

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 618.14-002-072:618.174]:616-07-089.8

ПОДГОРНАЯ
Алла Семёновна

**ГИСТЕРОРЕЗЕКТОСКОПИЯ И ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛСОДЕРЖАЩАЯ
ВНУТРИМАТОЧНАЯ СИСТЕМА В ЛЕЧЕНИИ МЕНОРРАГИЙ
ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ МАТКИ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Минск 2018

Научная работа выполнена в учреждении образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Научный руководитель: **Дивакова Татьяна Семеновна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и переподготовки кадров учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Официальные оппоненты: **Герасимович Георгий Игнатьевич**, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Республики Беларусь, профессор кафедры акушерства и гинекологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»;

Пересада Ольга Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Оппонирующая организация: учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Защита состоится 16 мая 2018 года в 12.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83; e-mail: uchsovet@bsmu.by; телефон 8 (017) 277 16 21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «_____» апреля 2018 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент



О.Н.Волкова

ВВЕДЕНИЕ

Генитальный эндометриоз признан исследователями как самое распространенное и тяжелое гинекологическое заболевание у женщин, отрицательно сказывающееся на общем состоянии, работоспособности и качестве жизни пациенток [Frackiewicz E.J., 2003]. В структуре генитального эндометриоза особое место отводится аденомиозу, частота встречаемости которого достигает 70-90% среди всех случаев заболевания [Стрижаков А.Н., 1996]. В ряде исследований имеются данные о 25-30% распространенности заболевания, основывающиеся на заключениях постгистерэктомических аутопсий. Около 20% случаев аденомиоза приходится на женщин в возрасте до 40 лет, остальные 80% диагностируют в позднем репродуктивном возрасте [Melis I., 2015].

Несмотря на широкую распространенность этой патологии, постоянно проводимые научные изыскания, появление новых диагностических методик и совершенствование имеющихся, постановка диагноза эндометриоза сопряжена с определенными трудностями, обусловленными многообразием симптомов и отсутствием высокоспецифичных маркеров [Ярмолинская М.И., 2016]. Многообразие симптомов эндометриоза служит причиной обращения женщин к врачам различных специальностей. В среднем задержка с постановкой диагноза и начала лечения патологии составляет 7–12 лет после появления первых симптомов [Nnoaham K.E., 2012]. Тяжесть течения аденомиоза основывается на непрекращающихся маточных кровотечениях, анемизации, выраженном болевом синдроме, что значительно ухудшает качество жизни пациенток и является причиной радикального хирургического вмешательства.

Внедрение современных методов лечения аденомиоза и меноррагий с применением минимальной хирургической и медикаментозной агрессии, позволяющих обеспечить женщине высокое качество жизни в позднем репродуктивном и перименопаузальном возрасте, является актуальной задачей научного и клинического поиска.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

Настоящая диссертационная работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» «Оптимизация реконструктивных и малоинвазивных оперативных методов лечения и ведения периоперационного периода при гинекологической патологии» (№ госрегистрации 20130058, от 01.02.2013).

Цель исследования: повышение эффективности лечения эндометриоза матки и его сочетания с пролиферативной доброкачественной патологией

эндометрия и миометрия, осложненного маточными кровотечениями, на основе дифференцированного применения гистерорезектоскопической абляции эндометрия (ГРАЭ), левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы (ЛНГ-ВМС) и агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (Гн-РГ).

Задачи исследования:

1. Изучить клинико-anamnestические, лабораторные, сонографические, гистероскопические, морфологические и морфометрические показатели у женщин с маточными кровотечениями, ассоциированными с эндометриозом матки в сочетании с пролиферативной доброкачественной патологией эндометрия и миометрия в позднем репродуктивном и перименопаузальном возрасте.

2. Исследовать особенности гематологических показателей крови, липидного спектра, гормонального баланса, морфометрических характеристик и экспрессию сосудисто-эндотелиального фактора роста в эндометрии у женщин с маточными кровотечениями при эндометриозе матки в сочетании с пролиферативной доброкачественной патологией эндометрия и миометрия.

3. Провести сравнительную характеристику эффективности лечения маточных кровотечений у пациентов при эндометриозе матки в сочетании с пролиферативной доброкачественной патологией эндометрия и миометрия на основе использования ГРАЭ и ЛНГ-ВМС.

4. Разработать и внедрить индивидуализированный подход к лечению маточных кровотечений у пациентов с эндометриозом матки в сочетании с пролиферативной доброкачественной патологией эндометрия и миометрия в позднем репродуктивном и перименопаузальном возрасте на основе одновременного использования ГРАЭ, ЛНГ-ВМС, агонистов Гн-РГ и повторного введения ЛНГ-ВМС.

Объект исследования: 93 женщины с эндометриозом матки в сочетании с пролиферативной доброкачественной патологией эндометрия и миометрия, осложненного маточными кровотечениями, в позднем репродуктивном и перименопаузальном возрасте; 23 женщины идентичного возраста, не имеющие генитальной патологии.

Предмет исследования: клинические, антропометрические, биохимические и гормональные показатели, данные ультразвукового исследования (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза, результаты морфологического, морфометрического, иммуногистохимического (ИГХ) исследования биоптатов эндометрия.

Научная новизна

Определены факторы рецидивирования (в 30,1% случаев) маточных кровотечений при эндометриозе матки в сочетании с доброкачественной

пролиферативной патологией эндометрия и миометрия (гиперплазия эндометрия, полип тела матки, лейомиома матки) у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста: объем матки более 150000 мм³, расширение переходной зоны миометрия более 12,4 мм, ригидность стенок матки. Доказано, что длительная внутриматочная экспозиция прогестагена при применении ЛНГ-ВМС приводит как к гипотрофии или атрофии эндометрия с децидуализацией стромы; значимому уменьшению количества желез, их площади просвета, толщины стенки и периметра, толщины стенки сосуда; снижению экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) в железах ($p_1=0,008$, $p_2=0,023$) и строме ($p_1=0,004$, $p_2=0,042$) эндометрия, так и уменьшению объема матки и толщины переходной зоны миометрия за счет подавления активности очагов эндометриоза и стабилизации размеров лейомиомы.

Впервые научно обосновано и разработано комбинированное применение ГРАЭ и ЛНГ-ВМС при лечении пациентов с рецидивирующими маточными кровотечениями на фоне аденомиоза в сочетании с доброкачественными пролиферативными процессами эндометрия и миометрия, что обеспечило снижение частоты меноррагии в 10,3 раза, устранение болевого синдрома, восстановление гемоглобина, ферритина, сывороточного железа, уменьшение объема матки и толщины переходной зоны миометрия, предотвращение развития грубых синехиальных сращений и деформаций полости матки при стабильности показателей липидного спектра, индекса массы тела, гормонального профиля и возможности выполнения контрольной гистероскопии и/или пайпель-биопсии эндометрия в отдаленные сроки. Впервые разработаны и внедрены индивидуальные методы коррекции меноррагии при неполном эффекте или самопроизвольной экспульсии ЛНГ-ВМС: этапное назначение агонистов Гн-РГ 2–3-хкратно для достижения медикаментозной аменореи, атрофии эндометрия, уменьшения размеров матки и деформации ее полости с последующим выполнением ГРАЭ и введением новой ЛНГ-ВМС, повторное введение новой ЛНГ-ВМС в матку после извлечения ранее установленной через 3,2–5,3 года при гонадотропинемии – ФСГ менее 30,7 мМЕ/мл и ЛГ менее 12 мМЕ/мл.

Положения, выносимые на защиту

1. Эндометриоз матки, сочетающийся с доброкачественной пролиферативной патологией эндометрия и миометрия (гиперплазия эндометрия, полип тела матки, лейомиома матки) при объеме матки до 250000 мм³ у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста сопровождается ростом объема меноррагии в 3,6–5,5 раза, повышением интенсивности болевого синдрома более чем в 5–6 раз, снижением гемоглобина на 11,6–13,4%, ферритина – на 25,8–34,5% и сывороточного железа – в 1,6–1,9

раза, расширением переходной зоны миометрия более 12,4 мм по данным МРТ, ригидностью стенок матки по данным гистероскопии, отсутствием изменений в балансе гормонов крови и липидного спектра, что предопределяет возможность применения для лечения мини-инвазивных технологий в рамках хирургии одного дня.

2. Левоноргестрелсодержащая внутриматочная система является высокоэффективной (87,1% случаев) для лечения меноррагий при эндометриозе матки, сочетающимся с доброкачественной пролиферативной патологией эндометрия и миометрия при объеме матки не выше 250000 мм³, которая по клинической эффективности сопоставима с гистерорезектоскопической аблацией эндометрия (82,8% случаев). Оба применяемых метода лечения приводят к росту содержания гемоглобина на 9,9–18,9%, эритроцитов – на 5,8–7,5%, сывороточного железа – в 1,5–1,9 раза, ферритина – в 1,3–1,7 раза при отсутствии значимого влияния на липидный и гормональный профили; вызывают гипотрофию и/или атрофию эндометрия с децидуализацией стромы у 100% пациенток, уменьшение количества желез в 1,8–2,7 раза и их площади просвета в 3,3–4,4 раза, периметра железы – в 2,2–2,6 раза и толщины их стенки – в 2,2–2,8 раза, толщины стенки сосуда – в 1,5–1,9 раза, снижению экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) в железах ($p_1=0,008$, $p_2=0,023$) и строме ($p_1=0,004$, $p_2=0,042$) эндометрия, уменьшение объема матки на 3,14–25,3% и сужение переходной зоны миометрия на 13,3% с наилучшим результатом при комбинированном лечении за счет подавления активности очагов эндометриоза и отсутствия значимых изменений узлов лейомиомы.

3. Индивидуализированный подход к лечению маточных кровотечений у пациентов с эндометриозом матки и его сочетанием с пролиферативной доброкачественной патологией эндометрия и миометрия в позднем репродуктивном и перименопаузальном возрасте на основе одновременного использования ГРАЭ и ЛНГ-ВМС, ЛНГ-ВМС и агонистов Гн-РГ с пролонгированием действия левоноргестрела при повторном введении системы позволяет добиться стойкого устранения кровотечения и «кровомазания» при объеме матки от 150000 до 250000 мм³, снизить выраженность синехий в матке, активность функционирования эндометриоидных очагов в переходной зоне миометрия, в большинстве случаев стабилизировать размер лейомиомы, расширить возможность контрольного исследования эндометрия в отдаленные сроки (гистероскопия, аспират-биопсия, цуг-биопсия), снизить вероятность экспульсии системы, добиться стойкой аменореи при сохранении стероидогенеза в яичниках.

Личный вклад соискателя ученой степени

Диссертационная работа основана на авторских материалах, собранных и обработанных за период с 2012 по 2017 год в гинекологическом отделении ГУ

«Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека».

Под руководством профессора Т.С. Диваковой определены тема, цель и задачи исследования. Соискателем самостоятельно осуществлено клиническое обследование и наблюдение пациентов, в том числе выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза, забор крови для исследования уровня гормонов, липидного профиля. Диссертантом лично в качестве хирурга проведены все оперативные вмешательства (гистероскопия, гистерорезектоскопическая абляция эндометрия, введение и извлечение ЛНГ-ВМС, аспирационная биопсия эндометрия); подготовлены биоптаты тканей для гистологического, морфометрического и иммуногистохимического исследований.

Оформление первичной документации на каждого пациента, формирование компьютерной базы данных, статистическая и графическая обработка полученных данных, их интерпретация, теоретическое обобщение результатов, написание и оформление диссертационной работы с использованием компьютерных технологий выполнены лично автором.

Основные научные результаты, изложенные в диссертации, получены автором лично и отражены в публикациях, вклад диссертанта составил 90%.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные научные положения диссертации автором доложены и обсуждены на: научно-практической конференции с международным участием «Современные подходы к лечению внутриматочной патологии» (Гомель, 2012); республиканской научно-практической конференции «Современные подходы к хирургии тазового дна и тазовых органов» (Витебск, 2013); Республиканском семинаре «Школа главного акушера-гинеколога» (Бобруйск, 2014); международной научно-практической конференции «Современные проблемы радиационной медицины от науки к практике» (Гомель, 2014); X съезде акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь (Минск, 2017).

Результаты диссертации внедрены в ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», УЗ «Витебский областной клинический родильный дом», УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр», УЗ «Гомельская областная клиническая больница», ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 3», ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПК УО «Витебский государственный медицинский университет».

Опубликование результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 5 статей в научных журналах, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, общим объемом 2,04

авторских листа; 13 статей в сборниках научных трудов общим объемом 1,59 авторских листа, инструкция по применению 0,46 авторского листа. Общий объем опубликованных материалов — 4,09 авторских листа.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, 5 глав основной части (обзор литературы, материал и методы исследования, 3 главы собственных исследований), заключения, библиографического списка (69 — русскоязычных и 122 — иностранных источников), 15 собственных публикаций соискателя, приложения. Диссертация изложена на русском языке на 133 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 23 рисунками и 40 таблицами.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Объект и метод исследования

С целью реализации поставленных задач было обследовано 116 женщин в позднем репродуктивном и пременопаузальном возрасте. Основную группу наблюдения составили 93 женщины с меноррагией при эндометриозе матки и его сочетании с гиперплазией эндометрия, полипами тела матки и лейомиомой матки. В зависимости от лечения сформированы подгруппы: подгруппа 1 – 31 пациентка, которым после выполнения диагностической гистероскопии и дифференцированного кюретажа матки и цервикального канала в полость матки была введена ЛНГ-ВМС; подгруппа 2 – 33 пациентки, которым после выполнения диагностической гистероскопии и дифференцированного кюретажа матки и цервикального канала выполнена гистерорезектоскопическая абляция эндометрия (ГРАЭ) с последующим введением в полость матки ЛНГ-ВМС; подгруппа 3–29 пациенток, которым после выполнения диагностической гистероскопии и дифференцированного кюретажа матки и цервикального канала выполнена ГРАЭ. В контрольную группу вошли 23 женщины идентичного возраста, которые не имели генитальной патологии. Средний возраст женщин в подгруппе 1 составил $46,7 \pm 2,9$ года, в подгруппе 2 – $48,4 \pm 4,0$ года, в подгруппе 3 – $48,2 \pm 3,9$ года, в контрольной группе – $47,1 \pm 3,0$ года. Сроки наблюдения составили 3, 6, 12 месяцев, 2–5,3 года.

Всем женщинам проведено клинико-лабораторное и специальное обследование: ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография органов малого таза, гормональный профиль крови, гистероскопия. Клиническую эффективность лечения определяли на основании анализа динамики менструальной кровопотери по визуальной аналоговой шкале (Jansen С.А., 1995 г.), болевого индекса – по визуальной аналоговой шкале (Huskisson Е.С., 1974), гематологических показателей (уровень гемоглобина, эритроцитов), биохимических показателей (сывороточного железа, ферритина), липидного спектра (холестерина общего, холестерина липопротеидов высокой плотности,

холестерина липопротеидов низкой плотности), рассчитывали значения холестерина липопротеидов очень низкой плотности, коэффициента атерогенности. Изменения в гормональном профиле оценивали по динамике содержания гонадотропных гормонов (фолликулостимулирующий, лютеинизирующий), пролактина, половых стероидов (эстрадиол, прогестерон, тестостерон). Уровень гемоглобина, гематокрита, эритроцитов определяли на гематологическом анализаторе CELL-DYN SAPHIRE, «ABBOTT», USA. Биохимические показатели крови и уровень гормонов определяли на анализаторе Cobas 6000 на модуле клинической химии cobas c 501 и иммунохимическом модуле cobas e 601. Использовали диагностические наборы производства Roche Diagnostics (Германия). Изменение объема матки, объема узлов лейомиомы, структуры миометрия, толщины субэндометриальной зоны, размеров и структуры эндометрия оценивали при ультразвуковом исследовании органов малого таза на ультразвуковых диагностических приборах Voluson 730 Expert и Vivid 3 конвексными двухмерными датчиками с частотой 3,5 МГц (для трансабдоминального исследования при наполненном мочевом пузыре) и 7,5 МГц (для трансвагинального сканирования). Переходную зону миометрия оценивали с помощью магнитно-резонансной томографии на аппарате «Signa Infinity» производства General Electric (США) мощностью 1,5 Т с формированием T1, T2 и T2-взвешенных с подавлением сигнала от жира изображений в трех плоскостях. Гистероскопическое вмешательство выполняли под общей анестезией с использованием гистерорезектоскопа Karl Storz (Германия) и комплекта эндовидеохирургического оборудования Gynmy (Германия). Материал, полученный при гистероскопии, гистерорезекции эндометрия, полипов, узлов лейомиомы, аспирационной биопсии был подвергнут морфологическому, морфометрическому и иммуногистохимическому исследованию. В регламентированные сроки наблюдения (6, 12 месяцев) биоптаты эндометрия получали путем аспирационной биопсии шприцем «Юнона» Profi производства ЗАО «СИМУРГ» (Республика Беларусь). Гистологическое и морфометрическое исследование тканей выполняли при увеличении $\times 100$, $\times 200$ с определением площади просвета железы, количества желез в 1 мм^2 , толщины стенки железы, периметра железы, толщины стенки сосудов на аппаратно-программном комплексе Nikon (микроскоп Nikon Eclipse 50 i с цифровой фотокамерой DS-F1) с программным обеспечением NIS-Elements. Для иммуногистохимического определения экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста использовали предметные стекла с силановым покрытием Thermo Scientific / Menzel-Gläser Adhesion Slides SuperFrost (Thermo Scientific, Германия) и коммерческие антитела фирмы Diagnostic Biosystems (США). Оценку экспрессии VEGF в строме, эпителии желез эндометрия проводил врач-

морфолог. Знаком «+++» обозначали выраженное окрашивание, знаком «++» – умеренное, знаком «+» – слабое. Статистическая обработка клинического материала проводилась при помощи пакета статистических программ STATISTICA 6.1 (Stat Soft, GS-35F-5899H) и MS Excel.

Результаты собственных исследований

Анамнестические, клинико-лабораторные и специальные методы исследования пациенток с меноррагией при аденомиозе, сочетающемся с доброкачественными пролиферативными заболеваниями эндометрия и миометрия показали, что количество выскабливаний матки до включения в исследование выполнено 20 (64,52%) пациенткам подгруппы 1; 28 (84,84%) пациенткам подгруппы 2 и 21 (72,41%) пациентке подгруппы 3. Предшествующее гормональное лечение в течение последних 5 лет имело место у 30,1% пациенток, причем 2 и более лекарственных средств были назначены в 6,5% случаев. Нерегулярный менструальный цикл в виде метроррагии в основной группе был выявлен в среднем у каждой 3-й женщины. Количество дней менструации в основной группе превышало в 1,8 раза аналогичный показатель в группе контроля ($p < 0,05$). В основной группе объем менструальной кровопотери был в 5,8 раза выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$), что превышало пороговую величину данного показателя (185 баллов по С. А. Janssen) в 2,9 раза. Болевой синдром в основной группе был отмечен у $\frac{3}{4}$ женщин, при этом выявлено превышение интенсивности боли по отношению к контролю в 13,8 раз ($p < 0,05$). Анемия легкой и средней степени тяжести была зарегистрирована у каждой 2-й пациентки основной группы со снижением содержания гемоглобина крови на 12,5% и сывороточного железа — в 1,8 раза в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$).

Объем матки у пациенток с аденомиозом был в 2,6 раза больше, чем в группе контроля за счет эндометриоидной инфильтрации миометрия и узлов лейомиомы, не превышающих 3 см в диаметре ($p < 0,05$). 1–2 стадия эндометриоза матки была выявлена у 74 (79,6%) пациенток, 3 стадия – у 19 (20,4%). У 74 (79,6%) пациенток имела место диффузная форма аденомиоза, у 12 (12,9%) – узловая, у 7 (7,52%) – смешанная.

При гистероскопии у 38 (40,86%) пациенток основной группы выявлены ригидность стенок и плохая растяжимость матки. Неровность рельефа, шероховатость стенок матки отмечена у 37 (39,78%). Кистозное расширение устьев желез по типу «эндометриоидных глазков» было выявлено у 12 (12,90%) пациенток с аденомиозом и сочетанными патологическими процессами эндометрия. Расширенные железы и выраженный сосудистый рисунок визуализировали у 9 (9,68%) пациенток. У 23 (24,73%) женщин основной группы выявлены эндометриальные полипы размером от 5 до 10 мм, причем один полип был выявлен у 18 (78,28%) женщин и более 2 – у 5 (21,72%).

По данным морфологического исследования гиперпластические процессы в эндометрии выявлены у 16 (51,61%) пациенток подгруппы 1, у 20 (60,60%) подгруппы 2 и у 14 (48,27%) подгруппы 3. Атипичические изменения эндометрия были получены в одном наблюдении у пациентки подгруппы 2. Полипы тела матки диагностированы у 13 (41,94%) женщин подгруппы 1, у 5 (15,15%) подгруппы 2 и у 4 (13,79%) подгруппы 3. По данным морфометрии не выявлено значимых различий в площади просвета желез, количестве желез в мм², периметре и толщине желез, толщине стенки сосуда, а также в экспрессии VEGF в сравнении с контролем и между подгруппами ($p>0,05$).

Эффективность лечения аденомиоза на основе использования левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы и гистерорезектоскопической абляции эндометрия

Проведенные лечебные мероприятия позволили добиться значительного клинического эффекта, отраженного в таблице 1.

Таблица 1. – Характеристика менструального цикла у женщин с аденомиозом, подвергшихся различным видам лечения в подгруппах

Срок наблюдения	Характеристика менструального цикла	Подгруппа 1 (n=31)	Подгруппа 2 (n=33)	Подгруппа 3 (n=29)
3 месяца	Аменорея	4 (12,9%)	28 (84,9%)	20 (69,0%)
	р между подгруппами	* $p_{1,2}<0,001$; * $p_{1,3}=0,003$; $p_{2,3}=0,367$		
	Гипоменорея	14 (45,2%)	3 (9,1%)	9 (31,0%)
	р между подгруппами	* $p_{1,2}=0,011$; $p_{1,3}=0,307$; $p_{2,3}=0,069$		
	Эуменорея	0	0	0
	Гиперменорея	0	0	0
	Ациклические кровянистые выделения	13 (41,9%)	2 (6,1%)	0
	р между подгруппами	* $p_{1,2}=0,006$; * $p_{1,3}<0,001$; $p_{3,2}=0,295$		
6 месяцев	Аменорея	9 (29,0%)	29 (87,9%)	8 (27,6%)
	р между подгруппами	* $p_{1,2}=0,012$; $p_{1,3}=0,573$; * $p_{2,3}=0,010$		
	Гипоменорея	9 (29,0%)	3 (9,1%)	14 (48,3%)
	р между подгруппами	$p_{1,2}=0,083$; $p_{1,3}=0,218$; * $p_{2,3}=0,008$		
	Эуменорея	4 (12,9%)	0	5 (17,2%)
	р между подгруппами	$p_{1,2}=0,064$; $p_{1,3}=0,481$; * $p_{2,3}=0,029$		
	Гиперменорея	1 (3,2%)	0	2 (6,9%)
	р между подгруппами	$p_{1,2}=0,492$; $p_{1,3}=0,488$; $p_{2,3}=0,231$		
12 месяцев	Аменорея	11 (35,5%)	31 (93,9%)	10 (34,5%)
	р между подгруппами	* $p_{1,2}<0,001$; $p_{1,3}=0,575$; * $p_{2,3}<0,001$		
	Гипоменорея	8 (25,8%)	2 (6,1%)	8 (27,6%)
	р между подгруппами	$p_{1,2}=0,062$; $p_{1,3}=0,564$; $p_{2,3}=0,051$		

Окончание таблицы 1

12 месяцев	Эуменорея	2 (6,5%)	0	6 (20,7%)
	р между подгруппами	$p_{1,2}=0,246; p_{1,3}=0,149; *p_{2,3}=0,015$		
	Гиперменорея	4 (12,9%)	0	5 (17,2%)
	р между подгруппами	$p_{1,2}=0,064; p_{1,3}=0,481; *p_{2,3}=0,028$		
	Ациклические кровянистые выделения	7 (22,6%)	0	0
	р между подгруппами	$*p_{1,2}=0,010; *p_{1,3}=0,014$		

Примечание — Достоверность различий между подгруппами ($*p<0,05$) по двустороннему критерию Фишера.

Как видно из таблицы 1 ни у одного пациента, получившего комбинированное лечение (подгруппа 2) не возобновились боли и меноррагии через год наблюдения, а также в более отдаленные сроки. Аменорея имела место у 93,9% пациенток, гипоменорея у 6,1% женщин. В подгруппе 1 эффект от лечения (ЛНГ-ВМС) имел место у 87,1% пациенток, в подгруппе 3 (ГРАЭ) – у 82,8%.

В подгруппах 1 и 3 у 9 пациентов было отмечено возобновление меноррагий или метроррагий. При этом у всех женщин с меноррагиями исходный объем матки превышал 150000 мм³. Были изучены исходы у женщин основной подгруппы, объем матки которых превышал 150000мм³ и обнаружены достоверные различия в наличии меноррагий при сравнении подгрупп 1 и 3 с подгруппой 2 ($p_{1,3}=0,029; p_{2,3}=0,015$), что отражало наилучший результат при комбинированном лечении.

Анализ клинических исходов (наличие меноррагии или метроррагии) у всех женщин с объемом матки >150000 мм³ (n=26) представлен в таблице 2.

Таблица 2. — Частота меноррагии у пациентов с объемом матки более 150000 мм³

Подгруппа	Меноррагия	Отсутствие меноррагии
Подгруппа 1 (n=8)	4 (12,9%)	4 (50%)
Подгруппа 2 (n=9)	0	9 (100%)
Подгруппа 3 (n=9)	5 (55,5%)	4 (45,5%)
Достоверность различий между подгруппами по двустороннему точному критерию Фишера	$p_{1,3}=0,029; p_{2,3}=0,015; p_{1,3}=1,0$	

2-м пациентам с неудачным результатом лечения от введения ЛНГ-ВМС выполнена ГРАЭ с повторным введением устройства. Другие 2 пациентки подверглись радикальному хирургическому вмешательству в объеме гистерэктомии. В подгруппе 3 1-й пациентке выполнена реаблация эндометрия гистерорезектоскопически с введением в полость матки ЛНГ-ВМС, 4-м женщинам – радикальное хирургическое лечение (гистерэктомия) ввиду развившегося синдрома Ашермана, препятствующего идентификации полости матки, выполнению гистероскопии и реаблации с введением ЛНГ-ВМС.

В отдаленный период наблюдения (1–5,3 года) кровотечения возобновились у 2 (6,5%) пациенток подгруппы 1, у которых произошла экспульсия ЛНГ-ВМС и у 3 (10,3%) – подгруппы 3.

Через 3, 6 и 12 месяцев применения ЛНГ-ВМС, ГРАЭ+ЛНГ-ВМС и только ГРАЭ зафиксировано нормализация гемоглобина ($133,3 \pm 10,9$ – в подгруппе 1, $138,0 \pm 9,2$ – в подгруппе 2, $129,91 \pm 13,1$ – в подгруппе 3) с максимальными значениями в подгруппах с ЛНГ-ВМС ($p_{1,2}=0,089$, $p_{2,3}=0,010$, $p_{1,3}=0,301$). Содержание эритроцитов крови в идентичные сроки постоперационного наблюдения статистически значимо увеличилось также во всех подгруппах ($4,5 \pm 0,2 \times 10^{12}$ л – в подгруппе 1; $4,6 \pm 0,3 \times 10^{12}$ л – в подгруппе 2; $4,6 \pm 0,4 \times 10^{12}$ л – в подгруппе 3), но темпы его прироста были выше при использовании комбинированного метода лечения (ГРАЭ+ЛНГ-ВМС), что было зафиксировано на сроке наблюдения 6 месяцев, $p_{1,2}=0,590$, $p_{2,3}=0,048$, $p_{1,3}=0,049$.

Уровень сывороточного железа был нормализован во всех подгруппах ($20,9 \pm 6,8$ ммоль/л – в подгруппе 1; $19,3 \pm 5,5$ ммоль/л – в подгруппе 2; $19,5 \pm 7,3$ ммоль/л – в подгруппе 3), однако при использовании комбинированного метода статистически значимые изменения в лучшую сторону произошли уже к 3 месяцу, в то время как в подгруппах 1 и 3 – к 6 месяцу наблюдения ($p < 0,05$). Уровень ферритина значимо повысился при использовании ЛНГ-ВМС и комбинированном методе лечения ($42,7 \pm 21,5$ ммоль/л – в подгруппе 1; $42,6 \pm 30,3$ ммоль/л – в подгруппе 2; $39,3 \pm 23,8$ ммоль/л – в подгруппе 3) ($p < 0,05$), в то время как при использовании лечения в объеме только ГРАЭ имела место лишь положительная тенденция в его изменениях.

Проведенное лечение во всех подгруппах не оказало значимого влияния на изменение ИМТ ($p < 0,05$) и липидного профиля за исключением уровня триглицеридов, который был повышен по отношению к исходному к 6 месяцу наблюдения при применении ЛНГ-ВМС в подгруппе 1 ($1,7 \pm 0,7$ ммоль/л – в подгруппе 1 ($p < 0,05$); $1,7 \pm 0,5$ ммоль/л – в подгруппе 2 ($p > 0,05$); в подгруппе 3 уровень показателя составил $1,2 \pm 0,7$ ммоль/л ($p > 0,05$)). При этом во всех подгруппах содержание триглицеридов крови находилось в пределах референтного интервала.

Уровень стероидных гормонов крови (эстрадиол, тестостерон) на фоне лечения у пациентов трех групп не отличался в сравнении с контролем и между собой, в то время как в отношении прогестерона выявлено его снижение во всех подгруппах. К 12-му месяцу наблюдения было установлено достоверное снижение в 5,3 раза уровня прогестерона в подгруппе 1 ($p = 0,01$ по критерию Фридмана), тогда как в подгруппах 2 и 3 достоверных различий в процессе наблюдения выявлено не было ($p > 0,05$ по критерию Фридмана). При этом статистических значимых различий между подгруппами 1, 2 и 3 в регламентированные сроки наблюдения не отмечали ($p > 0,05$ по критерию

Крускала-Уоллиса). Выявленная закономерность отражала не влияние метода лечения на содержание прогестерона крови, а естественное угасание овариальной функции с преобладанием ановуляторных циклов.

У пациенток основной группы функция гипофиза характеризовалась нормальными уровнями ФСГ и ЛГ, соответствующими первой фазе менструального цикла. За время наблюдения во всех 3-х подгруппах была выявлена тенденция к повышению уровня ФСГ и ЛГ крови ($p > 0,05$). Уровень пролактина крови не претерпел значимых изменений.

На основании УЗИ и МРТ органов малого таза выявлено, что объём матки у пациентов с аденомиозом уменьшился во всех подгруппах к 12 месяцу наблюдения, причем наилучший результат отмечен при применении ГРАЭ+ЛНГ-ВМС и ЛНГ-ВМС в сравнении только с ГРАЭ (в подгруппе 1 – $88914,2 \pm 47701,2$ мм³ ($p_{0,12} = 0,012$); в подгруппе 2 – $86874,8 \pm 49714,5$ мм³ ($p_{0,12} = 0,002$), в подгруппе 3 – $110692,3 \pm 68555,4$ мм³ ($p_{0,12} = 0,655$). Уменьшение объема матки в подгруппе 1 произошло на 18,35%, а в подгруппе 2 – на 25,3% ($p < 0,05$). В 3 подгруппе снижение объема матки составило 3,2%, и было статистически незначимым ($p_{0,12} = 0,655$). Уменьшение размеров матки повлияло на величину переходной зоны миометрия, которая к 12-му месяцу наблюдения достоверно уменьшилась на 12,8% в подгруппе 2 ($p = 0,038$). При этом через 12 месяцев наблюдения в подгруппе 1 и 3 не было выявлено значимого изменения толщины переходной зоны ($p > 0,05$).

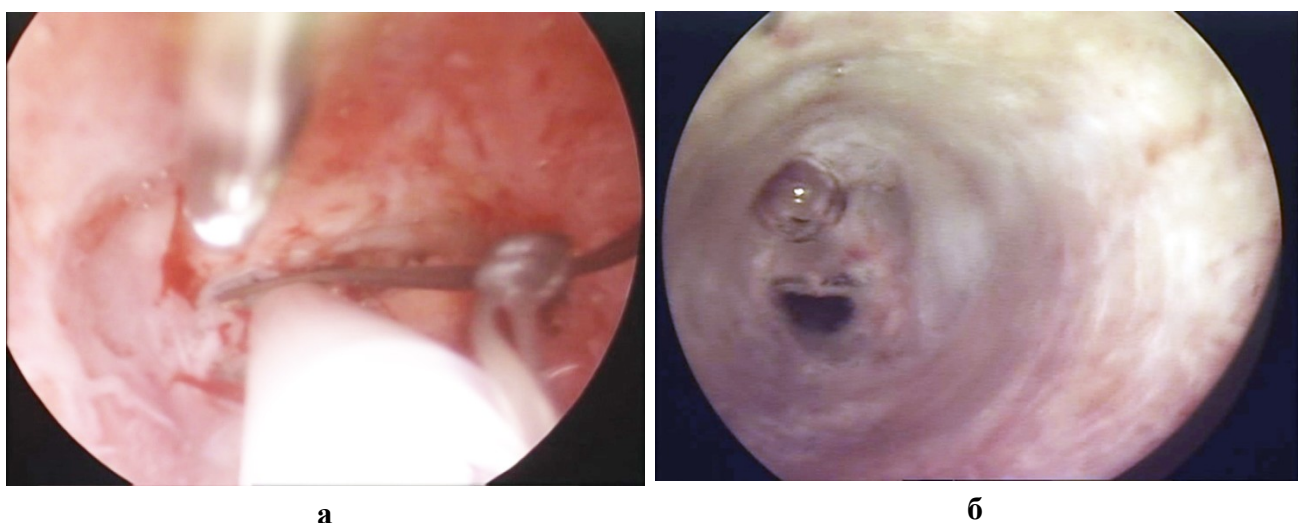
Размеры узлов лейомиомы не претерпели изменений к 12 месяцу наблюдения на фоне применения как ЛНГ-ВМС, так и ГРАЭ. Толщина эндометрия была наименьшей при использовании в лечении пациентов ЛНГ-ВМС, особенно при комбинации ГРАЭ+ЛНГ-ВМС (в подгруппе 1 – $4,9 \pm 1,0$ мм; в подгруппе 2 – $3,1 \pm 0,4$ мм; в подгруппе 3 – $4,0 \pm 2,1$; при $p < 0,05$).

Частота встречаемости функциональных кист яичников, возникающих у пациенток при использовании ЛНГ-ВМС в подгруппе 1 в 39,3% и в подгруппе 2 в 33,3% случаев к 3 месяцу наблюдения, снижались до 16,1% и 9,1% случаев соответственно к 12 месяцу наблюдений, при $p < 0,05$ для подгруппы 2.

Данные морфометрического исследования эндометрия через 12 месяцев после гистерорезектоскопической абляции эндометрия и введения ЛНГ-ВМС продемонстрировали следующие результаты. В подгруппах 1 и 2 в сравнении с подгруппой 3 площадь просвета желез, количество желез в 1 мм², толщина стенки желез и периметр желез значительно уменьшились ($p < 0,05$). Если в подгруппах 1 и 2 площадь просвета желез уменьшилась соответственно на 70,0% и 77,3%, то в подгруппе 3 – лишь на 15,7%. Количество желез в 1 мм² уменьшилось в подгруппе 1 в 1,8 раза, в подгруппе 2 – в 2,7 раза, в подгруппе 3 – изменений не было выявлено. Толщина стенки желез уменьшилась в подгруппах 1 и 2 соответственно в 2,8 и 2,2 раза, толщина стенки сосудов – в

1,5 и 1,9 раза, а периметр желез – в 2,6 и 2,2 раза при отсутствии изменений в подгруппе 3. Снизилась экспрессия сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) в железах ($p_1=0,008$, $p_2=0,023$) и строме ($p_1=0,004$, $p_2=0,042$) эндометрия по критерию Вилкоксона в подгруппах 1 и 2 при отсутствии значимых изменений в подгруппе 3.

Отдаленные результаты показали, что введенная в полость матки ЛНГ-ВМС не препятствует к 12 месяцу наблюдения осуществлению контрольной гистероскопии и/или пайпель-биопсии эндометрия, что затруднительно или технически невыполнимо после проведенной гистероскопической абляции эндометрия (рисунок 1 а, б).



а – Визуализированная при гистероскопии полость матки в виде тоннеля, сформированного расширителем Гегара, с находящейся в ней ЛНГ-ВМС у пациентки 2 подгруппы после комбинированного лечения (ГРАЭ + ЛНГ-ВМС) через 6 месяцев; **б** – Фиброзные сращения в матке и тоннель, сформированный расширителем Гегара, синдром Ашермана 3 степени после ГРАЭ

Рисунок 1. – Видеоизображение при гистероскопии

Этапное применение агонистов Гн-РГ и ГРАЭ с одномоментной установкой ЛНГ-ВМС или агонистов Гн-РГ с последующей установкой ЛНГ-ВМС в лечении меноррагии было успешным при узловой или диффузной форме аденомиоза и наибольших размерах матки (объем от 150000 до 250000 мм³).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Эндометриоз матки, сочетающийся с доброкачественной пролиферативной патологией эндометрия и миометрия (гиперплазия эндометрия, полип тела матки, лейомиома матки), осложненный меноррагией при объеме матки менее 250000 мм³ у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста сопровождается кровопотерей, превышающей в 1,6–2,5 раза пороговую величину (185 баллов), в 3,6–5,5 раза таковую в сравнении с контролем ($p<0,05$), повышением интенсивности болевого синдрома у 73% пациентов в более, чем в 5–6 раз, снижением гемоглобина в

55,9% на 11,6–13,4%, снижением сывороточного железа в 1,6–1,9 раза ($p < 0,05$), ферритина – на 25,8–34,5%, расширением переходной зоны миометрия более 12,4 мм по данным МРТ, ригидностью стенок матки по данным гистероскопии, отсутствием изменений в балансе половых гормонов крови (эстрадиол, прогестерон, тестостерон), гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ) и пролактина, липидного спектра (ХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, ХС-ЛПВП, КА) ($p > 0,05$), что предопределяет возможность применения для лечения мини-инвазивных технологий в рамках хирургии одного дня.[2, 3, 6, 7, 8, 9, 11, 15].

2. Длительная внутриматочная экспозиция прогестагена при применении ЛНГ-ВМС к 12 месяцу наблюдения приводит к гипотрофии или атрофии эндометрия с децидуализацией стромы, уменьшению площади просвета желез в 3,3–4,4 раза, количеству желез в 1 мм в 1,8–2,7 раза, толщины стенки железы в 2,2–2,8 раза, толщины стенки сосуда в 1,5–1,9 раза, периметра железы в 2,2–2,6 раза ($p < 0,05$ для всех показателей), снижению экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) в железах ($p_1 = 0,008$, $p_2 = 0,023$) и строме ($p_1 = 0,004$, $p_2 = 0,042$) эндометрия, уменьшению объема матки на 18,4–25,3% и толщины переходной зоны миометрия на 11,6% с наилучшим результатом при комбинированном лечении ($p < 0,05$) за счет подавления активности очагов эндометриоза и отсутствия значимых изменений размеров узлов лейомиомы [1, 10, 13].

3. Комбинированное применение ГРАЭ и ЛНГ-ВМС при лечении пациентов с маточными кровотечениями при аденомиозе и его сочетании с доброкачественной пролиферативной патологией эндометрия и миометрия к 12-му месяцу наблюдения приводит к устранению меноррагии (аменорея у 84,9%, гипоменорея у 15,2%), значимому снижению кровопотери ($p < 0,05$), интенсивности болевого синдрома в 6 раз, купированию анемии (повышение уровня гемоглобина на 18,9%, эритроцитов на 7,5%, сывороточного железа в 1,9 раза, ферритина в 1,7 раза ($p < 0,05$), уменьшению объема матки на 25,3% ($p < 0,05$), толщины переходной зоны миометрия на 12,8% ($p < 0,05$) при отсутствии значимых изменений липидного спектра гормонального профиля [1, 2, 4, 6, 7, 9, 10, 11].

4. Эффективность лечения пациентов с меноррагией при аденомиозе и его сочетании с лейомиомой матки, гиперплазией и полипами эндометрия, по устранению кровотечений, болевого синдрома и анемии через 1 год и в отдаленные сроки (1–5,3 лет) при применении ЛНГ-ВМС составила 87,1% и 80,6% соответственно, при ГРАЭ с последующим введением ЛНГ-ВМС – 100% и 97 %, при ГРАЭ – 82,8% и 72,4%, что отражает наилучший результат при комбинированном методе лечения ($p < 0,05$). Поскольку ЛНГ-ВМС является эффективным (81,0–87,1%) методом устранения меноррагий без системных отрицательных реакций, не сопровождается развитием грубых синехий и

деформаций полости матки, позволяет выполнить контрольную гистероскопию и/или пайпель-биопсию эндометрия в отдаленные сроки, не требует дорогостоящего оборудования, то устройство необходимо использовать как средство первой линии для лечения пациентов перименопаузального возраста при меноррагии на фоне аденомиоза и сочетания его с доброкачественными пролиферативными процессами эндометрия и миометрия при размерах матки не превышающих 150000 мм³. Комбинированное применение ГРАЭ с одномоментной установкой ЛНГ-ВМС показано у пациентов с диффузной и/или узловой формой аденомиоза при объеме матки от 150000 до 250000 мм³ [1, 10, 12, 13, 14].

5. Повторное введение новой ЛНГ-ВМС в матку после извлечения ранее установленной показано при появлении меноррагии или «кровомазанья» после периода полного клинического эффекта на протяжении 2–3-х лет и гонадотропинемии, соответствующей позднему репродуктивному возрасту (ФСГ<30,7 мМЕ/мл, ЛГ<12 мМЕ/мл). При констатации меноррагии или «кровомазания» после периода полного клинического эффекта на протяжении 3,2–5,3 года и определения гонадотропинемии, соответствующей периоду менопаузы (ФСГ>30,7 мМЕ/мл, ЛГ>12,0 мМЕ/мл), необходимо произвести контрольную гистероскопию и/или пайпель-биопсию эндометрия, не извлекая ЛНГ-ВМС для уточнения причины меноррагии [5].

6. При самопроизвольной экспульсии ЛНГ-ВМС, отмеченной в 6,5% случаев, показано назначение агонистов Гн-РГ 2–3-хкратно для формирования медикаментозной аменореи, атрофии эндометрия, уменьшения размеров матки и деформации ее полости с последующим выполнением ГРАЭ, одномоментным введением новой ЛНГ-ВМС. Этапное применение агонистов Гн-РГ и ГРАЭ с одномоментной установкой ЛНГ-ВМС или агонистов Гн-РГ и последующей установкой ЛНГ-ВМС в лечении меноррагии оказалось успешным при диффузной и/или узловой форме аденомиоза с наибольшими размерами матки (объем от 150000 до 250000 мм³) [5].

Рекомендации по практическому использованию

1. С целью своевременного установления диагноза аденомиоз и ассоциированных с ним рецидивных маточных кровотечений необходимо выявлять следующие ультразвуковые признаки: увеличение передне-заднего размера матки и асимметрия стенок (более 1 см); округлость формы тела матки; наличие зон повышенной эхогенности округлой или овальной формы в миометрии с визуализацией внутри анэхогенных образований диаметром 2–5 мм и жидкостных полостей разной формы и размеров, содержащих мелкодисперсную взвесь, а также плотных включений небольшой эхогенности; при узловой (кистозной) форме аденомиоза – появление гипоехогенного округлого или овального образования в миометрии более 10 мм; выявление

близко расположенных полос повышенной и пониженной эхогенности, ориентированных перпендикулярно плоскости сканирования; неравномерность толщины базального слоя эндометрия, его зазубренность; утолщение субэндометриальной зоны (переходная зона между миометрием и эндометрием) более 12,4 мм; прерывистость или отклонение контура базального слоя эндометрия как отражение деформации полости матки.

2. У женщин с установленным диагнозом меноррагия на фоне аденомиоза сочетающегося с доброкачественными пролиферативными процессами эндометрия и миометрия (гиперплазия и/или полип эндометрия, лейомиома матки) в позднем репродуктивном или перименопаузальном возрасте сразу после выполнения гистероскопии, кюретажа, удаления полипа или подслизистого узла миомы показано: при размерах матки не превышающих 150000 мм³ в качестве средства первой линии лечения необходимо использовать введение ЛНГ-ВМС; при размерах матки в диапазоне 150000-250000 мм³ с целью быстрого купирования меноррагии или «кровомазанья», уменьшения размеров матки и деформации ее полости перед введением ЛНГ-ВМС целесообразно назначение агонистов Гн-РГ в инъекциях 2-3-хкратно через 28 дней; комбинированное лечение в виде выполнения ГРАЭ с одномоментной установкой ЛНГ-ВМС необходимо применять при узловых или диффузных формах аденомиоза с объемом матки от 150000 до 250000 мм³ [15].

3. Повторное введение ЛНГ-ВМС в матку у пациенток с аденомиозом целесообразно выполнить при появлении меноррагии или «кровомазания» после периода полного клинического благополучия на протяжении 2-3 лет и уровня в крови гонадотропных гормонов, соответствующих позднему репродуктивному возрасту (ФСГ < 30,7 мМЕ\мл, а ЛГ < 12 мМЕ\мл).

4. При констатации меноррагии или «кровомазания» у пациенток с аденомиозом на фоне введенной ЛНГ-ВМС после периода полного клинического эффекта на протяжении 2-3 лет необходимо определить уровень гонадотропных гормонов. При повышении показателей для ФСГ > 30,7 мМЕ\мл, ЛГ > 12,0 мМЕ\мл), что соответствует периоду менопаузы, необходимо произвести контрольную гистероскопию и/или пайпель-биопсию эндометрия не извлекая ЛНГ-ВМС для уточнения причины меноррагии.

5. При констатации аменореи и отсутствия болевого синдрома у пациенток с аденомиозом после истечения регламентированного срока использования ЛНГ-ВМС (5 лет) необходимо произвести замену системы на новую, если уровень гонадотропных гормонов крови не соответствует периоду менопаузы.

6. При самопроизвольной экспульсии ЛНГ-ВМС у пациенток с аденомиозом с целью уменьшения размеров матки и деформации ее полости целесообразно назначение агонистов Гн-РГ в инъекциях 2-3-хкратно через 28 дней с последующим выполнением ГРАЭ и одномоментным введением новой ЛНГ-ВМС.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи в научных журналах

1. Подгорная, А. С. Современные технологии в лечении меноррагий у женщин / А. С. Подгорная, Т. С. Дивакова // Мед.-биол. пробл. жизнедеятельности . – 2013. – № 1. – С. 23–33.
2. Подгорная, А. С. Сравнительная эффективность левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы и гистерорезектоскопической абляции эндометрия в лечении маточных кровотечений / А. С. Подгорная, Т. С. Дивакова // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2014. – № 3. – С. 126–131.
3. Сравнительный анализ морфологических параметров и экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста эндометрия при применении левоноргестрелсодержащей системы, гистероскопической абляции в лечении меноррагий у женщин / А. С. Подгорная, Т. С. Дивакова, Э. А. Надыров, М. Ю. Жандаров // Мед. новости. – 2016. – № 2. – С. 68–71.
4. Дивакова, Т. С. Индивидуализация ведения пациенток с эндометриозом матки на основе использования левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы и гистерорезектоскопической абляции эндометрия» / Т. С. Дивакова, А. С. Подгорная // Проблемы здоровья и экологии. – 2017. – № 4.(54) – С. 22–27 .
5. Подгорная, А. С. Эффективность левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы и гистерорезектоскопической абляции эндометрия в лечении аденомиоза / А. С. Подгорная // Мед.-биол. пробл. жизнедеятельности. – 2017. – № 1. – С. 154–162.

Статьи в научных сборниках и материалах конференций

6. Подгорная, А. С. Сравнительная оценка ультразвуковых параметров у пациентов, подвергшихся гистероскопической абляции эндометрия и использовавших левоноргестрелсодержащую внутриматочную систему для лечения маточных кровотечений у женщин в пременопаузе / А. С. Подгорная, А. В. Узлова, О. В. Мурашко // Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике : материалы междунар. науч.-практ. конф., Гомель, 11 апр. 2014 г / Респ. науч.-практ. центр радиац. медицины и экологии человека ; под ред. А. В. Рожко. – Гомель, 2014. – С. 172–175.
7. Подгорная, А. С. Эффективность левоноргестрел содержащей внутриматочной системы в лечении меноррагий, ассоциированных с пролиферативными процессами эндометрия и миометрия / А. С. Подгорная, Т. С. Дивакова // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 69-й науч. сессии сотрудников ун-та, 29-30 янв. 2014 г. / Витеб. гос. мед. ун-т. – Витебск, 2014. – С. 167–168.

8. Подгорная, А. С. Эффективность ЛНГ-ВМС и гистероскопической абляции эндометрия в лечении гиперплазии эндометрия у женщин с меноррагией / А. С. Подгорная // Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике : материалы междунар. науч.-практ. конф., Гомель, 24 апр. 2015 г. / Респ. науч.-практ. центр радиац. медицины и экологии человека ; под ред. А. В. Рожко. – Гомель, 2015. – С. 133.

9. Подгорная, А. С. Влияние левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы и гистероскопической абляции эндометрия на величину срединного М-эхо при лечении аденомиоза / А. С. Подгорная // Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике : материалы междунар. науч.-практ. конф., Гомель, 20-21 апр. 2017 г. / Респ. науч.-практ. центр радиац. медицины и экологии человека ; под ред. А. В. Рожко. – Гомель, 2017. – С. 144–145.

10. Подгорная, А. С. Влияние левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы и гистероскопической абляции эндометрия на объем матки при лечении аденомиоза эндометрия / А. С. Подгорная // Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике : материалы междунар. науч.-практ. конф., Гомель, 20-21 апр. 2017 г. / Респ. науч.-практ. центр радиац. медицины и экологии человека ; под ред. А. В. Рожко. – Гомель, 2017. – С. 145–147.

11. Подгорная, А. С. Клиническая эффективность лечения осложненных меноррагией форм аденомиоза с объемом матки более 150 000 мм³ при использовании левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы и гистероскопической абляции эндометрия / А. С. Подгорная // Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике : материалы междунар. науч.-практ. конф., Гомель, 20-21 апр. 2017 г. / Респ. науч.-практ. центр радиац. медицины и экологии человека ; под ред. А. В. Рожко. – Гомель, 2017. – С. 147–148.

12. Подгорная, А. С. Клинические исходы при лечении аденомиоза, осложненного меноррагией с использованием левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы и гистероскопической абляции эндометрия / А. С. Подгорная // Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике : материалы междунар. науч.-практ. конф., Гомель, 20-21 апр. 2017 г. / Респ. науч.-практ. центр радиац. медицины и экологии человека ; под ред. А. В. Рожко. – Гомель, 2017. – С. 149–151.

13. Подгорная, А. С. Менструальный цикл у женщин с аденомиозом, подвергнувшихся лечению с применением левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы и гистерорезектоскопической абляции эндометрия / А. С. Подгорная // Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике : материалы междунар. науч.-практ. конф., Гомель, 20-21 апр. 2017 г. /

Респ. науч.-практ. центр радиац. медицины и экологии человека ; под ред. А. В. Рожко. – Гомель, 2017. – С. 151–153.

14. Подгорная, А. С. Нежелательные эффекты при использовании левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы в лечении осложненного меноррагией эндометриоза матки / А. С. Подгорная // Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике : материалы междунар. науч.-практ. конф., Гомель, 20-21 апр. 2017 г. / Респ. науч.-практ. центр радиац. медицины и экологии человека ; под ред. А. В. Рожко. – Гомель, 2017. – С. 148–149.

Инструкция по применению

15. Метод лечения эндометриоза матки и его сочетанных с лейомиомой матки, гиперплазией эндометрия и полипами тела матки форм, осложненных меноррагией у женщин в перименопаузальном возрасте : инструкция по применению №073-1116 : утв. Мин-вом здравоохранения Респ. Беларусь 25.11.2016 / Витеб. гос. мед. ун-т ; ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»; сост.: Т. С. Дивакова, А. С. Подгорная. – Минск, 2016. – 6 с.

РЭЗІЮМЭ

Падгорная Ала Сямёнаўна

Гістэраэлектаскапія і леваноргестрэлзмяшчальная ўнутрыматачная сістэма ў лячэнні менарагій пры эндаметрыёзе маткі

Ключавыя словы: менарагія, эндаметрыі, эндаметрыёз маткі, гістэраэлектаскапічная аблацыя эндаметрыя (ГРАЭ), леваноргестрэлзмяшчальная ўнутрыматачная сістэма (ЛНГ-УМС), аганісты ганадатрапін-рылізінг гармона (Гн-РГ).

Аб'ект даследавання: 93 жанчыны з эндаметрыёзам маткі, ускладненым крывацёкамі, у познім рэпрадуктыўным і перыменапаўзальным узросце; 23 здаровыя жанчыны.

Прадмет даследавання: паказчыкі крыві, якія адлюстроўваюць ступень анеміі, дэфіцыту Fe, ліпідны і гарманальны статусы, марфалагічнага, морфаметрычнага і імунагістахімічнага даследавання біяптатаў эндаметрыя, вынікі сонаграфічнага і магнітна-рэзанансна-тамаграфічнага даследавання органаў малога таза.

Мэта даследавання – павышэнне эфектыўнасці лячэння эндаметрыёзу маткі і яго спалучэння з проліферацыйнай дабраякаснай паталогіяй эндаметрыя і міяметрыя, ускладненага матачнымі крывацёкамі, на аснове дыферэнцыраванага прымянення ГРАЭ, ЛНГ-УМС і аганістаў Гн-РГ.

Метады даследавання: клініка-інструментальны, біяхімічны, марфалагічны, імунагістахімічны, статычны.

Атрыманая вынікі: выяўлена, што працяглая ўнутрыматачная экспазіцыя прагестагена пры прымяненні ЛНГ-УМС прыводзіць да атрафіі эндаметрыя, памяншэння ў ім колькасці, перыметра залоз, таўшчыні сценак сасудаў, падзення экспрэсіі сасудзіста-эндацэліяльнага фактару росту, памяншэння аб'ёму маткі і таўшчыні пераходнай зоны міяметрыя на 12,9 – 13,7%. Эфектыўнасць лячэння менарагій пры адэнаміёзе на аснове выкарыстання ЛНГ-УМС ці ГРАЭ складала 87,1% і 81,0%. Устаноўлена, што прымяненне камбінаванага лячэння ГРАЭ+ЛНГ-УМС з'яўляецца метадам выбару пры дыфузнай ці вузлавой форме адэнаміёза і аб'ёме маткі вышэй за 150000 мм³, не цягне за сабой фарміраванне грубых унутрыматачных сінехій. Этапнае выкарыстанне аганістаў Гн-РГ, замена ЛНГ-УМС на новую неабходны, калі ўзровень ФСГ < 30,7 мМЕ\мл и ЛГ < 12,1 мМЕ\мл.

Вынікі даследавання ўкаранёны ў стацыянарную і амбулаторную практыку устаноў аховы здароўя Рэспублікі Беларусь.

Галіна прымянення: акушерства і гінекалогія.

РЕЗЮМЕ

Подгорная Алла Семеновна

Гистерорезектоскопия и левоноргестрелсодержащая внутриматочная система в лечении меноррагий при эндометриозе матки

Ключевые слова: меноррагия, эндометрий, эндометриоз матки, гистерорезектоскопическая аблация эндометрия (ГРАЭ), левоноргестрелсодержащая внутриматочная система (ЛНГ-ВМС), агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (Гн-РГ).

Объект исследования: 93 женщины с эндометриозом матки, осложненным кровотечениями, в позднем репродуктивном и перименопаузальном возрасте; 23 здоровых женщины.

Предмет исследования: показатели крови, отражающие степень анемии, дефицита Fe, липидный и гормональный статусы, морфологического, морфометрического и иммуногистохимического исследования биоптатов эндометрия, результаты сонографического и магнитно-резонансно-томографического исследования органов малого таза.

Цель исследования – повышение эффективности лечения эндометриоза матки и его сочетания с пролиферативной доброкачественной патологией эндометрия и миометрия, осложненного маточными кровотечениями, на основе дифференцированного применения ГРАЭ, ЛНГ-ВМС и агонистов Гн-РГ.

Методы исследования: клинико-инструментальный, биохимический, морфологический, иммуногистохимический, статистический.

Полученные результаты: выявлено, что длительная внутриматочная экспозиция прогестагена при применении ЛНГ-ВМС приводит к атрофии эндометрия, уменьшению в нем количества, периметра желез, толщины стенок сосудов, падению экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста, уменьшению объема матки и толщины переходной зоны миометрия на 12,9 – 13,7%. Эффективность лечения меноррагий при аденомиозе на основе использования ЛНГ-ВМС или ГРАЭ составила 87,1% и 81,0%. Установлено, что применение комбинированного лечения ГРАЭ+ЛНГ-ВМС является методом выбора при диффузной или узловой форме аденомиоза и объеме матки выше 150000 мм³, не влечет формирование грубых внутриматочных синехий. Этапное использование агонистов Гн-РГ, замена ЛНГ-ВМС на новую необходимы, если уровень ФСГ < 30,7 мМЕ\мл и ЛГ < 12,0 мМЕ\мл.

Результаты исследования внедрены в стационарную и амбулаторную практику учреждений здравоохранения Республики Беларусь.

Область применения: акушерство и гинекология

SUMMARY

Podgornaya Alla Semenovna

Hysteroresectoscopy and levonorgestrel-releasing intrauterine system in treatment of menorrhagia caused by uterine endometriosis

Key words: menorrhagia, endometrium, uterine endometriosis, hysteroresectoscopic endometrial ablation (HREA), levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS), Gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRH agonists).

Object of study: 93 patients with uterine endometriosis complicated by uterine bleeding, in late reproductive or perimenopausal age; 23 healthy patients.

Subject of study: blood panels reflecting the degree of anemia, Fe deficiency, lipid and hormonal status; morphological, morphometric and immunohistochemical studies of endometrial bioapatites; results of sonographic and MRI studies of pelvic organs.

Aim of study: Using differential application of HREA, LNG-IUS and GnRH agonists to increase the treatment efficiency of uterine endometriosis and its combination with proliferative benign pathology of endometrium and myometrium, complicated by uterine bleeding.

Methods: clinico-instrumental, biochemical, morphological, immunohistochemical, statistical.

The results obtained and their novelty. Results: Long intrauterine exposition of progestagene during application of LNG-IUS leads to atrophy of endometrium, decrease in the number of glands and their perimeter, decrease of blood vessel wall thickness, reduction in expression of vascular endothelial growth factor, 12.9-13.7% reduction in uterus volume and myometrium junctional zone thickness. Efficiency in treatment of menorrhagia during adenomyosis using LNG-IUS and HREA was 87.1% and 81.0%. It is shown that using combined HREA/LNG-IUS treatment is a method of choice for diffuse or nodal adenomyosis and in the cases when uterus volume is larger than 150000 mm³, and that it does not lead to formation of severe uterine synechiae. Staged use of GnRH agonists and change of LNG-IUS to a new one are necessary if FSH levels exceed 30.7 mIU/ml and LH levels exceed 12.0 mIU/ml.

The results of the study are incorporated into inpatient and outpatient practice of health care institutions of the Republic of Belarus.

Field of practice: obstetrics and gynecology

Научное издание

Подгорная Алла Семеновна

**ГИСТЕРОРЕЗЕКТОСКОПИЯ И ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛСОДЕРЖАЩАЯ
ВНУТРИМАТОЧНАЯ СИСТЕМА В ЛЕЧЕНИИ МЕНОРРАГИЙ ПРИ
ЭНДОМЕТРИОЗЕ МАТКИ**

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

**Подписано в печать 10.04.2018.
Формат 60X84 1/16.
Бумага офсетная. Гарнитура Таймс.
Ризография. Усл.-печ. л. 1,4.
Тираж 60 экз. Заказ № 3**

**Отпечатано в ГУ “Республиканский
научно-практический центр радиационной медицины
и экологии человека”.
Свидетельство № 1/410 от 14.08.2014г
246040, Гомель, ул.Ильича, 290**