

УДК: 611.644.018:618.15–072.1:618.73

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.1.30–33

Особенности цитологической картины влагалища и матки у женщин с вегето-сосудистыми проявлениями климактерического синдрома

Е.Е. Слюсарева, И.А. Храмова, В.С. Каредина

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Обследованы 140 женщин в возрасте 45–52 лет: 40 условно здоровых с нормальным ритмом менструаций, 60 женщин с вегето-сосудистыми проявлениями климактерического синдрома с эпизодами нарушений менструального и 40 женщин с климактерическим синдромом без менструаций в течение года. В сыворотке крови определяли содержание фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, а также эстрадиола, прогестерона и тестостерона. Выполнялись кольпоцитологическое исследование, пайпель-биопсия и соскобы эндометрия. На тип влагалищного мазка оказывали влияние уровень гормонов яичников и соотношение ЛГ и ФСГ. Наиболее четко это прослеживается у менструирующих женщин с климактерическим синдромом. Выявлено наличие неатипической гиперплазии эндометрия у здоровых женщин при пролиферативном типе влагалищного мазка, что позволяет рекомендовать кольпоцитологию в качестве метода скрининга пролиферативных процессов в женской репродуктивной системе.

Ключевые слова: кольпоцитология, морфология эндометрия, гонадотропные гормоны, половые гормоны

Климактерический период – сложный этап перестройки физиологических функций организма, сопровождающийся изменениями циклической деятельности яичников [5, 6]. Наряду с выключением репродуктивной функции в это время могут возникать вегето-сосудистые расстройства, опухоли, неврозы, а также заболевания матки: подслизистые миомы, аденомиоз, полипы и гиперплазия и аденокарциномы эндометрия [9, 12, 14]. В патогенезе пролиферативных процессов в слизистой оболочке матки большую роль играют гормональные изменения в организме женщины в этот период: существенно меняется соотношение фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, увеличивается секреция лактотропного и адренотропного гормонов при выраженном дисбалансе эстрогенов и прогестерона [2, 9]. У женщин с вегето-сосудистыми проявлениями климактерического синдрома (КС) на фоне дефицита эстрогенов повышается уровень ЛГ и тиреотропного гормона при стабильном содержании ФСГ. У пациенток с атипической гиперплазией и раком эндометрия также выявлены изменения регулирующей функции гипофиза – усиление секреции лютеинизирующего, лактотропного и адренотропного гормонов при снижении уровней ФСГ и соматотропного гормона. У больных с полипами и железистой гиперплазией эндометрия секреция лактотропного и адренотропного гормонов существенно не изменяется, но концентрации фолликулостимулирующего и соматотропного гормонов снижаются [3, 8].

В климактерическом периоде развивается постепенная атрофия функционального слоя эндометрия, однако его базальный слой сохраняет гормональные рецепторы, пластичность и способность к регенерации и даже после наступления менопаузы остается органом-мишенью для половых гормонов [11]. Патология синтеза рецепторов в матке может возникать под

влиянием изменения уровней секреции и соотношения половых гормонов, поражения органа патологическим процессом, дисбаланса других гормонов. От состояния рецепторного аппарата матки и концентрации сывороточных гормонов зависит эффект гормональной терапии, вплоть до полной нечувствительности к ней. Это диктует необходимость тщательной оценки гормональной композиции в организме женщины накануне и в процессе лечения [13, 15].

Жизнедеятельность всех живых организмов осуществляется ритмически и циклически. В таком же ритмичном режиме протекает любой процесс в организме на различных уровнях его организации (органом, клеточном, молекулярном). Так же как и эндометрий влагалищный эпителий подвержен циклическим изменениям под действием гормонов яичников. Особенно чувствительна к гормональному влиянию верхняя треть влагалища, которая имеет эмбриональное родство с внутренними половыми органами. Процесс созревания эпителиоцитов здесь начинается с глубоких слоев, построенных из базальных клеток с базофильной цитоплазмой. Выше располагаются парабазальные клетки с умеренно-базофильной цитоплазмой, промежуточные и поверхностные эпителиоциты. Под влиянием эстрогенов происходят рост, дифференцировка и полное созревание эпителия до поверхностных клеток. Подсчет клеточных элементов влагалищного мазка и представление морфологического состава его в виде соответствующих индексов позволяет дать достоверную оценку гормонального профиля женщины [1, 7].

В климактерическом периоде кольпоцитологическая картина может быть такой же, как и при нормальном менструальном цикле или без признаков прогестероновой стимуляции, как при ановуляторном цикле. Для менопаузы характерны мазки пролиферативного, промежуточного, смешанного и атрофического типов. Мазки промежуточного типа обнаруживаются при сочетании эстрогенной активности яичников

и андрогенной стимуляции коры надпочечников и свидетельствуют о снижении эстрогенной активности яичников, а мазки смешанного типа считаются переходными к истинно атрофическим вариантам.

Цель исследования – оценить цитологическую картину влагалищного мазка и ее связь с морфологическими изменениями эндометрия у женщин с вегето-сосудистыми проявлениями КС.

Материал и методы

В исследование, на основе добровольного согласия, были включены 140 женщин в возрасте 45–52 лет (средний возраст – 48 лет), проходившие обследование и лечение в Центре женского здоровья Краевого клинического центра специализированных видов медицинской помощи (Владивосток) и женской консультации Владивостокского клинического родильного дома № 3 с 2015 по 2017 г. Посредством рандомизации было выделено три группы пациенток. Первую группу (контрольную) составили 40 условно здоровых женщин с нормальным ритмом менструаций без климактерического синдрома. Во вторую группу вошли 60 женщин с вегето-сосудистыми проявлениями климактерического синдрома («приливы» до 10–15 раз в сутки) с регулярными менструациями, но имевшие эпизоды нарушения менструального цикла за последние два года. Третью группу составили 40 женщин с климактерическим синдромом («приливы» до 10–15 раз в сутки), не менструировавшие менее года.

Проводился клинико-статистический анализ, определялись уровни гормонов гипофиза и яичников, выполнялись кольпоцитологическое исследование и патоморфологическое изучение эндометрия (пайпель-биопсия, соскобы).

Гормональный статус оценивался по содержанию в сыворотке крови гонадотропных (ФСГ и ЛГ) и половых (эстрадиол, прогестерон и тестостерон) гормонов с использованием наборов реактивов фирмы «Сименс Хелкса Diagnostikс Инк» (США). Венозную кровь брали в утренние часы натощак. У представителей 1-й и 2-й групп уровни гонадотропинов и эстрадиола определяли дважды – на 5-й и на 25-й дни от начала менструального кровотечения. Уровни прогестерона и тестостерона исследовали на 25-й день менструального цикла. У женщин 3-й группы кровь забиралась однократно. Количественную оценку содержания гормонов в сыворотке крови проводили методом иммунохемилюминесцентного анализа на аппарате Immulite 2000 («Сименс», США).

Для цитологического исследования в 1-й и 2-й группах на 7, 14 и 23-й дни от начала кровотечения в течение шести месяцев брались мазки со слизистой оболочки передне-бокового свода влагалища. У женщин 3-й группы мазки из влагалища выполнялись один раз в месяц, также в течение шести месяцев. Для приготовления влагалищных мазков использовалась технология жидкостной цитологии с помощью процессора Novaprep NPS25 (Франция), сочетающего полную

автоматизацию пробоподготовки с максимально щадящими технологиями обработки цитологического материала [12]. Фиксация и окраска мазков выполнялись на автоматическом устройстве с запрограммированным режимом ополаскивания, активации, окунания и единообразного удаления технологической жидкости с поверхности стекла (автомат для окраски гистологических препаратов модели RSP-50, японской фирмы «Сакура»). Мазки окрашивали гематоксилином и азур-эозином по Романовскому–Гимзе в течение 15–20 минут. Окрашенные препараты изучены под малым (10×8), а затем под большим (10×40) увеличением микроскопа. Тип мазка определяли на основании подсчета кариопикнотического индекса, эозинофильного индекса и индекса созревания.

Всем женщинам проведена аспирационная пайпель-биопсия эндометрия, а при подозрении на патологию слизистой оболочки матки – раздельное диагностическое выскабливание цервикального канала и полости матки. Пайпель-биопсию эндометрия и выскабливание полости матки проводили на 24-й день менструального цикла (в 1-й и 2-й группах). Морфологическое исследование биоптатов и соскобов осуществляли с применением стандартных аппаратных методов фиксации, проводки и окраски ткани на базе Владивостокского патологоанатомического бюро. Диагноз гиперплазии эндометрия ставился на основании Международной классификации болезней 10-го пересмотра и классификации ВОЗ (1994), пересмотренной в 2014 г. [11].

Для статистического анализа использовали пакет статистических программ Statistica 10. Исследования проводили с применением методов вариационной статистики и критерия Манна–Уитни для оценки значимости различий [10]. Средние количественные значения представлены в виде средней арифметической (M) и ее стандартной ошибки (s). Разницу считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Проведенное исследование соответствует законодательству Российской Федерации, международным этическим нормам, одобрено этическим комитетом ТГМУ.

Результаты исследования

Выявлено отсутствие цикличности секреции гонадотропинов, характерной для двухфазного менструального цикла, и изменение соотношения ЛГ/ФСГ обнаружены во всех группах наблюдения. У здоровых женщин (1-я группа) соотношение ЛГ/ФСГ колебалось в пределах 0,5–2, во 2-й группе у 50,7 % женщин этот показатель оказался менее 0,5, у 33,8 % женщин – 0,5–2, и у 15,5 % женщин – более 2. У всех менструирующих женщин с КС (3-я группа) соотношение ЛГ/ФСГ было менее 0,5. В 1-й группе выявлена относительная гиперэстрогемия (108,8±9,2 пг/мл), во 2-й группе – выраженная гиперэстрогемия (150,3±15,8 пг/мл), в 3-й группе – относительная гипоэстрогемия (19,4±1,1 пг/мл). Уровень прогестерона в 1-й группе находился в пределах нормы (28,5±3,6 нмоль/л), во 2-й

Типы влагалищных мазков у женщин с КС

Группа	ЛГ/ФСГ	Кол-во женщин	Тип мазка (кол-во наблюдений)					
			смешанный		промежуточный		пролиферативный	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я	0,5–2	40	11	27,5±7,0	19	47,5±7,9	10	25,0±6,8
2-я		60	22	36,6±6,2	20	33,3±6,1	18	30,0±5,9
2-я	0,5–2	21	2	9,5±6,6	6	28,6±10,1	13	61,9±10,9
	<0,5	28	10	35,8±9,2	13	46,4±9,6	5	17,8±7,4
	>2	11	10	90,9±9,1	1	9,1±9,1	0	0
3-я	<0,5	40	5	12,5±5,2	14	35,0±7,5	21	52,5±7,9

Таблица 1

В группе здоровых женщин выявленная гиперплазия эндометрия без атипии соответствовала пролиферативному типу, атрофическая слизистая – промежуточно- и смешанному типам мазков. У менструирующих женщин с КС при соотношении ЛГ/ФСГ 0,5–2 гиперплазия эндометрия без атипии выявлялась при пролиферативном типе мазка, как и в группе здоровых женщин. Полип эндометрия чаще встречался при промежуточном типе мазка, эндометрий в фазе пролиферации – при смешанном типе мазка. При ЛГ/ФСГ менее 0,5 полипы эндометрия чаще диагностировались при промежуточном и смешанном типах мазков, гиперплазия эндометрия с атипией I степени – у женщин с пролиферативным типом мазка. При ЛГ/ФСГ более 2 гиперплазия эндометрия с атипией I степени выявлена при смешанном типе, а гиперплазия эндометрия с атипией II–III степени – промежуточном типе влагалищного мазка. У неменструирующих женщин с КС при пролиферативном типе мазка установлена гиперплазия эндометрия с атипией I степени (табл. 3).

Таблица 2

Балльная оценка морфологической картины эндометрия

Морфологическая картина	Баллы
Атрофия эндометрия	0
Эндометрий в фазе пролиферации	1
Полип эндометрия	2
Гиперплазия эндометрия без атипии	3
Гиперплазия эндометрия с атипией I степени	4
Гиперплазия эндометрия с атипией II–III степени	5

Таблица 3

Типы влагалищных мазков у здоровых и женщин с КС в зависимости от морфологии эндометрия

Группа	ЛГ/ФСГ	Кол-во женщин	Тип мазка (кол-во баллов)		
			смешанный	промежуточный	пролиферативный
1-я	0,5–2	25	1,3±0,3	1,0±0,0	3,0±0,3
2-я		60	3,0±0,3*	2,7±0,3*	3,6±0,3
2-я	0,5–2	21	1,0±0,0	2,0±0,4*	3,2±0,4*
	<0,5	28	2,2±0,4	2,8±0,3*	4,6±0,2*
	>2	11	4,2±0,3*	5,0±0,0*	–
3-я	<0,5	28	0*	0*	4,1±0,2*

* Различие с 1-й группой статистически значимо.

и 3-й группах наблюдалась относительная гипопрогестеронемия (1,4±0,6 и 0,8±0,1 нмоль/л, соответственно). Уровень тестостерона (1-я группа – 1,0±0,1, 2-я группа – 1,2±0,1, 3-я группа – 1,3±0,1 нмоль/л) не имел существенных отклонений от возрастной нормы.

При исследовании влагалищных мазков мы выделили три варианта кольпоскопической картины: мазки смешанного, промежуточного и пролиферативного типов. В группе здоровых женщин при соотношении ЛГ/ФСГ 0,5–2,0 преобладали мазки промежуточного типа, во 2-й группе при таком же соотношении ЛГ/ФСГ чаще встречался пролиферативный тип мазка, при ЛГ/ФСГ более 2 в подавляющем большинстве случаев тип мазка оказался смешанным, а при ЛГ/ФСГ менее 0,5 – промежуточным (как и в 1-й группе). У неменструирующих женщин с КС преобладал пролиферативный тип мазка (табл. 1).

Принимая во внимание степень развития патологической пролиферации, полученные морфологические варианты соскоба эндометрия мы условно обозначили в баллах (табл. 2)

Обсуждение полученных данных

Проведенное исследование показало, что нельзя выделить какие-либо типы влагалищных мазков, характерных для КС. К патологическим состояниям следует отнести как высокие степени пролиферации, так и выраженные атрофические изменения вагинального эпителия [13]. Мы считаем, что оба этих состояния требуют соответствующих лечебных мероприятий, так как стойкая пролиферация может быть сигналом неатипической и атипической гиперплазии эндометрия, а выраженные атрофические процессы, связанные с пониженной эстрогенпродуцирующей функцией яичников опасны в отношении возможного возникновения злокачественных новообразований органов репродуктивной системы [4, 9].

Известно, что степень атрофии влагалищного эпителия связана с уровнем эстрогенов [7]. Его повышение сопровождается усилением пролиферации эпителия, хотя строгой зависимости здесь не установлено, так как значение имеет и длительность эстрогенной стимуляции, и влияние гормонов-антагонистов (андрогенов). Нами установлено, что на тип влагалищного мазка оказывает влияние не только уровень гормонов яичников, но соотношение ЛГ и ФСГ. Наиболее четко это прослеживается у менструирующих женщин с КС. Обращает на себя внимание наличие неатипической гиперплазии эндометрия у здоровых женщин при пролиферативном типе мазка, что позволяет использовать метод кольпоцитологии для скринингового исследования в амбулаторных условиях. У неменструирующих и менструирующих женщин с КС при ЛГ/ФСГ в пределах 0,5–2 и менее 0,5 гиперплазия эндометрия (неатипическая и атипическая) также чаще выявлялась при пролиферативном типе, а при ЛГ/ФСГ более 2 – при смешанном и промежуточных типах мазка.

Заключение

С помощью кольпоцитологического исследования у женщин с КС можно выявить патологическую пролиферацию влагалищного эпителия, которая может косвенно указывать на гиперплазию эндометрия.

Наиболее информативными в смысле возникновения пролиферативных процессов в половых органах можно назвать цитологическую картину влагалища, уровень эстрогенов и соотношение концентраций гонадотропных гормонов в сыворотке крови.

Литература / References

1. Арсеньева М.А. Кольпоцитологические исследования в диагностике и терапии эндокринных гинекологических заболеваний. М.: Медицина, 1977. 365 с.
Arsenieva M.A. Colposcology in diagnosis and therapy of endocrine gynecology disorders. Moscow: Meditsina, 1977. 365 p.
2. Аскольская С.И., Коган Е.А., Сагиндыкова Р.Р. Частота выявления эндометриоидной аденокарциномы у пациенток перименопаузального периода с предоперационным диагнозом атипичной гиперплазии эндометрия (клинико-морфологическое и иммуногистохимическое исследование) // Акушерство и гинекология. 2014. № 9. С. 59–62.
Askol'skaya S.I., Kogan E.A., Sagindykova R.R. Frequency of endometrioid adenocarcinoma detection in postmenopausal patients with the preoperative diagnosis of atypical endometrial hyperplasia (clinic-pathologic and immuno-histochemical research) // *Obstetrics and Gynecology*. 2014. No. 9. P. 59–62.
3. Ведение женщин в пери- и постменопаузе: практические рекомендации / под ред. В.П. Сметник и Л.М. Ильиной. М.; Ярославль: Литтера, 2010. 221 с.
Case management of women during pre- and postmenopausal: practical recommendations / ed. by V.P. Smetnik and L.M. Il'ina. Moscow; Yaroslavl: Littera. 2010. 221 p.
4. Вельшер Л.З., Поляков Б.И., Петерсон С.Б. Клиническая онкология: избранные лекции. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 496 с.
Vel'sher L.Z., Polyakov B.I., Peterson S.B. Clinical oncology: selected lectures. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 496 p.
5. Дзигуа М.В. Медицинская помощь женщине с гинекологическими заболеваниями в различные периоды жизни. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 360 с.
Dzigua M.V. Medical aide to a woman with gynecological disorders at different periods of life. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 360 p.
6. Манухин И.Б., Тактаров В.Г., Шмелева С.В. Здоровье женщины в климактерии: руководство для врачей. М.: Литтера, 2010. 256 с.
Manukhin I.B., Taktarov V.G., Shmeleva S.V. Women's health at climacteric: guidance for medical officers. Moscow: Littera, 2010. 256 p.
7. Орлова В.С., Набережнев Ю.И., Кожухарь Н.Н. Влияние низкодозированных эстроген-гестагеновых препаратов на гормональный статус женщин // Науч. ведомости Белгородского гос. ун-та. Серия: Медицина. Фармация. 2011. № 22, вып. 16/1. С. 44–50.
Orlova V.S., Naberezhnev Yu.I., Kozhukhar N.N. Influence of low-dose estrogen-gestagen drugs on hormonal state of women. *Nauch. vedomosti Belgorodskogo gos. un-ta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2011. No. 22, rel. 16/1. P. 44–50.
8. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Карева Е.Н. [и др.]. Патогенез полипов эндометрия у пациенток в пре- и постменопаузе. Экспрессия генов рецепторов эстрадиола и прогестерона в их ткани // Акушерство и гинекология. 2015. Т. 1, № 7. С. 22–30.
Saveleva G.M., Breusenko V.G., Kareva E.N. [et al.]. Nosogenesis of the endometrial polyps of patients at pre- and postmenopausal. Gene expression of estradiol's and progesterone's receptors in their tissue // *Obstetrics and Gynecology*. 2015. Vol. 1, No. 7. P. 22–30.
9. Соколова Т.М., Яговкина Н.В. Коррекция вегетативных и психоэмоциональных нарушений при климактерическом синдроме // Проблемы репродукции. 2014. № 6. С. 92–94.
Sokolova T.M., Yagovkina N.V. Remodeling of vegetal and psychomotorial disorders at climacteric syndrome // *Russian Journal of Human Reproduction*. 2014. No. 6. P.92–94.
10. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 384 с.
Trukhacheva N.V. Statistical theory in medico-biological research with use of Statistica package. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 384 p.
11. Храмова И.А., Шлюсарева Е.Е., Курлеева Т.Ю. Применение интринола при гиперплазии эндометрия // Тихоокеанский медицинский журнал. 2015. № 2. С. 80–82.
Khramova I.A., Slyusareva E.E., Kurleeva T.Yu. Intrinolin use at endometrial hyperplasia // *Pacific medical journal*. 2015. No. 2. P.80–82.
12. Шабалова И.П., Полонская Н.Ю. Основы клинической цитологической диагностики: учебное пособие М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 144 с.
Shabalova I.P., Polonskaya N.Yu. Fundamentals of clinical cytologist diagnostics: tutorial. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 144 p.
13. Юренева С.В., Ильина Л.М., Якушевская О.В. Менопаузальная гормональная терапия в постменопаузе: качество жизни сегодня и в долгосрочной перспективе // Гинекология. 2016. Т. 18, № 1. С. 24–29.
Yureneva S.V., Il'ina L.M., Yakushevskaya O.V. Menopausal hormonal therapy at postmenopausal: the quality of life today and in the long-term // *Gynecology*. 2016. Vol. 18, No. 1. P. 24–29.
14. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society // *Menopause*. 2010. Vol. 17. P. 242–255.
15. Sturdee D.W., Pines A., Archer D.F. [et al.]. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health // *J. Climacteric*. 2011. Vol. 14. P. 302–320.

Поступила в редакцию 25.12.2017.

FEATURES OF THE CYTOLOGICAL PICTURE OF THE VAGINA AND UTERUS IN WOMEN WITH VEGETATIVE-VASCULAR MANIFESTATIONS OF CLIMACTERIC SYNDROME

E.E. Slyusareva, I.A. Khramova, V.S. Karedina
Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation)

Objective. We analyzed the cytological picture of the vagina and its relation to morphologic changes of the endometrium in women with vegetative-vascular manifestations of climacteric syndrome.

Methods. 140 women aged 45–52 y.o. were examined: 40 conditionally healthy with a normal rhythm of menstruation, 60 women with vegetative-vascular manifestations of climacteric syndrome with the episodes of menstrual disorders, and 40 women with the climacteric syndrome without menstruation during a year. In the blood serum, the content of follicle-stimulating (FSH) and luteinizing (LH) hormones as well as estradiol, progesterone and testosterone was determined. Colposcopic examination, needle-biopsy and scrapings of the endometrium were performed.

Results. It was found that the type of vaginal smear was influenced not only by the level of the hormones of the ovaries, but by the ratio of LH and FSH. This is most clearly seen in menstruating women with climacteric syndrome. Attention was drawn to the connection of non-atypical endometrial hyperplasia in healthy women and the proliferative type of vaginal smear.

Conclusions. With the help of the colposcopic study in women with climacteric syndrome, pathological proliferation of the vaginal epithelium can be revealed, which can indirectly indicate endometrial hyperplasia. The most informative in the sense of the onset of proliferative processes in the female genital organs can be called a cytological picture of the vagina, the level of estrogens and the ratio of gonadotropic hormones – LH / FSH.

Keywords: colposcology, endometrial morphology, gonadotropic hormones, sex hormones