

Б.В. Хабрат, к.м.н., Е.О. Литвак, к.м.н., ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами

Современные подходы к диагностике, лечению и реабилитации репродуктивного здоровья женщин с гиперпластическими процессами эндометрия

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) – это патологическая пролиферация эндометриальных желез, выражающаяся спектром атипичных морфологических, архитектурных и цитологических нарушений, ведущих к увеличению железисто-стромального соотношения в эндометрии. ГПЭ как лидирующее патогенетическое звено в развитии аномальных маточных кровотечений (10-25% в структуре гинекологических заболеваний) и как возможная основа для формирования злокачественных опухолей представляют собой важную медико-социальную проблему. Частота возникновения ГПЭ у женщин, особенно имеющих сопутствующие обменно-эндокринные нарушения, составляет в популяции до 73%, а частота их озлокачествления колеблется в достаточно широких пределах (20-30%) и определяется морфологическими особенностями заболевания, длительностью его рецидивирования, а также возрастом пациенток.

К современным аспектам патогенеза ГПЭ разные авторы относят следующее.

- Избыточная эстрогенную стимуляцию эндометрия на фоне недостаточности прогестеронового воздействия: хроническая ановуляция, относительная или абсолютная гиперэстрогения на фоне экстрагенитальной патологии и аутоиммунных процессов в организме (Кузнецов И.В., 2009).

- Приобретение отдельными клетками эндометрия пролиферативной автономии путем нарушения сигнальной трансдукции, из-за дисбаланса в системе инсулиноподобных факторов роста, на фоне общей низкой пролиферативной активности эндометрия и угнетение процессов апоптоза в целом (Чернуха Г.Е., Сметник В.П., 2009).

- Резистентность простой и сложной ГПЭ к терапии прогестинами вследствие дисфункции рецепторов плазматических мембран и митохондриального аппарата клеток эндометрия (Кузнецов И.В., Сухих Г.Т., Wang S. и соавт., 2009).

- Нарушение тканевого ремоделирования и гистологической дифференциации клеток эндометрия с озлокачествлением процессов неоплазии под воздействием дисметаболизма матриксных металлопротеиназ (Amant F., Moerman P., 2010).

Алгоритм диагностики различных форм ГПЭ в разные возрастные периоды имеет некоторые особенности. В целом диагноз основывается на трех этапах диагностического поиска.

На первом этапе осуществляются:

- комплексная оценка данных анамнеза;
- оценка гормонального статуса пациентки;
- выявление степени гормонозависимости ГПЭ;

- анализ результатов исследования общего статуса у каждой больной с подозрением на ГПЭ, бимануальное гинекологическое исследование.

При выявлении степени гормонозависимости ГПЭ необходимо:

- оценить клинические симптомы прогестероновой недостаточности (прибавка в весе, слабость, снижение либидо, депрессии, головные боли, боли в суставах, перемены настроения) и относительной эстрогенной доминантности (гипертензия, задержка соли и воды, отеки, повышенная свертываемость крови, гинойдное ожирение, аутоиммунный тиреоидит с гипотиреозом, мастодиния, гиперпролиферация эпителия протоков молочных желез, мастопатия);

- обратить внимание на симптоматику у пациенток с ГПЭ, указывающую на наличие того или иного преморбидного состояния, способствующего развитию и поддержанию патологии эндометрия.

Преморбидные состояния по развитию ГПЭ.

Дисгормональные нарушения метаболизма гормонов гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы:

- бесплодие;
- хроническая ановуляция;
- цирроз печени и другие патологические состояния печени, связанные с нарушением связывания и нейтрализации эстрогенов;

- ятрогенные вмешательства (гормонотерапия, психоневрологическая терапия и др.).

Экстрагенитальные обменно-эндокринные нарушения:

- ожирение;
- тиреоидопатии;
- патология надпочечников;
- гиперпролактинемия, гиперхолестеринемия;
- инсулинорезистентность;
- сахарный диабет 2 типа;
- гипопитуитаризм;

Второй этап диагностического поиска включает:

- УЗИ вагинальным датчиком на 5-7-й день менструального цикла;

- лабораторные исследования (общий анализ крови с формулой, количество тромбоцитов и ретикулоцитов, тест на беременность, коагулограмма, антиген фактора Виллебранда (П-2, В) при отягощенном семейном анамнезе, уровень глюкозы крови натощак и через 1,5-2 ч после еды (тест толерантности к глюкозе при отягощенном семейном анамнезе), ТТГ, ЛГ, ФСГ, эстрадиол, прогестерон, индекс свободного тестостерона, ДГЭА-С, 17-ОКП, пролактин, кортизол в суточной моче, бактериологическое и бактериоскопическое обследование на заболевания, передающиеся половым путем, у сексуально активных пациенток).

Обследование завершается **третьим этапом** диагностического поиска:

- забор ткани эндометрия или взятие аспирата из полости матки;
- раздельное выскабливание слизистой канала шейки и тела матки;
- гистероскопия по показаниям;
- цитологическое исследование или патогистологическое исследование эндометрия;
- клиническая интерпретация результатов гистологического исследования эндометрия в случае выявления злокачественного процесса – поиск локализации метастазов: ядерномагнитная резонансная томография, лимфография и др.

Показания к патогистологическому исследованию эндометрия:

- аномальные маточные кровотечения;
- нарушения менструального цикла у больных группы высокого риска развития атипичной гиперплазии и рака эндометрия;
- подозрение на ГПЭ по результатам УЗИ.

Ограничения к патогистологическому исследованию эндометрия:

- подростковый возраст;
- первый эпизод нарушений менструального цикла в репродуктивном периоде;
- острые инфекционные/воспалительные заболевания на момент обращения;
- наличие в недавнем анамнезе (3-4 месяца) атипичную гиперплазию эндометрия).

Наиболее распространенным методом диагностики и лечения ГПЭ является фракционное выскабливание стенок матки с гистологическим исследованием соскоба. Однако в последние годы многие исследователи указывают на относительно невысокую диагностическую ценность этого метода и настоятельно рекомендуют применение гистероскопии, информативность которой составляет 94,5%.

Преимуществом гистероскопии является визуализация изменений, характерных для данного вида патологии, и возможность целенаправленного забора материала для гистологического исследования.

Гистероскопия важна не только для диагностики внутриматочной патологии, но и для контроля объемов удаления патологически измененного эндометрия. Окончательный диагноз устанавливается только на основании гистологического исследования удаленного эндометрия.

Клинически все ГПЭ, как правило, проявляются аномальными маточными кровотечениями разной интенсивности и продолжительности.

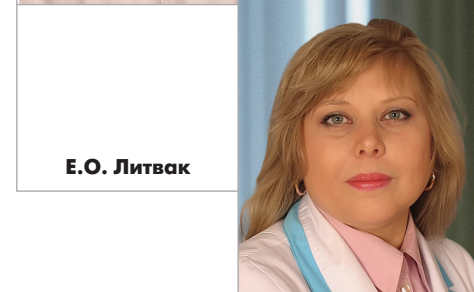
Выбор метода лечения больных с ГПЭ строго индивидуален и зависит от возраста и целей пациентки в отношении ее репродуктивных планов. Основным лечебным мероприятием у женщин является удаление патологически измененного эндометрия и профилактика рецидивов заболевания.

Традиционная тактика лечения больных с гиперплазией слизистой тела матки предусматривает проведение гормональной терапии в течение трех месяцев с последующим гистологическим исследованием полного соскоба слизистой, а при отсутствии клинического и/или морфологического эффекта консервативного лечения – хирургическое вмешательство. Однако во многом эффективность гормональной терапии зависит от типа гормонального средства, назначаемого врачом. Тем не менее, несмотря на успехи современной гормональной терапии, хирургическое вмешательство по-прежнему остается ведущим методом лечения больных с гиперплазией слизистой тела матки.

При стойких рецидивирующих ГПЭ, особенно развивающихся на фоне заболеваний желез внутренней секреции, ожирения, гипертонической болезни, заболеваний печени, прибегают к хирургическим методам лечения. Основным методом хирургического лечения больных ГПЭ считалась гистерэктомия. В последнее время отмечается тенденция к увеличению хирургической активности при ГПЭ. В некоторых странах Европы и Северной Америки значительно чаще, чем это принято, прибегают к радикальному оперативному вмешательству, особенно у женщин старше 40 лет. В Великобритании ежегодно выполняются до 100 тыс. гистерэктомий, при этом частота послеоперационных осложнений составляет 9%, 1% из которых являются достаточно тяжелыми. Летальность при этом достигает 0,8 на 1000. В некоторых случаях авторы рекомендуют абляцию эндометрия как альтернативу гистерэктомии при лечении таких пациенток. Было установлено, что эта процедура влечет за собой низкую частоту нетрудоспособности и смертности. Частота удовлетворительных результатов абляции эндометрия высокая, но вероятность оперативного лечения в дальнейшем составляет 40%. Аргументом в пользу хирургической активности является, по мнению В.П. Сметник и соавт. (1999), помимо быстрого разрешения проблемы, и то, что отпадает необходимость в длительном лечении гормональными препаратами,



Б.В. Хабрат



Е.О. Литвак

неблагоприятно влияющими на липидный обмен, артериальное давление, функцию печени. Имеет значение и цена препарата. Разработка эндохирургических методов, оказывающих воздействие на слизистую тела матки, позволила пересмотреть традиционные подходы к терапии данной патологии и исключить лапаротомический и лапароскопический доступ к полости матки, что уменьшает травматизацию организма в целом и матки в частности, сокращает интраоперационную кровопотерю, продолжительность пребывания больной в стационаре, необходимость длительной лекарственной терапии. Внедрение в практику постоянно-проточной жидкостной гистероскопии, электрорезектоскопов и лазеров значительно расширило возможности эндохирургических методов. Гистероскопия, первоначально предложенная как диагностический метод, в настоящее время превратилась в оптимальный хирургический метод лечения внутриматочной патологии.

В 1980 г. была внедрена операция гистероскопии с иссечением эндометрия или его удалением. В 1981 г. Голдраф впервые сообщил об использовании лазера на иттрий-алюминиевом гранате с неодимом для гистероскопического уничтожения эндометрия (Манухин И.Б., Местергази Г.М., 2003).

Среди эндохирургических методов лечения больных ГПЭ наиболее распространенным получила электрохирургическая гистерорезектоскопия. В литературе электрохирургическое воздействие на слизистую тела матки называют абляцией. Термин «абляция эндометрия» объединяет различные методы электрохирургического воздействия на эндометрий – непосредственно деструкцию слизистой с помощью электродов с широким основанием (шар, бочонок, ролик) или ее резекцию с помощью электрода-петли. Проблема выбора того или иного метода абляции эндометрия является предметом дискуссии до настоящего времени.

Электрохирургическая гистероскопия – гистерорезектоскопия представляет собой наиболее современный метод хирургического лечения больных с ГПЭ, субмукозной миомой матки, внутриматочными сращениями и перегородками. С внедрением в клиническую практику гистерорезектоскопии частота радикальных операций по поводу маточных кровотечений снизилась на 30-40%. Резектоскоп работает от монополярного тока, поэтому при работе с ним необходимо использовать неэлектролитную, непроводящую расширяющую среду, которая при попадании в системный кровоток не вызывает выраженных нарушений гомеостаза. Этот инструмент состоит из петельного и пунктирующего электродов, а также устройства с вращающимся шариком или цилиндром на конце. Все три электрода могут быть использованы для абляции эндометрия. Петельный электрод служит для удаления полипов и биопсии эндометрия. При удалении эндометрия используют режущую петлю резектоскопа и вращающийся электрод или коагулирующую петлю. Одни хирурги соскабливают ткань эндометрия режущим электродом-петлей, другие удаляют ее вращающимся шаровым или цилиндрическим

электродом. В настоящее время разработаны гибкие и полужесткие более тонкие инструменты, позволяющие врачу произвести более тонкие операции в полости матки.

Показания к гистероскопической резекции эндометрия:

- рецидивирующая гиперплазия эндометрия при незаинтересованности женщины в сохранении менструальной и репродуктивной функции;
- рецидивирующая и аденоматозная гиперплазия эндометрия при неэффективности гормональной терапии или противопоказаниях к ней;
- подслизистая миома матки диаметром не более 5 см;
- внутриматочные синехии (синдром Ашермана);
- внутриматочная перегородка.

Противопоказания к гистерорезектоскопии:

- диффузный аденомиоз;
- миома матки размерами более 12 нед беременности;
- подслизистая миома матки диаметром более 5 см;
- рак эндометрия;
- рак шейки матки.

Резекция слизистой обеспечивает глубокое иссечение эндометрия, включая окружающие пласты мышечной ткани, и предусматривает возможность получения материала для гистологического исследования. В то же время эта методика сопряжена с высоким риском осложнений.

Интраоперационные осложнения

Перфорация матки — одно из наиболее серьезных интраоперационных осложнений, которое может сопровождаться травмой кишечника, мочевого пузыря, крупных сосудов и встречается в 0,3-4,8% наблюдений. Наиболее часто перфорация матки происходит в области трубных углов, где толщина миометрия минимальна. Лапароскопический контроль дает возможность уменьшить риск осложнения, а при его возникновении ликвидировать последствия.

Синдром водной перегрузки (ТУР-синдром) во время абляции эндометрия возникает из-за попадания раствора для расширения полости матки в системный кровоток через вскрывшиеся крупные вены миометрия. При гистерорезектоскопии всегда небольшое количество жидкости попадает через поврежденные вены в кровь, однако обычно это не вызывает ТУР-синдрома. Часть раствора, попадающего в брюшную полость через маточные трубы, всасывается брюшиной. Развитие водной интоксикации зависит от количества и качества абсорбируемой ирригационной жидкости.

Особенно опасно это осложнение при использовании растворов неэлектролитов во время резектоскопии, так как оно сопровождается снижением концентрации натрия в плазме крови ниже 131 ммоль/л и может привести к появлению неврологических симптомов (спутанность сознания, возбуждение, судороги, кома) в результате отека мозга и даже к смерти. При использовании изотонического раствора хлорида натрия абсорбция не сопровождается гипонатриемией, но остается угрозой развития отека легких. Абсорбция более 1,5-2 л жидкости происходит в 1-3% случаев, хотя клинические проявления в виде отека легких встречаются значительно реже, в среднем в 0,4-1% случаев.

Ранними проявлениями ТУР-синдрома являются беспокойство, спутанное сознание, тошнота, рвота, одышка, цианоз, мышечная слабость, тахикардия, а затем брадикардия, нередко гипертензия. Дальнейшее прогрессирование сердечно-сосудистой недостаточности и отека мозга приводит к гипотензии, развитию шока и почечной недостаточности. Во время гистероскопической операции нормальная клеточная концентрация натрия нарушается, если используются неизотонические растворы натрия, такие как сорбитол, глицин и др. В присутствии этих растворов внутриклеточный натрий переходит в окружающую жидкость, вызывая нарушение электролитного равновесия или гипонатриемии. Изотонический

раствор содержит физиологическую концентрацию натрия и поэтому не нарушает гомеостаз. Для профилактики такого осложнения во время операции необходимо тщательное поддержание внутриматочного давления и учет объема введенной и выведенной жидкости.

Интраоперационное кровотечение во время абляции эндометрия может возникнуть при повреждении крупного сосуда миометрия вследствие глубокой электрорезекции или при снижении внутриматочного давления в конце операции. В большинстве случаев подобное кровотечение удается остановить тампонадой полости матки катетером Фолея в течение 6-8 ч. При неконтролируемом кровотечении может потребоваться экстирпация матки. Частота кровотечений во время операции составляет 0,4-4,8%.

Газовая эмболия возникает в результате вскрытия просвета вен, куда могут попасть не только частицы воздуха во время проведения процедуры, но и микроэмболы, состоящие из срезанных тканей. В норме во время электрохирургических процедур, выполняемых в присутствии жидкости, образуются пузырьки газа. Для профилактики эмболии при образовании пузырьков в полости матки следует предпринять меры для их удаления. Пузырьки, образовавшиеся при вапоризации тканей, способны ухудшать видимость в зоне вмешательства, что может потребовать прерывания процедуры, и обуславливают перегревание рабочего конца электрода. Для удаления из операционного поля скапливающихся пузырьков рекомендуется использовать системы с непрерывным током жидкости. При подозрении на воздушную или газовую эмболию хирург должен прервать процедуру, удалить газ и извлечь его источники из полости матки до постановки окончательного диагноза и определения плана дальнейшего ведения пациента.

Внутриматочная биполярная хирургия

Создание биполярного резектоскопа стало настоящим технологическим прорывом. Инновационные биполярные электроды различной конфигурации (шаровидные, пружинные и скрученные) предназначены для введения через рабочий канал гистероскопа и служат для выпаривания, резания и высушивания тканей. Каждый электрод может использоваться для осуществления различного воздействия на ткани в зависимости от особенностей проводимого хирургического вмешательства. Положительным качеством биполярного резектоскопа является то, что он может работать и при низком давлении в полости матки. За счет маленького диаметра устройства и легкой управляемости в полости матки оказывается достаточно пространства для манипуляций в отличие от случаев применения более крупных устройств (резектоскопа), а использование изотонического раствора хлорида натрия в качестве расширяющей среды способствует сохранению натрия в клетках, при этом не нарушается гомеостаз. Энергия поступает к тканям от генератора через активный электрод. В режиме выпаривания генератор контролирует создание «парового мешка» или пузыря, который, контактируя с тканью, вызывает мгновенный разрыв клеток, характерный для выпаривания. Затем энергия проникает по пути наименьшего сопротивления через растягивающуюся ткань физиологический раствор опять к электроду и назад к генератору. Во время гистероскопической операции нормальная клеточная концентрация натрия нарушается, если используются неизотонические растворы натрия, такие как сорбитол, глицин и др. В присутствии этих растворов внутриклеточный натрий переходит в окружающую жидкость, вызывая нарушение электролитного равновесия или гипонатриемии. Изотонический

биполярная гистерорезектоскопическая система используется для обеспечения непосредственного визуального контроля и доступа к полости матки при выполнении

гистероскопических хирургических вмешательств. При проведении постоянно-проточной жидкостной гистероскопии с использованием физиологического раствора для расширения полости матки возможны следующие осложнения:

- отек мозга, отек легких;
- гипотермия;

— перфорация матки, в результате чего может произойти повреждение кишечника, мочевого пузыря, крупных кровеносных сосудов и мочеочечника.

В литературе последних лет появились сообщения, свидетельствующие о высокой эффективности абляции эндометрия. Абляция эндометрия электродом с широким основанием абсолютно безопасна в отношении таких серьезных осложнений, как ранение маточных сосудов и перфорация матки, однако не позволяет получить ткань для морфологического анализа. По сравнению с характеристиками электродной или лазерной абляции эндометрия термическая более проста в выполнении без потери эффективности.

Термическая абляция эндометрия

В последние годы широкое распространение получил метод термической абляции эндометрия, который также не приводит к грозным осложнениям. Процедура соответствует современным требованиям миниинвазивной хирургии, основана на дозированном температурном воздействии (87°) на эндометрий. По данным многих авторов, терапевтический эффект абляции эндометрия варьирует в пределах 60-90%. При этом большинство исследователей критерием эффективности эндохирurgicalического вмешательства считают формирование маточной формы аменореи. Термическая абляция эндометрия не занимает много времени, что особенно важно для больных, имеющих риск осложнений при длительном оперативном вмешательстве — гистерэктомию.

Современными технологическими достижениями являются устройства для внутриматочной аппликации термической энергии. Существует несколько разновидностей таких аппликаторов, выполняющих свою функцию с помощью специальных шариков, наполняемых жидкостью, которая прогревается спиралью, расположенной в центре шарика. Использование этих систем эффективно при патологии эндометрия с целью уничтожения его избыточного слоя путем воздействия термической энергии.

Противопоказания к применению термобаллонной абляции:

- наличие или подозрение на карциному или предрак эндометрия (неразрешенная аденоматозная гиперплазия);
- любое анатомическое или патологическое изменение матки, дефекты миометрия, кесарево сечение или трансмуральная миомэктомия в анамнезе;
- воспалительный процесс мочеполовой системы (например, цервицит, вагинит, эндометрит, сальпингит или цистит);
- наличие внутриматочной спирали;
- аллергия на латекс в анамнезе;
- текущая или планируемая беременность.

Частота наступления аменореи после абляции эндометрия колеблется от 9 до 60%. В зарубежной литературе имеются данные о частоте наступления беременности после абляции эндометрия — она составляет 0,24-0,7%. Необходимо информировать пациентку о том, что данная процедура не является стерилизацией и наступившая беременность может представлять серьезную опасность для здоровья матери и плода. Риск наступления беременности возрастает у женщин с овуляторными циклами, не использующих контрацепцию. Описано 4 (8,9%) случая гистерэктоми по причине истинного вращения плаценты. При морфологическом исследовании в удаленных матках наблюдалась клиническая картина синдрома Ашермана: внутриматочные синехии, локальное расположение эндометрия, фиброз.

Эндометриальная лазерная внутриматочная термальная терапия

Метод лазерной хирургии основан на способности биологических тканей поглощать

когерентное излучение с выделением тепла в зоне взаимодействия. При этом характер взаимодействия определяется длиной волны когерентного излучения, которая имеет постоянные значения для конкретного типа лазера. В хирургической эндоскопии наибольшее распространение получили установки, функционирующие на базе газовых (углекислотного и аргонного) лазеров, а также твердотельного лазера на иттрий-алюминиевом гранате с неодимом (АИГ-Nd).

Для эндоскопической абляции эндометрия применяют главным образом АИГ-Nd-лазер. Приложение энергии к тканям осуществляют посредством волоконно-оптического кварцевого световода, передающего тканям высокую плотность излучения, которая вызывает вапоризацию (испарение) или коагуляцию (без касания). Из недостатков лазера отмечают высокую стоимость, необходимость визуального контроля и защиты глаз хирурга, хорошей подготовки хирурга, длительность абляции, применение расширяющей среды.

В последние годы осуществляется поиск и разработка способов безопасной доставки лазерной энергии к патологическим участкам эндометрия. Применяется диодный лазер для деструкции эндометрия у пациенток с менорагиями, так называемая процедура ELITT — Endometrial Laser Intrauterine Thermal Therapy (эндометриальная лазерная внутриматочная термальная терапия). Лазерное излучение достигает всех участков полости матки, включая труднодоступные зоны, такие как устья маточных труб (что не всегда удается с помощью электрохирургической гистерорезектоскопии). При гистологическом исследовании макропрепаратов (матка) выявляется полное разрушение эндометрия и прилегающих к нему участков мышечной ткани на протяжении 1-3,5 мм под воздействием рассеянного диодно-лазерного излучения. Отдаленные результаты ELITT показывают, что у 62% больных с рецидивирующими маточными кровотечениями наступает аменорея, у 38% менструации приобретают скудный характер.

Среди преимуществ эндометриальной лазерной термальной абляции выделяют:

- возможность проведения терапии в амбулаторных условиях;
- отсутствие необходимости в общем обезболивании;
- отсутствие необходимости в гистероскопической визуализации;
- длительность процедуры 7 минут;
- достижение клинического эффекта в 98,4% случаев.

Условиями для эндометриальной лазерной абляции эндометрия являются:

- отсутствие деформации полости матки;
- отсутствие полипов эндометрия, подслизистых узлов миомы;
- отсутствие внутриматочных сращений;
- длина полости матки по зонду не менее 6 и не более 10 см.

Лазерной деструкции эндометрия обязательно предшествует гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием слизистых цервикального канала и полости матки с последующим гистологическим исследованием полного соскоба. Лазерную абляцию нельзя проводить большим при наличии предрака или неопластических поражений эндометрия, а также пациенткам, недавно имевшим беременность, женщинам с обострением воспалительных процессов в полости малого таза.

Несмотря на многочисленные исследования, проблема дифференцированного подхода к абляции эндометрия до настоящего времени окончательно не разрешена. Миниинвазивная внутриматочная хирургия — шадящий метод воздействия на эндометрий при гиперпластических процессах в нем, и резектоскопия является альтернативой только радикальному хирургическому вмешательству, а не терапии гиперпластических процессов в целом, в связи с чем эндохирurgicalический метод должен применяться строго в соответствии с показаниями к традиционному оперативному лечению.

Список литературы находится в редакции. 3