

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕСПЕЦИАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН  
САМАРКАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**На правах рукописи**

**САРКИСОВА ВИКТОРИЯ ВЛАДИМИРОВНА**

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ  
ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН  
ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА.**

**Акушерство- гинекология**

**5А 510101**

**ДИССЕРТАЦИЯ НА СОИСКАНИЕ АКАДЕМИЧЕСКОЙ СТЕПЕНИ МАГИСТРА**

**Руководитель: д.м.н. доцент Джуманов Б. А .**

## **Введение.**

### **Глава 1. Гиперпластические процессы эндометрия в позднем репродуктивном возрасте – современные взгляды на патогенез и подходы к лечению (Обзор литературы): 3**

1.1 Формирование современных взглядов на гиперпластические процессы эндометрия. 4

1.2 Современные представления о гиперпластических процессах эндометрия в позднем репродуктивном периоде. 14

1.3 Лечение гиперпластических процессов эндометрия в позднем репродуктивном периоде. 18

### **Глава 2. Материалы и методы исследования: 25**

2.1 Исследуемые группы и объем исследования. 25

2.2 Методы исследования . 26

### **Глава 3. Анализ клинических, медико-социальных особенностей женщин, госпитализированных по поводу гиперплазии эндометрия и маточных кровотечений, морфофункциональные особенности строения эндометрия: 29**

3.1 Условия и образ жизни пациенток исследуемой групп. 29

3.2 Анализ репродуктивного и соматического здоровья женщин, госпитализированных по поводу гиперплазии эндометрия и маточных кровотечений . 36

3.3 Морфофункциональные особенности строения эндометрия при гиперпластических процессах в позднем репродуктивном возраста. 46

3.4 Использование комбинированных оральных контрацептивов у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия. 50

3.5 Использование гестаген – содержащих препаратов у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия. 61

3.6 Оценка эффективности препарата Космофер при анемии, у женщин с маточными кровотечениями на фоне гиперплазии эндометрия. **68**

**Заключение. 73**

**Выводы. 82**

**Практические рекомендации . 83**

**Список литературы. 84**

## **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ:**

АГЭ - атипическая гиперплазия эндометрия

АМК - аномальные маточные кровотечения

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

Гн-РГ - гонадотропин рилизинг-факторы

ГПЭ - гиперпластические процессы эндометрия

ГЭ - гиперплазия эндометрия

ДЭА-С- дегидроэпиандростерон-сульфат

Е2 - эстрадиол

ЖДА — железодефицитная анемия

ЗППП - заболевания, передающиеся преимущественно половым путем

ИМТ - индекс массы тела

ИФР - инсулиноподобный фактор роста

КОК - комбинированные оральные контрацептивы

ЛГ - лютеинизирующий гормон

ЛНГВС — левоноргестрел-высвобождающая внутриматочная система

ЛПВП — липопротеиды высокой плотности

ЛПНП - липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП- липопротеиды очень низкой плотности

П — прогестерон

ПрЛ - пролактин

РЭ - рецепторы эстрогенов

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

Т - тестостерон

ТФР - трансформирующий фактор роста

ФА - фактор апоптоза

ФР - факторы роста

ФСГ - фолликулостимулирующий гормон

## **ВВЕДЕНИЕ**

**Актуальность исследования.** Гиперпластические процессы эндометрия у женщин в позднем репродуктивном возрасте в настоящее время занимают важное место в структуре гинекологической заболеваемости (Баскаков В.П., 2002; Гаспарян Н.Д. с соавт.,2005; Кузнецова И.В.,2009; Бохман Я.В.,2002). Частота возникновения гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста составляет 20-35% (Вихляева Е.М.,2002; Стритова Н.В.,2002). Они сопровождаются нарушениями менструальной и репродуктивной функций, сочетаются с предраковыми состояниями (Серебренникова К.Г., Самойлов М.В.,2008).

Проблема возникновения гиперпластических процессов эндометрия у женщин в позднем репродуктивном возрасте актуальна как с позиции профилактики рецидивирования данных процессов, так и с позиции возможности восстановления и сохранения репродуктивной функции. При первом выявлении и при рецидивировании гиперпластических процессов используют консервативные методы лечения, однако эффективность их, в ряде случаев, невысока, что, в конечном итоге, приводит к удалению матки и является неблагоприятным для женщин позднего репродуктивного возраста. К настоящему времени накоплен значительный опыт консервативной терапии гиперпластических процессов эндометрия у женщин различных возрастных групп (Турлак Е.В.,2006; Подзолкова Н.М., Кузнецова И.В.,2007; Дедов И.И., Андреева Е.Н.,2007), однако возможности терапии данных процессов у женщин в позднем репродуктивном возрасте в научной литературе представлены недостаточно полно. Имеющиеся сведения о принципах лечебного воздействия при гиперпластических процессах эндометрия отличаются многообразием - от крайне щадящих до крайне радикальных. В то же время, высокая частота рецидивов заболевания, широкий спектр противопоказаний и побочных действий гормональных препаратов

обуславливают необходимость провести оценку факторов прогноза гиперпластических процессов эндометрия и выработать дифференцированный подход к лечению.

**Цель исследования:** оптимизация тактики лечения гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста на основе анализа клинических и морфологических особенностей заболевания.

Для реализации указанной цели были поставлены следующие **задачи:**

1) провести анализ медико-социальных и личностных особенностей женщин, госпитализированных по поводу гиперплазии эндометрия и маточных кровотечений;

2) изучить особенности репродуктивной функции, соматической и гинекологической патологии у больных с различными формами гиперпластических процессов эндометрия в позднем репродуктивном периоде;

3) изучить структуру гиперпластических процессов эндометрия у пациенток в позднем репродуктивном возрасте;

4) оценить эффективность комплексной терапии у женщин с разными формами гиперпластических процессов эндометрия в позднем репродуктивном возрасте на основе дифференцированного применения гормональной и антианемической терапии.

**Научная новизна:** впервые на основе сопоставления результатов клинических и биохимических исследований, выделены особенности формирования гиперпластических процессов эндометрия в позднем репродуктивном периоде. В ходе комплексного клинико-анамнестического, лабораторного, инструментального исследований получены новые данные о факторах риска развития гиперпластических процессов эндометрия у женщин в позднем репродуктивном периоде. Проведена оценка клинической и морфологической эффективности использования терапии монофазными низкодозированными

комбинированными оральными контрацептивами и левоноргестрел-релизинг-системы («Мирена») у пациенток с различными формами гиперпластических процессов эндометрия в позднем репродуктивном периоде.

**Практическая значимость работы** определяется результатами исследования, позволившими показать критерии отбора больных позднего репродуктивного периода для терапии монофазными низкодозированными комбинированными оральными контрацептивами и левоноргестрел-релизинг-системой («Мирена»), при различных формах гиперплазии эндометрия. Обоснован эффективный режим терапии препаратом КосмоФер при анемии у женщин с маточными кровотечениями на фоне гиперплазии эндометрия.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность: Родильного комплекса №1.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту.**

1. В позднем репродуктивном периоде гиперплазия эндометрия является распространенной формой патологических процессов слизистой тела матки, в структуре которых наиболее часто представлена простая гиперплазия эндометрия.

2. При выборе тактики лечения больных с патологией эндометрия следует учитывать не только данные морфологического состояния слизистой, но и особенности рецепторного статуса эндометрия, возраст пациентки, а также ее фенотипические и анамнестические особенности.

3. У больных с простой гиперплазией эндометрия в позднем репродуктивном периоде при отсутствии метаболических нарушений, монофазные низкодозированные комбинированные оральные контрацептивы показывают достоверный клинический и морфологический эффект. У больных со сложной гиперплазией эндометрия и с высоким

содержанием рецепторов прогестерона целесообразно использование в  
лечебных целях «чистых» гестагенов.

## **Глава 1. ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ЭНДОМЕТРИЯ В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ - СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПАТОГЕНЕЗ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ):**

Актуальность проблемы гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) у больных репродуктивного возраста определяется отсутствием тенденции к снижению числа случаев ГПЭ, что обусловлено увеличением гормонально-зависимой заболеваемости у женщин этой возрастной группы (2, 6, 19, 38, 59, 80, 98).

ГПЭ занимают 15-40% в структуре всей гинекологической патологии, а при сочетании с миомой матки (самой распространенной опухолью женских половых органов) этот показатель увеличивается до 76% (40, 42, 63).

Изучение литературных данных последних десятилетий демонстрирует большое разнообразие факторов риска развития гиперпластических процессов эндометрия. Среди этих факторов ведущая роль отводится гиперэстрогении (8, 39, 56, 76, 84); в то же время, ГПЭ могут возникать самостоятельно или сочетаться с другой патологией, появляться на фоне различных заболеваний половых органов (органические изменения в яичниках, гормонально-активные опухоли, диффузная или стромальная гиперплазия стромы яичников, миома матки, эндометриоз) (18, 54, 85,).

Некоторые заболевания с поражением гипофизарно-гипоталамической системы (болезнь Иценко-Кушинга, синдром поликистозных яичников, послеродовые нейроэндокринные расстройства), также сопровождаются ГПЭ. Таким образом, ГПЭ расцениваются как проявление сложного нейроэндокринного синдрома, вызванного нарушением в системе гипоталамус-гипофиз-яичники-матка (5, 29, 12, 16).

В современных условиях ведения гиперпластических процессов эндометрия приобретают большое значение профилактика,

ранняя диагностика, адекватное поэтапное лечение с последующим восстановлением менструальной и детородной функций.

### ***1.1. Формирование современных взглядов на гиперпластические процессы эндометрия.***

Первые сведения в специальной литературе о гиперпластических процессах эндометрия появились в начале XX века. В 1900 г. Cullen высказал предположение о том, что раку эндометрия предшествуют его гиперпластические изменения. Он основывал свои выводы на частом сочетании гиперплазии с инвазивным раком и частом неуловимом переходе от одной картины к другой при гистологическом исследовании(90).

Первая полная классификация ГЭ была сделана Hertig и Sommers в 1949. Они изучили 389 случаев рака эндометрия, диагностированного в течение 20 лет, начиная с 1929 г. Гистологические исследования, проводимые в течение 15 лет до диагностики рака, показывали ту или иную степень ГЭ. Они предложили классификацию, состоящую из 4 групп:

1. *Кистозная гиперплазия* — с низкой вероятностью малигнизации. Гистологические характеристики этого состояния включают в себя нерегулярно расположенные или сферически расширенные железы, частично заполненные секретом и выстланные высоким кубическим или цилиндрическим эпителием с митозами.

2. *Аденоматозная гиперплазия* - предраковое состояние. Характеризуется железами, вдающимися в окружающую строму, которая часто сжимается, образуя маленькие закрытые железы, расположенные вплотную друг к другу.

3. *Анаплазия* - тоже часто наблюдается перед развитием рака. Характеризуется потерей клеточной дифференцировки, различными размерами, формой, окрашиванием цитоплазмы, полярностью клеточной выстилки желез.

4. *Карцинома in situ* - облигатно перерастает в рак. Карцинома *in situ* характеризуется наличием желез, выстланных крупными эозинофильными клетками без цитоплазмы. Ядра имеют неодинаковые размеры, нарушенную мембрану, бледные, с гранулярным хроматином. Железы умеренно сгруппированы, выстилка желез удвоена. Митотическая активность не является важным критерием.

В соответствии с классификацией ВОЗ (1984 г.) к гиперпластическим процессам эндометрия относятся гиперплазия, полипы и атипические изменения слизистой оболочки тела матки. Атипические процессы подразделяются на три степени в зависимости от выраженности патологической трансформации эндометрия: при I и II степенях наблюдаются структурные аномалии слизистой оболочки, при III степени помимо структурных аномалий обнаруживаются изменения в строении клеточных элементов. В отечественной литературе (1, 47, 72, 101,108) атипические изменения в слизистой оболочке тела матки классифицируются на легкие, средние и тяжелые аденоматозные процессы, а также собственно атипические изменения в эндометрии. Выделение терминов "аденоматозные" и "атипические" процессы объясняется различием степеней риска злокачественной трансформации в очагах усиленной пролиферации и структурной перестройки эпителия.

Я.В. Бохман с соавт. используют классификацию, разработанную группой экспертов ВОЗ, согласно которой среди эпителиальных опухолей и связанных с ними поражений тела матки выделяют:

- А. Доброкачественные новообразования.
  - 1. Эндометриальный полип.
  - 2. Эндометриальная гиперплазия.
- Б. Атипическую гиперплазию эндометрия.
- В. Злокачественные новообразования.
  - 1. Аденокарцинома.
  - 2. Светлоклеточная (мезонефроидная) аденокарцинома.

3. Железисто-плоскоклеточный (мукоэпидермоидный) рак.
4. Недифференцированный рак.

На основании этих данных, Я.В. Бохман выделил фоновые процессы (железистая гиперплазия, эндометриальные полипы), предраковые заболевания (атипичная гиперплазия) и рак (аденокарцинома, аденоакантома, светлоклеточная мезонефроидная аденокарцинома, железисто-плоскоклеточный и недифференцированный рак).

С целью унификации терминологии и для устранения возможных клиничко-анатомических разночтений О.И. Топчиева с соавт. предложила следующую градацию атипической железистой гиперплазии эндометрия:

1. По распространенности процесса - а) диффузная, б) очаговая.
2. По степени пролиферативно-атипических изменений - а) легкая, б) средняя, в) тяжелая.

Данная классификация основана на том, что формирование атипической гиперплазии является динамичным процессом, который проходит в несколько последовательных этапов.

Переход нелеченой АГЭ в рак отмечается в 8% при ее структурной форме и в 29% - при клеточной. По данным литературы, прогрессия АГЭ в инвазивный рак отмечается в 20-50% наблюдений (в среднем в 40%) на протяжении от одного года до 13 лет, что определяет необходимость ее выявления и безотлагательного лечения.(10,25,50,75,106)

В. П. Сметник с соавт. (1999) предлагает использовать морфологам и клиницистам следующую классификацию ГПЭ:

1. Железистая гиперплазия эндометрия.
2. Железисто-кистозная гиперплазия эндометрия.
3. Атипическая гиперплазия эндометрия (аденоматоз, аденоматозная гиперплазия).
4. Полипы эндометрия.

При этом В.П. Сметник с соавт. (1995) выделяют следующие формы полипов эндометрия

1. Железистые, происходящие из базального слоя; они состоят из стромы и желез, просвет которых может быть расширен.

2. Железисто-фиброзные полипы, состоящие из соединительнотканной стромы и ограниченного количества желез.

3. Фиброзные полипы - соединительнотканное образование, которые нередко коллагенизированы, желез мало или они отсутствуют.

Отраслевые стандарты, разработанные Научным центром акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН под руководством академика РАМН В.И. Кулакова, академике РАМН В.Н. Серова, профессора Ю.И. Барашнева в 1999 г., подразделяют гиперпластические процессы эндометрия на(39,40)

- полип тела матки;
- железистую гиперплазию эндометрия (железисто-кистозная);
- аденоматозную гиперплазию эндометрия (атипическая).

Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем (86), связанных со здоровьем (акушерство, гинекология и перинатология), десятого пересмотра (2004), выделяют(21,38,4,41)

-Полип тела матки:

Полип: • эндометрия; • матки БДУ.

Исключена: полипоидная гиперплазия эндометрия.

-Железистая гиперплазия эндометрия.

Гиперплазия эндометрия:

• БДУ • кистозная; • железисто-кистозная; «полипоидная».

Аденоматозная гиперплазия эндометрия.

Гиперплазия эндометрия атипичная (аденоматозная).

***1.2. Современные представления о патогенезе гиперпластических процессов эндометрия в позднем репродуктивном периоде.***

Отмеченное во многих странах нарастание заболеваемости раком эндометрия не может быть объяснено только увеличением продолжительности жизни - оно связано с прогрессирующим ростом таких «болезней цивилизации и урбанизации», как нарушение овуляции, хроническая гиперэстрогения, бесплодие, миома матки и генитальный эндометриоз (3, 11, 48, 49, 105). Эти болезни, сочетаясь чаще всего с метаболическими нарушениями (ожирение, гиперлипидемия, гиперинсулинемия, сахарный диабет), образуют выделенный синдром системных нарушений. Теоретический аспект проблемы гормонозависимых опухолей органов репродуктивной системы у женщин состоит в том, что прослеживается существенная роль эндокриннообменных нарушений, обуславливающих вначале возникновение гиперпластических изменений, а при дополнительном воздействии неясного до настоящего времени канцерогена - развитие на этом фоне неопластической трансформации. Развитие гиперпластических процессов в ответ на длительное влияние эстрогенов на эндометрий очевидно, однако, причина возникновения рака на этом фоне остается и до настоящего времени не совсем ясной (35,52,55,66,76,95).

Клинический аспект проблемы состоит в реальной возможности профилактики гормонозависимых опухолей путем нормализации нарушенных функций в репродуктивной системе (восстановление овуляции, устранение гиперэстрогении), особенно для лиц молодого возраста, и компенсации метаболических нарушений (борьба с ожирением, гиперлипидемией и гипергликемией) в более старшем возрасте (4,17,26,34,77)

По данным академика РАМН И.И.Дедова (2001) имеются доказательства возможности трех вариантов гиперпластических процессов эндометрия в репродуктивном периоде (28)

1- дискоординация гипоталамо-гипофизарного уровня регуляции, вызванная такими факторами, как психоэмоциональный стресс, голодание

(быстрое снижение веса), анорексия, расстройства допаминзависимых функций («диэнцефальный синдром»), гиперпролактинемия.

2- нарушения обратной связи «эстрогены - ЛГ», когда в середине цикла, несмотря на высокий уровень эстрогенов, не происходит активизация выброса ЛГ, и соответственно овуляции.

3- локальные изменения в яичниках, такие, как вызванный инфекцией дефицит ЛГ рецепторов, эстрогенпродуцирующие опухоли и т.д.

Автор подчеркивает, что в результате упомянутых нарушений наблюдается абсолютная эстрогения ( $>200$ пкг/мл), ановуляция, дефицит прогестерона и чрезмерная и затянувшаяся пролиферация эндометрия.

Некоторые авторы указывают на частое сочетание ГЭ со следующими эндокринно - метаболическими нарушениями: сахарным диабетом, гипертонической болезнью, ожирением, гипоталамическим синдромом (94), патологией щитовидной железы, синдромом Штейна-Левенталя, нарушениями функции печени, которым сопутствуют изменения в эстрогенном статусе.(23,44,58,79,96,110)

С учетом изложенного, можно выделить следующие механизмы гиперэстрогении: ановуляция в репродуктивном периоде и пременопаузе, гиперплазия тека-ткани яичников, ожирение и обусловленное им повышенное превращение андростендиона в эстрон в жировой ткани (7,20,30,69,100).

В литературе приводятся данные о патогенетической роли локальной гиперэстрогении в развитии гиперпластических процессов эндометрия. Репин и соавт. установлено, что для полноценной пролиферации и клеточного метаболизма необходимо воздействие определенных концентраций как эстрадиола, так и прогестерона. При этом условиями для развития секреторных преобразований в неизмененном пролиферирующем эндометрии являются(27,67,99)

а) циклическое возрастание уровня прогестерона и

б) сохранение уровня эстрадиола в маточном кровотоке не ниже 100 нг/мл.

Нарушение баланса в "системе" эстрогены-прогестерон приводит к торможению процессов структурной подготовки клеток эндометрия к воздействию гестагенов. По мнению авторов, в подобной ситуации даже низкие концентрации эстрадиола (до 20-50 нг/мл) способны поддерживать постоянную пролиферацию эпителия и обеспечить формирование гиперплазии эндометрия. С указанных позиций объясняется феномен развития гиперпластических процессов в эндометрии у больных с ановуляторными менструальными циклами на фоне выраженной гипоестрогении (81,94,103).

Среди дисгормональных состояний, обуславливающих развитие гиперпластических процессов, выделяют также нарушения физиологической секреции тиреоидных гормонов, являющихся модулятором действия эстрогенов на клеточном уровне. Дисбаланс этих гормонов может способствовать прогрессированию нарушений гисто- и органогенеза гормонально-зависимых структур и формированию гиперпластических процессов эндометрия (36,45).

С современных позиций следует признать более правильным рассматривать ГПЭ как результат нарушения равновесия между процессами пролиферации и апоптоза клеток, которые регулируются клеточными и внеклеточными компонентами на молекулярном уровне (195). В эндометрии женщин ежемесячно происходят процессы роста, дифференциации, дегенерации и апоптоза клеток (13,33,65,87).

В последние годы получены новые данные об участии некоторых факторов роста (ФР) в механизмах развития ГЭ. Они стимулируют процесс клеточного деления, взаимодействуя с собственными рецепторами, расположенными на плазматической мембране клеток. С одной стороны, продукция ФР стимулируется эстрогенами, а с другой — ФР способны имитировать многие эффекты эстрогенов (68). Среди

наиболее активных и экспериментально изученных ФР можно выделить эпидермальный (ЭФР, или EGF), трансформирующий (ТФР, или TGF), инсулиноподобный (ИПФР, или IGF). При ГЭ наблюдается изменение их концентрации в плазме крови. Средний уровень содержания ЭФР у здоровых женщин в 3 раза ниже, чем у пациенток с аденоматозной ГЭ (88). Согласно результатам ряда исследований, ИПФР (I и II) являются медиаторами действия эстрогенов, стимулируют активность ароматаз в тканях и наряду с другими ФР участвуют в патогенезе ГЭ. Гиперплазия эндометрия сопровождается выраженным дисбалансом в системе ИПФР, проявляющимся как повышенным содержанием ИПФР I в сыворотке крови, так и изменениями его соотношения со связывающими белками. При сахарном диабете, который часто является преморбидным фоном ГЭ, определенную роль играет генетически унаследованная по аутосомно-доминантному (ген P450SCC), или полигенному, типу инсулинорезистентность. Инсулин в высоких концентрациях воздействует на ИПФР, стимулируя набухание многих фолликулов в яичниках, которые, персистируя, приводят к развитию гиперэстрогемии. Показано, что гипер- и неопластические процессы в слизистой оболочке матки возникают на фоне прогрессирующего снижения способности клеток к апоптозу, а это приводит к уменьшению степени деградации ДНК, и как следствие увеличивается часть пролиферирующих клеток.(97,109)

Таким образом, патогенез гиперпластических процессов эндометрия характеризуется сложным взаимодействием общих системных процессов (нейроэндокринных, метаболических и иммунных) и локальных изменений (рецепторного статуса и генетического аппарата клеток эндометрия), а также участием простагландинов, факторов роста и апоптоза и т.д. Знание и дальнейшее изучение механизмов развития ГЭ необходимо для выбора адекватной и обоснованной коррекции.(57,99)

### ***1.3. Лечение гиперпластических процессов эндометрия в репродуктивном периоде.***

По мнению большинства исследователей, лечение гиперпластических процессов эндометрия проводится с учетом многочисленных факторов - возраста больной, причин гиперплазии и характера этой патологии, клинических проявлений, противопоказаний к тому или иному методу лечения, переносимости лечебных препаратов, сопутствующих экстрагенитальных и гинекологических заболеваний (19,46,71,91,102). Являясь морфологической манифестацией патологических пролиферативных процессов на фоне дисгормональных нарушений регуляции репродуктивной функции женщины, гиперпластические процессы эндометрия вызывают онкологическую настороженность и требуют своевременной диагностики и полноценного лечения (74,107). Увеличение продолжительности жизни, удлинение репродуктивного периода (раннее менархе и поздняя менопауза), хроническая гиперэстрогения на фоне относительной или абсолютной прогестероновой недостаточности, бесконтрольное применение комбинированных оральных контрацептивов и заместительной гормонотерапии, формирование метаболического синдрома считаются факторами высокого риска по возникновению и прогрессированию данной патологии (92,104). Учитывая характер патогенетических изменений, лечение должно проводиться комплексно с включением коррекции соматической, фоновой гинекологической патологии, гормонального и хирургического воздействия (60,68). В тоже время, приоритетность в схеме лечения определяется гистологической структурой гиперпластических процессов.

По мнению подавляющего большинства исследователей, у больных с патологическими процессами эндометрия в репродуктивном возрасте лечение начинают с диагностического выскабливания слизистой оболочки матки (по возможности) - под контролем гистероскопии. (24,43,82) Многие исследователи настоятельно рекомендуют выполнять гистероскопию

больным с патологией эндометрия, информативность которой составляет 94,5% (31,73). Преимуществом гистероскопии является визуализация изменений, характерных для данного вида патологии и возможность целенаправленного забора материала для гистологического исследования (78). Гистероскопия важна не только для диагностики внутриматочной патологии, но и для контроля за тщательностью удаления патологически измененного эндометрия. Внедрение в клиническую практику как диагностической гистероскопии, так и гистерорезектоскопии позволило внести существенные коррективы в тактику лечения этих больных. В тоже время, общепринята точка зрения, что показаниями к применению гистерорезектоскопии являются: наличие рецидивирующей гиперплазии эндометрия, не поддающейся медикаментозной коррекции и наличие противопоказаний к проведению гормональной терапии (22,53,93). Чернуха Г.Е. (2002) подчеркивает, что хирургическое лечение в репродуктивном периоде применяется в исключительных случаях, когда кровотечения носят рецидивирующий характер, отсутствует эффект от различных видов консервативной терапии. Автор указывает, что в последнее десятилетие значительно усовершенствована техника резекции и удаления эндометрия, приводящая к аменорее, так в настоящее время существует три основных метода удаления эндометрия: Nd-YAG-лазерная абляция, диатермическая loop- резекция и диатермическая gollerbal - абляция (70).

Впервые внутриматочное теплоэнергетическое вмешательство осуществили в 1981 г. M.Goldrath и соавт. Авторы успешно использовали лазерную деструкцию эндометрия для лечения меноррагий. В 1983 г. A.De Cherney, M.Polan описали методику электрохирургической абляции слизистой оболочки тела матки.-(37)

Качественно новым подходом к лечению ряда заболеваний органов репродуктивной системы (эндометриоз, миома матки, гиперплазия эндометрия), а также методом, существенно изменившим отношение к

внутриматочной контрацепции, было создание левоноргестрел-релизинг-системы (Мирена) (46,76,92,110).

В 1976 году в США было разработано первое гормонпродуцирующее гормональное внутриматочное средство «Прогестасерт» Т-образной формы, изготовленное из этиленвинилацетатного полимера, содержащего диоксид титана. В вертикальном стержне контрацептива расположен резервуар, содержащий 38 мг прогестерона с хлоридом бария, распыленным в силиконе. Скорость выделения прогестерона - 65 мкг в сутки. Основной недостаток «Прогестасерта» - короткая продолжительность контрацептивного и терапевтического действия (12-18 месяцев) из-за небольшого количества гормона в резервуаре. По этой причине, а также из-за повышенного риска развития внематочной беременности, «Прогестасерт» не получил широкого распространения. По мнению многих специалистов, наиболее эффективным и перспективным является левоноргестрел-выделяющая внутриматочная система Мирена, разработанная в 1975 г. фирмой «Лейрас Фармасьюти- калс» (дочернее предприятие компании Шеринг АГ) в Финляндии. В настоящее время она широко применяется в более чем 100 странах мира (64,86,100).

Scarselli и соавт., продемонстрировали положительный эффект использования Мирены при гиперплазии эндометрия был получен у 85,2% женщин уже после 2 мес. (полная регрессия гиперплазии). После удаления ЛНГ-ВМС не возникало рецидивов. Авторы этого исследования считают, что наиболее целесообразно применение ЛНГ-ВМС для местного лечения гиперплазии эндометрия женщинам репродуктивного возраста, нуждающимся в контрацепции, а также тем, кому противопоказана системная гормональная терапия и не показана гистерэктомия. По данным Тихомирова А.Л. (2003г.) в течение первых трех месяцев после введения Мирены эндометрий трансформируется в тонкий, неактивный эпителий, схожий с таковым во время лактационной аменореи, но отличающийся наличием выраженной децидуальной реакцией стромы. Толщина

эндометрия за три месяца уменьшается с 11 мм до 4,5 мм и остается на этом уровне до конца действия Мирены. Супрессия эндометрия проявляется в уменьшении объема менструации в среднем на 75% (64).

А.В. Тагиева (2003) при использовании Мирены в группе пациенток с рецидивирующей гиперплазией эндометрия, отметила, что по данным УЗИ, через 6 мес. у 34 пациенток диагностирован однородный эндометрий толщиной от 2 мм до 8 мм. Автор акцентирует внимание на возможности использования внутриматочной гормональной системы у пациенток с впервые выявленной гиперплазией эндометрия, имеющих сопутствующую экстрагенитальную патологию (83). Турлак Е.В. (2006) был представлен опыт назначения ЛНГ-ВМС 36 больным со сложной гиперплазией эндометрия. Согласно полученным результатам, по истечении 6 месяцев лечения ГПЭ согласно цитологическим исследованиям аспирата из полости матки атрофия эндометрия была обнаружена у 17 (47,2%) женщин, секреторная трансформация эндометрия - у 15 (41,6%), простая гиперплазия - у 2 больных (5,5%). Таким образом, эффективность лечения женщин со сложной гиперплазией эндометрия при использовании левоноргестрел-высвобождающей внутриматочной системы составила через 6 месяцев 94,5% (61).

Практически все исследователи, разрабатывающие подходы к терапии гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста, сходятся во мнении, что основная цель лечения - восстановление менструальной функции; профилактика рецидивов заболевания (4392,101). Патогенетический подход к лечению пролиферативных процессов в женской половой сфере основывается либо на обеспечении циклической функции яичников (полноценную овуляцию с формированием желтого тела), устранении метаболических расстройств, либо на временном «выключении» половых желез, обеспечение гипогонадотропного гипогонадизма (47,72,89,107). С этой целью широко применяются такие

препараты: комбинированные оральные контрацептивы, прогестагены, гестринон, агонисты и антагонисты Гн-РГ, антиэстрогены (27,55,81).

Комбинированные оральные контрацептивы подавляют выработку Гн-РГ, блокируют циклический выброс гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ), подавляют овуляцию. Длительное применение КОК обеспечивает подавление эстрогензависимых пролиферативных процессов вплоть до полной регрессии (62). Лечение при гиперплазии эндометрия проводится в течение 6-12 месяцев, предпочтение отдается низко- и микродозированным препаратам (профилактика тромбофилических осложнений). По данным Костючек Д.Ф. (2004) в группе пациенток репродуктивного возраста, эффективность использования КОК при железисто-кистозной гиперплазии составила 76,4%. Кузнецова Е.В. (2009) указывает на высокую эффективность использования КОК Линдинет при гиперпластических процессах у пациенток детородного возраста, акцентируя внимание на протективных свойствах данной группы препаратов (профилактика рака яичников, рака эндометрия) (73). Горбуновой Е.Е. (2008) оценена эффективность пролонгированного и контрацептивного режимов терапии монофазными низкодозированными комбинированными оральными контрацептивами простой гиперплазии эндометрия без атипии у больных позднего репродуктивного периода. Автором получены следующие результаты - после 9 циклов гормональной терапии (этинилэстрадиола 30 мкг и диеногеста 2 мг) в исследуемой группе отмечена высокая эффективность обоих режимов (пролонгированного - 82,4% и стандартного - 79,4%) (23).

Прогестагены вызывают подавление овуляции, децидуальную трансформацию эндометрия, очагов эндометриоза, регресс вплоть до инволюции пролиферативных процессов в матке, молочных железах (58,62,82). Терапевтическая эффективность прогестагенов высокая (82%), что так же обусловлено значительно большей дозировкой препарата, чем в КОК. Длительность приема зависит от выраженности процесса: стартовое

лечение может быть в непрерывном режиме в течение 3 месяцев, с последующим переходом на контрацептивный режим в течение 3 месяцев, затем рекомендовать во вторую фазу менструального цикла от 3 до 6 месяцев (69, 103). Возможными побочными эффектами приема прогестагенов являются диспепсические расстройства, мастодиния, «кровотечения прорыва», формирование инсулинорезистентности, влияние на атерогенный спектр крови, свертывающую систему (81). По данным Е.А. Ульрих с соавт. (2003), дюфастон в дозировке 10-20 мг с 5-го по 25-й либо с 16-25-й дни менструального цикла при лечении железистой гиперплазии эндометрия в сочетании с полипами эндометрия показал себя как эффективный препарат в 83,3% (27,41,84). Кольцов М.И. и соавт.(2000), подчеркивают, что в репродуктивном периоде целесообразно назначать только гестагены, если есть противопоказания к применению эстрогенов. Авторы считают, что отказ от применения эстрогенов в комплексной терапии ухудшает результаты лечения (46). Сметник В.П. и соавт. (1995) указывают на необходимость изолированной терапии гестагенами только при атипической гиперплазии эндометрия (аденоматоз, аденоматозные полипы). По данным авторов, в этом случае применение эстроген-гестагенных препаратов не показано, т.к. под влиянием эстрогенного компонента происходит гиперплазия стромы базального слоя, что нежелательно при аденоматозе, кроме того, при терапии гестагенами происходит более полная десквамация эндометрия (38,67).

В последние годы получило распространение использование агонистов гонадотропин - релизинг гормонов, антагонистов гонадотропных гормонов, в гинекологической практике (143, 152). В качестве монотерапии ГПЭ в течение последних двух десятилетий успешно используются агонисты Гн-РГ. Данные препараты обратимо блокируют секрецию гипофизарных гонадотропинов, а также оказывают прямое антипролиферативное действие на клетки эндометрия за счет высокоаффинных специфических рецепторов к Гн-РГ (32). T.Agorastos

(1997) отметил, что через 6 мес. лечения агонистами ГнРГ только у одной из 42 пациенток (возраст от 28 до 60 лет) с исходной простой гиперплазией выявлялась очаговая сложная гиперплазия эндометрия. Автор указывает, что длительный прием агонистов ГнРГ может быть альтернативным способом консервативной терапии сложной гиперплазии эндометрия, особенно при наличии противопоказаний к длительной терапии гестагенами и хирургии у молодых нерожавших женщин. В то же время, большинство авторов, отмечают, что данные группы препаратов применимы у пациенток либо старшего репродуктивного возраста, либо перименопаузального. D.E.Marsden, N. F. Hacker (2001), указывают, что влияние агонистов гонадолиберина на систему гипотамус-гипофиз-яичники-органы-мишени при патологической трансформации эндометрия оценивается как наиболее эффективное (140,95). Однако, высокая стоимость этих препаратов, относительно высокая частота побочных реакций гипоестрогенного типа, отсутствие статистической достоверности терапевтического эффекта в сравнении с препаратами других групп, в совокупности не дают основания для широкого применения агонистов гонадолиберина в качестве препарата выбора терапии гиперпластических процессов эндометрия (8,67).

Таким образом, совершенствование этиопатогенетического подхода к терапии гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста и поиск новых схем лечения являются актуальной проблемой современной гинекологии. Высокая частота рецидивов заболевания, широкий спектр противопоказаний и побочных действий гормональных препаратов обуславливают необходимость провести оценку факторов прогноза гиперпластических процессов эндометрия и выработать дифференцированный подход к лечению.(49,47)

## **Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.**

### **2.1. Клиническая характеристика обследованных женщин.**

В соответствии с поставленными целями и задачами, обследовано 100 женщин, за период с 2011 по 2014 гг., находившихся на стационарном лечении в гинекологическом отделении Родильного Комплекса №1 г. Самарканда.

Критериями отбора больных явились женщины позднего репродуктивного периода с гиперпластическими процессами эндометрия, в возрасте от 34 – 45 лет, у которых на основании клинической картины и ультразвукового исследования диагностирована гиперплазия эндометрия. Всем больным проводилось полное клиническое обследование с изучением жалоб, анамнеза, особенностей менструальной и репродуктивной функций, наличия экстрагенитальной и генитальной патологий.

Было обследовано 100 женщин с патологией эндометрия. Все госпитализированные женщины разделены на 2 группы: первую группу составили 50 пациенток, из которых 25 - с простой гиперплазией эндометрия и 25 женщин со сложной гиперплазией эндометрия. Средний возраст обследованных пациенток составил  $39,7 \pm 2,1$  года.

Во вторую группу также вошли 50 пациенток: 25 с простой гиперплазией эндометрия и 25 со сложной гиперплазией эндометрия, с маточными кровотечениями, развившихся на фоне гиперплазии эндометрия – экстренная госпитализация. Здесь средний возраст 50 обследованных пациенток составил  $40,7 \pm 2,0$  года.

В качестве контроля показателей гормонального статуса и морфологической структуры эндометрия при гиперпластических процессах в позднем репродуктивном возрасте использовали результаты обследования 50 практически здоровых женщин в возрасте от 34 до 45 лет.

## **2.2 Методы исследования.**

У всех больных исследовали клинические, лабораторные и морфологические и инструментальные методы диагностики гиперпластических процессов эндометрия.

Лабораторные методы:

1. Общий анализ крови, включающий определение эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, СОЭ и тромбоцитов;
2. Биохимический анализ крови: билирубин, АЛАТ, АСАТ, креатинин и мочевины.
3. Для изучения гормонального статуса производили забор крови в определенное время суток (9-11 ч). Первое исследование проводили на фоне клинической картины маточного кровотечения или без неё, последующие исследования - в динамике, через 6 месяцев на фоне гормонального лечения, а также через 3 месяца после завершения курса терапии, преимущественно на 7-9-й день нормального или условного менструального цикла. Гормональный профиль, включал определение лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов, пролактина, эстрадиола, прогестерона и тестостерона;
4. Липидный спектр, включающий определение холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой плотности, липопротеинов низкой плотности, коэффициента атерогенности.

Инструментальные исследования:

1. Больным при поступлении на фоне клинической картины ДМК или при установленной патологии эндометрия проводилось лечебно-диагностическое выскабливание эндометрия с последующим гистологическим исследованием полученного материала.
2. Визуализацию органов малого таза проводили на аппарате «АЛОКА-1000» (Япония) методом ультразвукового сканирования. Исследование

производили перед назначением гормонального лечения и через 3-6 месяцев наблюдения.

### 3. Гистероскопия.

Для оценки массы тела использовался так называемый индекс массы тела (ИМТ), который рассчитывался по формуле:  $\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела в кг}}{\text{длина тела в м}^2}$ .

Критериями отбора для проведения гормонотерапии явились: морфологически подтвержденный диагноз простой или сложной гиперплазии эндометрия без атипии; отсутствие метаболических нарушений; отсутствие гормональной терапии в течение 6 месяцев и более до проведения исследования.

Первая группа пациенток получала комбинированный оральный контрацептив «Жанин», содержащий этинилэстрадиола 30 мкг и диеногеста 2 мг, по контрацептивной схеме (по 1 таблетке 1 раз в день в течение 21 дня с 7- дневными перерывами между циклами) в течение 36 недель. Во второй группе женщинам была назначена «Мирена» - левоноргестрел-высвобождающая внутриматочная система. Подобное лечение проводилось в сочетании с метаболической терапией (препаратами ксеникал, меридиа, липантил, медостатин, липримар) в связи с целесообразностью коррекции имеющихся обменных нарушений, при необходимости в сочетании с противовирусной и энзимной терапиями.

Наконец, была изучена эффективность препарата КосмоФер® при железодефицитной анемии у пациенток, находившихся на стационарном лечении с верифицированным диагнозом - гиперплазия эндометрия. КосмоФер® (низкомолекулярный декстран железа) (Pharmacosmos A/S, Дания) содержит железо в виде стабильного комплекса железа (III) — гидроксид декстрана, пригодного как для внутривенного, так и внутримышечного применения. Препарат нами использован в дозе 100 мг в виде серии внутривенных инъекций (3 раза в неделю). Основную группу составили 35 женщин фертильного возраста с клинической картиной и

лабораторно подтвержденной ЖДА I и II степени, нуждающиеся в лечении железосодержащими препаратами и не имеющие к ним противопоказаний. Обследование, проведенное до начала исследования, включало сбор анамнеза; общеклиническое исследование; клинический анализ крови (показатель НЬ, количество эритроцитов, цветовой показатель); гинекологическое обследование. Наблюдение продолжалось в течение 1 мес; оценивали жалобы, общее состояние, лабораторные данные, наличие побочных эффектов.

#### Морфологические методы

Морфологическое изучение препаратов проводили в патологоанатомическом отделении Клиники СамМИ.

#### Статистические методы

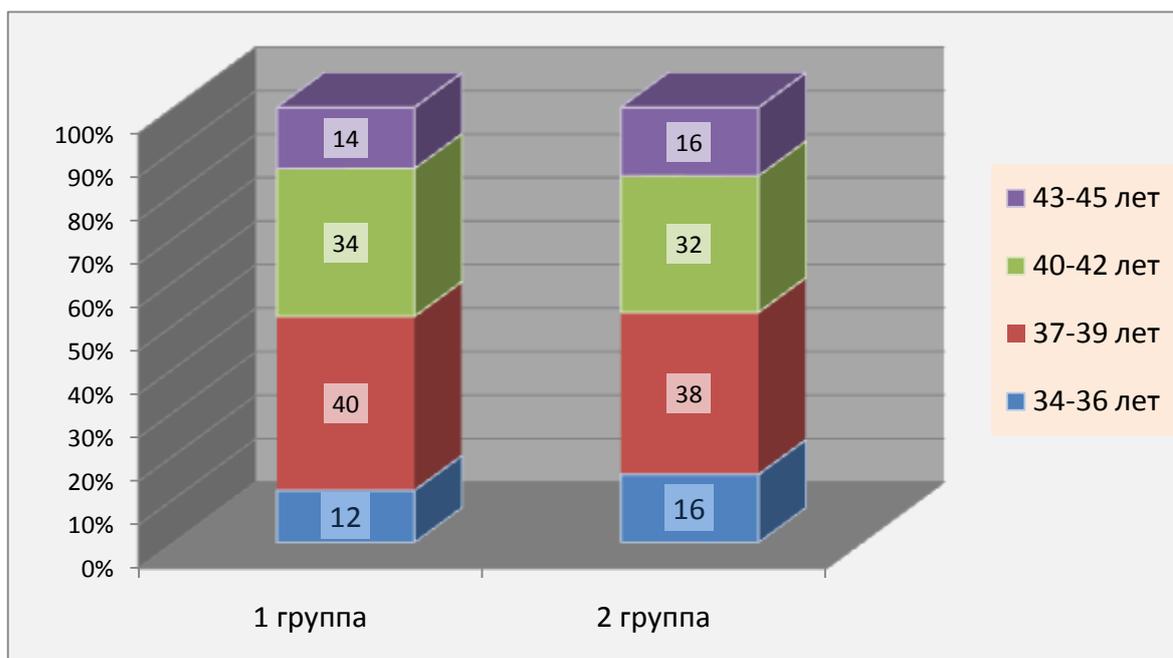
Полученные цифровые показатели обрабатывали методом вариационной статистики с использованием программы EXCEL.

### Глава 3. АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ, МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ И ЛИЧНОСТНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЖЕНЩИН, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ И МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ.

#### 3.1. Условия и образ жизни пациенток исследуемых групп.

Состояние здоровья женщин во многом определяется условиями и образом их жизни. В связи с этим, как уже указывалось в главе 2, в ходе выполнения поставленных задач исследования нами были изучены основные медико-социальные характеристики пациенток гинекологического стационара, госпитализированных по поводу неосложненной гиперплазии эндометрия в плановом порядке (первая исследуемая группа;  $n = 50$ ) и по поводу маточных кровотечений, развившихся на фоне гиперплазии эндометрия, - экстренная госпитализация (вторая исследуемая группа;  $n = 50$ ).

**Рисунок 1.** Распределение женщин исследуемых групп по возрасту (в %)



Анализ показал, что в обеих группах преобладали женщины в возрасте 37-39 и 40-42 лет (рис.1) - их суммарный удельный вес превышал 70%; пациентки более младших и более старших возрастных групп встречались гораздо реже.

**Рисунок 2.** Распределение пациенток по семейному положению (в %):



Распределение госпитализированных женщин по семейному положению выявило, что 4,0% из них на момент исследования в браке не состояли, 67,0% состояли в зарегистрированном браке, 9,0% - в «гражданском» браке, 13,0% были разведены и 7,0% составили вдовы. (рис.2).

Статистически значимых различий между исследуемыми группами по возрастному составу и семейному положению на момент исследования не выявлено (во всех случаях  $p > 0,05$ ). Однако среди женщин первой группы, бывших замужем или состоящих в браке на момент исследования, 62% состояли в первом браке (табл.1), 29,0% имели два замужества, 9% замужем были три и более раз; во второй же группе

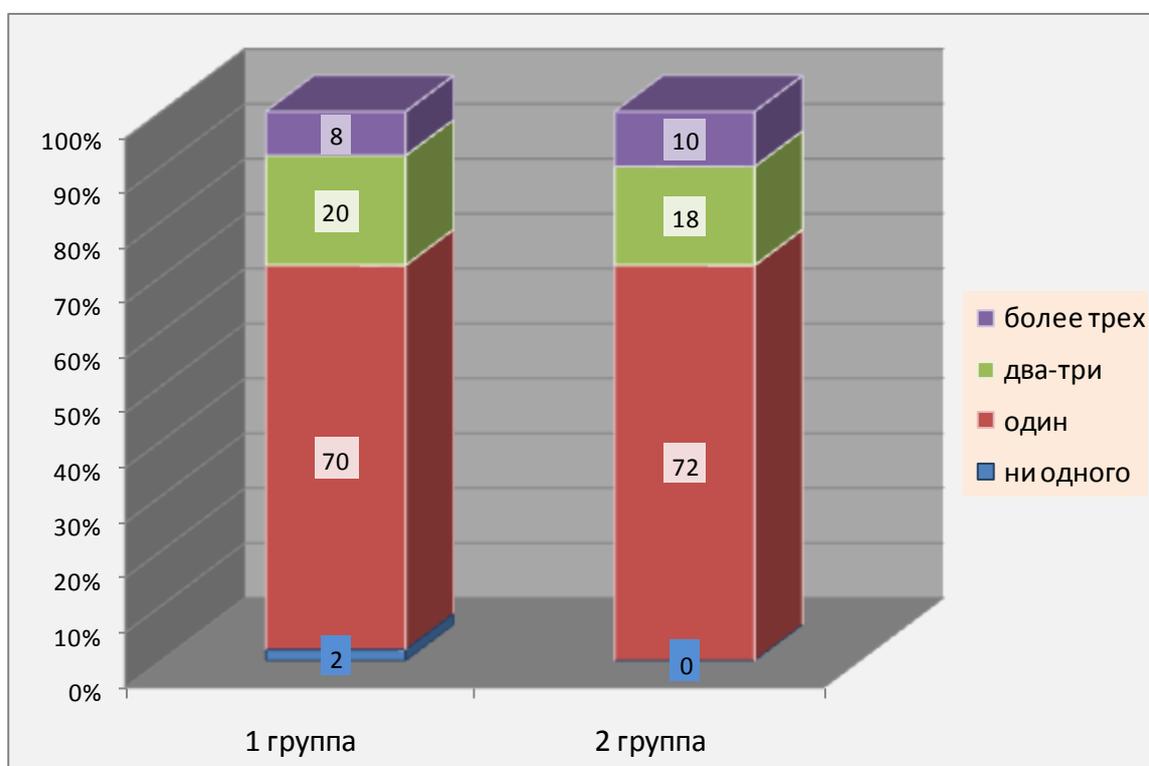
неоднократно бывших замужем статистически достоверно меньше ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 1.**

Распределение женщин первой и второй группы, бывших или состоящих в браке и по числу замужеств (в %).

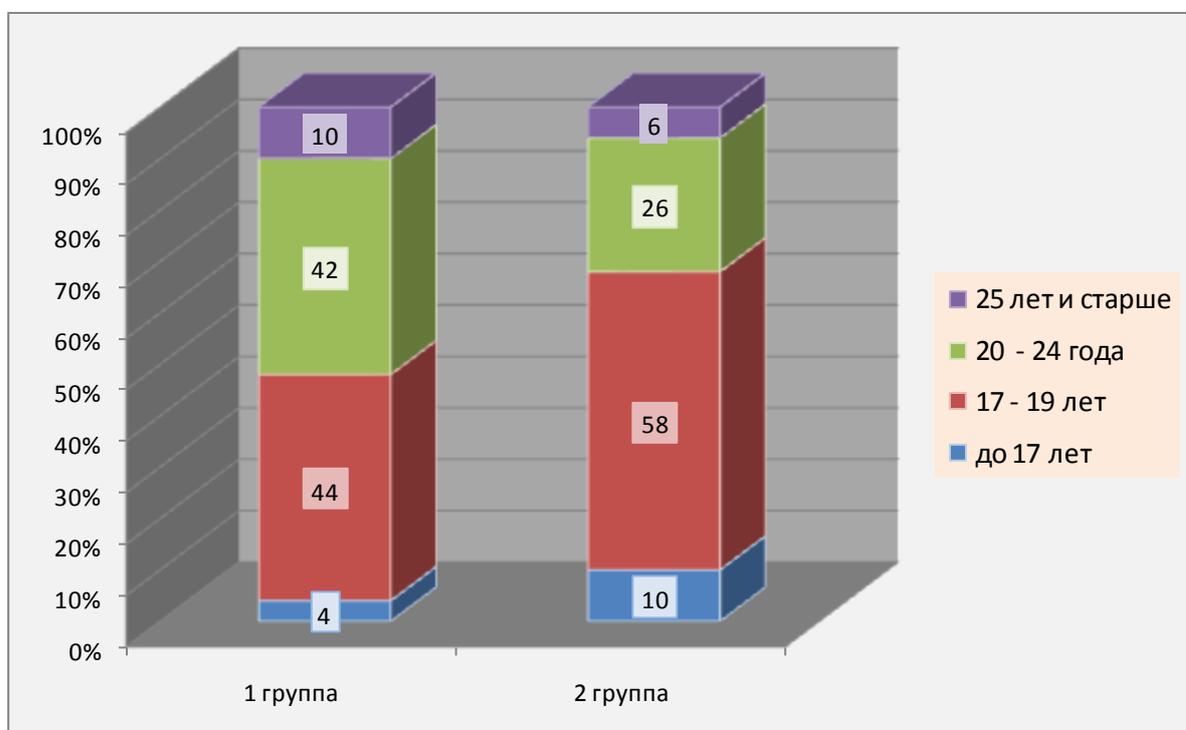
Число замужеств	Первая группа	Вторая группа
Одно	62,0	80,0
Два	29,0	18,0
Три	8,0	2,0
Более трех	1,0	0,0
<b>ИТОГО:</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

**Рисунок 3.** Распределение пациенток с гиперплазией эндометрия по числу партнеров (в %):



Значительную роль в формировании патологии репродуктивной системы может сыграть возраст начала половой жизни. Из числа больных, 1 женщина 2% была девственницей, у 70 % был в жизни один половой партнер, у 20%- 2-3 партнера, у 8%- более трех. Статистически достоверных различий по числу половых партнеров между женщинами первой и второй группы не установлено ( $p > 0,05$ ).

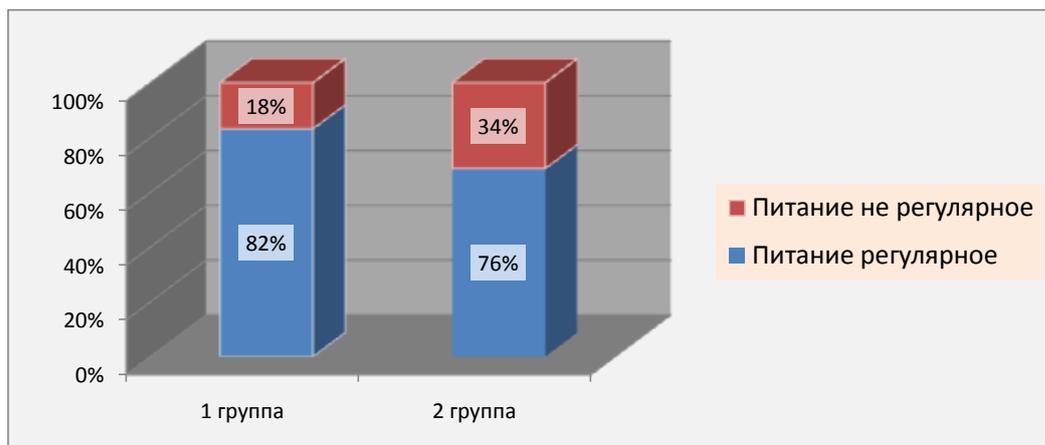
**Рисунок 4.** Распределение женщин первой и второй группы в зависимости от возраста начала половой жизни (в %).



В возрасте до 17 лет начали половую жизнь лишь 4,0% женщин первой группы (рис.4), в то время как большинство начало половую жизнь в возрасте 17-19 лет -44,0% , 20-24 года -42,0%; в 25 лет и старше- начали половую жизнь только 10,0% женщин. Различия не достигают статистической достоверности ( $p > 0,05$ ).

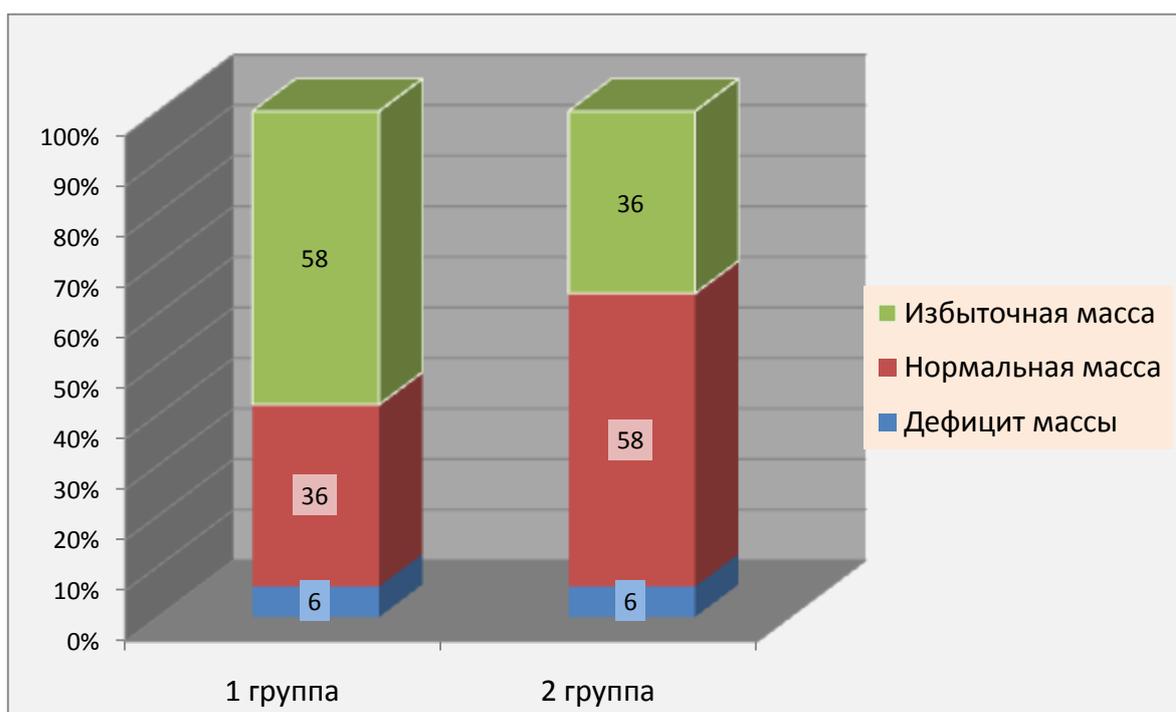
Анализ регулярности и качества питания (рис.5) показывает, что большая часть женщин с диагнозом «гиперплазия эндометрия» питалась регулярно, причем среди женщин с маточными кровотечениями удельный вес питавшихся нерегулярно почти вдвое выше (34,0% против 18%).

**Рисунок 5.** Распределение пациенток по регулярности питания (в%).



Только 36% госпитализированных женщин имели соответствующую норме массу тела (рис.6), в то время как у 6% был дефицит веса, а преобладали в первой группе пациентки с избыточным весом (58%), которых было статистически достоверно больше по сравнению со второй группой ( $p < 0,05$ ).

**Рисунок 6.** Распределение пациенток в зависимости от их массы тела (в %).



**Таблица 2.**

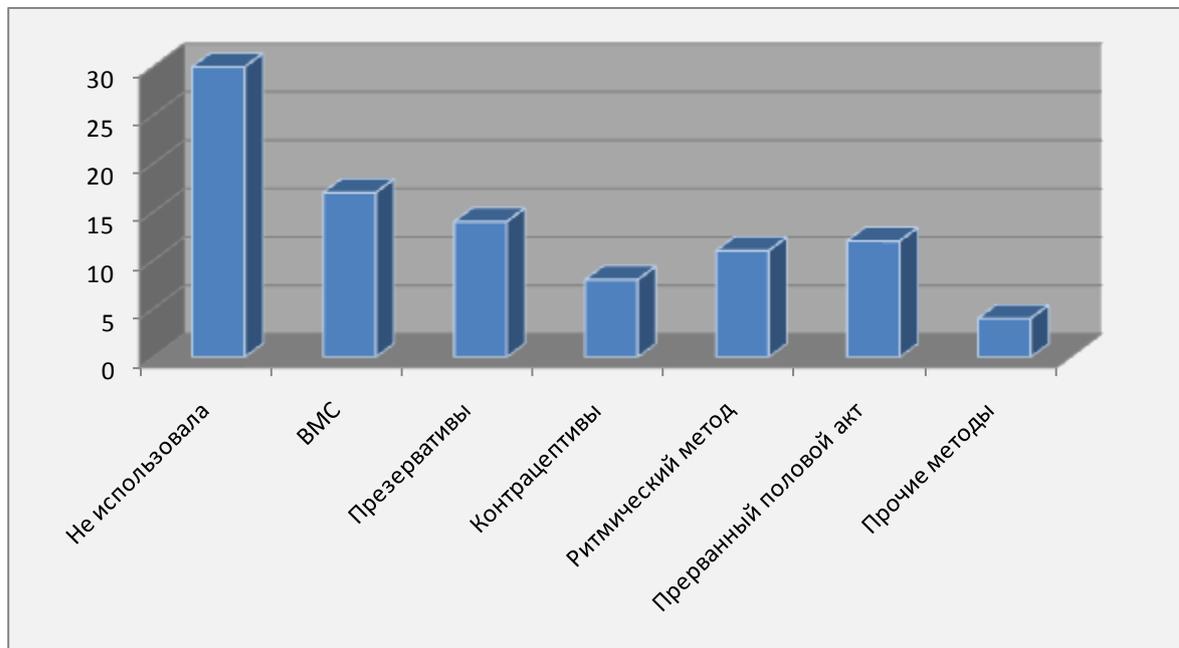
Распределение женщин первой и второй группы  
в зависимости от их материального положения (в %):

<b>МАТЕРИАЛЬНОЕ ПОЛОЖЕНИЕ</b>	<b>1 группа</b>	<b>2 группа</b>
Ниже среднего материального уровня	20,0	10,0
Средний материальный уровень	72,0	78,0
Несколько выше среднего материального уровня	8,0	10,0
Высокий материальный уровень	0	2,0
Итого	100,0	100,0

По уровню материального благосостояния женщины первой группы распределились следующим образом (табл.2): имели средний материальный уровень – 72,0%, жили ниже среднего уровня - 20,0%, несколько выше среднего уровня - 8,0% . Среди пациенток, госпитализированных в плановом порядке, оказалось статистически достоверно больше ( $p < 0,05$ ) женщин, живущих ниже среднего материального уровня.

Изучение особенностей контрацептивного поведения выявило значительный интерес женщин обеих исследуемых групп к проблеме контрацепции. Более 70% больных отметили, что используют на момент исследования или использовали в прошлом те или иные методы контрацепции (рис.7). В то же время, полученные результаты демонстрируют низкую популярность современных методов контрацепции - лишь 14,0% пациенток предпочитали использовать гормональные контрацептивы, 32,0% отдавали предпочтение внутриматочным контрацептивам, в 18,0% наблюдений использовались барьерные методы. Чаще всего гормональные контрацептивы использовали пациентки возрастной группы до 40 лет 20,0%, в то время как после 50 лет - лишь каждая десятая женщина 10,0%.

**Рисунок 7.** Структура используемых методов контрацепции у пациенток изучаемых групп (в %):



Анализ особенностей репродуктивного поведения позволяет с сожалением констатировать, что до настоящего времени наиболее распространенным методом регуляции рождаемости остается медицинский аборт. Проведенный анализ показал, что более половины женщин в течение жизни сделали хотя бы один аборт, каждая пятая - не менее двух. Число абортов с возрастом нарастало за счет многократного их повторения у ряда женщин. В среднем, в течение жизни на 1 женщину приходилось 1,4 искусственных аборта. При этом, наименьшая частота искусственных прерываний беременности встречалась среди женщин, наиболее активно использующих гормональную ВМС.

Таким образом, у обследованных женщин имеются медико - социальные факторы риска, способные приводить и, вероятно, приведшие к формированию нарушений репродуктивного здоровья. Это низкий уровень материального благосостояния, отсутствие стремления к использованию современных методов контрацепции, высокий уровень абортов, стрессы, неблагоприятные особенности питания, избыточный

вес. Оценка женщин, госпитализированных по поводу неосложненной гиперплазии эндометрия и маточных кровотечений, по большинству признаков статистически значимых различий не выявила. Это и неудивительно, так как основной диагноз в обеих исследуемых группах совпадает, а осложнения развиваются у разных пациенток в различные сроки.

### ***3.2. Анализ репродуктивного и соматического здоровья женщин, госпитализированных по поводу гиперплазии эндометрия и маточных кровотечений.***

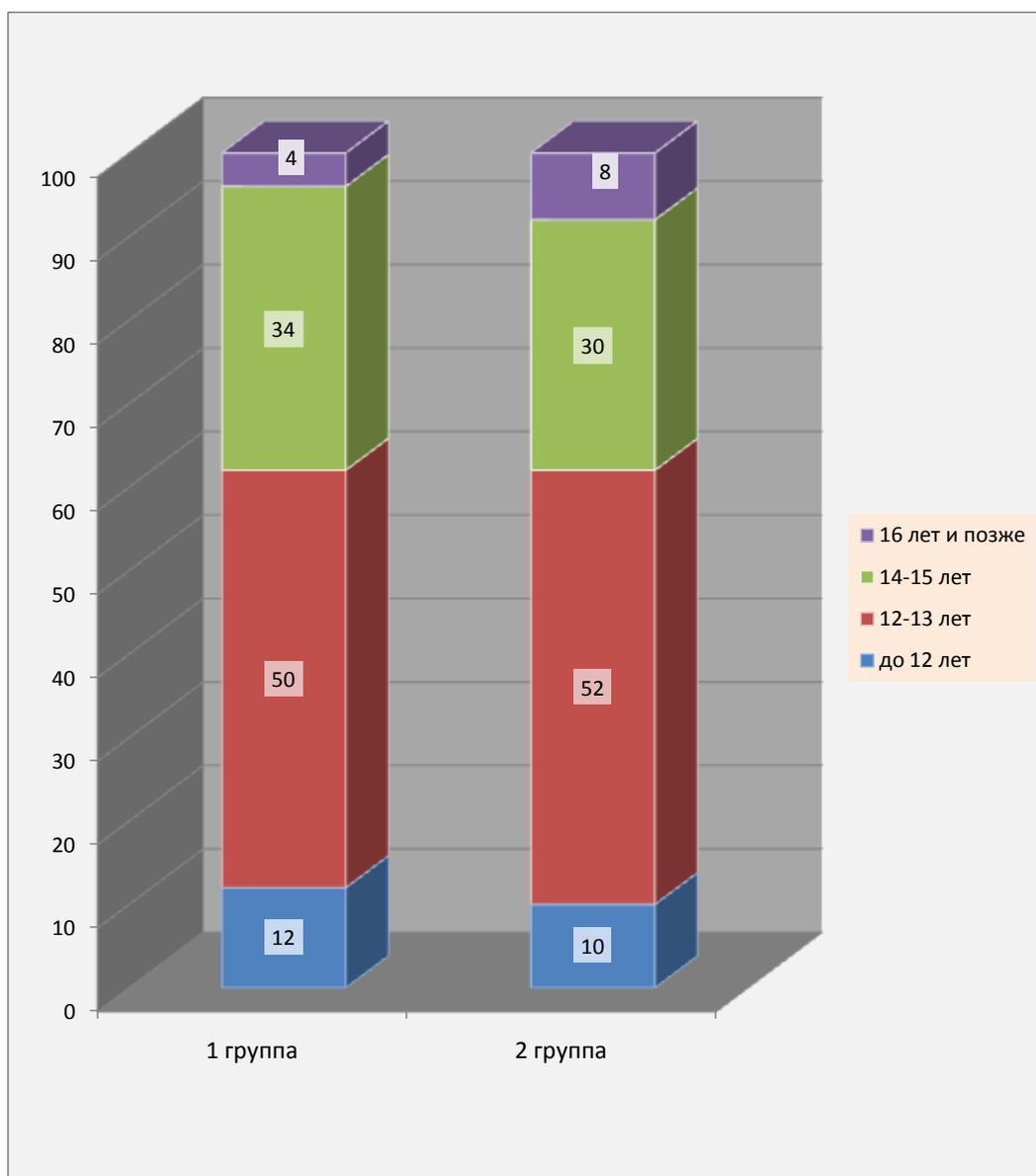
Анализ репродуктивной функции показал, что у большинства обследованных менструации начались в возрасте 12-13 лет (рис.5) – 50,0%, до 12 лет менархе наступило у 12,0%, в возрасте 14-15 лет - у 34,0%, а в 16 лет и позже - у 4,0% женщин. Сравнение результатов данных первой и второй групп показал отсутствие достоверных различий в возрасте начала менструаций у женщин обеих групп ( $p>0,05$ ).

В норме менструации должны быть безболезненными, с максимальным количеством дней кровотечения 3-4, с кровопотерей - не более 50 мл и регулярностью - в пределах 27-29 дней.

У 10,0% женщин первой группы (табл.3) менструации установились не сразу, у 40,0% были болезненными, у 50,0% - обильными, у 10,0% бывали задержки более чем на 2 дня, а у 6,0% - всю жизнь были нерегулярными. Нормальная периодичность менструаций наблюдалась у 44,0%) опрошенных, периодичность менее 27 дней - у 32,0%, а более 29 дней - у 24,0%. Продолжительность менструаций менее 5 дней отмечали только 68,0% женщин, 5-7 дней - 30,0%, а более 7 дней - 2,0%. Следует отметить, что в первой группе выше удельный вес женщин с нормальной периодичностью и продолжительностью менструаций, ниже доля женщин, имеющих нерегулярные, болезненные и обильные менструации

( $p < 0,05$ ).

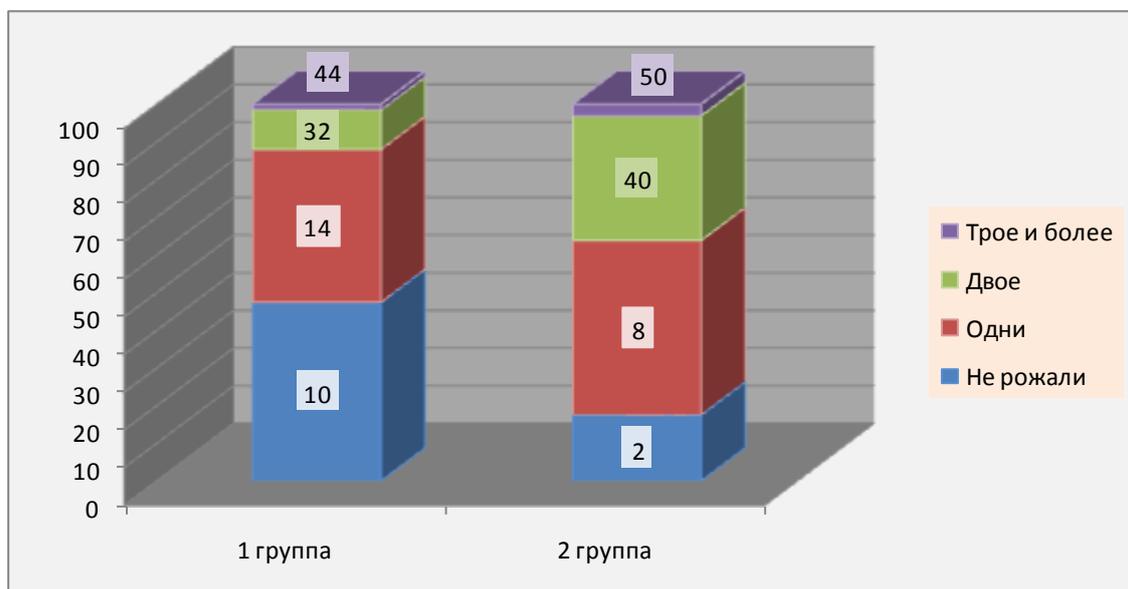
**Рисунок 8.** Распределение женщин первой и второй групп в зависимости от возраста начала менструаций (в %):



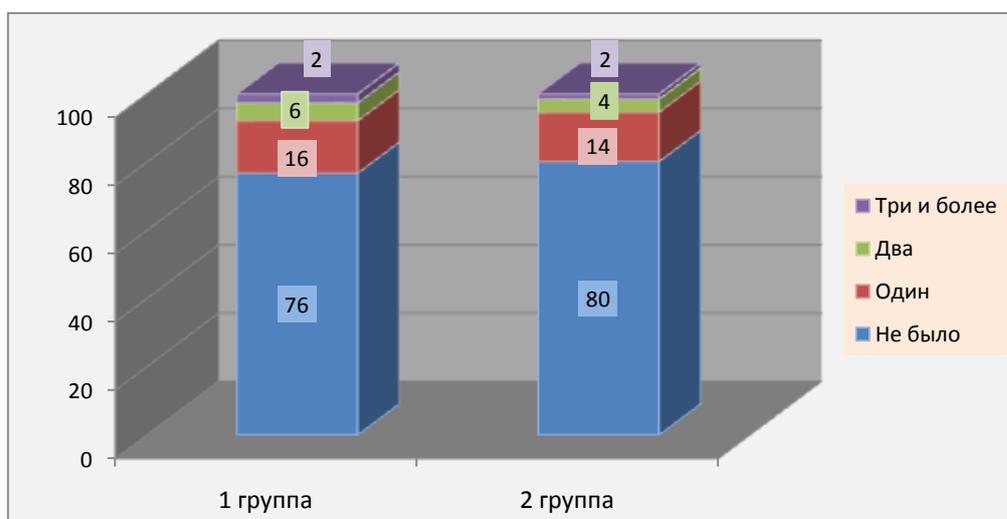
**Таблица 3.** Характеристика менструальной функции у госпитализированных женщин (в %):

<b>ХАРАКТЕРИСТИКА МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ:</b>	<b>1 группа</b>	<b>2 группа</b>
Менструации установились не сразу:	12	15
Периодичность менструаций :		
● менее 27 дней	32	26
● 27-29 дней	44	30
● более 29 дней	24	44
Продолжительность менструаций:		
● менее 5 дней	68	46
● 5-7 дней	30	40
● более 7 дней	2	14
Болезненные менструации:	46	62
Наличие задержек:		
● бывали более чем на два дня	10	14
● всю жизнь были нерегулярными	6	10
Обильные менструации:	52	66

**Рисунок 9.** Распределение женщин, госпитализированных по поводу гиперплазии эндометрия и маточных кровотечений, в зависимости от числа родов в анамнезе (в %):



**А.**



**Б.**

В первой группе женщин было 10% не рожавших, 14% - имевших одни роды, 32% - рожавших дважды и 44% - рожавших три раза и более (рис.9 А). У 76% в анамнезе выкидышей не было, у 16% был один выкидыш, у 6% - два выкидыша и у 2% - три выкидыша и более (рис. 9 Б). Обращает на себя внимание тот факт, что во второй группе значительно ниже удельный вес нерожавших женщин и соответственно выше доля пациенток с двумя, а также с тремя и более родами в анамнезе ( $p < 0,01$ ). По числу выкидышей

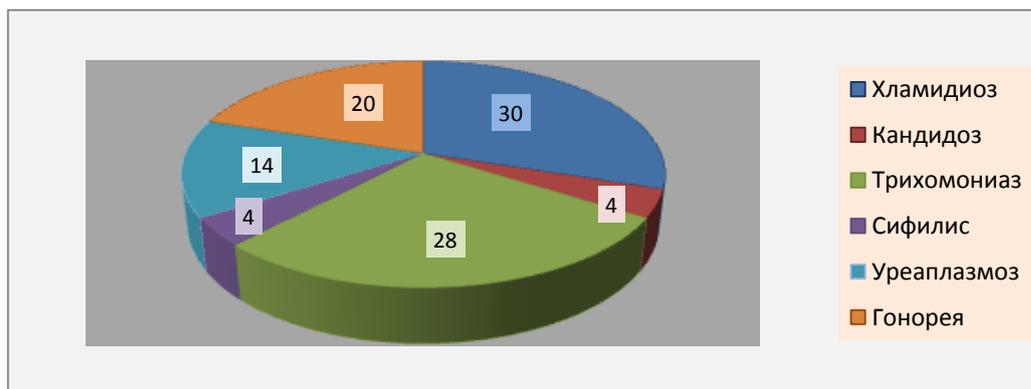
достоверных различий нет ( $p > 0.05$ ).

Проведенный анализ выявил у пациенток исследуемых групп значительную распространенность патологии органов репродуктивной системы (табл.4). В структуре выявленных заболеваний половой сферы преобладали невоспалительные заболевания (чаще всего патология шейки матки); несколько реже встречались воспалительные болезни женских тазовых органов, влагалища и вульвы (прежде всего острый сальпингит). Достоверных различий между группами по распространенности и структуре патологии органов репродуктивной системы не выявлено.

**Таблица 4.** Распространенность заболеваний репродуктивной системы.

<b>ЗАБОЛЕВАНИЯ</b>	<b>I гр.</b>	<b>II гр.</b>
Злокачественные новообразования половой сферы	2,0	—
Доброкачественные новообразования женских половых органов	4,0	2,0
Воспалительные болезни женских тазовых органов, влагалища и вульвы, в т.ч.:	24,0	26,0
-Острый сальпингит	23,0	23,0
-Абсцессы и кисты бартолиниевой железы	—	1
Невоспалительные болезни женских половых органов, в т.ч.:		
-Поликистоз яичников	10,0	13,0
-Выпадение матки и стенок влагалища	1,0	1,0
-Патология шейки матки (эрозии, дисплазии, полипы и т.д.)	44,0	37,0
Расстройства менструального цикла	15,0	16,0
Бесплодие	3,0	3,0

**Рисунок 10.** Структура заболеваний, передающихся преимущественно половым путем, в изучаемых группах (в %):



Заболевания, передающиеся преимущественно половым путем (ЗПППП), являющиеся в настоящее время одной из наиболее значимых медицинских и социальных проблем, также были широко распространены в группе исследуемых — около половины (48,0%) имели отягощенный анамнез по данному виду патологии. Для этих пациенток характерна следующая структура ЗПППП: урогенитальный хламидиоз отмечался у трети наблюдений 4,0%, 26% больных перенесли ранее трихомониаз, каждая пятая пациентка – гонореею 24%, 16% пациенток ранее лечились по поводу уреаплазмоза, вагинальный кандидоз и сифилис перенесли почти одинаковое число женщин по 18% (рис.10).

Гинекологический статус женщины во многом определяется ее соматическим здоровьем, поэтому интерес представляют данные о хронической заболеваемости у госпитализированных по поводу гиперплазии эндометрия женщин. В частности, Сахарный диабет встречался в 4% случаях, тиреотоксикоз - в 2%. Эндокринная патология, связанная с дисфункцией половой сферы (дисфункция яичников, нарушение полового созревания и др.) выявлена у 3,0% пациенток. Высока частота регистрации близорукости 18%. В 22% случаях имелись указания, что женщина страдает невралгией, невротическим расстройством или какими-либо проявлениями церебрального синдрома, в том числе повышенной утомляемостью, головными болями.

Различными заболеваниями системы кровообращения (в основном, патология, сопровождающаяся гипертензией) страдали 12,0% женщин, их частота закономерно нарастала с возрастом.

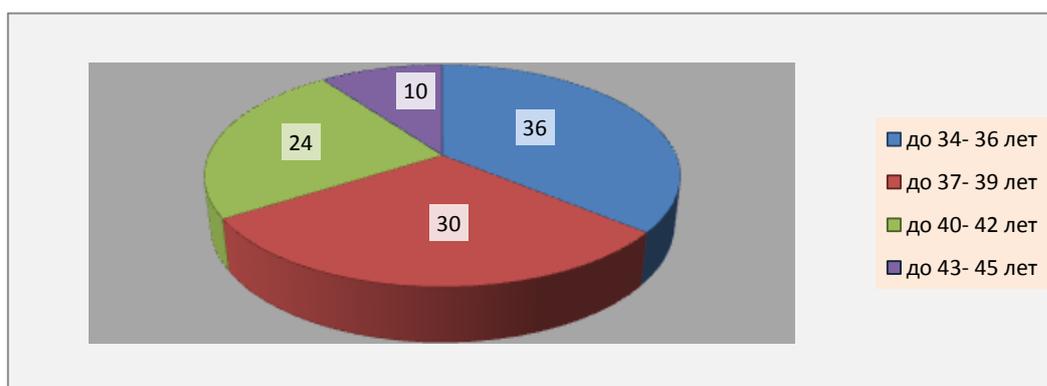
Указания на наличие хронических болезней верхних дыхательных путей (вазомоторные риниты, фарингиты, хронические синуситы, тонзиллиты, ларингиты) и бронхиальную астму имелись в 10% случаях.

12% женщин имели то или иное хроническое заболевание органов пищеварения; преобладали заболевания полости рта, хронические гастриты, холециститы, желчнокаменная болезнь.

Болезни мочевыделительной системы (хронические неспецифические циститы и пиелонефриты) отмечены у 20% пациенток.

Доля пациенток без соматических хронических заболеваний с возрастом закономерно снижалась: в возрасте 34- 36 лет составляли 36,0%, в возрасте 37- 39 лет — 30,0%, в возрасте 40-42 года – 24,0%, а у женщин 43- 45 лет и старше - лишь 10,0% (рис.11).

**Рисунок 11.** Удельный вес женщин, не имеющих хронических заболеваний в различных возрастных группах (в %).



Таким образом, высок уровень распространенности нарушений соматического и репродуктивного здоровья. Установлено, что маточные кровотечения на фоне гиперплазии эндометрия достоверно чаще развиваются у пациенток, имевших в анамнезе нарушения менструальной функции, рожавших, в том числе неоднократно.

### **3.3 МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ В ПОЗДНЕМ РЕПРОДУКТИВНОМ ПЕРИОДЕ.**

Проведено изучение гормонального статуса и морфологической структуры эндометрия при гиперпластических процессах в позднем репродуктивном периоде в группе пациенток ( $n=100$ ) с гистологически верифицированным диагнозом - гиперплазия эндометрия, находившихся на стационарном лечении в гинекологическом отделении. Средний возраст обследованных пациенток составил  $37,9 \pm 2,6$  лет. Контрольную группу составили здоровые пациентки ( $n=50$ ), средний возраст -  $39,4 \pm 1,4$  года.

Согласно результатам УЗИ органов малого таза, у 80% пациенток I группы были выявлены признаки гиперпластических процессов эндометрия (табл.5). При этом размеры тела матки имели следующие параметры:  $63,2 \pm 1,33$  х  $48,3 \pm 1,16$  х  $54,3 \pm 1,23$ ; толщина эндометрия -  $16,8 \pm 0,68$ , что превышало нормативные значения этой возрастной группы. В 59,2% случаев были выявлены миоматозные узлы. Средний объем яичников равнялся  $43,6 \pm 1,1$  х  $38,2 \pm 1,03$ , при этом в 12% случаев была отмечена персистенция фолликула, в 14% - фолликулярная киста яичника, в 40% - кистозно измененные яичники. Таким образом, ультразвуковая картина органов малого таза была представлена следующим образом: размеры матки у обследованных женщин не превышали размеров 7-недельной беременности, толщина эндометрия и объем яичников превышали нормативные значения для этой возрастной группы. У 24% пациенток были выявлены признаки гиперпластических процессов эндометрия только по УЗИ, клинических проявлений у них не наблюдалось.



**Рисунок 12.** Эхографические признаки гиперплазии эндометрия (больная Т., 36 лет).

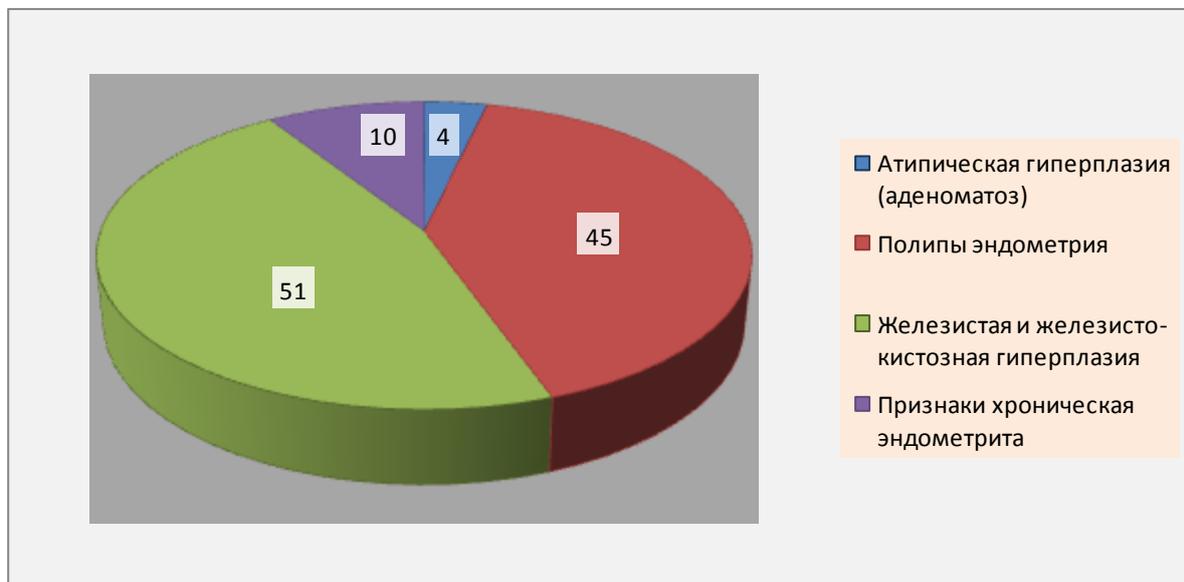
По результатам гистероскопии у пациенток были выявлены гиперпластические процессы эндометрия, у 100% женщин признаки хронического эндометрита. При обычной гиперплазии и отсутствии кровяных выделений визуализировался утолщенный эндометрий в виде складок различной высоты, бледно-розового цвета, отёчный, просматривалось большое количество протоков желёз (прозрачные точки). При изменении скорости потока жидкости в полость матки отмечалось волнообразное движение эндометрия. При проведении гистероскопии на фоне длительных кровяных выделений, чаще в дне матки и в области устьев маточных труб определялись бахромчатые обрывки эндометрия бледно-розового цвета, на остальном протяжении эндометрий тонкий, бледный. При полиповидной форме гиперплазии эндометрия поверхность эндометрия выглядела неровной в виде ямок, кист, бороздок, имела полиповидную форму, бледно-розовый цвет (рис. 12).

## Таблица 5.

Результаты ультразвукового исследования матки и яичников у женщин позднего репродуктивного периода с гиперплазией эндометрия:

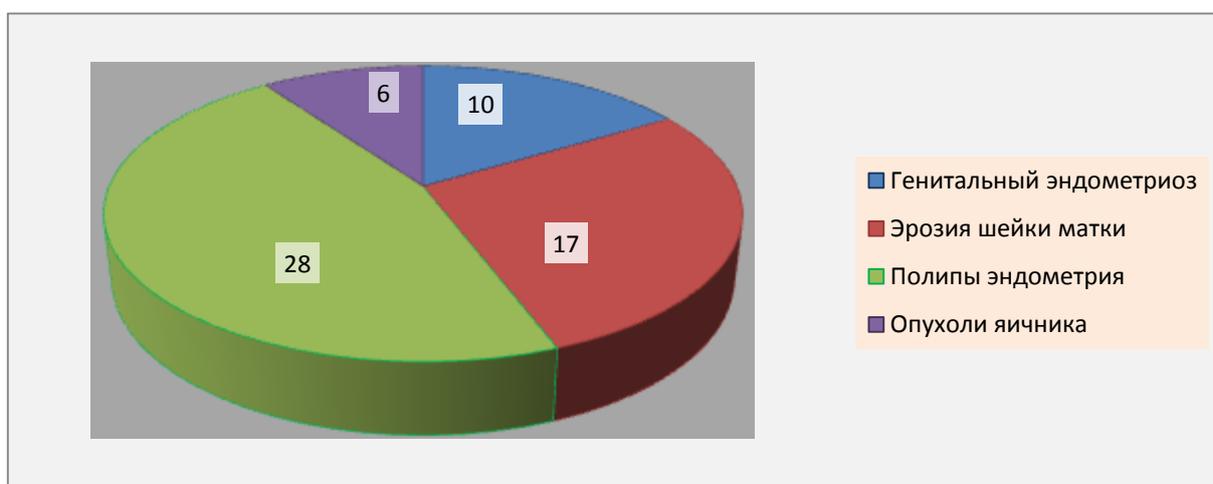
Показатель	I группа(п=100)
Матка	
Длина (мм)	63,2+1,33
Передне- задний размер (мм)	48,3+1,16
Ширина (мм)	54,3+1,23
Миометрий	
Миоматозные узлы (диаметр в мм)	
Субсерозные (2 узла)	28,2+0,89
Интрамуральные (2 узла)	36,3+1,00
Эндометрий	
М-эхо (мм)	16,8+0,68
Яичники	
Правый:	
- длина (мм)	43,1+1,09
— ширина (мм)	38,2+1,03
- киста (диаметр в мм)	1
— мелкокистозные изменения (количество случаев)	25
Левый:	
- длина (мм)	43,6+1,1
- ширина (мм)	34,2+0,97
- киста (диаметр в мм)	1
— мелкокистозные изменения (количество случаев)	10

**Рисунок 13.** Структура патологических изменений эндометрия в позднем репродуктивном периоде у обследованных:



В структуре гиперпластических процессов эндометрия лидирующую позицию в позднем репродуктивном периоде занимала железистая и железисто - кистозная гиперплазия эндометрия - 51%, полипы эндометрия - 45%, атипичная гиперплазия (аденоматоз) - 4% и признаки эндометрита 10% (рис. 13).

**Рисунок 14.** Сочетание гиперпластических процессов эндометрия с гинекологическими заболеваниями:



Сочетание железистой и железисто-кистозной гиперплазии эндометрия с миомой матки по данным проведенных исследований встречается в 26% случаев, генитальным эндометриозом - в 10%, эрозией шейки матки - 17%; сочетание полипов эндометрия с миомой матки - 28%, опухолями яичников — 6% (рис.14).

С целью выявления метаболических нарушений проведено клинко-лабораторное обследование пациенток основной группы в сравнении с контрольной группой. Был определен индекс массы тела (ИМТ) у пациенток основной группы согласно критериям Международной диабетической федерации (2005 г.). Около трети 36% пациенток имели нормальные показатели индекса массы тела, в 64% были определены избыточный вес и ожирение различной степени выраженности (табл.6).

**Таблица 6.** Индекс массы тела у женщин с простой гиперплазией эндометрия в позднем репродуктивном периоде:

<b>ИМТ:</b>	<b>%</b>
18,5 – 24,9	36,0
25 – 25,9	34,0
30 – 39,9	24,0
> 40	6,0
<b>Всего:</b>	<b>100,0</b>

**Таблица 7.** Липидный спектр крови у женщин в исследуемых группах:

<b>Показатели:</b>	<b>I группа</b>	<b>II группа</b>
ХС	5,0±0,4	5,2±0,4
Триглицериды	1,0±0,1	1,4±0,2
ХС-ЛПВП	1,4±0,2	1,8±0,2
ХС-ЛПНП	2,9±0,4	2,7±0,3

В 30% случаев были выявлены повышенные показатели триглицеридов (1,9±0,1 ммоль/л). В 24% случаев было отмечено снижение холестерина-ЛПВП (1,0±0,2 ммоль/л) (табл.7).

При исследовании некоторых показателей крови и гемостаза уровень гемоглобина у больных с простой гиперплазией эндометрия в позднем репродуктивном периоде по сравнению со здоровыми женщинами был достоверно ниже. Все остальные показатели крови имели тенденцию к повышению ( $p > 0,05$ ), при этом оставались в пределах нормы (табл.8).

**Таблица 8.** Некоторые показатели крови и гемостаза:

<b>Показатели</b>	<b>I группа</b>	<b>II группа</b>
Эритроциты	4,0±0,4	4,8±0,7
Гемоглобин	106,3±1,8	123,7±1,8
Лейкоциты	5,7±0,5	5,9±0,6
СОЭ	8,3±0,5	8,5±0,5
Тромбоциты	254,6±3,3	232,9±3,1
ПТИ	99,9±2,0	102,4±2,1
Фибриноген	3,2±0,4	3,4±0,4

При оценке динамики пептидных и стероидных гормонов установлено, что практически все исходные показатели (ФСГ, ЛГ, пролактин, тестостерон) существенно не различались и находились в пределах нормативных значений. В то же время, у пациенток I группы в фолликулярную фазу отмечается значимое увеличение концентрации эстрадиола в сыворотке крови  $220 \pm 32$  пг/мл, в контрольной группе -  $125 \pm 22$  пг/мл ( $p < 0,5$ ). Обратная тенденция выявлена в лютеиновую фазу при изучении уровня прогестерона - основная группа  $4,8 \pm 2,1$  пг/мл, контрольная группа -  $15,2 \pm 7,2$  пг/мл ( $p < 0,5$ ) (табл. 9).

**Таблица 9.** Гормональный профиль у пациенток исследуемых групп:

Показатели	I группа	II группа
ЛГ, мМЕ/мл	$9,2 \pm 3,3$	$7,4 \pm 2,7$
ФСГ, мМЕ/мл	$17,3 \pm 3,3$	$12,5 \pm 1,9$
Пролактин, мМЕ/мл	$282 \pm 59,6$	$320 \pm 61,4$
Эстрадиол, пг/мл	$220 \pm 32$	$125 \pm 22,0$
Прогестерон, нмоль/л	$4,8 \pm 2,1$	$15,2 \pm 7,2$
Тестостерон, нмоль/л	$1,6 \pm 0,5$	$1,3 \pm 0,5$

**3.4. Использование комбинированных оральных контрацептивов у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия.** Было проведено обследование 50 больных позднего репродуктивного периода. Все женщины получали комбинированный оральные контрацептив «Жанин», содержащий этинилэстрадиол 30 мкг и диестоген 20,0.

Критериями отбора для проведения гормонотерапии явились:

- морфологически подтвержденный диагноз простой (в группе 1) или сложной (в группе 2) гиперплазии эндометрия без атипии;
- отсутствие метаболических нарушений;
- отсутствие гормональной терапии в течение 6 месяцев и более до проведения исследования.

Основу оценки составили: устранение основных симптомов заболевания и нормализация менструального цикла.

При сравнении размеров тела матки, толщины эндометрия и объема яичников до лечения в исследуемых группах по сравнению со здоровыми женщинами выявлено достоверное превышение по этим показателям (табл.10).

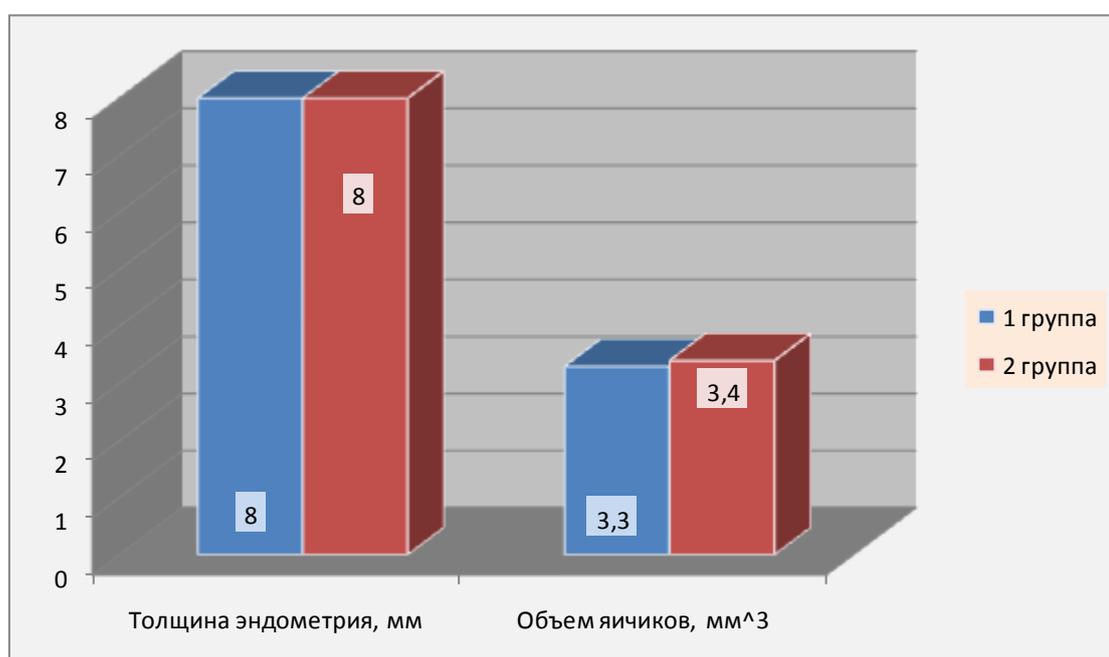
Применение КОК оказывает влияние на величину и структуру матки и яичников. Размеры матки с учётом наличия миоматозных узлов в процессе лечения имеют тенденцию к уменьшению: длина матки к на фоне лечения уменьшилась на 5,1 мм (8%) у женщин первой исследуемой группы и на 8,4 мм (13%) у женщин второй группы, передне-задний размер - на 1,5 мм (4%) и на 2,7 мм (7%), а ширина - на 5,1 мм (9%) и на 8,6 мм (14%) соответственно. Диаметр миоматозных узлов также уменьшался: субсерозных - на, интрамуральных - на 14-13 мм (41- 36%); без статистически значимых различий между группами больных. Мелкокистозные изменения в яичниках наблюдались в процессе лечения у большинства больных как в начале, так и по завершении лечения, однако их число достоверно снижалось в обеих группах.

**Таблица 10.**

Средние показатели размеров матки и яичников у женщин исследуемых групп по данным УЗИ:

Характеристики матки, яичников	1 группа		2 группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Матка				
Длина, мм	62,8±4,1	57,7±3,7	63,6±4,2	55,2±3,6
Передне-задний размер, мм	42,7±2,7	41,2±2,5	42,8±2,7	40,1±2,5
Ширина, мм	61,2±4,0	56,1±3,6	62,9±3,8	54,3±3,5
Миометрий				
Субсерозные узлы	27,2±0,9	20,4±0,8	31,2±0,9	21,2±0,8
Интрамуральные узлы	35,9±1,0	21,2±0,8	37,3±1,0	23,8±0,8
Эндометрий				
М-эхо, мм	13,9±2,2	5,9±1,3	14,2±2,2	6,2±1,4
Яичники				
Правый:				
- длина, мм	42,9±1,1'	32,2±1,0	39,1±1,1	32,0±1,0
- ширина, мм	37,2±1,0	34,4±1,0	39,2±1,0	36,4±1,0
- киста	—	—	—	—
-мелкокистозные изменения	19	15	20	13
Левый:				
- длина, мм	41,6±1,1	31,1±0,9	42,6±1,1	30,6±1,1
- ширина, мм	33,2±1,0	36,0±1,0	29,9±1,0	31,2±1,0
- киста:	—	—	—	—
-мелкокистозные изменения	20	15	12	9

После выскабливания полости матки и последующего назначения гормональной терапии КОК у пациенток с гиперплазией эндометрия без атипии отмечено достоверное уменьшение толщины эндометрия (с 13,9 мм до 5,9 мм в первой группе и с 14,2 мм до 6,2 мм - во второй), а также объема яичников (с 9,3 мм до 6,0 мм в первой группе и с 9,2 мм до 5,8 мм - во второй). Однако достоверных различий в динамике анализируемых показателей между пациентками с простой и сложной гиперплазией эндометрия не отмечалось;  $p > 0,05$  (рис.15).



**Рисунок 15.** Средний уровень снижения толщины эндометрия и объема яичников у женщин исследуемых групп после лечения КОК.

При оценке динамики содержания пептидных и стероидных гормонов у пациенток установлено, что исходные показатели (фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны, пролактин, эстрадиол, тестостерон) существенно не различались и находились в пределах нормативных значений. Уровень прогестерона до лечения был несколько выше нормы, а эстрадиол находился в пределах значений фолликулярной фазы, ближе к верхним границам. То есть для женщин

обеих групп была характерна относительная гиперэстрогемия (табл.11).

После гормональной терапии было отмечено снижение уровней эстрадиола, гонадотропных гормонов (фолликулостимулирующего и лютеинизирующего) в обеих группах ( $p > 0,05$ ). Пролактин после лечения несколько повысился ( $p > 0,05$ ), однако его значения находились в пределах нормы. Содержание прогестерона в сыворотке крови оставалось практически на прежнем уровне ( $2,9 \pm 0,8$  и  $2,9 \pm 0,7$ ). Показатель андрогена- тестостерона находились в пределах референтных значений, незначительно уменьшаясь после лечения.

**Таблица 11.** Гормональный профиль у женщин в исследуемых группах до и после лечения КОК:

Показатель	1 группа		2 группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЛГ, мМЕ/мл	$9,2 \pm 3,3$	$7,4 \pm 2,7$	$8,8 \pm 3,3$	$6,6 \pm 2,4$
ФСГ, мМЕ/мл	$17,3 \pm 3,3$	$12,5 \pm 1,9$	$16,5 \pm 3,2$	$12,0 \pm 1,8$
Пролактин, мМЕ/мл	$282 \pm 59,6$	$320 \pm 61,4$	$76,7 \pm 56,4$	$298,1 \pm 51,3$
Эстрадиол, пг/мл	$75,5 \pm 19,2$	$37,4 \pm 9,3$	$78,4 \pm 19,8$	$43,6 \pm 9,7$
Прогестерон, нмоль/л	$2,5 \pm 0,7$	$2,9 \pm 0,7$	$2,7 \pm 0,7$	$2,9 \pm 0,8$
Тестостерон, нмоль/л	$1,6 \pm 0,5$	$1,3 \pm 0,5$	$1,4 \pm 0,5$	$1,2 \pm 0,5$

Таким образом, было отмечено снижение уровня гонадотропных гормонов и эстрадиола после приема КОК.

При расчете коэффициента соотношения эстрадиола к прогестерону в 1 группе до и после лечения получены следующие показатели:  $111,9 \pm 10,1$  и  $47,6 \pm 4,2$ ; во 2 группе -  $106,8 \pm 9,8$  и  $54,9 \pm 4,5$ .

После лечения во всех группах отмечено достоверное снижение ( $p < 0,05$ ) данного коэффициента, что говорит об уменьшении эстрогенного влияния на эндометрий.

Статистически значимых различий в динамике анализируемых показателей между пациентками с простой и сложной гиперплазией эндометрия не выявлено.

Уровень гемоглобина у женщин с простой гиперплазией эндометрия до лечения по сравнению со здоровыми женщинами был достоверно ниже.

После лечения отмечено увеличение числа эритроцитов ( $p > 0,05$ ), а также статистически значимое повышение содержания гемоглобина. Все остальные изученные показатели крови (содержание лейкоцитов и тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов) имели тенденцию к повышению ( $p > 0,05$ ), при этом оставались в пределах нормы.

**Таблица 12.**

Некоторые показатели крови и гемостаза у женщин в исследуемых группах до и после приема комбинированных оральных контрацептивов:

Показатель	1 группа		2 группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Эритроциты $10^{12}/л$	4,0±0,4	4,8±0,7	3,9±0,5	4,3±0,5
Гемоглобин, г/л	106,3± 1,8	123,7± 1,8*	108,5±1,8	120,0± 1,7
Лейкоциты, $10^9 / л$	5,7±0,5	5,9±0,6	5,6±0,5	5,8±0,6
СОЭ, мм	8,3±0,5	8,5±0,5	8,9±0,4	9,2±0,5
Тромбоциты, $10^9/л$	254,6± 3,3	232,9± 3,1	240,6± 3,1	241,2± 3,1
ПТИ, %	99,9±2,0	102,4±2,0	100,4±2,2	102,5±2,2
Фибриноген, г/л	3,2±0,4	3,4±0,4	3,1 ±0,4	3,2±0,4

Учитывая данные литературы о влиянии КОК на липидный профиль, в настоящей работе изучены показатели общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности, а также холестерина липопротеинов низкой плотности в крови (табл.13). Достоверных различий в исходных показателях липидного, углеводного и белкового обменов в исследуемых группах по сравнению со здоровыми женщинами не выявлено.

**Таблица 13.**

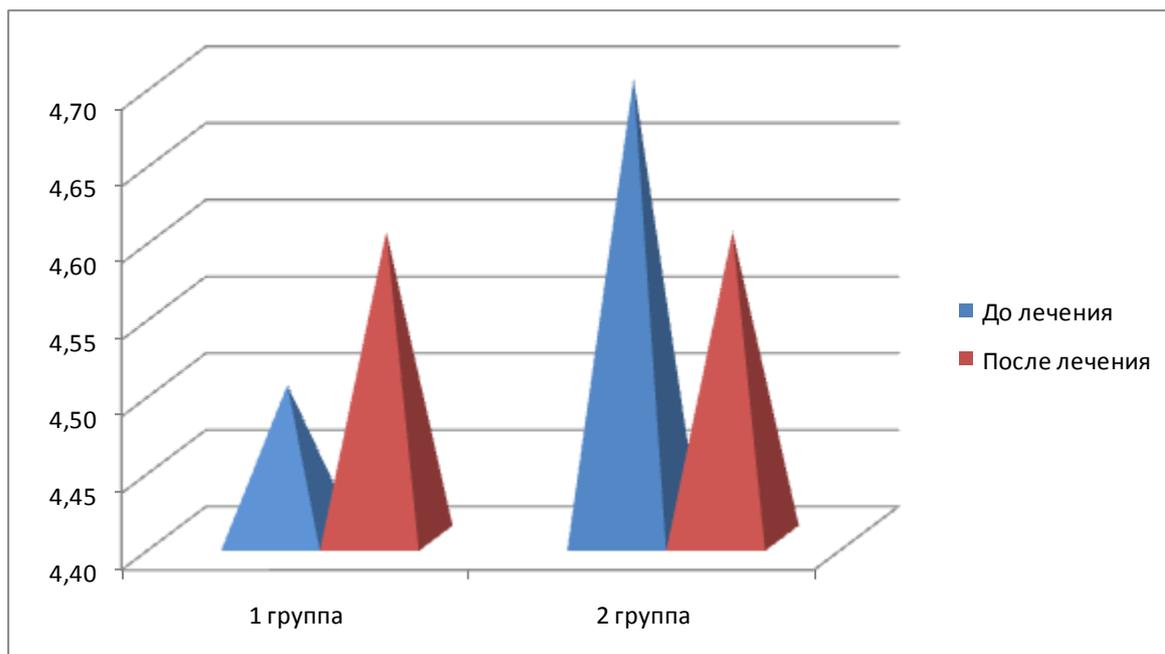
Липидный спектр крови у женщин в исследуемых группах  
до и после приема комбинированных оральных контрацептивов:

Показатель	1 группа		2 группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Общий ХС	5,0±0,4	5,2±0,4	5,1±0,4	5,3±0,4
Триглице- риды	1,0±0,1	1,4±0,2	1,1±0,2	1,4±0,2
ХС-ЛПВП	1,4±0,2	1,8±0,2	1,4±0,2	1,7±0,2
ХС-ЛПНП	2,9±0,4	2,7±0,3	2,8±0,3	2,6±0,2
Коэф. атерогенности	2,6±0,3	2,3±0,3	2,6±0,3	2,1±0,2

Исследование липидного профиля крови у обследованных женщин продемонстрировало в основном благоприятное влияние гормональной терапии на липидный профиль. Во всех случаях после приема КОК содержание общего холестерина и триглицеридов было незначительно увеличено ( $p > 0,05$ ). Соотношение холестерина-ЛПВП к холестерину-ЛПНП (коэффициент атерогенности) было снижено после 9 циклов приема препарата, отмечено незначительное повышение уровня холестерина-ЛПВП и статистически незначимое снижение холестерина-ЛПНП. В целом, все показатели метаболизма липидов после лечения оставались в пределах нормы.

В целях изучения влияния приема КОК на метаболизм углеводов определялся уровень глюкозы до и после лечения, при этом статистически значимых изменений не было выявлено: 1 группа - 4,5±0,2 ммоль/л до и 4,7±0,2 ммоль/л после лечения, 2 группа - 4,6±0,2 ммоль/л и 4,6±0,2 ммоль/л соответственно (рис.16).

**Рисунок 16.** Средний уровень глюкозы у женщин исследуемых групп до и после лечения (ммоль/л):



**Таблица 14.** Характеристика менструальной функции у женщин исследуемых групп на фоне гормонотерапии:

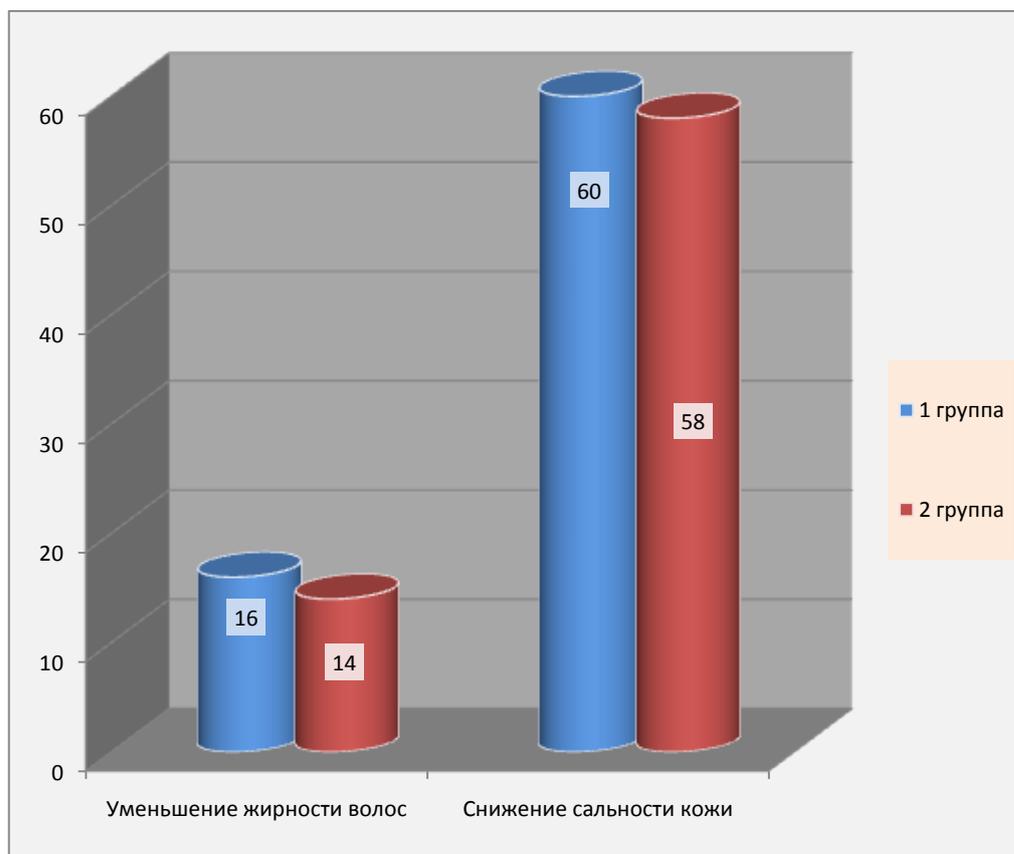
<b>Критерии:</b>	<b>1 группа</b>	<b>2 группа</b>
Длительность менструальноподобной реакции, дни	4,6±0,7	4,9±0,9
Прорывные кровотечения, %	68,0	54,0
Уменьшение количества теряемой крови, %	80,0	64,0

В процессе терапии все женщины отмечали появление менструальноподобных кровотечений в перерывах приема препарата. Однако продолжительность таких кровотечений достоверно уменьшилась с 7,4±1,2 до 4,6±0,7 дня после курса терапии в 1 группе ( $p<0,05$ ) и с 7,2±1,2 до 4,9±0,9 дня — во 2 группе ( $p<0,05$ ) (табл.14). Так называемые «кровотечения прорыва» на фоне приема препарата

наблюдались в 68,0% случаев в 1 группе, что превышало аналогичные показатели во второй группе — 54,0% ( $p < 0,05$ ). Кровянистые выделения чаще всего появлялись на 5-9-й неделе гормонотерапии. В то же время, субъективно уменьшение общего количества теряемой крови отметили в 1 группе 80,0% женщин, а во 2 - 64% ( $p < 0,05$ ) (табл.14).

Кроме изменений в состоянии менструальной функции отмечены дополнительные положительные эффекты гормонотерапии: снижение сальности кожи и уменьшение жирности волос, равномерно в обеих группах (рис.17).

**Рисунок 17.** Частота появления дополнительных положительных эффектов гормонотерапии у пациенток исследуемых групп (в %).



**Таблица 15.** Побочные эффекты и осложнения терапии КОК у женщин  
в исследуемых группах (%):

Частота побочных эффектов и осложнений при приеме препарата

Побочные эффекты и осложнения	1 группа	2 группа
Межменструальные кровянистые выделения, %	50,0	52,0
Тошнота, %	8,0	12,0
Эмоциональная лабильность, %	10,0	8,0
Болезненность и нагрубание молочных желез, %	8,0	10,0
Увеличение массы тела, кг	2,0	2,0
Поверхностный тромбофлебит нижних конечностей, %	2,0	0,0
Повышение АД, %	8,0	8,0
Головные боли, %	6,0	8

оказалась невысокой и составила от 2,3 до 11,8%, за исключением межменструальных кровянистых выделений различной степени интенсивности (табл. 15). На тошноту жаловались 8,0% пациенток первой и 12,0% второй группы, на эмоциональную лабильность – 10,0% и 8,0%, на болезненность и нагрубание молочных желез - 8,0% и 10,0%, на поверхностный тромбофлебит нижних конечностей – 2,0% и 0,0%, на повышение артериального давления – 10,0% и 8,0%, на головные боли – 6,0% и 8,0% соответственно. Статистически значимых различий в динамике анализируемых показателей между пациентками с простой и сложной гиперплазией эндометрия не выявлено.

Следует отметить, что общие клинические побочные эффекты (тошнота, эмоциональная лабильность, напряжение в молочных железах, головные боли) возникали впервые 3 месяца приема КОК, в последующем женщины вышеназванные жалобы не предъявляли.

Учитывая возможность прибавки массы тела на фоне приема

препарата, была изучена динамика этого показателя у обследованных женщин. Увеличение массы тела в среднем к концу курса лечения оставило в среднем  $2,0 \pm 1,0$  кг в обеих группах (табл.15).

После завершения курса гормональной терапии всем пациенткам было проведено морфологическое исследование эндометрия (аспирация эндометрия). В 76,0% и в 78,0% случаев выявлен атрофический и гипопластический эндометрий, в 16,0% и 18,0% - эндометрий фазы секреции (табл.16).

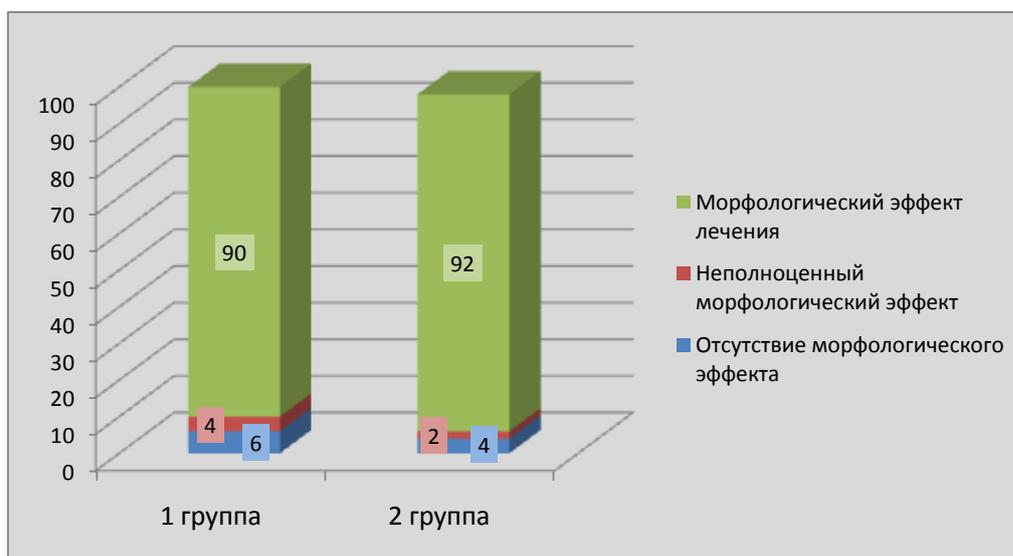
Таким образом, морфологический эффект лечения отмечен в 1 группе в 90,0%, а во 2 группе - в 92,0% случаев. Неполный морфологический эффект (переходный эндометрий с очаговой гиперплазией эндометрия) наблюдалось у пациенток первой группы (4,0%) и у 2 пациенток второй группы 4,0%.

Отсутствие эффекта от лечения КОК отмечено у 36,0% женщин с простой и 4,0% — со сложной гиперплазией эндометрия. И здесь значимые различия между группами отсутствуют (рис.18).

**Таблица 16.** Результаты гистологического исследования эндометрия после завершения гормонотерапии у женщин в исследуемых группах (в%).

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ	1 группа	2 группа
Атрофия эндометрия	58,0	56,0
Эндометрий фазы секреции	16,0	18,0
Гипопластический эндометрий	18,0	22,0
Переходный эндометрий с очаговой гиперплазией	2,0	2,0
Гиперплазия эндометрия без атипии	6,0	2,0

**Рисунок 18.** Распределение пациенток исследуемых групп по наличию и полноте морфологического эффекта от лечения КОК (в %).



Таким образом, на основании данных клинического, морфологического и лабораторного обследования можно сделать вывод о том, что терапия комбинированными оральными контрацептивами показывает высокую эффективность при лечении гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста, причем в равной степени как простой, так и сложной гиперплазии без атипии.

### ***3,5. Использование гестаген-содержащих препаратов у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия.***

Изучение эффективности использования гестаген-содержащих препаратов (левоноргестрел-содержащая система «Мирена») в лечении гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста было проведено в двух группах пациенток, аналогичных по количественному и качественному составу тем, которые получали с той же целью комбинированные оральные контрацептивы. Первая группа наблюдения (n=25) состояла из больных с простой гиперплазии эндометрия, вторая группа (n=25) - со сложными

гиперпластическими процессами эндометрия. Состав групп по возрасту, анамнезу, наличию сопутствующей патологии был подобран одинаковым.

Средний возраст 50 обследованных пациенток составил  $40,7 \pm 2,0$  года. При ретроспективном анализе особенностей становления и характера менструальной функции отмечено, что средний возраст наступления менархе составил  $14,1 \pm 0,5$  года; позднее менархе выявлено в 24,8% случаев. Нарушения менструальной функции с момента становления отмечены в 10,0 % случаев. Средний возраст начала половой жизни составил  $18,4 \pm 0,9$  года. При анализе генеративной функции установлено, что подавляющее большинство женщин имели в анамнезе беременности. Соотношение беременностей, родов, аборт, приходящихся на одну женщину, составило  $4,3 \pm 0,9$ :  $1,9 \pm 0,3$ :  $2,2 \pm 0,9$  года. Наиболее популярным методом контрацепции явилась внутриматочная контрацепция (40,0%), среднее время нахождения спирали в полости матки составило  $3,9 \pm 0,7$  года. Гормональная контрацепция использовалась в 14,0% случаев. Продолжительность приема гормональных контрацептивов у обследованных женщин составила от 4 месяцев до 3 лет.

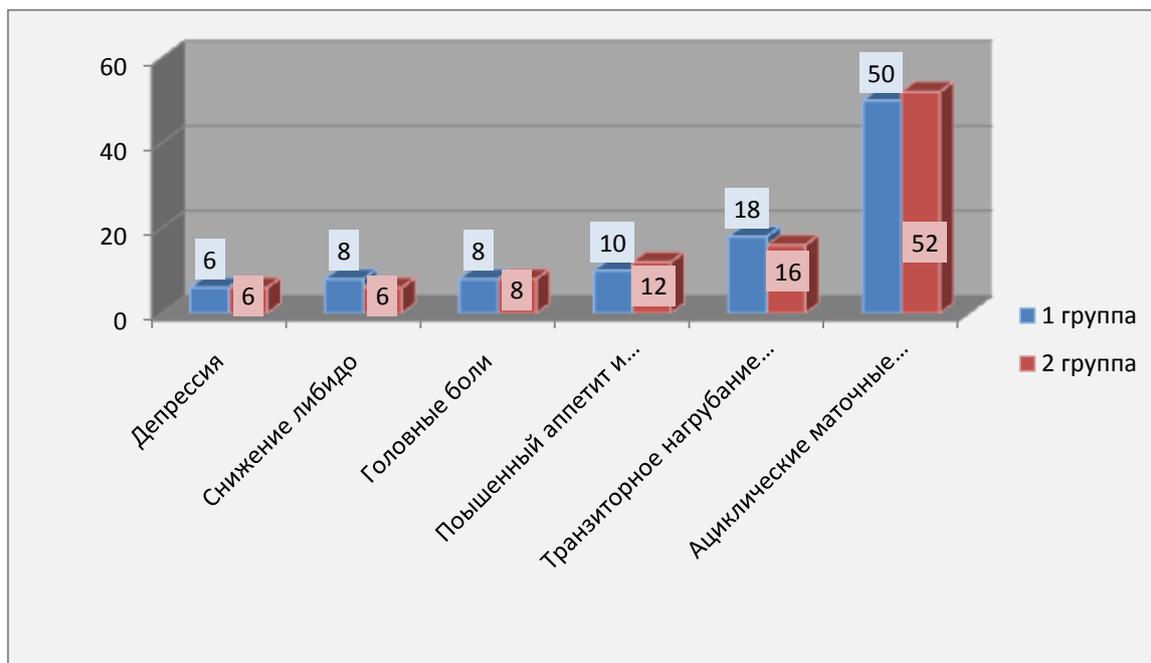
Среди сопутствующих гинекологических заболеваний в исследуемой группе было отмечено наличие миомы матки в 30,0% случаев, эндометриоза - в 14,0%, опухолеподобных образований яичников - в 20,0%. В анамнезе воспалительные заболевания органов малого таза были выявлены в 64,0%, ИППП - в 50,0% случаев. Оперативные вмешательства по поводу эктопической беременности имели место в 8,0% случаев; операции по поводу доброкачественных опухолей яичников и опухолеподобных образований в яичниках выполнены в 14,0% случаев. Из соматической патологии в анамнезе у пациенток были отмечены заболевания дыхательной системы в 22,0% случаев, заболевания желудочно-кишечного тракта: гастрит, язвенная

болезнь желудка и 12-перстной кишки — в 34,0%; патология печени — в 20,0%; патология сердечнососудистой системы - в 26,0%; мастопатия - в 34,0% случаев.

Всем женщинам была назначена левоноргестрел-высвобождающая внутриматочная система (ЛНГ-ВМС- «Мирена»). Использованные критерии отбора для проведения гормонотерапии, а также методики морфологической и клинической оценки эффективности аналогичны описанным в предыдущем параграфе. Оценка эффективности гормонотерапии проводилась через 6 месяцев применения ЛНГ-ВМС. («Мирена»).

У 53,6% женщин первой и 51,2% второй исследуемой группы в течение первых трех месяцев лечения появлялись скудные ациклические кровянистые выделения из половых путей средней продолжительностью  $6,7 \pm 1,8$  и  $5,9 \pm 1,7$  дня соответственно. В последующем аналогичные выделения сохранялись у 31,6% и 30,6% пациенток, продолжительность их осталась почти прежней ( $6,1 \pm 1,6$  и  $5,8 \pm 1,3$  дня). 16,4% женщин первой и 15,9% второй исследуемой группы наблюдали у себя транзиторное нагрубание молочных желез, 9,4% и 11,2% пациенток отмечали повышенный аппетит и увеличение массы тела на 2-3 кг, 7,3% и 6,9% - снижение либидо, 6,8% и 5,9% - депрессию, а 7,8% и 8,2% - периодические головные боли. Статистически значимых различий в отношении частоты осложнений гормонотерапии между пациентками с простой и сложной гиперплазией эндометрия не выявлено (рис.19).

**Рисунок 19.** Осложнения гормонотерапии ЛНГ-ВМС у пациенток исследуемых групп (на 100):



**Таблица 17.** Исследование уровня гормонов у женщин с гиперплазией эндометрия после введения ЛНГ-ВМС.

Гормоны	1 группа		2 группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ФСГ, мМЕ/мл	28,3±0,9	22,2±1,0	27,7±0,9	21,2±1,0
ЛГ, мМе/мл	13,6±0,6	10,4±1,0	12,6±0,9	8,6±0,5
Пролактин,	386,0±3,3	378,2±3,2	375,0±3,3	368±3,2
Эстрадиол, пг/мл	26,8±0,9	24,6±0,8	25,4±0,9	34,5±1,0
Прогестерон, нг/мл	2,5±0,3	2,3±0,3	2,6±0,3	2,1±0,2
Тестостерон, нг/мл	0,9±0,2	0,7±0,1	0,8±0,2	0,8±0,2

Исследование уровня гормонов у женщин с гиперплазией эндометрия после введения ЛНГ-ВМС показало (табл.17), что их содержание в

процессе лечения колеблется в пределах, свойственных позднему репродуктивному периоду. Уровень гонадотропных гормонов (фолликулостимулирующего и лютеинизирующего) по сравнению с исходным (до лечения) в обеих группах имел слабую тенденцию к снижению: ФСГ с 28,3 до 22,2 и с 27,7 до 21,2 мМЕ/мл, ЛГ с 13,6 и 12,6 до 10,4 и 8,6 мМЕ/мл ( $p>0,05$ ). Концентрация эстрадиола и прогестерона находилась в пределах физиологической нормы, а содержание андрогенов не имело заметных изменений. Однако достоверных различий в динамике анализируемых показателей между пациентками с простой и сложной гиперплазией эндометрия не отмечалось.

**Таблица 18.** Характеристика липидного спектра у женщин с гиперплазией эндометрия при использовании ЛНГ-ВМС:

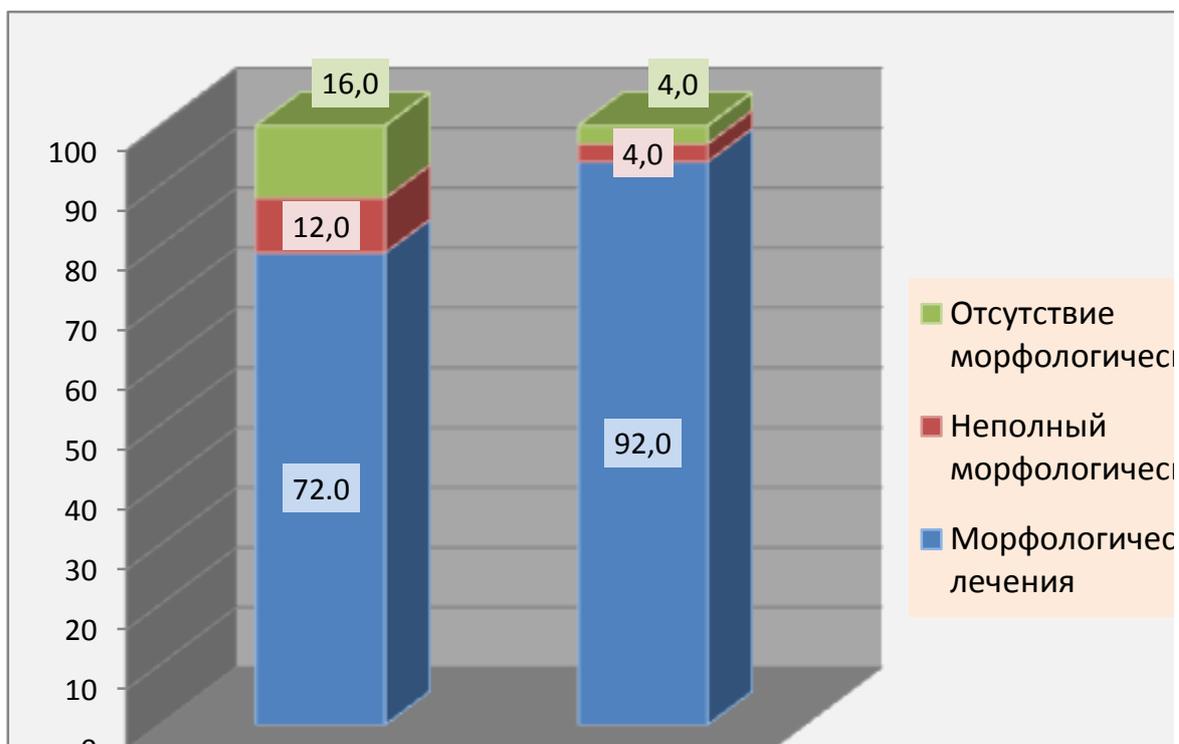
Показатели	1 группа		2 группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Общий холестерин,	6,6±0,6	5,7±0,4	6,1±0,6	4,8±0,4
ЛПВП,	1,4±0,2	1,5±0,2	1,3± 0,2	1,7±0,2
ЛПНП,	3,9±0,3	3,6±0,3	4,1±0,3	3,4±0,3
ЛПОНП,	1,8±0,3	1,4±0,2	1,7±0,3	1,1±0,1
Триглицериды,	3,5±0,3	2,8±0,3	3,6±0,3	1,7±0,2

Содержание уровня липидов крови (табл.18) на фоне комплексного лечения с гиполипидемическими препаратами (липримар, соматостатин), позволило снизить и длительно поддерживать на этом уровне общий холестерин - с 6,1-6,6 до 4,8-5,7 ммоль/л. В обеих группах имелась отчетливая тенденция к повышению содержания липопротеидов высокой плотности и уменьшению липопротеидов низкой плотности. Уровень липопротеидов очень низкой плотности достоверно снижался. Такая же закономерность была свойственна триглицеридам и коэффициенту атерогенности ( $p < 0,05$ ). Несмотря на имеющиеся различия по некоторым параметрам (общий холестерин, число тромбоцитов), разницы в отношении динамики показателей липидного обмена и гемостаза между пациентками с простой и сложной гиперплазией эндометрия не выявлено.

Объем теряемой крови в течение двух месяцев лечения оставался прежним, однако, с третьего месяца большинство пациенток (74,0%) отмечали уменьшение как продолжительности, так и величины кровопотери. К концу 6-го месяца продолжительность менструальноподобной реакции сократилась в обеих группах в среднем с  $5,4 \pm 1,1$  дня до  $2,6 \pm 0,8$  дня, что косвенно могло свидетельствовать о регрессивных изменениях эндометрия.

Анализ состояния показателей гемостаза у женщин с ЛНГ-ВМС показывает, что под влиянием левоноргестрела данные характеристики практически не менялись.

**Рисунок 20.** Распределение пациенток исследуемых групп по наличию и полноте морфологического эффекта от лечения ЛНГ-ВМС ( в % ).



По данным цитологического исследования полости матки по истечении 6 месяцев лечения гиперпластических процессов эндометрия, атрофия эндометрия была обнаружена у 49,2% пациенток первой и 40,2% — второй исследуемой группы, секреторная трансформация эндометрия - у 45,6% и 39,6%, простая или сложная гиперплазия эндометрия без атипии - у 12,1% и 3,0% соответственно; во всех случаях различия достоверны ( $p < 0,05$ ).

В целом, морфологический эффект лечения отмечен в 1 группе в 20,0%, а во 2 группе - в 94,0% случаев. Неполный морфологический эффект (переходный эндометрий с очаговой гиперплазией эндометрия)

наблюдался у 3 пациенток первой группы 12,0% и у 1 пациентки второй группы 4,0%. Отсутствие эффекта от лечения ЛНГ-ВМС отмечено у 4-16,0% женщин с простой и у 1 -4,0% - со сложной гиперплазией эндометрия. И здесь различия между группами достоверны ( $p < 0,05$ ). Таким образом, эффективность лечения сложной гиперплазии эндометрия с использованием гестаген-содержащих препаратов оценена через 6 месяцев в 97,0%, а простой - в 87,9% (рис.20).

На основании данных клинического, морфологического и лабораторного обследования оказывается возможным сделать вывод о том, что терапия гестаген-содержащими препаратами показывает высокую эффективность при лечении гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста, причем в большей степени сложной гиперплазии без атипии, нежели простой.

Совершенствование этиопатогенетического подхода к терапии гиперплазии эндометрия с выбором метаболически нейтральных препаратов и поиском новых схем являются актуальной проблемой современной гинекологии. Проведенные исследования дают возможность практическому специалисту с учетом факторов риска и полноценного обследования проводить комплексное лечение гиперплазии эндометрия в позднем репродуктивном периоде.

Как показало исследование, если при использовании КОК частота рецидивов в группах женщин с простой и сложной гиперплазией эндометрия была приблизительно одинаковой, то эффективность лечения «чистыми» гестагенами в группе пациенток с простой гиперплазией эндометрия была достоверно ниже. Таким образом, у больных со сложными гиперпластическими процессами эндометрия, целесообразно использование «чистых» гестагенов.

***3.6. Оценка эффективности препарата КосмоФер при анемии у женщин с маточными кровотечениями на фоне гиперплазии эндометрия*** Основной причиной железодефицитной анемии (ЖДА)

являются кровопотери, нарушающие существующее в организме равновесие между поступлением и выведением железа. Особенно большое значение в генезе развития анемии у женщин имеют объем и продолжительность менструаций, а также часто повторяющиеся ациклические маточные кровотечения.

В литературе доминирует следующая точка зрения. До 75% здоровых женщин теряют за время менструаций 20-30 мг железа. В оставшиеся до следующей менструации дни организм компенсирует эту потерю, и анемия не развивается. При обильных или длительных менструациях с кровью выделяется 50-250 мг железа. Потребность в железе у этих женщин возрастает в 2,5-3 раза. Такое количество железа не усваивается даже при большом содержании его в пище. Возникает дисбаланс, ведущий к развитию анемии. Клиническая картина ЖДА складывается из симптомов, связанных с малокровием, недостатком гемоглобина, и симптомов, вызванных дефицитом железосодержащих ферментов. Основными жалобами больных с маточными кровотечениями наряду с указаниями на обильные длительные менструации или ациклические кровянистые выделения являются:

- слабость, головокружение, одышка, быстрая утомляемость, бессонница;
- мышечная слабость, бледность и сухость кожи, ломкость и сухость ногтей и волос, извращение вкуса.

Важную роль в выявлении степени развития ЖДА играют доступные лабораторные критерии. В частности, для ЖДА характерно снижение ферритина в сыворотке крови при нормальном или чаще слегка пониженном уровне гемоглобина. ЖДА характеризуется снижением уровня гемоглобина ниже 120 г/л; гипохромией, пойкилоцитозом, анизоцитозом, полихромазией эритроцитов;

уменьшением цветового показателя; снижением уровня сывороточного железа ниже 12 мкмоль/л; снижением уровня ферритина в сыворотке крови ниже 12 мкг/л. Необходимость своевременного восполнения дефицита железа не вызывает сомнений. Имеется большое число работ, свидетельствующих о результатах применения различных железосодержащих препаратов. Однако, компенсируя недостаток железа, большинство препаратов при их продолжительном применении может способствовать развитию тех или иных диспепсических расстройств (тошнота, рвота, изжога и т.д.), что в значительной степени снижает приемлемость и эффективность проводимого лечения. В этой связи правильный выбор антианемических железосодержащих препаратов по-прежнему остается актуальным и в практике врача акушера-гинеколога.

Нами изучена эффективность препарата КосмоФер® (Железа (III) - гидроксид декстран) при ЖДА у пациенток находившихся на стационарном лечении с верифицированным диагнозом - гиперплазия эндометрия. КосмоФер® (низкомолекулярный декстран железа) (Pharmacosmos A/S, Дания) содержит железо в виде стабильного комплекса железа (III) – гидроксид декстрана, пригодного как для внутривенного, так и внутримышечного применения. Комплекс железа (III) - гидроксид декстрана по химической структуре является аналогом физиологического комплекса ферритина с железа (III) — гидроксидом. В организме ферритин, связывая гидроксид железа (III), обеспечивает обезвреживание токсичных ионов железа. Препарат нами использован в дозе 100 мг в виде серии внутривенных инъекций (3 раза в неделю). Основную группу составили 32 женщины фертильного возраста с клинической картиной и лабораторно подтвержденной ЖДА I и II степени, нуждающиеся в лечении железосодержащими препаратами и не имеющие к ним противопоказаний. Обследование, проведенное до начала исследования, включало сбор анамнеза; общеклиническое

исследование; клинический анализ крови (показатель НЬ, количество эритроцитов, цветовой показатель); гинекологическое обследование. Наблюдение продолжалось в течение 1 месяц; оценивали жалобы, общее состояние, лабораторные данные, наличие побочных эффектов.

Анемия I степени выявлена у 25 -78,1% пациенток (основная нозология: миома матки с интрамуральным и субсерозным расположением узлов, аденомиоз, хронический сальпингоофорит, сопровождавшиеся аномальными маточными кровотечениями - АМК). Наиболее частыми были жалобы на слабость, повышенную утомляемость, обильные менструации. Анемия II степени выявлена у 7 (21,9%) женщин, страдающих АМК (основная нозология: миома матки с интрамуральным расположением узлов, аденомиоз). Наиболее частыми были жалобы на слабость, быструю утомляемость, одышку при физической нагрузке, обильные и длительные менструации со сгустками.

В целом, за время наблюдения у преобладающего большинства женщин положительная клиническая и гематологическая динамика отмечена уже к 20-му дню применения препарата. Так, в начале исследования на общую слабость и быструю утомляемость жаловались 28 -87,5% больных, а через 3 нед. - всего 5 -15,6%. О значительной клинико-гематологической ремиссии, особенно к окончанию 1-го месяца лечения, можно судить и по лабораторным данным (табл.19). Как видно из таблицы, нормализация уровня НЬ крови наблюдалась у 74,6±7,7% пациенток; прирост уровня НЬ составил 6,2 г/л.

**Таблица 19.**

Оценка эффективности лечения анемии препаратом КосмоФер:

Показатели	До лечения	Через 1 мес. от начала лечения
НЬ, г/л	100,8±3,5	117,0±3,0
Эритроциты, *10 <sup>12</sup> /л	3,59±0,06	3,63±0,1
Цветовой показатель	0,89±0,01	0,89±0,003

Отрицательной лабораторной динамики не отмечено ни у одной женщины. Побочное действие препарата наблюдали у 1 % больной (тошнота в течение 1-й недели лечения).

Таким образом, правильно подобранная и сбалансированная противоанемическая терапия может рассматриваться как необходимая составляющая для успешного лечения больных с хронической кровопотерей в практике гинеколога. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности использования железосодержащих препаратов. Применяемый нами препарат КосмоФер® зарекомендовал себя как высокоэффективное и хорошо переносимое средство для профилактики и лечения анемии у пациенток с маточным кровотечением.

## **Заключение:**

В настоящее время гиперпластические процессы эндометрия у женщин в позднем репродуктивном возрасте представляют важную проблему как в клиническом, так и в медико-социальном аспекте.

Условия и образ жизни женщин во многом определяют состояние их здоровья. В связи с этим, в ходе выполнения поставленных задач исследования были изучены основные медико-социальные характеристики пациенток гинекологических стационаров, госпитализированных по поводу неосложненной гиперплазии эндометрия в плановом порядке и по поводу маточных кровотечений, развившихся на фоне гиперплазии эндометрия, — экстренная госпитализация.

Проведенный анализ показал, что статистически значимых различий между исследуемыми группами по возрастному и семейному положению на момент исследования не выявлено. В обеих группах преобладали женщины в возрасте 40-49 и 50-59 лет - их суммарный удельный вес превышал 70%; пациентки более младших и более старших возрастных групп, встречались гораздо реже, 79% состояли в зарегистрированном или «гражданском» браке.

Более 70% больных отметили, что используют на момент исследования или использовали в прошлом те или иные методы контрацепции. В то же время, полученные результаты демонстрируют низкую популярность современных методов контрацепции. 14% женщин отдавали предпочтение внутриматочным контрацептивам, в 18% наблюдений использовались барьерные методы.

Анализ особенностей репродуктивного поведения позволяет с сожалением констатировать, что до настоящего времени наиболее распространенным методом регуляции рождаемости является медицинский аборт. Проведенный анализ показал, что более половины опрошенных женщин в течение жизни сделали хотя бы один аборт,

каждая пятая - не менее двух. В среднем, в течение жизни на 1 женщину приходилось 1,4 искусственных аборта. При этом наименьшая частота искусственных прерываний беременности зарегистрирована среди женщин, наиболее активно использующих гормональную контрацепцию и ВМС.

Анализ репродуктивной функции показал, что у половины обследованных менструации начались в возрасте 12-13 лет - 49,7%, до 12 лет менархе наступило у 12,3%, в возрасте 14-15 лет - у 34,3%, а в 16 лет и позже - у 3,7% женщин. Сравнение результатов опроса первой и второй групп показало отсутствие достоверных различий в возрасте начала менструаций.

Анализ репродуктивной функции показал, что у большинства обследованных менструации начались в возрасте 12-13 лет (рис.5) – 50,0%, до 12 лет менархе наступило у 12,0%, в возрасте 14-15 лет - у 34,0%, а в 16 лет и позже - у 4,0% женщин. Сравнение результатов данных первой и второй групп показало отсутствие достоверных различий в возрасте начала менструаций у женщин обеих групп.

У 10,0% женщин первой группы менструации установились не сразу, у 40,0% были болезненными, у 50,0% - обильными, у 10,0% бывали задержки более чем на 2 дня, а у 6,0% - всю жизнь были нерегулярными. Нормальная периодичность менструаций наблюдалась у 44,0% опрошенных, периодичность менее 27 дней - у 32,0%, а более 29 дней - у 24,0%. Продолжительность менструаций менее 5 дней отмечали только 68,0% женщин, 5-7 дней - 30,0%, а более 7 дней - 2,0%. Следует отметить, что в первой группе выше удельный вес женщин с нормальной периодичностью и продолжительностью менструаций, ниже доля женщин, имеющих нерегулярные, болезненные и обильные менструации.

В первой группе женщин было 10% не рожавших, 14% - имевших одни роды, 32% - рожавших дважды и 44% - рожавших три раза и более.

У 76% в анамнезе выкидышей не было, у 16% был один выкидыш, у 6% - два выкидыша и у 2% - три выкидыша и более. Обращает на себя внимание тот факт, что во второй группе значительно ниже удельный вес нерожавших женщин и соответственно выше доля пациенток с двумя, а также с тремя и более родами в анамнезе. По числу выкидышей достоверных различий нет.

Проведенный анализ выявил у пациенток исследуемых групп значительную распространенность патологии органов репродуктивной системы. В структуре выявленных заболеваний половой сферы преобладали невоспалительные заболевания (прежде всего патология шейки матки); несколько реже встречались воспалительные болезни женских тазовых органов, влагалища и вульвы (прежде всего острый сальпингит). Заболевания, передающиеся преимущественно половым путем (ЗППП), также были широко распространены.

Гинекологический статус женщины во многом определяется ее соматическим здоровьем, поэтому интерес представляют данные о хронической заболеваемости у госпитализированных по поводу гиперплазии эндометрия женщин. В частности, Сахарный диабет встречался в 4% случаях, тиреотоксикоз - в 2%. Эндокринная патология, связанная с дисфункцией половой сферы (дисфункция яичников, нарушение полового созревания и др.) выявлена у 3,0% пациенток. Высока частота регистрации близорукости -18%. В 22% случаях имелись указания, что женщина страдает невралгией, невротическим расстройством или какими-либо проявлениями церебрастенического синдрома, в том числе повышенной утомляемостью, головными болями. Различными заболеваниями системы кровообращения (в основном, патология, сопровождающаяся гипертензией) страдали 12,0% женщин, их частота закономерно нарастала с возрастом. Указания на наличие хронических болезней верхних дыхательных путей (вазомоторные риниты, фарингиты, хронические синуситы, тонзиллиты, ларингиты) и

бронхиальную астму имелись в 10% случаях. 12% женщин имели то или иное хроническое заболевание органов пищеварения; преобладали заболевания полости рта, хронические гастриты, холециститы, желчнокаменная болезнь. Болезни мочевыделительной системы (хронические неспецифические циститы и пиелонефриты) отмечены у 20% пациенток.

Доля пациенток без соматических хронических заболеваний с возрастом закономерно снижалась: в возрасте младше 40 лет составляла 35,4%, в возрасте 40-49 лет - 28,9%, в возрасте 50-59 лет - 21,4%, а у женщин 60 лет и старше - лишь 9,5%.

Можно заключить, что у обследованных женщин имеются медико-социальные факторы риска, способные приводить и, вероятно, приведшие к формированию нарушений репродуктивного здоровья. Это низкий уровень материального благосостояния, отсутствие стремления к использованию современных методов контрацепции, высокий уровень абортов, стрессы, малоподвижный образ жизни, неблагоприятные особенности питания, избыточный вес наличие у пациенток вредных производственных факторов, а также вредных привычек и др. Однако проведенная сравнительная оценка условий и образа жизни женщин, госпитализированных по поводу неосложненной гиперплазии эндометрия и маточных кровотечений, по большинству признаков статистически значимых различий не выявила. Это и неудивительно, так как основной диагноз в обеих исследуемых группах совпадает, а осложнения развиваются у разных пациенток в различные сроки.

Таким образом, у пациенток с гиперплазией эндометрия, госпитализированных как в плановом, так и в экстренном порядке, высок уровень распространенности нарушений соматического и репродуктивного здоровья. Установлено, что маточные кровотечения на фоне гиперплазии эндометрия достоверно чаще развиваются у пациенток, имевших в анамнезе нарушения менструальной функции,

рожавших, в том числе неоднократно. Существенных различий между группами пациенток, госпитализированных в плановом и экстренном порядке, по уровню соматического здоровья (наличие и структура хронических заболеваний, оценка физического развития) выявлено не было.

Проведено изучение гормонального, морфологического состояния эндометрия при гиперпластических процессах в позднем репродуктивном периоде в группе госпитализированных пациенток с гистологически верифицированным диагнозом гиперплазия эндометрия; средний возраст обследованных пациенток составил  $37,9 \pm 2,6$  года. Контрольную группу составили здоровые пациентки; средний возраст -  $39,4 \pm 1,4$  года.

Согласно результатам УЗИ органов малого таза, у 80% пациенток I группы были выявлены признаки гиперпластических процессов эндометрия. При этом размеры тела матки превышали нормативные значения этой возрастной группы.

По результатам гистероскопии у всех пациенток были выявлены гиперпластические процессы эндометрия, а у 10% женщин - признаки хронического эндометрита.

В структуре гиперпластических процессов эндометрия лидирующую позицию в позднем репродуктивном периоде занимала железистая и железисто-кистозная гиперплазия эндометрия - 51%, полипы эндометрия — 45%, атипичная гиперплазия (аденоматоз) — 4%. Сочетание железистой и железисто-кистозной гиперплазии эндометрия с миомой матки, по данным проведенных нами исследований, встречается в 26% случаев, генитальным эндометриозом — в 10%, псевдоэрозией шейки матки - 17%; сочетание полипов эндометрия с миомой матки - 28%, генитальным эндометриозом - 6%.

С целью выявления метаболических нарушений проведено клинко-лабораторное обследование пациенток основной группы в сравнении с

контрольной группой. Был определен индекс массы тела (ИМТ) у пациенток основной группы согласно критериям Международной диабетической федерации (2005 г.). Около трети (36,2%) пациенток имели нормальные показатели индекса массы тела, в 63,8% были определены избыточный вес и ожирение различной степени выраженности. В 30,9% случаев были выявлены повышенные показатели триглицеридов ( $1,9 \pm 0,1$  ммоль/л). В 25,0% случаев было отмечено снижение холестерина-ЛПВП ( $1,0 \pm 0,2$  ммоль/л).

При исследовании некоторых показателей крови и гемостаза уровень гемоглобина у больных с простой гиперплазией эндометрия в позднем репродуктивном периоде по сравнению со здоровыми женщинами был достоверно ниже. Все остальные показатели крови имели тенденцию к повышению ( $p > 0,05$ ), при этом оставались в пределах нормы.

Изучение эффективности использования комбинированных оральных контрацептивов в лечении гиперплазии эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста проведено в двух сопоставимых группах пациенток: с простой ГПЭ и со сложными гиперпластическими процессами эндометрия.

Все женщины получали комбинированный оральный контрацептив, содержащий этинилэстрадиола 0,3 мг, диеногеста 2,00 мг по контрацептивной схеме, в течение 36 недель.

Применение КОК оказало влияние на величину и структуру матки и яичников. Размеры матки с учётом наличия миоматозных узлов в процессе лечения имеют тенденцию к уменьшению.

Таким образом, было отмечено снижение уровня гонадотропных гормонов и эстрадиола после приема КОК. После лечения в обеих группах отмечено достоверное снижение коэффициента соотношения эстрадиола к прогестерону, что говорит об уменьшении эстрогенного

влияния на эндометрий. Статистически значимых различий в динамике анализируемых показателей между пациентками с простой и сложной ГПЭ не выявлено.

Уровень гемоглобина у женщин с простой гиперплазией эндометрия до лечения по сравнению со здоровыми женщинами был достоверно ниже. После лечения отмечено увеличение числа эритроцитов, а также содержания гемоглобина.

Изучение эффективности использования гестаген-содержащих препаратов (левоноргестрел-содержащая система «Мирена») в лечении гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста было проведено в двух сопоставимых группах пациенток простой и сложной гиперплазией эндометрия без атипии, аналогичных по количественному и качественному составу тем, которые получали с той же целью комбинированные оральные контрацептивы. Оценка эффективности гормонотерапии проводилась через 6 месяцев применения ЛНГ-ВМС.

В целом, морфологический эффект лечения отмечен в 1 группе в 20,0%, а во 2 группе - в 94,0% случаев. Неполный морфологический эффект (переходный эндометрий с очаговой гиперплазией эндометрия) наблюдался у 3 пациенток первой группы (12,0%) и у 1 пациентки второй группы (4,0%). Отсутствие эффекта от лечения ЛНГ-ВМС отмечено у 4 (16,0%) женщин с простой и у 1 (4,0%) - со сложной гиперплазией эндометрия. И здесь различия между группами достоверны.

Таким образом, эффективность лечения сложной гиперплазии эндометрия с использованием гестаген-содержащих препаратов оценена через 6 месяцев в 97,0%, а простой - в 87,9%. Таким образом, эффективность лечения сложной гиперплазии эндометрия с использованием гестаген-содержащих препаратов оценена через 6 месяцев в 97,0%, а простой - в 87,9%.

Основной причиной железодефицитной анемии (ЖДА) являются кровопотери, нарушающие существующее в организме равновесие между поступлением и выведением железа. Особенно большое значение в генезе развития анемии у женщин имеют объем и продолжительность менструаций, а также часто повторяющиеся ациклические маточные кровотечения.

Была изучена эффективность препарата КосмоФер® в дозе 100 мг в виде серии внутривенных инъекций (3 раза в неделю) при ЖДА у пациенток находившихся на стационарном лечении с верифицированным диагнозом - гиперплазия эндометрия. Основную группу составили 32 женщины фертильного возраста с клинической картиной и лабораторно подтвержденной ЖДА I и II степени, нуждающиеся в лечении железосодержащими препаратами и не имеющие к ним противопоказаний. Наблюдение продолжалось в течение 1 мес; оценивали жалобы, общее состояние, лабораторные данные, наличие побочных эффектов. Анемия I степени выявлена у 25 пациенток, анемия II степени - у 10 женщин. Наиболее частыми были жалобы на слабость, быструю утомляемость, одышку при физической нагрузке, обильные и длительные менструации со сгустками.

В целом, за время наблюдения у преобладающего большинства женщин положительная клиническая и гематологическая динамика отмечена уже к 20-му дню применения препарата.

О значительной клинико-гематологической ремиссии, особенно к окончанию 1-го месяца лечения, можно судить и по лабораторным данным: нормализация уровня гемоглобина крови наблюдалась у 75% пациенток; прирост уровня НЬ составил 6,2 г/л.

Таким образом, на основании данных клинического, морфологического и лабораторного обследования можно сделать вывод о том, что терапия комбинированными оральными контрацептивами показывает высокую эффективность при лечении гиперпластических

процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста, причем в равной степени как простой, так и сложной гиперплазии без атипии.

На основании данных клинического, морфологического и лабораторного обследования оказывается возможным сделать вывод о том, что терапия гестаген-содержащими препаратами показывает высокую эффективность при лечении гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста, причем в большей степени сложной гиперплазии без атипии, нежели простой.

Таким образом, у больных с высоким содержанием рецепторов прогестерона целесообразно использование в лечебных целях «чистых» гестагенов.

Правильно подобранная и сбалансированная противоанемическая терапия может рассматриваться как необходимая составляющая для успешного лечения больных с хронической кровопотерей в практике гинеколога. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности использования железосодержащих препаратов. Препарат КосмоФер® зарекомендовал себя как высокоэффективное и хорошо переносимое средство для профилактики и лечения анемии у пациенток с маточным кровотечением.

## **Выводы :**

1. У женщин с гиперпластическими процессами эндометрия имеются медико-социальные факторы риска, способные приводить и, вероятно, приведшие к формированию нарушений репродуктивного здоровья.

2. Среди пациенток с гиперплазией эндометрия высока распространенность сопутствующей соматической и гинекологической патологии. Среди заболеваний репродуктивной системы чаще всего отмечались невоспалительные. Около половины больных имели отягощенный анамнез по ЗППП. Установлено, что маточные кровотечения на фоне гиперплазии эндометрия достоверно чаще развиваются у пациенток, имевших в анамнезе нарушения менструальной функции, рожавших, в том числе неоднократно.

3. В структуре ГПЭ наиболее часто встречаются железистая и железисто-кистозная гиперплазия эндометрия — 51%, полипы эндометрия - 45% и атипическая гиперплазия - 4%. Сочетание железистой и железисто-кистозной гиперплазии эндометрия с миомой матки встречалось в 26% случаев, генитальным эндометриозом - в 10%, псевдоэрозией шейки матки — 17%; сочетание полипов эндометрия с миомой матки - 28%, генитальным эндометриозом - 6%.

4. Терапия комбинированными оральными контрацептивами показывает высокую эффективность при лечении простой, так и сложной гиперплазии эндометрия без атипии у женщин позднего репродуктивного возраста. Использование гестаген-содержащих препаратов наиболее эффективно при лечении сложной гиперплазии без атипии. При использовании препарата КосмоФер® у большинства женщин у (75%) отмечается положительная клиническая и гематологическая динамика в течение первых трех недель начала применения данного препарата.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.**

1. Обследование больных с гиперпластическими процессами эндометрия до начала комплексного лечения должно включать оценку индекса массы тела, гормонального профиля, гематологических показателей, липидного обмена.
2. Для повышения точности диагностики гиперплазии эндометрия в позднем репродуктивном периоде необходимо дополнять обследование ультразвуковой диагностикой и морфологическим исследованием соскоба эндометрия. Терапия комбинированными оральными контрацептивами показывает высокую эффективность при лечении простой, так и сложной гиперплазии эндометрия без атипии у женщин позднего репродуктивного возраста. Использование гестаген-содержащих препаратов наиболее эффективно при лечении сложной гиперплазии без атипии. В позднем репродуктивном периоде у больных, имеющих относительные противопоказания к приему КОК, целесообразно использование в лечебных целях левоноргестрел-высвобождающей внутриматочной системы («Мирена»).
3. При лечении анемии, обусловленной маточным кровотечением, целесообразно использование высокоэффективного железосодержащего препарата Космофер.
4. Руководителям многопрофильных стационаров, имеющих в своем составе гинекологические отделения, следует учитывать у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия наличие медико-социальных факторов риска, сопутствующей соматической и гинекологической патологии, способных приводить и, вероятно, приведших к формированию нарушений репродуктивного здоровья, госпитализированных в стационар, особенно по экстренным показаниям.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Адамян Р.Т. Сравнительная оценка эффективности цитологического и гистологического методов диагностики онкопатологии эндометрия и слизистой оболочки цервикального канала //Вопросы онкологии. 2002. Т. 48. № 3. С. 377-379.
2. Акмурадова Г.Р. Роль иммунологических и генетических детерминант в возникновении гиперпластических заболеваний репродуктивной системы женщины: Автореф. дис. канд, мед. наук. М., 2005. 23 с.
3. Акулинина И.Н. Клинико-морфологическое обоснование выбора метода лечения больных с гиперпластическими процессами эндометрия: Автореф. дис. канд. мед. наук. Омск, 2002. 21 с.
4. Али А.Г.Э.М. Клинико-морфологические особенности гиперпластических процессов эндометрия у больных с вирусными заболеваниями в анамнезе: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2007. 24 с.
5. Ампилогова Э., Соколова Л., Макацария А. Возможности ранней, диагностики гиперпластических процессов эндометрия //Врач. 2007. № 4 С.44-46.
6. Баскаков В.П. Медикаментозное лечение эндометриоза //Вестник российской ассоциации акушеров-гинекологов. 2000. № 3. С. 121.
7. Беспоясная В.В. Комбинированная гормонотерапия гиперпластических процессов в эндометрии //Врачебное дело. 2000. № 6. С. 49-52.
8. Богдасаров А.Ю. Клинико-патогенетические варианты гиперпластических процессов эндометрия у женщин, проживающих в различных экологических условиях //Казанский медицинский журнал 2002. Т. 83. № 2. С. 105-107.

9. Болдырева С.Н. Прогнозирование гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного периода при патологии щитовидной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 2001. 22 с.

10. Бочкарева Н.В. Особенности метаболизма и рецепции эстрогенов при гиперпластических процессах и раке эндометрия: Автореф. дис. д-ра мед. наук. Томск, 2007. 40 с.

11. Бочкарева Н.В., Коломиец Л.А., Кондакова И.В. Половые гормоны в системном и локальном маточном кровотоке при гиперплазии и раке эндометрия: связь с активностью ферментов метаболизма эстрогенов //Вопросы онкологии. 2008. № 6. С. 729-733.

12. Бочкарева Н.В., Коломиец Л.А., Кондакова И.В. Ферменты метаболизма эстрогенов при гиперплазии и раке эндометрия //Сибирский онкологический журнал. 2005. №3. с. 32-38.

13. Бочкарева Н.В., Фомина С.В., Коломиец Л.А. Развитие рака эндометрия у больных разных возрастных групп с гиперпластическими процессами эндометрия //Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2007. №3. С. 333-338.

14. Бурак А.Т. Оптимизация лечения гиперпластических процессов эндометрия у женщин в перименопаузальном периоде: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. 24 с.

15. Бенедиктова М.Г. Современные аспекты патогенетически обоснованной фармакологической коррекции гиперпластических процессов в эндометрии //Российский вестник акушера-гинеколога. 2008. Т. 8. № 1. С.18-23.

16. Вдовенко И.А. Клинико-морфологическое обоснование комплексного лечения доброкачественных гиперпластических процессов в эндометрии в пременопаузе: Автореф. дис. канд. мед. наук. Челябинск, 2006. 22 с.

17. Вельхиева Р.А. Клиника, диагностика и принципы терапии гиперпластических процессов эндометрия у больных в пременопаузе: Дис. канд. мед. наук. М., 2008. 103 с.
18. Влияние гормонотерапии на гемодинамику матки и эндометрия /Побединский Н.М., Фёдорова Е.В., Хохлова И.Д., Липман А.Д. //Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2001. № 2. С. 34-44.
19. Волков В.Г., Малых Н.Е. Возрастные особенности патологии эндометрия //Вестник новых медицинских технологий. 2000. № 3. С. 109-110.
20. Волков Н.И. Эффективность диферелина при комбинированном лечении больных с бесплодием и миомой матки //Акушерство и гинекология. 2002. № 3. С. 49-50
21. Гаврилов А.С. Гиперпластические процессы. Профилактика рака эндометрия: Автореф. дис. канд. мед. наук. Благовещенск, 2005. 21 с.
22. Гаспарян А.М. Прогнозирование гиперпластических заболеваний у женщин перименопаузального возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 21 с.
23. Гаспарян Н.Д., Карева Е.Н., Горенкова О.С. Оптимизация гормональной противорецидивной терапии гиперпластических процессов в эндометрии у женщин позднего репродуктивного возраста //Российский вестник акушера-гинеколога. 2007. № 5. С. 31-35.
24. Горбунова Е.Е. Эффективность комбинированных оральных контрацептивов в терапии простой гиперплазии эндометрия у женщин позднего репродуктивного и пременопаузального периодов: Автореф. дис. канд. мед. наук. Пермь, 2008. 21 с.
25. Горенкова О.С. Дифференцированный подход к гестагенотерапии гиперпластических процессов эндометрия у женщин

позднего репродуктивного возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 23 с.

26. Григорьев В.А., Митрофанов Н.А., Болдырева С.Н. Диагностическая значимость эхографии органов малого таза и гистероскопии у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия // Новые направления в клинической медицине: Сборник. Ленинск-Кузнецкий, 2000. С. 309-310.

27. Давидян Л.Ю. Клинические и патогенетические аспекты гиперпластических процессов эндометрия у женщин, проживающих в условиях неблагоприятной экологической обстановки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2003. 38 с.

28. Дедов И.Н. Гиперплазия эндометрия: патогенез, диагностика, клиника, лечение: Методическое пособие для врачей. М.: Медицина, 2001. 32 с.

29. Дубровина С.О. Патогенетические аспекты гиперпластических процессов в эндометрии у женщин с метаболическим синдромом // Российский вестник акушера-гинеколога. 2008. № 3. С. 41-44.

30. Жукова Т.В. Система обследования и тактика лечения больных с кровотечением в постменопаузе: Автореф. дис.... канд. мед. наук. М., 2000. 28 с.

31. Заева И.Г. Особенности гиперпластических процессов и рака эндометрия у женщин различных возрастных периодов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2006. 18 с.

32. Капанадзе Н.М. Гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе и состояние молочных желез: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 31 с.

33. Карабеков У.К. Особенности клинического течения рака и гиперпластических процессов эндометрия в репродуктивном возрасте с

учетом их чувствительности к экстрогенам: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2001. 30 с.

34. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов эндометрия. М.: Димитрейд график групп, 2005. 348 с.

35. Ковалева Т.Д. Особенности лечения гиперпластических процессов эндометрия у больных с ожирением в перименопаузальном периоде: Автореф. дис. канд. мед. наук. Благовещенск, 2006. 22 с.

36. Коломиец Л.А., Мунтян А.Б., Бочкарева Н.В. Клинические особенности гиперпластических процессов эндометрия и рака эндометрия в различные возрастные периоды //Сибирский онкологический журнал. 2007. №2. С. 133-134.

37. Корхов В.В., Тапильская Н.И. Гестагены в акушерско-гинекологической практике: руководство для врачей. СПб.: Питер, 2005. 141с.

38. Кузнецов И.В., Томилова М.В. Патогенез гиперпластических процессов эндометрия в репродуктивном периоде //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2006. № 4. С. 58-63. Кузнецова И.В. Гиперпластические процессы эндометрия. М.: Медицина, 2009. 48 с.

39. Кулаков В.И., Прилепская В.Н. Практическая гинекология (клинические лекции). М.: МЕДпресс-информ, 2001. 720 с.

40. Кулаков В.И., Манухин И.Б., Савельева Г.М.. Гинекология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 1072 с.

41. Курникова В.В. Патогенез системных метаболических расстройств при различных видах гиперплазии эндометрия, их диагностическая и прогностическая значимость: Автореф. дис. канд. мед. наук. Саратов, 2005. 25 с.

42. Липман Л.Д. Диагностика и комплексное лечение больных гормоно-зависимыми заболеваниями матки с использованием эхографического мониторинга: Дис.... д-ра мед. наук. М., 2000. 32 с.
43. Лысенко О.Н. Взаимоотношение между стероидной и инсулиноподобной регулируемыми системами в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия //Вестник Российского университета дружбы народов.2003. №2. С. 140-141.
44. Макаров О.В., Сергеев П.В., Свиридов Н.К. Влияние гестагенотерапии на клинические и биохимические параметры у больных с атипической гиперплазией эндометрия //Вопросы онкологии. 2000. Т. 46. № 5. С. 570-573.
45. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., > Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М: Медицинское информационное агентство, 2001. 247 с.
46. Маняхина А.Е. Противорецидивная терапия у женщин позднего репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия //Вестник Российского государственного медицинского университета. 2006. № 2. С.397.
47. Насырова Д.М. Совершенствование диагностики патологии эндометрия: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2004. 25 с.
48. Негинский О.С. Оценка результатов гормонального лечения гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста: Автореф. дис. канд. мед. наук. Смоленск, 2005. 22 с.
49. Озёрская И.А. Щеглов Е.А., Лысенко О.Н. Комплексное динамическое наблюдение за состоянием эндометрия у женщин после отдельного диагностического выскабливания полости матки по поводу маточного кровотечения //Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2001. № 3. С. 29-33.

50. Острейкова Л.И. Гормональная внутриматочная левоноргестрел-релизинг-система (обзор литературы) //Гинекология. 2003. №4. С. 21-28.
51. Острейкова Л.И. Терапевтические аспекты применения левоноргест- релизинг системы у женщин в перименопаузе //Тезисы IV российского форума «Мать и дитя». М., 2003. С. 413.
52. Пашков В.М., Лебедев В.А., Коваленко М.В. Современные представления об этиологии и патогенезе гиперпластических процессов эндометрия //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2006. № 3. С. 51-59.
53. Пацюк О.В. Гиперпластические процессы эндометрия у женщин репродуктивного возраста. Оптимизация диагностики и терапии: Автореф. дис. канд. мед. наук. Челябинск, 2004. 19 с.
54. Пешкова И.А. Функционально-адаптационные возможности женского организма при гиперпластических процессах эндометрия // Фундаментальные исследования. 2004. №4. С. 79-80.
55. Пешкова И.А. Функциоально-адаптационные возможности женского организма при гиперпластических процессах эндометрия: Автореф. дис. канд. мед. наук. Краснодар, 2004. 20 с.
56. Подзолкова Н.М., Кузнецова И.В. Гиперпластические процессы эндометрия. М.: Медицина, 2007.31 с.
57. Попов Э.Н. Патогенетически ориентированная эндоскопия в лечении гиперпластических процессов эндометрия //Журнал акушерства и женских болезней. 2001. Т. 50. № 3. С. 44-46.
58. Прилепская В.Н., Тагиева А.В. Гормональная внутриматочная релизинг- система Мирена //Контрацепция и здоровье женщины. 2000. № 1. С. 11-17.
59. Прудникова Н.Ю. Патогенетические аспекты рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия у женщин

пери- и постменопаузального периода: Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2008. 28 с.

60. Пугач Н.А. Клинико-иммунологическая характеристика больных с гиперпластическими процессами эндометрия: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Челябинск, 2006. 22 с.

61. Раскуратов А.Ю. Клинико-биохимические показатели в диагностике и прогнозировании течения железистой гиперплазии эндометрия: Авто- реф. дис. канд. мед. наук. М., 2002. 19 с.

62. Романовский О.Ю. Оптимизация диагностики и лечения гиперпластических процессов эндометрия: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2006. 22 с.

63. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии). СПб.: ЭЛБИ, 2001. 236 с.

64. Салов И.А., Чеснокова Н.Г., Курникова В.В. Современные представления об этиологических факторах риска развития гиперпластических процессов эндометрия //Успехи современного естествознания. 2004. № 3. С. 14-15.

65. Серебренникова К.Г., Самойлов М.В. Гиперпластические процессы эндометрия //Гинекология: Руководство для врачей [Под ред. В.Н. Серова, Е.Ф. Кирия]. М.: Литтерра, 2008. С. 264-280.

66. Сидорова И.С. Современный взгляд на проблему гиперпластических процессов в эндометрии: обзор литературы //Российский вестник акушера-гинеколога. 2008. Т. 8. № 5. С. 19-22.

67. Славнова Е.Н., Gladунова З.Д. Цитологическая диагностика высокодифференцированной аденокарциномы и железистой гиперплазии эндометрия //Сибирский онкологический журнал. 2007. №3. С.166-167.

68. Станоевич И.В. Дифференцированный подход к диагностике и лечению гиперплазии эндометрия у женщин позднего

репродуктивного и перименопаузального возраста: Дис. канд. мед. наук: М., 2007. 24 с.

69. Станоевич И.В. Целесообразность хирургического лечения гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста //Вестник Российского государственного медицинского университета. 2006. № 2. С. 458-459.

70. Степанковская Г.К., Борода А.Н. Современные принципы дифференцированного гормонального лечения больных с гиперпластическими состояниями эндометрия //Международный медицинский журнал. 2001. №2. С.29-33.

71. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Железистая гиперплазия эндометрия: принципы диагностики и гормональной терапии //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2008. № 4. С. 20-24. ;

72. Тагиева А.В. Эффективность и приемлемость левоноргестрел-содержащего внутриматочного средства Мирена у женщин репродуктивного возраста //Материалы симпозиума «Мать и дитя». М., 2003. С. 471-472.

73. Топольская И.В. Дифференцированная гормональная терапия гиперпластических процессов эндометрия у больных с метаболическим синдромом: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2002. 21 с.

74. Турлак Е.В. Клинико-морфологическая оценка эффективности гормональной терапии гиперпластических процессов эндометрия у женщин в перименопаузе: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2006. 23 с.

75. Хмельницкая И.М. Трудности и ошибки диагностики атипичной гиперплазии эндометрия //Архив патологии. 2006. Т.68. № 6. С. 39-42.

76. Чепик О.Ф. Морфогенез гиперпластических процессов эндометрия // Практическая онкология. 2004. №1. С. 9-15.
77. Чернуха Г.Е. Особенности гормональных взаимоотношений при различных вариантах гиперплазии эндометрия // Проблемы репродукции. 2002. №5. С. 36-41.
78. Чехоева А.Н. Система обследования и тактика лечения больных гиперпластическими процессами эндометрия в репродуктивном периоде и пременопаузе: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2000. 28 с.
79. Шаркова С.М. Расширение противорецидивных возможностей в лечении гиперплазий эндометрия: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2008. 24 с.
80. Этиопатогенетические особенности возникновения гиперпластических процессов эндометрия /Беднарская К.С., Якимова Н.В., Шишкина О.И., Кисилева Т.В. //Успехи современного естествознания. 2007. № 1. С. 50.
81. Bedner R. Use of hysteroscopy, ultrasonography and selected hormonal tests for diagnosis of hyperplastic endometrial changes //Gynecologic Pathology. 2001. Vol. 47. P. 89-105.
82. Rubatt J., Brian M. Development of metastatic endometrial endometrioid adenocarcinoma while on progestin therapy for endometrial hyperplasia //European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2005. Vol. 8. P. 98-116.
83. Dietel M. The histological diagnosis of endometrial hyperplasia. //Virchows Arch. 2002. Vol. 441. N 3. P. 306-307.
84. Endometrial hyperplasia, endometrial cancer and prevention: Gaps in existing research of modifiable risk factors /Linkov F., Edwards R., Balk J., Yurkovetsky Z., Stadterman B., Lokshin A., Taioli E. //European Journal of Cancer. 2008. Vol. 44. Issue 12.P. 1632-1644.'

85. Endometrial hyperplasia with secretory changes /Tressera F., Lopez-Yarto M., Grases P.J. //Gynecologic Oncology. 2003. Vol. 88. N 3. P. 386-393.
86. Endometrial hyperplasias resistant to progestins: alternatives to traditional treatments /Bran J.L., Belaisch J., Rivel J., Hocke C. // Gynecologic, Obstetrics, Fertility. 2002. Vol. 30. N 3. P. 244-251.
87. Endometrial polyps in pre- and postmenopausal women: Factors associated with malignancy /Antunes A Jr., Costa-Paiva L., Arthuso M., Costa M.J., Pinto-Neto A.M. //Maturitas. 2010. Vol.57, Issue 4. P. 415-421.
88. Enhanced estrogen-induced proliferation in obese rat endometrium /Zhang Qian, Qi Shen, Celestino J. et al. //American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2009. Vol. 2009. Issue 2. P. 186-189.
89. Horn Lars-Christian, Alexandra Meinly, Romy Handzel. Histopathology of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma: An update //Annals of Diagnostic Pathology. 2007. Vol. 11. Issue 4. P. 297-311.
90. Hurskainen R., Teperi I., Rissanen P. Quality of life and cost effectiveness of levonorgestrel intrauterine system versus hysterectomy for treatment of menorrhagia a randomized // Lancet. 2001. Vol. 357: P. 273-277.
91. Istre O. Treatment of menorrhagia with the levonorgestrel intrauterine system versus endometrial resection //Fertility and Sterility. 2001. V.76. P.304-309.
92. Jones R.I. Morphological, and functional changes in human endometrium following intrauterine levonorgestrel delivery //Human Pathology. 2000. Vol. 15. P. 162-172.
93. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) as a therapy for endometrial hyperplasia and carcinoma /Bahamondes L., Ribeiro-Huguet P., Andrade K., Leon-Martins O. //American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2003. Vol. 82. N. 6. P. 580-582.

94. Marsden D.E. The classification, diagnosis and management of endometrial hyperplasia//Reviews in Gynaecological Practice. 2003. V.3. Iss.2. P. 89-97.
95. Mazur M.T. Endometrial hyperplasia/adenocarcinoma. A conventional approach //Annals of Diagnostic Pathology. 2005. Vol. 9. Issue 3. P. 174-181.
96. Pakarinen P., Toivonen J., Luukkainen T. Randomized comparison of a levonorgestrel- and copper- releasing intrauterine system immediately after abortion, with 5 years follow up //Contraception. 2003. N. 68. P. 31-34.
97. Prat J. Histologic diagnosis of endometrial hyperplasia //Virchows Archivs. 2002. Vol. 441. N. 3. P. 306-307.
98. Rieci E., Moroni S. Risk factors for endometrial hyperplasia: results from a case-control study //Journal of Gynecologic Cancer. 2002. V.12. №3. P.257-260.
99. Ricci E. Role of progestogen in hormone therapy for postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society // Menopause. 2003. Vol. 10. N. 2. P. 113-132.
100. Stevart A. The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: A systematic review //European Journal of Obstetrics & Gynecology. 2001. Vol. 108. P. 74-86.
101. The effectiveness of a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG- IUS) in the treatment of endometrial hyperplasia: A long-term follow-up study /Coccia M., Donarini G., Fiore S., Litta P., Sideri M. // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2008. V.139. №2. P. 169-175.