием обменно – эндокринных нарушений, частотой экстрагенитальной патологии.
2. По результатам патоморфологических исследований, наиболее частыми сочетаниями у женщин перименопаузального периода являются: наличие гиперпластического процесса эндометрия и лейомиомы матки (36,8%), лейомиомы матки и аденомиоза (35,8%), лейомиомы матки с аденомиозом

и гиперпластическим процессом эндометрия (26,3%). Изменения яичников выявлены в 84,9% случаев, преимущественно в виде опухолевидных процессов (69,8%).

3. Наиболее информативными методами дооперационной диагностики сочетанной доброкачественной патологии эндо- и миометрия являются данные ультразвукового исследования с доплерометрией, гистероскопии с прицельной биопсией эндометрия и диагностического выскабливания полости матки.
4. Разработаны варианты течения патологического процесса при сочетанных доброкачественных пролиферативных состояниях эндо- и миометрия, основанные на данных комплексного обследования с применением сонографических, эндоскопических и патоморфологических исследований, взаимоотношенности клинических проявлений патологии.
5. Программа наблюдения женщин перименопаузального возраста с сочетанной доброкачественной патологией эндо- и миометрия и алгоритм ведения предполагает преимущественно оперативные методы лечения – гистерэктомию, гистероскопическую резекцию эндометрия и, нередко, овариоэктомию.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выявления сочетанной патологии эндо- и миометрия у больных перименопаузального возраста необходимо проведение комплекса диагностических манипуляций с последовательным использованием эхографии органов малого таза, доплерометрии, гистероскопии с прицельной биопсией и диагностического выскабливания полости матки.
2. Учитывая высокую частоту опухолевидных процессов яичников у пациенток с сочетанными заболеваниями эндо- и миометрия целесообразным является расширение объёма исследований состояния яичников (в том числе гормонального). При выявлении соответствующих

патологических изменений гонад необходимо своевременное решение вопроса об овариоэктоми.

3. При выявлении сочетанного развития гиперпластического процесса эндометрия, лейомиомы и аденомиоза в перименопаузе на I этапе возможно консервативное ведение больных. Не подлежат консервативному лечению пациентки с увеличением матки более 8-9 нед. беременности, сочетанным развитием лейомиомы матки и аденомиоза, лейомиомой матки и рецидивами гиперпластического процесса эндометрия. Лечение больных с СДПМ в перименопаузальном возрасте должно быть преимущественно оперативном - субтотальная или тотальная гистерэктомия, нередко с придатками.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абашова Е.И. Наружный генитальный эндометриоз и гормональная недостаточность яичников: Дис. ... канд. мед. наук / Е.И. Абашова. - СПб., 1999. – 140 с.
2. Адамян Л.В. Генитальный эндометриоз: клиника, диагностика, лечение: Методические рекомендации / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева; МЗ и мед. промышленности Рос. Федерации. - М., 1997. – С. 31.
3. Адамян Л.В. Гистероскопическая и эхографическая диагностика аденомиоза / Л.В. Адамян, В.Н. Демидов, А.К. Хачатрян // Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки: Межд. конгр. с курсом эндоскопии. – М., 1997. [4.] 2. – С. 54.

4. Адамян Л.В. Лапароскопия и гистерорезектоскопия в хирургическом лечении миомы матки у женщин детородного возраста / Л.В. Адамян, В.Н. Демидов, А.К. Хачатрян // Акуш. и гинекол. – 1997.- №3. – С. 40-44.
5. Аденомиоз: некоторые клиническо – морфологические особенности / Н.И. Кондриков, Л.В. Адамян, О.А. Могиревская, М.В. Бобкова // Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки: Межд. конгр. с курсом энд. – М., 1997. - [4]. – С. 13 – 15.
6. Алипов В.И. Тепловизорный метод исследования в акушерско – гинекологической практике: Метод. реком. / В.И. Алипов, Ю.С. Черняев, С.Д. Чернова. Л., 1976. – 22с.
7. Альтернативное решение вопроса о ведении больных с сочетанной доброкачественной патологией эндо- и миометрия / Е.М. Вихляева, Л.В. Адамян, Е.В. Уварова и др. // Акуш. и гин. – 1990. - № 8. – С. 45-48.
8. Андреева Е.Н. Распространённые формы генитального эндометриоза: Дис. ... д-ра мед. наук / Е.Н. Андреева. – М., 1997. – 324 с.
9. Аскольская С.И. Альтернативных подход к гистерэктомии. Клиническо физиологическое обоснование объёма, доступа и реабилитации: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С.И. Аскольская. – М., 1998 – 50 с.
10. Афанасьева А.А. Гистероскопический контроль терапии гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузе / А.А. Афанасьева, В.А. Кулавский, Л.А. Даутова // Проблемы пери и постменопаузального периода. – М. – 1996 г. – С. 6 – 7.
11. Бабичев В.Н. Нейрогуморальная регуляция менструального цикла / В.Н. Бабичев. – М.: Медицина, 1984. – 240 с.
12. Балан В.Е. Урогенитальные расстройства в климактерии (клиника, диагностика, лечение) / В.Е. Балан, В.В. Муравьева, В.П. Сметник // Пробл. репрод. – 1996. - № 3. – С. 50-54.
13. Баранов А.Н. Возможности прогнозирования генитального эндометриоза / А.Н. Баранов // Акуш. и гин. – 1992. - № 2. – С. 64-66.

14. Баскаков В.П. Клиника и лечение эндометриоза / В.П.Баскаков. – Л.: Медицина, 1990. – 239 с.
15. Баскаков В.П. Ошибки, осложнения и дискуссионные вопросы в лечении больных эндометриозом / В.П. Баскаков // Состояние и пути совершенствования спец. акуш. гин. помощи: Материалы науч. конф., Л., 1987. – С. 67-68.
16. Бегларян Г.А. Комплексная диагностика патологических состояний эндометрия / Г.А. Бегларян // Акуш.и гин. – 1981. - № 9. – С. 47-50.
17. Безнощенко Г.Б. Кровотечения в пери и постменопаузе / Г.Б. Безнощенко, Е.А. Богданова, Н.А. Усачева // Проблемы пери и постменопаузального периода: Материалы симпоз. – М., 1996. – С. 7-8.
18. Безрукова О.Д. Реологические и коагуляционные свойства крови у больных с гиперпластическими процессами эндометрия в постменопаузе до и после операции / О.Д. Безрукова, А.И. Артемова, М.И. Кирсанова // Акуш. и гин. – 1987. - № 5. – С. 42-47.
19. Бохман Я.В. Комплексное лечение при гиперпластических процессах и раке эндометрия / Я.В. Бохман, В.А. Прянишникова, О.Ф. Чепик. – Л.: Медицина, 1979. – 272 с.
20. Бохман Я.В. Лекции по онкогинекологии / Я.В. Бохман. – Ташкент: Медицина, 1985. – С. 35 – 40.
21. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман. – М.: Медицина, 1989. – 459 с.
22. Бохман Я.В. Функциональная онкология / Я.В. Бохман, Е.М. Вихляева, А.С. Вишневский. – М: Медицина, 1992. – С. 130 – 132.
23. Брехова И.С. Диагностическое и прогностическое значение оценки состояния оксидантного и антиоксидантного статуса при доброкачественных гиперпластических процессах эндометрия у женщин репродуктивного возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.С. Брехова. – Барнаул, 2000. – С. 14 – 17.
24. Варданян В.Г. Реконструктивно – пластические операции с

- использованием ультразвукового скальпеля у больных миомой матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.Г. Варданян. – М., 1998. – 22 с.
25. Васильченко Н.П. Клинико-физиологическое обоснование реконструктивно – пластических операций у больных лейомиомой матки / Н.П. Васильченко // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: Тез. докл. – СПб, 1992. – С. 19-20.
 26. Вихляева Е.М. Климактерический синдром / Е.М. Вихляева. – М.: Медицина, 1980. – С. 35 – 43.
 27. Вихляева Е.М. О стратегии и тактике ведения больных с миомой матки / Е.М. Вихляева // Вестн. Рос. Ассоциации акушеров-гинекологов. – 1997. - № 3. – С. 21-22.
 28. Вихляева Е.М. Патогенез, клиника и лечение миомы матки / Е.М. Вихляева, Г.А. Паллади. – Кишинев: Штиница, 1982. – 300 с.
 29. Гиперпластические процессы эндометрия в пременопаузе / В.А. Кулавский, А.А. Афанасьев, С.М. Жаринова и др. // Материалы симпозиума Проблемы пери- и постменопаузы, М., 1996. – С. 26-27.
 30. Гуменюк Е.Г. Эффективность некоторых гормональных препаратов при лечении больных с гиперпластическими процессами эндометрия в пременопаузальном периоде / Е.Г. Гуменюк, Л.А. Самородинова, Е.И. Аксентьева // Проблемы пери и постменопаузы: Материалы симпозиума М., 1996г. С. 14-15.
 31. Гус А.И. Эхография органов малого таза у женщин / А.И. Гус, Л.В. Адамян, А.К. Хачатрян. – М. – 1997. С.
 32. Дедов И.И. Гиперплазия эндометрия: патогенез, диагностика, клиника: Метод. пособие для врачей / И.И. Дедов. – М., 2001. – 32 с.
 33. Дементьева М.М. Оценка показателей апоптоза при гиперпластических процессах и раке эндометрия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.М. Дементьева. – М., 1999. – С. 8 – 16.
 34. Демидов В.Н. Ультразвуковая диагностика аденомиоза / В.Н. Демидов, Л.В. Адамян, А.А. Хачатрян // Эндоскопия в диагностике и

- лечении патологии матки: Межд. конгр. с курсом энд. – М., 1997. - [4.]. – С. 41-45.
35. Долгова И.А. Коррекция изменений минеральной плотности костной ткани на фоне применения агонистов ГнРГ у больных с генитальным эндометриозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.А. Долгова. – М., 2000. – 23 с.
36. Егорова Е.А. Патогенетическое обоснование применения индуктора интерферона амиксина в лечении гиперпластических процессов эндометрия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.А. Егорова: М., 2000. – 20 с.
37. Ельцов – Стрелков В.И. Метод оперативного лечения внутреннего эндометриоза / В.И. Ельцов – Стрелков, З.П. Носова // VI съезд акушеров гинекологов РСФСР: Тез. докл. – М., 1989. – С. 202-203.
38. Ерёмкина В.И. К вопросу о хирургическом лечении эндометриоза / В.И. Ерёмкина, Н.И. Тухватшина // Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки: Сб. науч. тр. – М., 1997. - [4.]. – С. 56.
39. Железнов Б.И. К вопросу диагностики и лечения генитального эндометриоза / Б.И. Железнов // Акуш. и гин. – 1980. - № 1. – С. 37 – 40.
40. Живогляд Р.Н. Гирудотерапия эндометриоза, гиперпластического процесса эндометрия и хронического сальпингоофорита в стадии обострения по инфекционно – токсическому типу: Автореф. Дис. ... канд. мед. наук / Р.Н. Живогляд. – К. – 1999. – 21 с.
41. Здоровье и качество жизни женщины после тотальной и субтотальной гистерэктомии, произведенной по поводу миомы матки / В.И. Кулаков, Л.В. Адамян, С.И. Аскольская, О.Т. Фролов // Акуш. и гинекол. – 1999. - № 1. – С. 31 -34.
42. Изменения рецепторов стероидных гормонов при распространенных формах генитального эндометриоза и злокачественных процессах / В.И. Краснопольский, А.И. Ищенко, З.В. Кузьмина, Е.С. Герштейн // Акуш. и гин. – 1994. - № 5. – С. 35-38.
43. Ищенко А.И. Патогенез, клиника, диагностика и оперативное лечение

- распространённых форм генитального эндометриоза: Дис. ... д-ра мед. наук / А.И. Ищенко. – М., 1993. – 340 с.
44. К вопросу хирургического лечения больных миомой матки / М.М. Сабиева, А.З. Хашукуева, М.А. Культербаева, М.М. Курашинова // Вестн. Кабардино-Балк. ун-та Сер. Мед. науки, 1996. – Вып. 2. – С. 87-89.
45. Казаченко А.В. Клинико – эндокринологические особенности миомы матки у женщин позднего репродуктивного возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Казаченко. – М. – 1996. - 21с.
46. Каменецкий Б.А. Роль комплексного ультразвукового и доплерометрического исследования матки при использовании методов вспомогательной репродукции: Дис. ... канд. мед. наук / Б.А. Каменецкий. – СПб. – 1999. – 131 с.
47. Качалина Т.С. Эхографические и эндоскопические сопоставления в диагностике внутреннего эндометриоза / Т.С. Качалина, Л.В. Боровикова, В.Д. Учайкина // Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки: Межд. конгр. с курсом энд. – М., 1997. - [4]. – С. 57-58.
48. Качество жизни, связанное со здоровьем: теория, методы и практика / Е.Н. Семернин, Е.В. Шляхто, С.Н. Козлова, П.В. Мирошенко // Качественная клиническая практика. – 2001. - №2. – С. 48.
49. Киселев С.И. Хирургические доступы при реконструктивно-пластических операциях у больных с миомой матки / С.И. Киселев, А.В. Мурашко, А.А. Сильвестров // Пути развития современной гинекологии: Сб. науч. тр. – М., 1995. – С. 129.
50. Клиника, диагностика и лечение генитального эндометриоза: Метод. рекомендации / Л.В. Адамян, Н.Д. Селезнёва, А.Н. Стрижаков, А.И. Ищенко. – М., 1990. – 31с.
51. Клиника, диагностика и терапия полипов эндометрия в постменопаузе / В.Г. Бреусенко, Р.Ф. Щербакова, Ю.Ю. Табакман, К.К. Кюндель // Акуш. и гин. – 1985. - № 9. – С. 14-17.
52. Клинико – морфологическое сопоставление ультразвуковых критериев

- аденомиоза / М.М. Дамиров, Л.П. Бакулева, А.М. Шабанова, Н.Н. Слюсарь // Акуш. и гин. – 1994. - № 2. – С. 40-43.
53. Клиническое значение доплерометрического исследования кровотока в подвздошной, маточной и яичниковых артериях в норме, при миоме матки и внутреннем эндометриозе тела матки / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, Н.И. Кондриков и др. // Акуш. и гин. – 1995. - № 2. – С. 30-35.
54. Комбинированная абляция эндометрия / В.М. Зуев, Н.М. Побединский, А.И. Ищенко и др. // Проблемы пери и постменопаузы. Материалы симпоз., М., 1996. – С. 18-19.
55. Кох Л.И. Ближайшие и отдаленные результаты после энуклеации миоматозных узлов у больных лейомиомой матки репродуктивного возраста / Л.И. Кох // Материалы пленума Всерос. научного общества акуш. и гин., Краснодар, 1990. – С. 218 - 222.
56. Краснопольский В.И. Сохранение репродуктивной функции у больных с распространёнными формами генитального эндометриоза / В.И. Краснопольский, А.И. Ищенко, И.П. Бабурина // Вестн. Рос. ассоц. акушеров – гинекологов. – 1995. - № 3. – С. 16-19.
57. Крыжановская И.О. Системные механизмы старения у женщин в пери и постменопаузе, патогенетическое обоснование стратегии менопаузальной терапии: Дис. ... д-ра мед. наук / И.О. Крыжановская. – Ростов н/д, 2000. – 381 с.
58. Кулаков В.И. Гистерэктомия и здоровье женщины / В.И. Кулаков, Л.В. Адамян, С.И. Аскольская. – М.: Медицина, 1999. - 312 с.
59. Кулаков В.И. Хирургические аспекты заболеваний культи шейки матки после операции надвлагалищной ампутации матки / В.И. Кулаков, Л.В. Адамян, С.Ш. Джабраилова // Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки: Сб. науч. тр. – М., 1997. – С. 390 - 392.
60. Куценко И.И. Особенности кровоснабжения миометрия при внутреннем эндометриозе / И.И. Куценко // Сосуд. система в норме, эксперименте и патологии: Сб. науч. работ, Нальчик, 1991. – С. 31-33.

61. Лавер Б.И. Особенности клеточной регуляции процессов эндометрия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Б.И. Лавер. – М. – 1999. – 22 с.
62. Лазерная терапия в реабилитационном послеоперационном лечении у больных с внутренним эндометриозом / М.М. Дамиров, Л.П. Бакулева, Н.Н. Слюсарь и др. // Акуш. и гин. – 1996. - №2. – С. 39-43.
63. Ландеховский Ю.Д. Отраслевой стандарт (протокол) ведения больных с миомой матки / Ю.Д. Ландеховский, И.Е. Фадеев // Акуш. и гинекол. – 2002. - № 5. – С. 39 - 42.
64. Ландеховский Ю.Д. Рентгенодиагностика при миоме и внутреннем эндометриозе матки. Вопросы консервативной миомэктомии: Атлас / Ю.Д. Ландеховский. - М., 1994. – С. 54 – 60.
65. Лопухов Д.А. Клинико – диагностическая характеристика сочетанной доброкачественной патологии матки в перименопаузе: Дис. ... канд. мед. наук / Д.А. Лопухов. – М., 1992. – 150 с.
66. Макаров О.В. Функциональное состояние яичников и метаболические изменения у женщин репродуктивного возраста после гистерэктомии / О.В. Макаров, Ю.Э. Доброхотова, Т.А. Чернышенко // Рос. мед. журн. – 1998. - № 6. – С. 26-29.
67. Максимов С.Я. Минимальный рак эндометрия / С.Я. Максимов; Под ред. Я.В. Бохмана. – СПб.: Гипократ. – 1994. – 137 с.
68. Мамедбекова Р.Б. Клинико – морфологические особенности простой и пролиферирующей миомы матки: Авт. дис. ... канд. мед наук / Р.Б. Мамедбекова, М., – 2000. – 22 с.
69. Маринушкин Д.Н. Сочетание эндометриоза и миомы матки / Д.Н. Маринушкин, М.С. Тодорцева // Современные проблемы мед. науки: Материалы науч. – практ. конф. по законч. науч. исслед., Саратов. – 1994. - № 4. – С. 64-65.
70. Маркова Е.А. Хирургическая лапароскопия в диагностике и лечении эндометриоза у женщин с нарушением репродуктивной функции / Е.А. Маркова, Т.А. Кузнецова // Совр. аспекты хирургической эндокринологии:

- Мат. шестого Рос. симпозиума по хир. эндокринологии, посв. 25-летию каф. госпит. хирургии Морд. гос. ун-та им. Н.П. Огарёва к 70-летию проф. Калинина А.П., Саранск, 16-18 сент. 1997 г. – Саранск, 1997. – С. 168-169.
71. Мартин Д. Распознавание эндометриоза / Д. Мартин // Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки: Межд. конгр. с курсом энд. – М., 1997. - [4]. – С. 15-37
72. Матеша Е.И. Влияние оперативного лечения больных генитальным эндометриозом на состояние неспецифической резистентности организма / Е.И. Матеша, А.А. Завирович, А.А. Ромашко. – Минск.: Здравоохр. Белоруссии – 1993. - № 9. – С. 23-26.
73. Михальченко В.И. Сексуальные расстройства у женщин после оперативного лечения миомы матки / В.И. Михальченко // Акт. вопросы сексологии и андрологии. – Киев, 1995. – С. 173-175.
74. Мтацакян З.Л. Эндотоксинемия и её коррекция у больных с лейомиомой матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / З.Л. Мтацакян. – Смоленск. – 2000. – 19 с.
75. Новые подходы к лечению гинекологического рака / Я.В. Бохман, М.А. Лившиц, В.Л. Винокуров и др. – СПб.: Гиппократ, 1993. – 223 с.
76. Новые подходы к лечению эндометриоза / М.А. Репина, А.Б. Орлов, Л.П. Жданюк, Н.В. Корнилов // Ведущие аспекты диагностики и лечения в условиях современной клинической больницы: Материалы 1-ой науч. – практ. конф., СПб., 1997. – С. 60.
77. Омарова М.Р. Коррекция гемодинамических расстройств у больных артериальной гипертензией после надвлагалищной ампутации матки без придатков: клинико – физиологическое обоснование интенсивной электроимпульсной терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.Р. Омарова. – М., - 1997. – 20 с.
78. Патогенетические подходы в ранней диагностике и профилактике в онкогинекологии / Я.В. Бохман, А.Т. Волкова, М.Р. Тоомре и др. // Онкологические аспекты ановуляции: Сб. науч. тр. – Псков, 1980. - С. 105-

- 112.
79. Паукер В.А. Здоровье женщин после тотальной и субтотальной гистерэктомии, произведённой по поводу миомы матки: Дис. ... канд. мед. наук / В.А. Паукер. – М., - 1997. – С. 24 - 32.
80. Пестрикова Т.Ю. Гиперпластические процессы эндометрия как следствие предшествующей патологии у женщин перименопаузального периода / Т.Ю. Пестрикова, Т.Д. Ковалева // Материалы симпозиума Проблемы пери- и постменопаузального периода, М., 1996. – С. 41-42.
81. Побединский Н.М. К вопросу о диагностике и лечении гиперпластических процессов эндометрия в пременопаузе / Н.М. Побединский, Е.А. Кудрина, И.Д. Хохлова // Материалы симпозиума Проблемы пери- и постменопаузального периода, М., 1996. – С. 43-44.
82. Погасов А.Г. Эффективность хирургического лечения миомы матки в сочетании с аденомиозом: Дис. ... канд. мед. наук / А.Г. Погасов. – М. – 1998. – С. 35 – 68.
83. Показания к операции и ее адекватный объем у больных миомой матки в пре- и постменопаузе с учетом онкологического риска / Я.В. Бохман, А.Т. Волкова, А.Б. Деражне и др. // Вопросы хирургического лечения больных миомой матки: Сб. науч. тр. – Самарканд, 1980. – С. 21-23.
84. Полетова Т.Н. Клинико – инструментально – биохимические критерии диагностики и лечения атипической гиперплазии эндометрия: Автореф. ... дис. канд. мед. наук / Т.Н. Полетова. – М. – 1997. – 21 с.
85. Полякова Ю.В. Информативность трансвагинальной эхографии для выявления объёмных образований яичников и гиперплазии эндометрия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.В. Полякова. – М. – 1999. – 20 с.
86. Попов Э.Н. Клинико – патогенетическое обоснование комбинированного лечения гиперпластических процессов эндометрия у женщин перименопаузального возраста: Дис. ... канд. мед. наук / Э.Н. Попов. – СПб., 1996. – 134 с.
87. Потин В.В. Заместительная терапия гормональной недостаточности

- яичников у женщин в перименопаузальном периоде / В.В. Потин, В.В. Рулев // Материалы симпозиума Проблемы пери- и постменопаузального периода, М., 1996. – С. 50-51.
88. Практический опыт лечения внутреннего эндометриоза в зависимости от стадии процесса / Б.И. Казаков, Е.А. Кузьменко, В.К. Пигарев, О.В. Безрукова // Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки: Межд. конгр. с курсом энд. – М., 1997. - [4.]. – С. 94-95.
89. Роль эхографии и гистероскопии в выявлении причин маточных кровотечений в постменопаузе / С.Н. Давыдов, А.А. Хачатрян, С.А. Клименко, Е.А. Данилова // Акуш. и гин. – 1989. - № 10. – С. 35-37.
90. Рудакова Е.Б. Криодеструкция в лечении гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузальном периоде и постменопаузе / Е.Б. Рудакова, А.А. Летучих // Материалы симпозиума Проблемы пери- и постменопаузального периода, М., 1996. – С. 59 – 60.
91. Савельева Г.М. Гистероскопия / Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко, Л.М. Капшусева. – М.: ГЭОТАР, 1999. – 173 с.
92. Савельева Г.М. Диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия: Методические рекомендации / Савельева Г.М., В.Н. Серов, Л.Г. Тумилович. – М., 1983. – 18 с.
93. Савицкий Г.А. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии) / Г.А. Савицкий, А.Г. Савицкий. – СПб.: Элби, 2000. – 236 с.
94. Савицкий Г.А. Строгие положения терапии фибромиомы матки Д.О. Отта и современные аспекты функциональной хирургии при миоме матки / Г.А. Савицкий // Вести. Рос. Ассоциации акушеров-гинекологов. - 1997. - № 3. - С. 84-86.
95. Селиверстов А.А. Состояние общего и локального иммунитета у больных миомой матки до и после хирургического и комбинированного лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Селиверстов. – М. – 1997. С. 142.
96. Сельков С.А. Генитальный эндометриоз: новые подходы к терапии /

- С.А. Сельков. – СПб., 1997. – 26 с.
97. Семёнова Е.Д. Психосоматические соотношения у больных после радикальных реконструктивно – пластических операций на матке: Дис. ... канд. мед. наук / Е.Д. Семёнова. – СПб., 2000. – С. 18-40.
98. Серебренникова К.Г. Дисгормональная патология эндометрия в периоде перименопаузы (патогенез, клиника, диагностика, лечение): Дис. ... д-ра мед. наук / К.Г. Серебренникова. - И., 1992. – 342 с.
99. Серов В.Н. Патогенез и лечение маточных кровотечений в постменопаузе / В.Н. Серов, Ю.Ю. Табакман // Материалы симпозиума Проблемы пери- и постменопаузы, М., 1996. – С. 68-71.
100. Сметник В.П. Неоперативная гинекология / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – 2-изд., перераб. – СПб.: СОТИС, 1995. – 224 с.
101. Современные аспекты ведения пациенток периода постменопаузы / Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко, П.В. Сергеев и др. // Материалы симпозиума Проблемы пери- и постменопаузального периода, М., 1996. – С. 62 - 66.
102. Сонова М.М. Использование иммуномодулятора Галавит в комплексном лечении железисто-кистозной гиперплазии эндометрия и железисто-фиброзных полипов эндометрия у больных репродуктивного возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.М. Сонова. – М., 2000. – 21 с.
103. Состояние эстроген-рецепторных систем и клинический эффект криохирургии гиперплазированного эндометрия / Е.М. Вихляева, Н.Д. Фанченко, В.Н. Запорожан и др. // Акуш. и гин. – 1982. - № 6. – С. 11-15.
104. Старцева Н.В. Дифференцированная терапия больных эндометриозом с учётом клинико – гормонально – иммунологических аспектов: Дис. ... д-ра мед. наук / Н.В. Старцева. – П., 1994. – С. 45 – 61.
105. Стрижаков А.Н. Гистерорезектоскопия - альтернативный метод лечения патологической трансформации эндометрия в пре- и постменопаузе / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, К.Р. Бахтияров // Материалы симпозиума Проблемы пери- и постменопаузального периода, М., 1996. – С. 77-79.
106. Стрижаков А.Н. Гистерорезектоскопия / А.Н. Стрижаков, А.И.

- Давыдов. – М., 1997 – 180 с.
107. Стрижаков А.Н. Клиническое значение компьютерного анализа гистерографии при внутреннем эндометриозе матки / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, А.В. Ерман // Акуш. и гин. – 1994. - № 5. – С. 27-31.
 108. Стрижаков А.Н. Эндометриоз. Клинические и теоретические аспекты / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов. – М.: Медицина, 1996. – 330 с.
 109. Табачник Б.И. Выявление и диспансеризация женщин с предопухолевыми заболеваниями половых органов, профилактика и ранняя диагностика злокачественных опухолей: Метод. рекомендации / Б.И. Табачник, М.П. Рошонок. – Рига – 1988 - 15 с.
 110. Тактика ведения больных с полипами эндометрия в пре и постменопаузе в амбулаторных условиях / Т.А. Кузнецова, Е.А. Маркова, В.Е. Усольцева и др. // Материалы симпозиума Проблемы пери- и постменопаузального периода, М., 1996. – С. 25-26.
 111. Тарасова М.А. Гормональная контрацепция у женщин старшего репродуктивного и перименопаузального возраста: Дис. ... д-ра мед. наук / М.А. Тарасова. – СПб. – 2001. – 246 с.
 112. Тихомиров А.Л. Патогенетическое обоснование ранней диагностики, лечения и профилактики миомы матки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.Л. Тихомиров. – М. – 1998. – С. 3 - 12.
 113. Уварова Е.В. Сочетанная доброкачественная патология эндо- и миометрия у больных репродуктивного возраста (Вопросы патогенеза, диагностики и лечения): Дис. ... д-ра мед наук / Е.В. Уварова. – М. – 1993. – 381 с.
 114. Усольцева В.Е. Возможности диагностики патологии эндо- и миометрия в постменопаузальном периоде на доклинической стадии заболеваний: Дис. ... канд. мед. наук / В.Е. Усольцева. – Б. - 1999. – 145 с.
 115. Фазлыева Э.А. Состояние гемостаза у женщин с миомой матки в перименопаузальном возрасте: Автореф. дис. ... Канд. мед. наук / Э.А. Фазлыева. – У. – 2000. – 23 с.

116. Хаджаева З.С. Миома матки: клиническо – патогенетическое исследование: Дис. ... д-ра мед. наук / З.С. Хаджаева. – М. – 1996. – С. 34 – 56.
117. Хачатрян А.К. Эхография в диагностике внутреннего и ретроцервикального эндометриоза: Дис. ... канд. мед наук / А.К. Хачатрян. – М. – 1996. – С. 23.
118. Хачкурузов С.Г. УЗИ в гинекологии. Симптоматика. Диагностические трудности и ошибки / С.Г. Хачкурузов. – СПб.: Алина, 1999. – 656 с.
119. Хирургическое лечение синдрома хронических тазовых болей в гинекологической клинике / Г.А. Савицкий, Р.Д. Иванова, И.Ю. Щеглов, П.А. Попов. – СПб.: ЭЛБИ, 2000. – 114 с.
120. Хмельницкий О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний / О.К. Хмельницкий. – СПб.: АО СОТИС, 1994. – 479 с.
121. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки / О.К. Хмельницкий. – СПб., 2000. – 333 с.
122. Чернуха Г.Е. Аденоматозная и железистая гиперплазия эндометрия в репродуктивном возрасте (патогенез, клиника, лечение): Дис. ... д-ра мед. наук / Г.Е. Чернуха. – М., 1999. – 350 с.
123. Шевлюкова Т.П. Гемокоагуляционные сдвиги у больных миомой матки до и после операции, их коррекция витаминами – антиоксидантами: Дис.... канд. мед. наук / Т.П. Шевлюкова. – Т., 1995. – 125 с.
124. Шелест В.Н. К патогенезу быстрого роста миомы матки: Дис. ... канд. мед. наук / В.Н. Шелест. – Л. – 1988. – С. 12 - 45.
125. Шинкарева Л.Ф. Внутренний эндометриоз матки и особенности течения климактерия у женщин / Л.Ф.Шинкарева, М.И. Сабсай, В.А. Клейн // Акуш. и гин. – 1985. - № 9. – С. 18-20.
126. Шмаков Г.С. Миомэктомия во время беременности: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Г.С. Шмаков. – М., 1997. – 40 с.
127. Шутова И.А. Особенности течения перименопаузального периода у

- женщин в зависимости от экологической ситуации в регионе: Дис. ... канд. мед. наук / И.А. Шутова. – СПб. – 2000. – 136 с.
128. Эндоскопические критерии аденомиоза / В.Г. Бреусенко, Л.М. Какушева, О.К. Минакова, И.О. Никологорская // Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки: Сб. науч. тр. – М., 1997. - [4.]. – С. 52-53.
129. Юрасов И.В. Комплексная оценка и дифференцированный подход к ведению больных с миомой матки и патологией эндометрия: Дис. ... канд. мед. наук / И.В. Юрасов. – Томск, 2003. – С. 45 - 67.
130. A longitudinal analysis of the association between menopause and depression / N.E. Avis, D. Brambilla, S.M. Kinlay et al // Ann. Epidemiol. - 1994. -Vol. 4. - P. 214-220.
131. Acute tissue effects during transcervical endometrial resection / L. Helstrom, E. Weiner, D. Sorbom, T. Backstrom // Gynecologic & Obstetric investigation. – 1993. - 36(2). – P. 119-23.
132. Adamson G.D. Myomectomy, GnRH analogs, and adhesions / G.D. Adamson // Prog. Clin. Biol. Res. – 1993. – 3(81). – P. 155-185
133. Assotiation of endometrial epithelial metaplasias with endometrial carcinoma & hyperplasia in Japanese / T. Kaku, S.G. Silverberg, N. Tsukamoto, et al // International journal of gynecological pathology. – 1993. - 12(4). – P. 297-300.
134. Brooks P.G. Endometrial ablation in women with abnormal uterine bleeding aged fifty & over / P.G. Brooks, S.P. Serden // Journal of reproductive medicine. – 1992. – 37(8). – P. 682-684.
135. Brooks P.G. Preparation of the endometrium for ablation with a single dose of leuprolide acetate depot / Brooks P.G., S.P. Serden // Journal of reproductive medicine. – 1991. - 36(7). - 477- 478.
136. Carlson K.J. Indications for hysterectomy / K.J. Carlso, D.H. Nichols, I. Schiff // New Engl. J. Med. - 1993. - Vol. 328. - P. 856-860.
137. Carlson K.J. The Maine women' s health study, outcomes of hysterectomy / K.J. Carlson, B.A. Miller, F.J. Fowler // New Engl. J. Med. - 1994. - Vol. - 83. - P.

556-565.

138. Clark I.W. Necrotising granulomatous inflammation of the uterine body following diathermy ablation of the endometrium / I.W. Clark // *Pathology*. – 1992. - 24(1). - 32-33.
139. Comparative study of different laser systems / N. Bhatta, K. Issacson, K.M. Bhatta, R.R. Anderson // *Fertility & Sterility*. – 1994. - 61(4). - P. 581-91.
140. Corson S.L. Hysteroscopic endometrial ablation using the rollerball electrode / S.L. Corson // *Obstetrics & Gynecology*. – 1992. - 80 (6). – P. 105 - 108.
141. Corson S.L. Resectoscopic myomectomy / S.L. Corson, P.G. Brooks // *Fertility & Sterility*. – 1991. 55(6). – P. 104 – 144.
142. Crosignani P.G. Hysterectomy for benign gynecologic disorders: when and why? / P.G. Crosignani // *Postgrad. Med.* - 1996.- Vol. 100.- P. 133-140.
143. Darnell J. Supracervical hysterectomy: Back to the future? / J. Darnell, P. Shackelford, R. Brame // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 1999. - Vol. 180. - P. 513-515.
144. Derman S.G. The longterm effectiveness of hysteroscopic treatment of menorrhagia & leiomyomas / S.G. Derman, J. Rehnstorm, R.S. Neuwirth // *Obstetrics & Gynecology*. – 1991. - 77(4). – P. 591-594.
145. Differential expression of GnRH receptors on uterine leiomyomata cells / O. Petillo, G. Peluso, S. Macgarucci, A. Di Lieto // *Gynecol. Endocrinol.* – 1996. – Vol. 10(4). – P. 105.
146. Dorsey J.H. Endometrial ablation / J.H. Dorsey // *Obstetrics & Gynecology clinics of north america*. – 1991. - 18(3). – P. 637-647.
147. Drife J. Conserving the cervix at hysterectomy / J. Drife // *Brit. J. Obstet. Gynecol.* - 1994. - Vol. 101. - P. 563-564.
148. Early postoperative mortality following hysterectomy: a Danish population based study / A. Loft, T.F. Anderson, H. Bronnum-Hansen et al. // *Br. J Obstet Gynecol.* - 1991.- Vol. 98. - P. 147-154.
149. Easterday C.L. Hysterectomy in the United States / C.L. Easterday, D.A. Grimes, J.A. Riggs // *Obstet. & Gynecol.* – 1983. – P. 203 – 205.

150. Eeden S.K. Quality of life, health care utilization, and costs among women undergoing hysterectomy in a managed-care setting / S.K. Eeden, P.M. Glasser, S.D. Mathias // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 1998. - Vol. 178. - P. 321-333.
151. Effects of abdominal hysterectomy on urinary and sexual symptoms / M.P. Virtanen, J. Makinen, T. Tenho et al // *Br J Urol.* - 1993. - Vol. 72.- № 6.- P. 868-872.
152. Elective ovarian removal and estrogen replacement therapy-effects on sexual life, psychological well-being and androgen status / J. Nathorst-Boos, B. von Schoultz, K. Carlstrom // *Psychosom Obstet Gynaecol.* - 1993.- Vol. 14. - P. 283-293.
153. Endometrial hyperplasia: efficacy of a new treatment with vaginal cream containing natural micronized progesterone / P. Attinito, C. Di Carlo, P. Di Mauro et al // *Maturitas.* - 1994. - Vol. 20. - P. 191-198.
154. Endometrial polyps hyperplasia & carcinoma in postmenopausal women / C.A. Hulka, D.A. Hall , K. McCarthy, J.F. Simeone // *Radiology.* - 1994. - 191(3). - P. 755-758.
155. Endometrial resection when hysterectomy is undesirable, dangerous or impossible / G.M. Lockwood, A.L. Magos, R. Baumann , A.C. Turnbull // *Br. J. Obstet. Gynecol.* - 1990. - 67(2). - P. 656-658.
156. Eugster D. Cardiac arrest during endometrial ablation / D. Eugster // *Anaesthesia & Intensive Care.* - 1993. - 21(6). - P. 91-92;
157. Ferroni P. Women's subjective experience of hysterectomy / P. Ferroni // *Aust. Health Rev.* - 1996. - Vol. 19. - P. 40-55.
158. Ferryman S.R. Necrotising granulomatous endometritis following endometrial ablation therapy / S.R. Ferryman, M. Stephens, D. Gough // *British journal of obstetrics & gynecology.* - 1992. - 99(11). - P. 928-930.
159. Fetters M. Effectiveness of vaginal Papanicolaou smear screening after total hysterectomy for benign disease / M. Fetters, G. Ficher, B.D. Reed // *JAMA.* - 1996. - Vol. 275. - P. 940-947.
160. Galyer K.T. The effect of gynecological surgery on sexual desire / K.T.

- Galyer // *J. Sex. Marital Ther.* - 1999.- Vol. 25.- P. 81-88.
161. Gimpelson R.J. Endometrial ablation repeat procedures / R.J. Gimpelson, J. Kaigh // *Journal of reproductive medicine.* – 1992. - 37(7). – P. 529-535.
162. Gimpelson R.J. Mechanical preparation of the endometrium prior to endometrial ablation / R.J.Gimpelson, J. Kaigh // *Journal of reproductive medicine.* – 1992. - 37(8). – P. 691-694.
163. Gimpelson R.J. Office hysteroscopy / R.J. Gimpelson // *Clinical Obstetrics & Gynecology.* – 1992. - 35(2). – P. 270-281.
164. GnRH agonist treatment changes the peripheral blood cytokines profile in women with endometriosis // 16th World congress o. steril. – 1998. – P. 66.
165. Goldberg J.M. Intrauterine pregnancy following endometrial ablation / J.M. Goldberg // *Obstetrics & Gynecology.* – 1994. - 83(5). – P. 836-837.
166. Gozerelin treatment inglandular hyperplazia / G. Garozzo, M. La Greca, E. Lomeo, N. Panella // *Clinical & experimental obstetrics & gynecology.* – 1993. - 20(4). – P. 268-72.
167. Hasson H.M. Cervical removal at hysterectomy for begin disease: risks and benefits / H.M. Hasson // *J. Reprod. Med.* - 1993. - Vol. 38. - P. 781-790.
168. Helstrom L. Influence of partner relationship on sexuality after subtotal hysterectomy / L. Helstrom // *Obstet. Gynecol. Scand.* - 1995. - Vol. 74. - P. 142-146.
169. Helstrom L. Sexuality after hysterectom: a model based on quantitative and qualitative analysis of 104 women befor and after subtotal hysterectomy / L. Helstrom // *J. Psychosom. Obstet. Gynecol.* - 1994. - Vol. 15. - P. 219-229.
170. Herz E.K. Psychological aspects of women's health care / E.K. Herz // *The interface between psychiatry and obstetrics and gynecology.* Washington: American psychiatric press. - 1993. - P. 139-161.
171. Hysterectomy in the United States, 1988-1990 / L.S. Wilcox, L.M. Koonin, R. Pokras et al // *Obstet & Gynecol.* - 1994. - Vol. 83. - P. 549-555.
172. Indications for and outcome of total abdominal hysterectomy for benign disease: A prospective cohort study / A. Clarke, N. Black, P. Rowe et al // *Br. J.*

- Obstet. Gynaecol. – 1995. - Vol. 102. - P. 611-620.
173. Indman P.D. Depth of endometrial coagulation with the Urologic resectoscope / P.D. Indman, P.M. Soderstorm // *Journal of reproductive medicine.* – 1990. - 35(6). – P. 633-635.
174. Indman P.D. Hysteroscopic Treatment of menorrhagia associated with uterine leiomyomas / P.D. Indman // *Obstetrics & Gynecology.* – 1993. - 81(5). – P. 715-20.
175. Indman P.D. Uterine surface temperature changes caused by electrosurgical endometrial coagulation / P.D. Indman, W.W. Brown // *Journal of reproductive medicine.* – 1992. - 37(8). – P. 667-670.
176. Indman P.D.. High-Power Nd:YAG-laser ablation of the endometrium / P.D. Indman // *Journal of reproductive medicine.* – 1991. - 36(7). – P. 501-504.
177. Janicek M.F. Invasive endometrial cancer in uteri resected for atypical endometrial hyperplasia / M.F. Janicek, N.B. Rosenshein // *Gynecologic Oncology.* – 1994. - 52(3). – P. 373-81.
178. Johns A. Supracervical versus total hysterectomy / A. Johns // *Clin Obstet. Gynecol.* – 1997. - Vol. 40. - P. 903-913.
179. Ke R.W. Endometrial ablation to control excessive uterine bleeding / R.W. Ke, P.J. Taylor // *Human reproduction.* – 1991. - 6(4). – P. 574-80.
180. Kivnick S., Bowel injury from rollerball ablation of the endometrium / S. Kivnick, M.H. Kanter // *Obstetrics & Gynecology.* – 1992. - 79(5). – P. 833-835.
181. Kovac S.R. Guidelines to determine the route of hysterectomy / S.R. Kovac // *Obstet Gynecol.* - 1995. - Vol. 85. - P. 18-23.
182. Lang N. Uterine myoma: hormonal therapy – conventional hysterectomy / N. Lang // *Gynacol Geburtshilfliche Rundsch.* – 1993. – 33 Suppl. – P. 6-8.
183. Lambden M.P. Women's sense of wellbeing before and after hysterectomy / M.P. Lambden // *J Obstet gynecol neonatal nurs.* - 1997. - Vol. 26. - P. 540-548.
184. Lefler H.T. Modified endometrial ablation: Electrocoagulation with vasopressin & suction curettage preparation / H.T. Lefler, G.H. Sullivan, J.F. Hulka // *Obstetrics & Gynecology.* – 1991. - 77(6). – P. 949-953.

185. Lefler H.T. Endometrial ablation improvement in PMS related to the decrease in bleeding / H.T. Lefler, C.F. Lefler // *Journal of reproductive medicine.* – 1992. - 37(7). – P. 596-598.
186. Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas / S. Leibsohn, D'Abiaing, D.R. Mishell, J.B. Schlaert // *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* – 1990. - 162(4). – P. 968-974.
187. Letterie G.S. Endometrial hystology after electrocoagulation using different power settings / Letterie G.S., M.L. Hibbert, B.A. Britton // *Fertility & Sterility.* – 1993. - 60(4). – P. 647-651.
188. Lewis B.V. Endometrial ablation / B.V. Lewis // *British journal of hospital medicine.*- 1992. - 47(3). - P. 192-196.
189. Lomano J. Endometrial ablation for the treatment of menorrhagia: A comparison of patients with normal / J. Lomano // *Lasers in Surgery & Medicine.* – 1991. - 11(1). – P. 12-18.
190. Loran O.V. Uretral instability after radical hysterectomy / O.V. Loran, D.U. Pushkar // *Urol Paris.* - 1992. - Vol. 98.- P. 210-212.
191. McCausland A.M. Hysteroscopic miometrial biopsy: Its use in diagnosing adenomyosis & Its Clinical Application / A.M. McCausland // *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* – 1992. - 166 (6). – P. 119-126.
192. McLucas B. Endometrial ablation with the rollerball electrode / B. McLucas // *Journal of reproductive medicine.* – 1990. - 35(11). – P. 1055-1058.
193. Measuring sexual functioning in premenopausal women / A.M. Garrat, D.J. Torgerson, J. Wyness et al // *Br. J. Obstet. Gynecol.* - 1995. - Vol. 102. - P. 311-316.
194. Metcalf M.G. Retention of normal ovarian function after hysterectomy / M.G. Metcalf, V. Braiden, J.H. Livesey // *J Endocrinol.* - 1992. – Vol. 135. - P. 597-602.
195. Mitchell M.F. The natural history of cervical intraepithelial neoplasia and management of the abnormal Papanicolaou smear / M.F. Mitchell, D. Schottenfeld // *Philadelphia: Lippincott- Raven.* - 1996. – 12(3). - P. 103-114.

196. Munro M.G. Supracervical hysterectomy: a time for reappraisal / M.G. Munro // *Obstet Gynecol.* - 1997. - Vol.89. - P. 133-139.
197. Nathorst-Boos J. Consumer's attitude to hysterectomy: the experience of 678 women / J. Nathorst-Boos, T. Fuchs, B. von Schoultz // *Acta Obstet Gynecol Scand.* - 1992. - Vol. 71. - P. 230-234.
198. Naughton M.J. Health-related quality of life after hysterectomy / M.J. Naughton // *Clin Obstet Gynecol.* – 1997 - Vol. 40. - P. 947-957.
199. Nd:YAG-laser Endometrial ablation histological aspects of uterine healing / P.C. Reid, W. Thurrel, J.H. Smith et al // *International Journal of Gynecological Pathology.* – 1992. - 11(3). – P. 174-9.
200. Ovarian management during radical hysterectomy in the premenopausal patient / M. Parker, J. Bosscher, D .Barnhill, R .Park // *Obstet Gynecol.* - 1993. – Vol 82. -P. 187-190.
201. Page V.J. Anaesthesia & radiofrequency endometrial ablation / V.J. Page // *European journal of anaesthesiology.* – 1993. - 10(1). – P. 25-26.
202. Plockinger B. Development of ovarian pathology after hysterectomy without oophorectomy / B. Plockinger, H. Kolbl // *J Am Coil Surg.* – 1994. - Vol. 178. – P. 581-585.
203. Podczaski E. CA 125 & CA 199 Immunolocalization in normal, hyperplastic & carcinomatous endometrium / E. Podczaski, P.P. Kaminski, R. Zaino // *Cancer.* – 1993. - 71(8). – P. 251-256;
204. Pozzi M. Treatment of endometrial hyperplasia with Goserelin depot / M. Pozzi, D. Castagnola, F. Cherubini // *Minerva Gynecologica.* – 1993. - 45(5). – P. 251-254.
205. Predictive value of psychiatric history, genital pain and menstrual symptoms for sexuality after hysterectomy / L. Helstrom, E. Weiner, D. Sorbom, T. Backstrom // *Acta Obstet. Gynec. Scand.* - 1994. – Vol 73. - P. 575-580.
206. Preliminary clinical experience with a thermal balloon endometrial ablation method to treat menorrhagia / A. Singer, R. Almanza, A. Gutierrez et al // *Obstetrics & Gynecology.* – 1994. - 83(5). – P. 732-734.

207. Problems after hysterectomy. A comparative content analysis of 60 interviews with cancer and non-cancer hysterectomized women / A. Filiberti, M. Regazzoni, M. Garavoglia et al // *Eur. J. Gynecol.* - 1991. -Vol. 12. - P. 445-449.
208. Risk of recurrence after myomectomy / G.B. Candiani, L. Fedele, F. Parazzini, L. Villa // *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* - 1991. - Vol. 117. - P. 385 - 389.
209. Roberts R.N. A medical audit and patient survey of hysterectomies performed for menstrual disorders / R.N. Roberts // *Scott Med J.* - 1996.- Vol. 41.- P. 44-46.
210. Sarrel P.M. Estrogen and estrogen-androgen replacement in postmenopausal women dissatisfied with estrogen only therapy: sexual behavior and neuroendocrine responses / P.M. Sarrel, B. Dobay, B. Wiita // *J Reprod Med.* - 1998. -Vol. 43. – P. 847-856.
211. Scialli A.R. Alternatives to hysterectomy for benign conditions / A.R. Scialli // *Int J Fertil Womens Med.* - 1998. - Vol. 43. - P. 186-191.
212. Seidman D.S. Hyponatremic encephalopathy after endometrial ablation / D.S. Seidman, M. Goldenberg, S. Machiach. // *JAMA.* – 1994. - 271(5). – P. 345.
213. Self-reported longterm outcomes of hysterectomy / M.J. Shofield, A. Bennett, S. Redman et al // *Br J Obstet Gynaecol.* - 1991. -Vol. 98. - P. 129-136.
214. Sensory perception and ovarian secretions / L.E. Marks, F. Naftolein, A.H. De Cherney et al // *New York: Raven Press.* - 1990. – 2(1). - P. 223-238.
215. Serden S.P. Preoperative therapy in preparation for endometrial ablation / S.P. Serden, P.G. Brooks. // *Journal of reproductive medicine.* – 1992. - 37(8). - P. 679-681.
216. Sexuality after hysterectomy: a factor analysis of women's sexual lives before and after subtotal hysterectomy / L. Helstrom, P.O. Lundberg, D. Sorbom, T. Backstrom // *Obstet. Gynecol.* - 1993. - Vol. 81. - P. 357-362.
217. Conservative therapeutic possibilities in glandular or adenomatous endometrial hyperplasia / A.E. Shindler // *Zentrabl. Gynakol.* – 1996. – Vol. 118. – 6. – P. 359-364.
218. Sorensen S.S. Endometriosis by Implantation: A Complication of

- endometrial ablation / S.S. Sorensen, L.F. Andersen, G. Lose // *Lancet*. – 1994. - 343(8907). – P. 12-26.
219. Spontaneous endometrial hyperplasia. The prognostic significance of steroid receptor concentration. A two year follow up of patients treated with abrasio only / B. Lindahl, M. Ferno, A. Norgren, R. Willen // *Anticancer Res*. – 1991. – Vol. 11. – 5. – P. 1875 – 1877.
220. Stege J.G. Problems related to the cervical stump at follow-up in laparoscopic supracervical hysterectomy / J.G. Stege, J.J. Beek // *J S L S*. - 1999.- Vol. 3. - P. 5-7.
221. Subtotal hysterectomy in modern gynecology: A decision analysis / J.R. Scott, H.T. Sharp, M.K. Dodson et. al. // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* - 1997.-Vol. 176. - P. 1186-1191.
222. Supra- vaginal uterine amputation in Denmark 1978-1988 and risk of cancer / H.H. Storm, I.H. Clemmensen, T. Manders, L.A. Brinton // *Gynecol. Oncol.* - 1992. - Vol. 45. - P. 198-201.
223. Testa M.A. Assessment of quality of life outcomes / M.A. Testa, D.C. Simonson // *N Eng Med* .- 1996.- Vol. 334.- P. 835-840.
224. The accuracy of endometrial sampling with & without sonographic measurement of endometrial thickness / R. Goldchmit, Z. Katz, I. Blickstein et al // *Obstetrics & Gynecology*. – 1993. - 82(5). – P. 727-730.
225. The epidemiology of hysterectomy: find a larg cohort study / Vessey M.P., L. Villard-Mackintosh, C. McPherson, D. Coult-Yeates // *Brit J Obstet Gynecol.* - 1992. - Vol. 99.- P. 402 - 407.
226. The process of carcinogenesis for endometrial adenocarcinoma could be short development of a malignancy after endometrial ablation / G.W. Ramey, P.P. Koonings, F.T. Given, A.A. Acosta // *American journal of obstetrics & hynecology*. – 1994. - 170(5). – P. 170-171.
227. The use of leuprolide in endometrial glandular hyperplasia / G. Menozzi, M. Gozzi, P. Greci, G. Stratico, G. Talarico // *Minerva gynecologica*. - 1992. - 44(7). – P. 383-386.

228. Thompson J.D. Hysterectomy / J.D. Thompson, J.A. Rock // Te Linde's operative gynecology. 7th ed. Philadelphia: Lippincott. - 1992.- P. 663-738.
229. Tjalma W. Angiogenesis in cervical intraepithelial neoplasia and the risk of recurrence / W. Tjalma, H. Sonnemans // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1999.- Vol. 181. - P. 554-559.
230. Transabdominal sonohysterography, transvaginal sonography, and hysteroscopy in the evaluation of submucous myomas / E. Cicinelli, F. Romano, P.S. Anastasio et al // Obstet. Gynecol. - 1995. - 85(1). - 42-47.
231. Transvaginal ultrasonography versus hysteroscopy in the diagnosis of uterine submucous myomas / L. Fedele, S. Bianchi, M. Dorta et al // Obst Gynecol. - 1991. - 77 (5). - P. 745-748.
232. Treatment of fibromas / O. Jourdain, P. Descamps, N. Abulada // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. - 1996. - 66(2). - P. 99-107.
233. Treatment of precursors of endometrial Cancer / H. Mecke, J. Luttgies, E. Lehmann-Willenbroock, P. Kunstmann // Gynecologic & Obstetric Investigation. - 1994. - 37(2). - P. 130-134.
234. Treatment of functional menorrhagia by radiofrequency induced thermal endometrial ablation / J.H. Phipps, B.V. Lewis, T. Roberts et al // Lancet. - 1990. - 335(8686). - P. 374-376.
235. Use of computerized morphometric analysis of endometrial hyperplasias in the prediction of coexistent cancer / C.J. Danton, J.P.A. Baak, J.P. Palazro et al // Am. J. Obst. Gynecol. - 1996. - Vol. 174. - 5. - P. 1518 - 1521.
236. Valle R.E. Endometrial ablation for dysfunctional uterine bleeding: role of GNRH agonists / R.E. Valle // International journal of gynecology & obstetrics. - 1993. - 41(1). - P. 3-15.
237. Van Damme J.P. One stage endometrial ablation. Results in 200 cases / J.P. Van Damme // European journal of obstetrics & gynecology & reproductive biology. - 1992. - 43(3). - P. 209-214.
238. West C.P. Hysterectomy and myomectomy by laparotomy / C.P. West // Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol - 1998.- Vol. 12.- P. 317-335.

239. Williamson M.L. Sexual adjustment after hysterectomy / M.L. Williamson
// J. Obstet. gynecology neonatal . - 1992. – 13(4). - P. 42-47.