

МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ



На правах рукописи

УДК: 618.14-002.173:616.08.

ТОДЖИЕВА НИГИНА ИСКАНДАРОВНА

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ
ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ В
ПРЕМЕНОПАУЗЕ**

Специальность: 5А510101 «Акушерство и гинекология»

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание академической степени магистра

Научный руководитель: к.м.н., доцент Агабабян Л. Р.

Самарканд – 2016 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....4

ВВЕДЕНИЕ.....5

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1.Классификация гиперпластических процессов эндометрия.....9

1.2. Причины развития гиперпластических процессов эндометрия.....11

1.3. Современные методы лечения гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) в периоде пременопаузы.....14

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика обследованных больных.....23

2.2.Методы исследования.....37

2.3. Методы лечения.....39

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОК С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ ЭНДОМЕТРИЯ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ГОРМОНАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ

3.1. Данные объективного обследования больных изучаемых групп.....40

3.2. Данные ультразвукового обследования пациенток изучаемых групп.....46

3.3. Гормональный статус пациенток изучаемых групп.....	48
3.4. Результаты раздельного диагностического выскабливания слизистой цервикального канала и стенок полости матки пациенток исследуемых групп.....	50
3.5. Оценка эффективности гормонального лечения гиперпластических процессов эндометрия без атипии в пременопаузе.....	54
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	62
ВЫВОДЫ.....	67
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	68
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	69-81

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.

А/Д - Артериальное давление

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ГЭ- Гиперплазия эндометрия

ГПЭ- Гиперпластические процессы эндометрия

ДНК- Дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКБ- Желчекаменная болезнь

ЖКГ- Железисто-кистозная гиперплазия эндометрия

ИМТ- Индекс массы тела

КОК- Комбинированные оральные контрацептивы

ЛГ- Лютеинизирующий гормон

ЛРС «Мирена»- Левоноргестрел-релизинг система «Мирена»

МЦ- Менструальный цикл

М-эхо - Срединное маточное эхо

НЦД- Нейроциркуляторная дистония

ОРВИ- Острая респираторно-вирусная инфекция

ПГЭ- Простая гиперплазия эндометрия

ПМС- Предменструальный синдром

РДВ- Раздельное диагностическое выскабливание

ТБАЭ- Термическая баллонная абляция эндометрия

УЗИ- Ультразвуковое исследование

ФСГ- Фолликулостимулирующий гормон

ХВЗ- Хронические воспалительные заболевания

ЭИН- Эндометриальная интраэпителиальная неоплазия

Введение

Актуальность. В структуре гинекологической патологии гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) составляют от 5 до 25%, являясь актуальной медико-социальной проблемой в связи с высокой частотой развития рецидивов и возможностью малигнизации [48,с.16]. Несмотря на совершенствование методов лечения, в последние годы отмечен рост заболеваемости ГПЭ, что связывают с увеличением числа женщин, страдающих нарушением обмена веществ, ростом числа хронической соматической патологии, снижением иммунитета, а также неблагоприятной экологической обстановкой [38,с.40]. Наряду с ростом заболеваемости, актуальность проблемы гиперпластических процессов эндометрия обусловлена высокой частотой сочетания данной патологии с другими пролиферативными заболеваниями органов репродуктивной системы. По данным различных исследований у больных с гиперплазией эндометрия наличие миомы матки и аденомиоза диагностируется в 13-63% случаев, достигая 73% в возрасте пременопаузы [16,с.173]; пролиферативные изменения в молочных железах - в 60-80% случаев [28,с.48]; морфофункциональные изменения в яичниках – в 30-70% случаях [28,с.48]. Гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе являются наиболее частой причиной маточных кровотечений, приводящих к выскабливанию стенок полости матки [46,с.26]. По данным исследований, среди пациенток перименопаузального возраста с аномальными маточными кровотечениями ГПЭ выявляется у 54 - 62% женщин [28,с.48]. Высокая частота развития доброкачественной патологии эндометрия в перименопаузе связана, в том числе, с возрастными особенностями нейроэндокринной регуляции репродуктивной системы в этот период, которые создают предпосылки для гиперпластических изменений слизистой оболочки матки. Однако возможности применения гормональной терапии, которой принадлежит

ведущая роль в консервативном лечении ГПЭ, ограничены у женщин данной возрастной группы, прежде всего, в связи с отягощенным соматическим статусом. Немаловажным является и тот факт, что значительное количество больных сознательно отказывается от хирургического лечения, поскольку наличие матки и регулярных менструаций имеет большое значение для самосознания многих женщин. По мнению Ю.Ю.Елисеева (2003), в данном случае играют роль преувеличенные страхи потери женственности и молодости, а также опасения утраты сексуальной привлекательности. Вместе с тем, при отказе от лечения рецидивы гиперплазии эндометрия в сроки до 2 лет отмечаются у 38 - 95,9% пациенток [15,с.259].

На сегодняшний день появились низкодозированные КОКи и появились новые режимы дозирования, чтобы уменьшить рост гиперплазии эндометрия и клинические проявления ПМС.

В связи с этим, **ЦЕЛЬЮ** исследования явилось совершенствование методов лечения гиперпластических процессов эндометрия в пременопаузе с учетом клинико-морфологических данных.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:

1. Изучить состояние соматического здоровья и гинекологическую заболеваемость у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в пременопаузе
2. Установить частоту различных морфологических вариантов гиперплазии эндометрия в пременопаузе
3. Провести сравнительную оценку клинической эффективности гормонального лечения гиперплазии эндометрия без атипии в пременопаузе
4. Изучить влияние предлагаемых схем лечения на состояние эндометрия у больных пременопаузального возраста

Научная новизна. Изучена терапевтическая эффективность непрерывного назначения КОК при типичной гиперплазии эндометрия.

Практическая значимость. Использование КОК в непрерывном режиме в терапии гиперпластических процессов эндометрия без атипии позволяет достичь высокой эффективности лечения доброкачественной патологии слизистой оболочки матки в пременопаузе.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Гормональное лечение гиперплазии эндометрия без атипии у женщин в пременопаузе высоко эффективно, наряду с этим высокая частота рецидивирования гиперплазии эндометрия диктует необходимость совершенствования тактики ведения больных и оптимизации принципов применения гормонотерапии. Лечебная тактика ГПЭ определяется морфологической характеристикой гиперплазии, возрастом больной, дополнительными целями, наличием гиперандрогении, метаболическим статусом больной, сопутствующей экстрагенитальной патологией и наличием противопоказаний.
2. Гормональная терапия, назначаемая при ГПЭ, представляет по сути противорецидивную терапию, направленную на коррекцию менструального цикла (МЦ), устранение неприкрытых эстрогенных влияний и предотвращение формирования гиперплазии эндометрия. Применение КОК, особенно последнего поколения, свидетельствует не только об их высокой лечебной эффективности, но и дополнительных положительных эффектах. Исходя из основной задачи в процессе профилактики рецидивов гиперплазии эндометрия гормональное лечение должно быть направлено на уменьшение эстрогенпродуцирующей функции яичников. Эта задача лучше осуществляется на фоне применения пролонгированного режима, связанного с более выраженным снижением фолликулогенеза.
3. Клинико-морфологическая оценка эффективности КОК Мидиана в непрерывном режиме для профилактики рецидивирования ГПЭ у

пациенток в пременопаузе показала достижение терапевтического эффекта в 82,1% и предупреждение клинического рецидивирования. Морфологическое рецидивирование имело место в 3,6% случаев

Внедрения. Результаты работы внедрены в практику гинекологического отделения родильного комплекса №2 и Самаркандского областного многопрофильного медицинского центра. По теме диссертации опубликовано 7 работ и написаны Методические рекомендации для практических врачей.

ГЛАВА I

Гиперпластические процессы эндометрия и современные методы лечения

1.1. Классификация гиперпластических процессов эндометрия.

Гиперпластические процессы эндометрия – чрезвычайно важная, сложная и многогранная проблема практической гинекологии. Это связано с тем, что данная патология относится к числу пролиферативных процессов и при длительном течении без лечения может явиться фоном для развития рака эндометрия.

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) является наиболее частой формой патологии слизистой оболочки матки и трактуется как нефизиологическая пролиферация эндометрия, сопровождающаяся структурной перестройкой железистого и, в меньшей степени, стромального компонента ткани. Механизмы развития гиперпластических процессов эндометрия до сих пор недостаточно изучены, что затрудняет разработку патогенетически обоснованной системы лечения пациенток с данной патологией [48,с.16]. Кроме того, не существует единой общепризнанной классификации гиперпластических изменений эндометрия, что препятствует однозначному пониманию процесса и приводит к разногласиям между клиницистами и морфологами [27,с.42]. Согласно гистологической классификации опухолей женского полового тракта, разработанной группой экспертов ВОЗ [27,с.42] и опубликованной в 1975 году, были выделены три типа гиперпластических процессов эндометрия: эндометриальный полип, эндометриальная гиперплазия и атипическая гиперплазия эндометрия. В настоящее время наиболее точно отражающей структурные и цитологические изменения эндометрия считается классификация, предложенная в 1994 году Международным обществом гинекологов-патологов и ВОЗ [27,с.42]. Согласно ей гиперплазия эндометрия подразделяется на типичную и атипическую, в которой, наряду

со структурными изменениями желез, наблюдается клеточная и ядерная атипия. В зависимости от выраженности структурных нарушений ткани, в каждой из этих групп выделяют простую и сложную (комплексную) гиперплазию. Некоторые авторы на основании данных молекулярной генетики, морфометрических и клинических данных используют понятие эндометриальной интраэпителиальной неоплазии, включая в эту группу атипичную гиперплазию и карциному *in situ* эндометрия [91,с.26]. В отечественной литературе до настоящего времени можно встретить множество терминов, характеризующих атипичскую гиперплазию эндометрия, таких как «аденоматоз», «аденоматозная гиперплазия», «кистозно-аденоматозная гиперплазия», «комплексная аденоматозная гиперплазия» и др. Однако, Н.М.Хмельницкая с соавт. (2006) [27,с.42] считают, что подобные термины не имеют аналогов в мировой литературе и являются ошибкой перевода. Так, термин «adenomatous» следует трактовать как «железистый». Следовательно, по мнению авторов, синонимом сложной типичной гиперплазии является термин железистая гиперплазия без атипии, а сложной атипичной - железистая гиперплазия с атипией, что отражает морфологическую характеристику пролиферативных изменений эндометрия.

В связи с недостаточной информативностью диагностических критериев классификации ВОЗ в 1999 г. Endometrial Collaborative Group была предпринята оригинальная попытка иначе классифицировать ГПЭ. Была предложена альтернативная классификация, основанная на гистологических, цитологических, морфометрических и молекулярно-генетических критериях. Авторы считают главным выделить доброкачественную ГПЭ с поликлональными изменениями и эндометриальную интраэпителиальную неоплазию (ЭИН) – предраковое поражение эндометрия. Диагностическими критериями ЭИН являются моноклональный рост эндометрия, очаг поражения более 1 мм и более 10

желез, удельная доля стромы менее 55% и выраженные цитологические изменения [53,с.329].

1.2. Причины развития гиперпластических процессов эндометрия

В структуре гинекологической патологии ГПЭ встречаются с частотой 15-40% [38,с.40]. Частота ГПЭ варьирует в зависимости от ее формы и возраста женщины от 10 до 30% [11,с.188]. Наиболее часто ГПЭ выявляют в возрасте 45-55 лет [28,с.48]. По мнению некоторых авторов, ГПЭ встречаются у 50% пациенток, находящихся в позднем репродуктивном и перименопаузальном периоде [38,с.40].

К факторам риска развития ГПЭ относятся ранее менархе, поздняя менопауза, отсутствие родов, ожирение, гиперлипидемия, инсулиннезависимый сахарный диабет, нарушение менструального цикла, обусловленное ановуляцией, эндокринное бесплодие, синдром поликистозных яичников, эстрогенсекретирующие опухоли яичников, заместительная гормонотерапия в постменопаузе [47,с.31].

Согласно общепринятой точке зрения, ведущая роль в развитии ГПЭ принадлежит избыточной эстрогенной стимуляции, сочетающейся с недостаточностью прогестеронового воздействия. И, хотя появился ряд новых фактов, лежащих за пределами такой точки зрения, эстрогенная концепция, тем не менее, до сих пор сохраняет ведущее значение [47,с.31]. Так, формирование гиперплазии эндометрия может быть обусловлено хронической ановуляцией различной этиологии, приводящей к развитию абсолютной или относительной гиперэстрогении [11,с.188]. Кроме того, к избыточной пролиферации эндометрия приводят гиперпластические процессы в яичниках, некорректное применение эстрогенов, гиперплазия коры надпочечников, а также изменения в метаболизме гормонов вследствие ожирения, заболеваний печени и щитовидной железы [17,с.175]. Эндометрий представляет собой гормонально-зависимую структуру, обладающую способностью не только к циклическому обновлению почти всего клеточного состава, но и к определенному

реагированию на все изменения гормонального статуса на уровне целого организма [28,с.48]. Так, установлено, что ГПЭ значительно чаще встречаются у женщин при наличии метаболического синдрома, включающего, среди прочих обменных нарушений, ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемию и артериальную гипертензию [38,с.40]. Однако, по мнению ряда авторов, развитие гиперпластических процессов и рака эндометрия далеко не всегда происходит на фоне гиперэстрогемии [47,с.31]. В исследовании, проведенным О.В.Шараповой с соавт. (2006) [47,с.31], уровень эстрадиола сыворотки крови пациенток с ГПЭ оказался на 25% ниже, чем у женщин без патологии эндометрия, в целом соответствуя общепринятой норме. На основании полученных данных авторы делают вывод, что повышение концентрации эстрадиола не является необходимым условием формирования гиперплазии эндометрия и, следовательно, существуют и другие механизмы, лежащие в основе патогенеза данной патологии.

Практически все авторы едины во мнении, что изменение гормональных взаимоотношений играет роль в развитии пролиферативных процессов в эндометрии. Эндометрий, как "ткань мишень", испытывающий на себе влияние половых гормонов, чрезвычайно чувствителен к действию эстрогенов, оказывающих эффект на его структуру и функцию. Эстрогены - основной фактор, вызывающий пролиферацию эндометрия, которая при отсутствии достаточного влияния прогестерона, прогрессирует в железистую и атипическую гиперплазию.

К нарушению взаимоотношений между прогестероном и эстрогенами и к возникновению относительной гиперэстрогемии приводит ановуляция. Согласно современным представлениям, гормоны непосредственно не вызывают опухолевую трансформацию клетки [42,с.59]. В то же время они создают условия, при которых повышается вероятность возникновения рака под влиянием истинного канцерогенного фактора. Имеются три таких условия: увеличение пула пролиферирующих

клеток, ослабление противоопухолевого иммунитета и снижение способности к репарации ДНК.

У многих больных ГПЭ – не самостоятельное заболевание, а морфологический маркер гиперэстрогении, как следствие доброкачественной опухоли или начального рака яичников [42,с.59]. Однако, данные исследований о возможности развития ГПЭ на фоне отсутствия гормональных нарушений свидетельствуют о наличии иных механизмов формирования гиперплазии эндометрия, связанных с локальным нарушением регуляции клеточной пролиферации и местными изменениями тканевого обмена [45,с.64]. Помимо эстрогенов активаторами пролиферативной активности эндометрия являются факторы роста и маркеры пролиферации, необходимые для репликации геномной ДНК [61,с.32].

Помимо системных изменений, в формировании ГПЭ большое значение имеет адекватная реакция эндометрия на оказываемые гормональные воздействия. В литературе широко обсуждается роль нарушений гормонально-рецепторных взаимодействий в развитии ГПЭ, которые модулируются специфическими цитоплазматическими и ядерными рецепторами. Эти нарушения при ГПЭ могут быть связаны с дефицитом рецепторов к прогестерону в клеточных элементах слизистой тела матки [65,с.1632].

Существует мнение, что ГПЭ могут быть генетически детерминированы [61,с.32]. Одним из важных звеньев этиопатогенеза ГПЭ является хронический эндометрит[3,с.167]. При хроническом эндометрите повышена не только пролиферация клеток эндометрия, но и апоптоз, при этом баланс между процессами поддерживает тканевый гомеостаз. Развитие при хроническом эндометрите патологической пролиферации эндометрия или атрофии возможно при нарушении баланса между

разнонаправленными процессами пролиферации и апоптоза (особенно на фоне вирусной инфекции) [3,с.167].

1.3. Современные методы лечения гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) в периоде менопаузы.

В настоящее время здоровье, качество жизни и общий жизненный прогноз у женщин в период перименопаузы определяется прежде всего адекватностью и современностью лечебно - профилактических мероприятий, среди которых гормональная терапия играет большую роль [71,с.54].

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что на сегодняшний день используются различные методы и подходы к лечению ГПЭ – удаление патологически измененного эндометрия, гормональная терапия и оперативное лечение. Однако, отсутствие единой общепризнанной классификации ГПЭ препятствует однозначному пониманию данного патологического процесса и нередко приводит к разногласиям между клиницистами и морфологами, что отражается на выборе тактики ведения пациенток с ГПЭ [84,с.790]. Очевидно, что в развитии гиперплазии эндометрия играют роль многочисленные факторы, вклад которых в прогнозирование возникновения заболевания и прогрессирование процесса клиницисту трудно оценить, а это затрудняет объективизацию выбора тактики ведения больных. Одним из наиболее значимых факторов, с которым напрямую связывают риск развития данной патологии, является менопаузальный период, когда в результате сложившихся гормональных перестроек создаются предпосылки для возникновения гиперпластических процессов в репродуктивной системе. Не зная точных механизмов развития процесса и его генетической обусловленности, невозможно предложить патогенетические подходы к терапии. Этим можно объяснить отсутствие единых рекомендаций по выбору лекарственного средства, дозе и оптимальной длительности его

применения, которая часто является неадекватной, в связи с чем высока возможность рецидивирования ГПЭ. Лечебная тактика при наличии ГПЭ вырабатывается после морфологической верификации диагноза. Одним из наиболее распространенных методов лечения ГПЭ без атипии остается проведение гормональной терапии [100,с.365]. Эффективность гормональных методов лечения ГПЭ без атипии, по данным ряда исследований, невысок – 42% [100,с.365]. По другим данным, рецидивы ГПЭ выявлены только у 26% женщин, получавших гормональное лечение [28,с.48]. Назначению гормональных препаратов предшествует гистологическое исследование эндометрия, полученного в результате РДВ.

Несовершенство терапии гиперпластических процессов, несмотря на множество предложенных схем и методов, обусловлено сложностью строения и функций эндометрия, многофакторностью его регуляции. Лечение ГПЭ должно быть поэтапным, комплексным, воздействующим на заинтересованные звенья репродуктивной системы, а так же дифференцированным в зависимости от возраста пациентки, характера патологического процесса в эндометрии и сопутствующей патологии [38,с.40]. Лечебная тактика ГПЭ определяется морфологической характеристикой гиперплазии, возрастом больной, дополнительными целями, наличием гиперандрогении, метаболическим статусом больной, сопутствующей экстрагенитальной патологией и наличием противопоказаний [48,с.16]. Основным методом терапевтического воздействия при ГПЭ является терапия половыми стероидными гормонами, которая имеет ряд ограничений для применения у женщин с экстрагенитальной патологией.

Гормональное лечение гиперпластических процессов эндометрия, проявляющихся маточными кровотечениями, проводится с целью достижения нескольких эффектов, которые связаны между собой:

- 1) остановка кровотечения;

2) прекращение патологической пролиферации эндометрия;

3) нормализация взаимоотношений в гипоталамо - гипофизарно - яичниковой системе

Гормональная терапия, назначаемая при ГПЭ, представляет по сути противорецидивную терапию, направленную на коррекцию менструального цикла (МЦ), устранение неприкрытых эстрогенных влияний и предотвращение формирования гиперплазии эндометрия. В настоящее время в арсенале врачей имеется широкий выбор препаратов для лечения ГПЭ. К ним относятся прогестины, КОК, антигонадотропные препараты, агонисты гонадолиберина. Эффективность гормональной терапии достаточно высока. По данным ряда авторов [72,с.1], рецидивы простой гиперплазии эндометрия (ПГЭ) были выявлены у 26% пациенток, получавших гормональную терапию, и у 72,1% женщин, которым данная терапия не проводилась. Для лечения ГПЭ используются несколько групп препаратов.

Основным методом лечения гиперпластических процессов эндометрия в период перименопаузы, после оценки патоморфологического исследования, сопутствующей гинекологической и соматической патологии, является гормонотерапия с оказанием антиэстрогенного влияния на слизистую оболочку полости матки, с использованием препаратов, обладающих прогестероновой активностью - синтетические прогестины, "чистые" гестагены. Применяют их укороченными курсами, общей продолжительностью лечения 6-12 месяцев. Высокая частота рецидивирования гиперплазии эндометрия диктует необходимость совершенствования тактики ведения больных и оптимизации принципов применения гормонотерапии.

Принимая во внимание определяющую роль избыточного влияния эстрогенов и дефицита прогестерона, стандартной терапией ГПЭ можно считать назначение прогестагенов, обладающих прогестагенной и

антиэстрогенной активностью. Под влиянием гестагенов в эндометрии последовательно происходят торможение пролиферативной активности, секреторная трансформация слизистой оболочки, децидуальная реакция стромы, а при дальнейшем использовании – атрофические изменения желез и стромы [85,с.81]. Прогестины (прогестагены) могут использоваться при любых формах ГПЭ – от ПГЭ без атипичии до атипичической. Морфологическое заключение модифицирует выбор прогестагена и режим его ведения. Сравнительная оценка разных режимов назначения прогестагенов указывает на более высокую эффективность пролонгированного режима терапии [46,с.26]. Одним из компонентов терапевтического эффекта прогестагенов является индукция активности апоптоза, что объясняет выраженную редукцию железистого аппарата при успешном лечении [46,с.26]. С позиций лечения гиперплазии эндометрия наиболее значимы два эффекта прогестинов: секреторная трансформация эндометрия и подавление овуляции. Использование в терапии препаратов прогестероноподобного действия (дюфастон, ЛРС «Мирена», норколут, прогестерон 1% и др.) обосновывается биологическими эффектами прогестерона. Прогестерон предотвращает эстрогениндуцированное клеточное деление, и тем самым создает условия, при которых пролифилирующий эндометрий превращается в секреторный. Сущность биологического действия прогестерона проявляется в антиэстрогенном эффекте, который осуществляется двумя механизмами: 1 - уменьшение количества цитозольных рецепторов эстрадиола путем ингибирования их синтеза; 2 - прогестерон индуцирует 17 β -гидроксистероиддегидрогеназу, которая превращает эстрадиол в менее активный эстрон.

Но длительное системное применение прогестагенов, необходимое для достижения и поддержания лечебного эффекта, часто ограничено возникновением или усугублением метаболических нарушений. Основное действие антипрогестинов (гестринон) заключается в

воздействии на гипоталамо-гипофизарную систему – подавление высвобождения гонадотропинов и в незначительном ингибировании их синтеза [52,с.393].

В качестве монотерапии ГПЭ успешно используются агонисты гонадолиберина. Данные препараты, воздействуя на систему гипофиз-яичники – эндометрий, вызывают аменорею («псевдоменопаузу»), который носит временный и обратимый характер [16,с.173]. Кроме того, препараты оказывают антипролиферативное действие на клетки эндометрия за счет связывания с высокоаффинными специфическими рецепторами к гонадотропин-релизинг-гормонам [16,с.173]. Однако длительный прием данных препаратов ограничен ввиду их негативного влияния на метаболические процессы и качество жизни. В последние годы все больше завоевывают методы лечения, вызывающие минимум побочных явлений. Длительная история – более 50 лет – применения КОК, особенно последнего поколения, свидетельствует не только об их высокой лечебной эффективности, но и дополнительных положительных эффектах. Известно, что использование КОК в течение 12 мес. уменьшает риск развития рака эндометрия на 50% [85,с.81]. Протективное действие одинаково в отношении всех основных гистологических подтипов рака эндометрия, персистирует в течение 20 и более лет после отмены и оказывается максимальным у женщин группы высокого риска. Под влиянием КОК эндометрий подвергается быстрой регрессии в пролиферативной фазе, в нем появляется преждевременная секреторная трансформация желез, в строме отмечается децидуоподобная трансформация. В первую очередь процессы регрессии касаются железистого компонента, поэтому относительное количество стромы в соотношении стромального и железистого компонента преобладает. Подвергается значительным изменениям сосудистая сеть эндометрия: имеет место угнетение развития спиральных артериол, а вместо них в поверхностных слоях слизистой оболочки тела матки формируется разветвленная сеть

капилляров. Наблюдаемые изменения эндометрия обусловлены влиянием прогестинов, входящих в состав КОК. Гестагенный компонент КОК отличается большим разнообразием. С позиций лечения гиперплазии эндометрия особое значение имеет трансформирующая способность прогестина, входящего в состав КОК. Наиболее сильными прогестинами следует признать норгестимат, левоноргестрел, дезогестрел и гестоден, которые представляют гестагенный компонент КОК II и III поколения. Синтетические прогестины III поколения – дезогестрел и гестоден – обладают меньшей остаточной андрогенной активностью по сравнению с прогестинами I и II поколения. Кроме того, обладая высокой биодоступностью при минимальной андрогенной активности, дезогестрел и гестоден могут рассматриваться как прогестины выбора при назначении КОК (Регулон и Линдинет 30) больным с ГПЭ. Среди гестагенов особое место занимает диеногест, обладающий свойствами 19-норстероидов. Фармакологические свойства диеногеста во многом сходны с действием естественного прогестерона (высокая селективность при связывании с прогестероновыми рецепторами, отсутствие отрицательного воздействия на метаболизм). Диеногест, обладающий выраженным антипролиферативным действием, является прогестином выбора при назначении КОК с целью лечения гиперплазии эндометрия. Эстрогенный компонент КОК представлен этинилэстрадиолом. С целью лечения ГПЭ используются низкодозированные монофазные препараты. Наиболее частыми симптомами гиперплазии эндометрия являются аномальные маточные кровотечения, и поэтому задача хорошего контроля цикла ставится наравне с профилактикой рецидива гиперпластического процесса. Обеспечение адекватного контроля цикла достигается при использовании низкодозированных КОК по сравнению с микродозированными препаратами. Оптимальным является проведение 6-12 циклов приема препаратов по стандартной схеме (21-дневный прием при 7-дневном

перерыве). Таким образом, для лечения ГПЭ и регуляции МЦ целесообразно использовать монофазные низкодозированные КОК, содержащие прогестин, который обладает выраженным антипролиферативным действием.

ГПЭ – полиэтиологическое заболевание, в развитии которого важную роль играют не только дисгормональные нарушения, но и инфекционный и травматический факторы. В этой связи в литературе широко обсуждаются вопросы, касающиеся лечения хронического эндометрита [3,с.167]. Учитывая высокую частоту рецидивирования ГПЭ, не менее важными представляются вопросы разработки долгосрочной программы ведения больных, направленной на профилактику рецидивов гиперплазии эндометрия и маточных кровотечений. Исходя из основной задачи в процессе профилактики рецидивов гиперплазии эндометрия гормональное лечение должно быть направлено на уменьшение эстрогенпродуцирующей функции яичников. Вне всяких сомнений, эта задача лучше осуществляется на фоне применения пролонгированного режима приема КОК, связанного с более выраженным снижением фолликулогенеза. При использовании данного режима приема КОК достигается более стойкое снижение уровня эстрадиола благодаря отсутствию повышения фолликулярной активности и, следовательно, уровня эстрадиола в дни, свободные от приема гормонов. Стойкое снижение уровня эстрадиола является залогом терапевтической эффективности метода, действие которого предполагает прикрытие избыточных эстрогенных влияний.

Помимо гестагенов, эстраген-гестагенных препаратов, в настоящее время, для лечения гиперпластических процессов эндометрия у больных в период климактерия применяют антигонадотропины - даназол - производные 17 α - этилтестостерона по 400-600 мг. ежедневно, гестринон или неместран - производные 19 - норстероидов по 2,5мг. 2 раза в неделю в непрерывном режиме в течении 6 месяцев. Эти препараты обладают выраженным антигонадотропным эффектом, способствуют подавлению

функции яичников и, как следствие, вызывают гипоплазию и атрофию эндометрия, что наиболее актуально в позднем периоде климактерия [16,с.173].

Пременопаузальный период характеризуется высокой частотой сопутствующей экстрагенитальной патологии у пациенток с ГПЭ. Нами установлено, что в структуре экстрагенитальной заболеваемости у пациенток с ГПЭ лидирующее положение занимает сердечно-сосудистая патология, которая в основном представлена артериальной гипертензией, проявляющейся как в форме гипертонической болезни (32%), так и в форме нейроциркуляторной дистонии (НЦД) по гипертоническому типу, которая была зарегистрирована у 13% женщин с ГПЭ. Наличие гипертонической болезни и НЦД по гипертоническому типу значительно затрудняет выбор оптимальной гормональной терапии пациенткам с ГПЭ в пременопаузальном периоде с целью профилактики рецидивов. Это диктует необходимость разработки долгосрочной программы ведения больных с ГПЭ в сочетании с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, направленной на профилактику рецидивов гиперплазии эндометрия с использованием КОК с антиминералокортикоидной активностью. Гиперпластические процессы, развивающиеся у женщин в период перименопаузы, имеют неодинаковую степень развития, иногда приобретают характер предракового заболевания. Рецидивы гиперплазии, сочетание с другой патологией половых органов требуют проведения радикальных операций [15,с.259]. Показанием к хирургическому лечению ГПЭ является рецидивирующая гиперплазия эндометрия, развившаяся на фоне нейроэндокринных заболеваний (сахарный диабет, ожирение), наличие сочетанной патологии органов малого таза (миома матки, аденомиоз, опухоли яичников, заболевания шейки матки), отсутствие эффекта от гормонального лечения, простая и сложная гиперплазия эндометрия с атипией [15,с.259]. Возможны два вида хирургического лечения ГПЭ – абляция и гистерэктомия. С середины 90-х

годов XX века в мире применяется метод внутриматочной термической баллонной абляции эндометрия (ТБАЭ), который стал альтернативой гистероскопической абляции и резекции эндометрия, а так же гистерэктомии. Абляция (удаление) эндометрия включает электродеструкцию эндометрия с помощью электродов с широким основанием и резекцию слизистой с помощью электропетли. Также применяются лазерная абляция, микроволновая и фотодинамическая терапия [32,с.37]. В учреждениях с ограниченными ресурсами данная методика пока не получила широкого распространения, в доступной литературе имеются немногочисленные сведения о методе ТБАЭ [32,с.37], который может успешно применяться при маточных кровотечениях, обусловленных ГПЭ. Данный метод предотвращает длительное лечение гормональными препаратами, которые противопоказаны при некоторых экстрагенитальных заболеваниях.

При наличии ГПЭ в постменопаузе обосновано проведение гистерэктомии. Выбор доступа (лапаротомия, лапароскопия) зависит от наличия сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии, а так же навыков хирурга [16,с.173].

Таким образом, выбор оптимального метода лечения ГПЭ определяется рядом факторов – возраст пациентки, степень выраженности патологического процесса, наличие сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии, возможности лечебного учреждения.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика обследованных больных.

В ходе выполнения поставленных задач за период с 2013 по 2016 гг. на базе гинекологического отделения Самаркандского областного многопрофильного медицинского центра было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование и лечение 30 пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в пременопаузальном периоде. Критерий отбора в исследование - гистологически верифицированный диагноз гиперплазии эндометрия без атипии.

Из исследования исключались пациентки с атипической гиперплазией, раком тела матки; злокачественной патологией шейки матки; наличием миомы матки с субмукозным расположением одного или нескольких узлов, с центрипитальным ростом, а также – миоматозных узлов, увеличивающих матку до размеров более 10 недель беременности; тяжелой соматической патологией.

После получения результатов патоморфологического исследования больным с гиперпластическим процессом эндометрия назначалось гормональное лечение (КОК Мидиана в непрерывном режиме).

Контрольную группу составили 30 женщин пременопаузального возраста, которым планировалось назначение заместительной гормональной терапии. Данным пациенткам биопсия эндометрия выполнялась с целью исключения его патологии.

Средний возраст пациенток основной группы составил $45,5 \pm 1,99$ лет, контрольной группы - $46,8 \pm 1,75$ лет, что свидетельствует о сопоставимости женщин исследуемых групп по возрастному цензу.

При анализе наследственности по заболеваниям сердечно-сосудистой системы было выявлено, что у 4 (13,3%) пациенток основной группы семейный анамнез был отягощен по гипертонической болезни,

ишемической болезни сердца, что достоверно не отличалось от показателя контрольной группы - 5 (16,6%).

Отягощенный анамнез наследственности по эндокринной патологии у родственников I линии родства пациенток исследуемых групп, преимущественно в виде сахарного диабета, был выявлен у 3 (10%), и 3 (10%) в основной и контрольной группах соответственно.

Анализ онкологических заболеваний у родственников I и II линий родства обследованных с гиперпластическими процессами эндометрия показал, что в 11 (36,7%) наблюдениях диагностировано наличие злокачественных опухолей различной локализации. В контрольной группе наличие онкологических заболеваний у родственников установлено у 7 (23,3%) пациенток. При этом злокачественные опухоли репродуктивной системы наблюдались у матерей и сестер пациенток с гиперплазией эндометрия в 8 (26,7%) случаях, в контрольной группе - только в 3 (10%). Данные о структуре онкологической патологии у родственников пациенток исследуемых групп представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Структура семейного онкологического анамнеза
у обследованных женщин**

Заболевания	Основная группа n=30		Контрольная группа n=30	
	Абс.	%	Абс.	%
Рак тела матки	2	6,7	1	3,3
Рак яичников	1	3,3	-	-
Рак молочной железы	4	13,3	2	6,7
Рак шейки матки	1	3,3	-	-
Рак толстого кишечника	-	-	1	3,3
Рак желудка	1	3,3	2	6,7
Рак печени	1	3,3	-	-

Рак гортани	1	3,3	-	-
Рак поджелудочной железы	-	-	1	3,3

Среди доброкачественных гинекологических заболеваний у родственниц пациенток основной группы миома матки и гиперпластические процессы эндометрия отмечены в 12 (40%) случаев, в контрольной группе данный показатель составил 4 (13,3%).

При изучении анамнеза пациенток обследованных групп аллергические реакции на различного рода аллергены (преимущественно лекарственная аллергия) выявлены у 4 (13,3%) больных основной группы, в контрольной группе - в 3 (10%) наблюдениях. Острые респираторно-вирусные инфекции, инфекционно-воспалительные заболевания в детском и юношеском возрасте перенесла большая часть наблюдаемых пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия. Данные о перенесенных пациентками инфекционных заболеваниях представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Частота и характер перенесенных инфекционных заболеваний
у обследованных женщин**

Заболевания	Основная группа n=30		Контрольная группа n=30	
	Абс.	%	Абс.	%
ОРВИ	22	73,3	26	86,7
Корь	8	26,7	2	6,7
Краснуха	11	36,7	6	20
Ветряная оспа	29	96,7	21	70
Инфекционный паротит	6	20	3	10
Ангина	15	50	5	16,7

Скарлатина	4	13,3	2	6,7
Пневмония	3	10	1	3,3
Коклюш	2	6,7	-	-

При изучении экстрагенитальной патологии был выявлен высокий процент хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта в различных сочетаниях: у 18 (60%) пациенток основной и у женщин контрольной группы - в 10 (30%) наблюдениях (табл. 3). Наличие в анамнезе гепатита А отмечалось у 3 (10%) и 4 (13,3%) обследуемых обеих групп соответственно.

Таблица 3

**Частота и характер заболеваний желудочно-кишечного тракта
у обследованных женщин**

Заболевания	Основная группа n=30		Контрольная группа n=30	
	Абс.	%	Абс.	%
Хронический гастрит	7	23,3	4	13,3
Язвенная болезнь желудка	2	6,7	1	3,3
Хронический холецистит	4	13,3	2	6,7
ЖКБ	2	6,7	1	3,3
Хронический панкреатит	2	6,7	1	3,3
Хронический колит	1	3,3	1	3,3
Неспецифический язвенный колит	-	-	1	3,3

Хронические воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей, преимущественно хронический тонзиллит, хронический бронхит, были выявлены у 5 (16,6%) пациенток основной группы и у 5 (16,6%) обследованных контрольной группы (рис. 1). Статистически достоверных различий выявлено не было. Бронхиальной

астмой средней степени тяжести страдала 1 (3,3%) пациентка основной группы (рис. 1).

В структуре заболеваний мочевыводящих путей у женщин исследуемых групп выявлены хронический цистит, пиелонефрит и мочекаменная болезнь - 16,6% и 13,3% в основной и контрольной группах соответственно (рис. 1). Заболеваниями сердечно-сосудистой системы, преимущественно гипертонической болезнью и вегето-сосудистой дистонией по гипертоническому типу, страдала значительная часть пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия - 15 (50%) женщин основной группы, что достоверно не превышало этот показатель в контрольной группе - 12 (40%) (рис. 1).

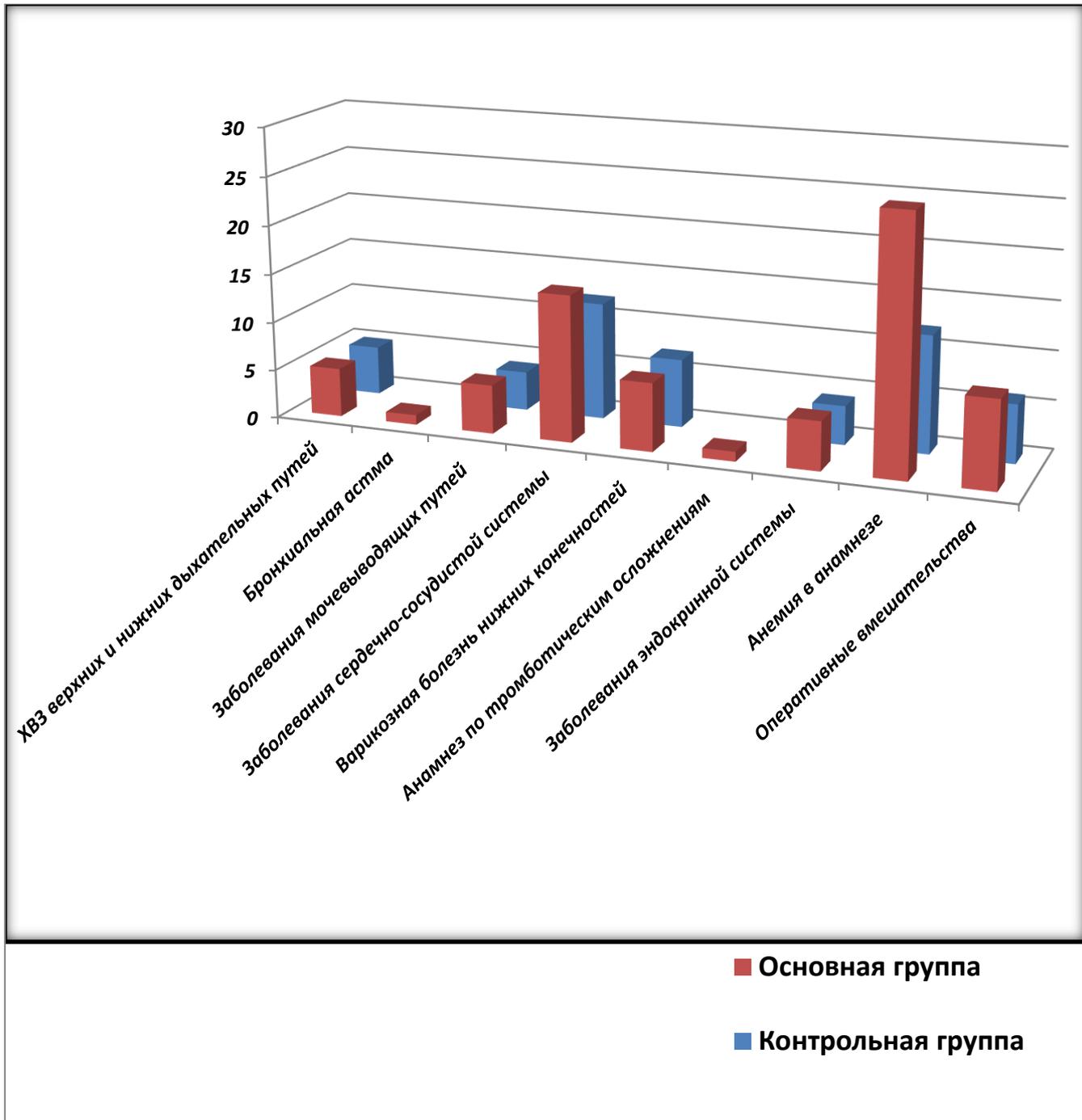


Рис. 1. Структура экстрагенитальной патологии у пациенток исследуемых групп

Варикозная болезнь нижних конечностей выявлена в 7 (23,3%) случаях в основной группе и у 7 (23,3%) пациенток контрольной группы (рис. 1). Анамнез по тромботическим осложнениям был отягощен у 1 (3%) пациентки основной группы, тогда как у пациенток контрольной группы тромботических осложнений в анамнезе не отмечалось. При анализе заболеваний эндокринной системы патология щитовидной железы,

представленная гипотиреозом, узловым зобом и диффузным токсическим зобом, обнаружена у 5 (16,6%) женщин основной группы. У 4 (13,3%) пациенток контрольной группы узловой зоб (рис. 1). Анемия в анамнезе отмечалась у 26 (86,6%) пациенток основной группы, и только у 12 (40%) пациенток без патологии эндометрия (рис. 1). У 9 (30%) больных с гиперпластическими процессами эндометрия в анамнезе были оперативные вмешательства по поводу экстрагенитальной патологии: у 5 (16,6%) - аппендэктомия, у 4 (13,3%) — холецистэктомия, тонзилэктомия и резекция щитовидной железы – у 2 (6,6%) соответственно. В контрольной группе частота оперативных вмешательств составила 20%: у 2 пациенток холецистэктомия и у 4 — аппендэктомия.

Таким образом, пациентки двух обследованных групп оказались сопоставимы между собой по возрасту, особенностям анамнеза и сопутствующей экстрагенитальной патологии.

Особого внимания заслуживает структура и частота гинекологической заболеваемости у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия. Все женщины основной группы и 83,3% контрольной группы ранее наблюдались и лечились по поводу различных гинекологических заболеваний. Из рисунка 2 видно, что, несмотря на числовые различия, чаще всего во всех группах встречались миома матки, эндометриоз, эктопия шейки матки, фиброзно-кистозная мастопатия и хронические воспалительные заболевания внутренних половых органов, в меньшей степени - эндометрит, бесплодие и опухоли яичников. Наличие в анамнезе у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия миомы матки отмечалось в значительном проценте случаев — у 22 (73,3%) женщин основной группы, что достоверно отличалось от частоты распространения данной патологии у пациенток контрольной группы — 9 (30%). Средняя длительность течения заболевания была сходной и составила $6,3 \pm 5,3$ лет в основной группе и $6,3 \pm 4,0$ лет — у женщин без патологии эндометрия. Наличие эндометриоза выявлено в анамнезе 4

(13,3%) и 2 (6,6%) пациенток основной и контрольной групп соответственно.

Эктопия шейки матки встречалась в анамнезе у 20 (66,6%) пациенток основной группы. У 14 (46,7%) и 2 (6,7%) обследованных пациенток основных групп было проведено лечение методом диатермокоагуляции и криодеструкции соответственно. В то же время, эктопия шейки матки в анамнезе у пациенток контрольной группы встречалась достоверно реже, чем в основных - в 20% случаев.

Частота распространения диффузной фиброзно-кистозной мастопатии была сходной в основных группах - у 42,4% и 40,6% женщин I и II групп соответственно. В контрольной группе этот показатель был достоверно ниже и составил 16,7%.

Следует отметить, что хронические воспалительные заболевания внутренних половых органов в анамнезе наблюдались достоверно чаще в основной группе, чем в контроле. Так, частота хронического сальпингоофорита среди больных основной группы составляла 40%, среди пациенток контрольной группы - в 10% наблюдений. Острый и хронический эндометрит (по результатам клинического и лабораторно-инструментального обследования) отмечался в анамнезе 4 (13,3%) пациенток основной группы и у 3 (10%) женщин контрольной группы.

Бесплодие в анамнезе отмечалось у 5 (16,7%) пациенток основной группы, и у 2 (6,7%) контрольной группы. Опухоли яичников в анамнезе отмечены у 4 (13,3%) пациенток основной группы, тогда как в контрольной группе - только у 1 (3,3%) женщины.

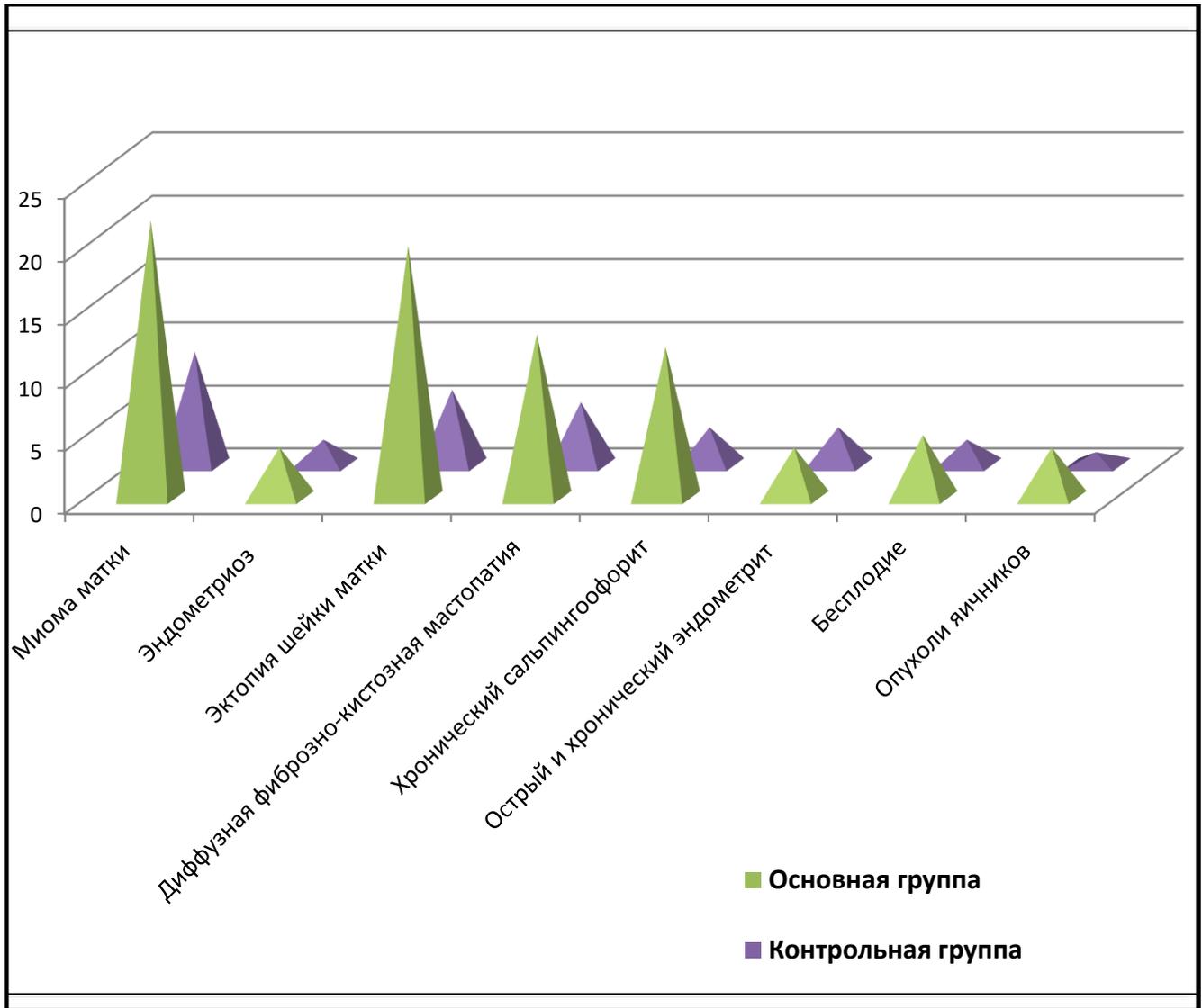


Рис 2. Структура и частота гинекологической заболеваемости по данным анамнеза женщин исследуемых групп

Следует отметить, что в анамнезе 13 (43,3%) пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия были оперативные вмешательства по поводу гинекологической патологии лапароскопическим и лапаротомическим доступами: резекция яичника по поводу серозной цистаденомы - 7 (23,3%) случаев, тубэктомия по поводу внематочной беременности, сакто- и гидросальпинкса - 4 случая (13,3%), консервативная миомэктомия и удаление параовариальной кисты по 1 случаю (3,3%) соответственно. Среди оперативных вмешательств, имевших место в анамнезе женщин контрольной группы, преобладали

операции, показанием к которым явилась внематочная беременность - у 3 (10%); кроме того, 2 (6,7%) пациенткам была произведена консервативная миомэктомия и 1 (3,3%) – удаление эндометриoidных кист обоих яичников, коагуляция очагов эндометриоза.

Раздельные диагностические выскабливания слизистой цервикального канала и полости матки (РДВ) отмечались в анамнезе у 13 (43,3%) пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия, в контрольной группе — у 4(13,3%) женщин. 36,7% и 13,3% пациенткам основной и контрольной групп соответственно РДВ было выполнено однократно; 2 (6,6%) женщины основной группы операцию РДВ дважды (рис. 3). В анамнезе обследуемых контрольной группы повторных РДВ не отмечалось. Гистероскопия не была произведена ни одной пациентке обеих групп, что свидетельствует о недостаточных диагностических возможностях при обследовании женщин в Самаркандской области.



Рис 3. Частота проведения раздельного диагностического выскабливания слизистой цервикального канала и полости матки по данным анамнеза женщин исследуемых групп

В анамнезе пациенток основной группы самым частым гистологическим диагнозом, установленным в результате патоморфологического исследования полученных соскобов слизистой цервикального канала и полости матки, была железисто-кистозная гиперплазия эндометрия (ЖКГ) – у 56,7% пациенток основной группы. Кроме того, отмечались полип цервикального канала, полип эндометрия и их сочетание, в том числе с ЖКГ. В контрольной группе всего в 2 (6,6%) случаях был выявлен полип цервикального канала и полип эндометрия соответственно (табл. 4).

Таблица 4

Патология эндометрия в анамнезе пациенток исследуемых групп

Гистологический диагноз	Основная группа n=30		Контрольная группа n=30	
	Абс.	%	Абс.	%
ЖКГ	17	56,7	-	-
Железистый полип	6	20	1	3,3
Фиброзный полип цервикального канала	3	10	1	3,3
ЖКГ и железистый полип	3	10	-	-
Фиброзный полип цервикального канала, железисто-фиброзный полип эндометрия	1	3,3	-	-

Следует отметить, что гормональное лечение в анамнезе получали 8 (26,7%) больных основной группы и 3 (10%) женщины контрольной группы. В качестве гормональной терапии в основной группе применялся норколут - в 4 случаях, дюфастон и 17-ОПК - по 2 случая соответственно. Необходимо отметить, что во всех случаях гормональное лечение было

прервано пациентками в связи с плохой переносимостью препаратов и развитием побочных эффектов. В контрольной группе 2 женщины принимали дюфастон, 1 пациентка — жанин.

Нами тщательно проанализированы становление и функционирование репродуктивной системы женщин исследуемых групп. Из рисунка 4 видно, что у большинства пациенток (60% и 80% основной и контрольной групп соответственно) менархе наступило своевременно, в возрасте 12 - 14 лет. Ранний возраст менархе (10 — 11 лет) отмечался достоверно чаще у обследованных с гиперпластическими процессами эндометрия - 6 (20%) случаев, по сравнению с контрольной группой - 2 (6,7%) случая; позднее менархе (в возрасте 15-17 лет) выявлено у 5 пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия и у 4 женщин контрольной группы. Возраст менархе 19 лет отмечался у 1 пациентки I группы.

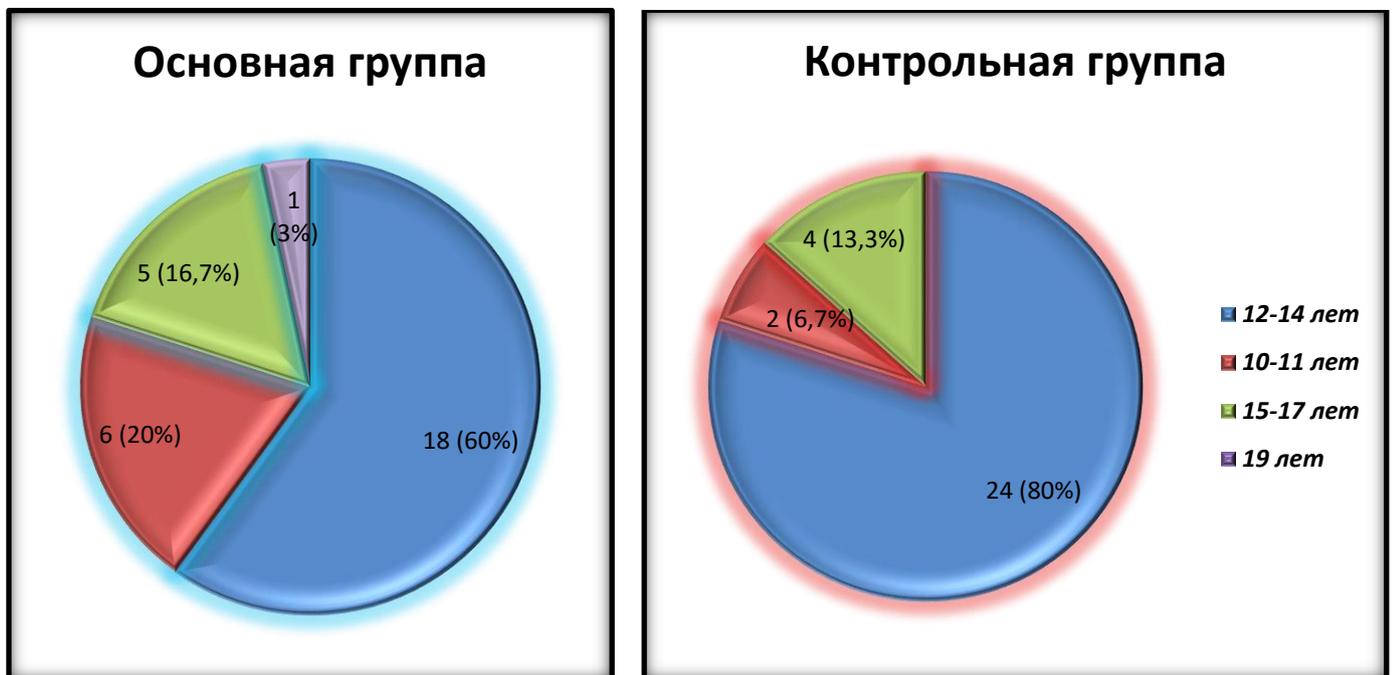


Рис. 4. Возраст менархе обследованных женщин

Таким образом, средний возраст менархе обследованных составил $12,5 \pm 1,70$ лет в основной группе и он отличался от среднего возраста

наступления менархе у женщин контрольной группы - $13,4 \pm 1,22$ лет. У большинства пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия (90%) и 93,3% женщин контрольной группы менструации установились в течение 1 года.

Менструальный цикл у 96,7% пациенток основной группы и у всех женщин контрольной группы был регулярным с менархе. По данным анамнеза установлено, что у 3 (10%) больных основной группы наблюдались эпизоды нарушений менструального цикла по типу олигоменореи и опсоменореи; возможно, это связано с воспалительными изменениями эндометрия и яичников, а также гормональными нарушениями.

Нами проанализирован паритет обследованных женщин (табл. 5). Беременности в анамнезе были у 28 - 93,3% пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия и у 96,7% женщин контрольной группы. Установлено, что всего у больных основной группы было 240 беременностей. В среднем на каждую женщину приходилось 8 беременностей.

Таблица 5

Паритет обследованных женщин

Число беременностей	Основная группа n=30		Контрольная группа n=30	
	Абс.	%	Абс.	%
0	2	6,7	1	3,3
1	3	10	3	10
2	11	36,7	4	13,3
3	18	60	7	23,3
4	12	40	13	43,3
5	6	20	1	3,3
6	3	10	-	

7	2	6,7	1	3,3
8	1	3,3	-	-
9	3	10	-	-
10 и более	2	6,7	-	-

У обследованных контрольной группы паритет составил 3,3 беременности на женщину при общем количестве беременностей 96.

Анализ исходов беременностей у больных с гиперпластическими процессами эндометрия показал наличие достоверных различий в частоте своевременных родов и искусственных абортов по сравнению с пациентками контрольной группы (табл. 6). В основной группе 36,2% беременностей закончились срочными родами, в контрольной группе - 46,9%. Частота искусственных абортов составила в основной группе 133 случая, среди пациенток контрольной группы — 44 случая.

Таблица 6

Исходы беременностей у пациенток исследуемых групп

Исходы беременностей	Основная группа n=30		Контрольная группа n=30	
	Абс.	%	Абс.	%
Всего беременностей	240	100	96	100
Своевременные роды	87	36,2	45	46,9
Преждевременные роды	5	20,8	1	1,04
Аntenатальная гибель плода	1	0,4	-	-
Самопроизвольные аборты	10	4,2	3	3,1
Артифициальные аборты	133	55,4	44	45,8
Внематочная беременность	3	1,2	3	3,1
Пузырный занос	1	0,4	-	-

Проведенный анализ соматической, гинекологической заболеваемости, репродуктивной функции обследованных женщин с гиперпластическими процессами эндометрия показал, что в целом для пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия характерны:

- наследственная отягощенность по гиперпластическим и злокачественным заболеваниям репродуктивной системы;
- повышенный уровень соматической патологии с преобладанием сердечно-сосудистых заболеваний и патологии желудочно-кишечного тракта;
- высокий инфекционный индекс;
- особенности становления репродуктивной функции (более ранний возраст менархе по сравнению с контрольной группой);
- высокая частота сочетания ГПЭ с гиперпластическими процессами других органов репродуктивной системы.

2.2. Методы исследования

Все пациентки прошли клинико-лабораторное обследование, включающее:

- осмотр - тип телосложения, особенности распределения подкожной жировой клетчатки, характер оволосения. Измеряли рост и вес пациенток с последующим вычислением индекса массы тела (индекс G. Вгеу) по формуле $ИМТ = \frac{\text{масса тела (кг)}}{[\text{рост (м)}]^2}$. Значение ИМТ от 20 до 24,9 кг/м² расценивали как показатель нормальной массы тела, от 25 до 29,9 кг/м² - как избыточный вес, 30-39,9 кг/м² — как ожирение и более 40 кг/м² как резко выраженное (морбидное) ожирение;
- гинекологический осмотр (характер и объем выделений из половых путей, определение состояния слизистых наружных половых органов; влагалища, шейки матки, положения, величины, болезненности матки, состояния придатков);
- мазок из цервикального канала и влагалища на степень чистоты;
- мазок с экто- и из эндоцервикса на онкоцитологию;

- расширенная кольпоскопия;
- клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма;
- ультразвуковое исследование органов малого таза;
- исследование содержания фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, эстрадиола и прогестерона сыворотки крови;
- отдельное диагностическое выскабливание слизистой цервикального канала и стенок полости матки;
- морфологическое исследование соскобов из полости матки

Ультразвуковое исследование всем пациенткам выполнялось с использованием трансабдоминального и трансвагинального сканирования на аппарате " Mylab Class C" с помощью мультисекторных датчиков - трансвагинального 5 мГц и трансабдоминального 3,5-5 мГц. Исследование проводилось до отдельного диагностического выскабливания слизистой цервикального канала и полости матки, через 3 месяца и после окончания курса терапии. При этом оценивались топография матки, ее форма, контуры и размеры; разница толщины передней и задней стенок миометрия, его эхогенность и эхоструктура; форма полости матки, наличие ее деформации; толщина эндометрия, его форма, эхогенность, звукопроводимость, внутреннее строение и состояние контуров; а также размеры, контуры и эхоструктура яичников.

Исследование гормонального профиля проведено на базе диагностического Центра Bionur . Для исследования бралась венозная кровь пациенток натощак. Содержание в сыворотке крови лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов и эстрадиола определяли на 4-7 день, прогестерона - на 21 день менструального цикла перед назначением курса терапии. Исследования проводились посредством радиоиммунологических методов (иммуноферментный анализ) с помощью стандартных коммерческих наборов «DRG» (Германия) на радиоиммуноанализаторе «Bio-Chron» (Германия) во всех группах пациенток.

Морфологическое исследование проведено в лаборатории Областного многопрофильного медицинского центра. Путем кюретажа получали ткань эндометрия, материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. После заливки в парафин готовили срезы толщиной 5-6 мкм и окрашивали их гематоксилином и эозином. Патоморфологический диагноз устанавливали на основании критериев, рекомендованных ВОЗ [27,с.42]. Данное исследование эндометрия проводилось до назначения лечения, и после окончания курса терапии с целью оценки ее эффективности.

2.3. Методы лечения

После получения результатов патоморфологического исследования эндометрия пациенткам основной группы в качестве гормональной терапии назначалась мидиана в пролонгированном режиме без 7-ми дневного перерыва в течение 6 месяцев. Мидиана - Монофазный пероральный контрацептив. В упаковке 21 активная таблетка, содержащая этинилэстрадиол 30 мкг и дроспиренон 3 мг.

Глава III

Клинико-морфологические особенности состояния пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия и оценка эффективности гормонального лечения

3.1. Данные объективного обследования больных изучаемых групп.

Больные с гиперплазией эндометрия обратились в гинекологическое отделение Самаркандского областного многопрофильного медицинского центра больницы с жалобами на кровянистые выделения из половых путей или кровотечение.

При анализе жалоб пациенток основных групп установлено, что при поступлении кровянистые выделения различной интенсивности отмечали 24 (80%) женщин. Средняя продолжительность кровянистых выделений до поступления в стационар составила $12,6 \pm 3,6$ дней. Кроме того, как видно из таблицы 7, пациентки предъявляли жалобы на нарушения менструального цикла, боли внизу живота, вазомоторные и эмоционально-вегетативные симптомы в различных сочетаниях. Установлено, что пациентки с гиперпластическими процессами эндометрия достоверно чаще, чем женщины контрольной группы, предъявляли жалобы на меноррагии - 56,6% и метроррагии - 43,3% случаев, а также - на наличие болевого синдрома - 36,6%, пред- и постменструальных кровяных выделений - 26,6%. В контрольной группе данные жалобы отмечались в 2-4 раза реже. Следует отметить, что жалобы на нарушение менструального цикла по типу олигоменореи достоверно чаще предъявляли пациентки контрольной группы - 12 (40%) случаев, чем женщины основной группы — 4 (13,3%). Кроме того, не отмечено жалоб на аменорею среди обследуемых с гиперпластическими процессами эндометрия, тогда как каждая десятая женщина контрольной группы предъявляла подобную жалобу.

Выявлены достоверные отличия в частоте встречаемости вазомоторных и эмоционально-вегетативных симптомов климактерического синдрома у пациенток исследуемых групп. Так, жалобы на приливы жара, потливость, головные боли и учащенное сердцебиение предъявляла половина женщин контрольной группы и только 2 (6,6%) пациентки с гиперпластическими процессами эндометрия. Частота встречаемости эмоционально-вегетативных симптомов, таких как раздражительность, слабость, сонливость, беспокойство, невнимательность и снижение настроения, была достоверно ниже в основной группе - 10%, по сравнению с контрольной - 70% (таблица 7).

Таблица 7.

Жалобы пациенток при поступлении

ЖАЛОБЫ	ОСНОВНАЯ ГРУППА		КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА	
	Абс.	%	Абс.	%
Меноррагии	17	56,6	8	26,6
Метроррагии	13	43,3	3	10
Боли внизу живота	11	36,6	4	13
Пред- и постменструальные выделения	8	26,6	2	6,6
Олигоменорея	4	13	12	40
Аменорея	-	-	3	10
Вазомоторные и эмоционально-вегетативные симптомы	2 3	6,6 10	21	70

Длительность нарушений менструального цикла достоверно не отличалась у всех пациенток и составляла в среднем $2,5 \pm 2,1$ лет и $2,2 \pm 2,4$ лет в контрольной группе.

В результате объективного осмотра было выявлено, что у всех обследованных пациенток телосложение по женскому типу, вторичные половые признаки развиты правильно.

Массо-ростовой коэффициент (ИМТ Брея) соответствовал норме у 5 (16,6%) обследованных с гиперпластическими процессами эндометрия, у 16 (53,3%) женщин констатирован избыточный вес, у 9 (30%) выявлено ожирение. В контрольной группе избыток массы тела отмечен у 18 (60%) женщин, ожирение - у 4 (13,3%), вес остальных 8 пациенток (26,6%) соответствовал нормативным показателям (рисунок 5).

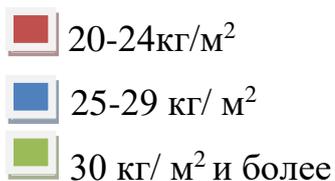
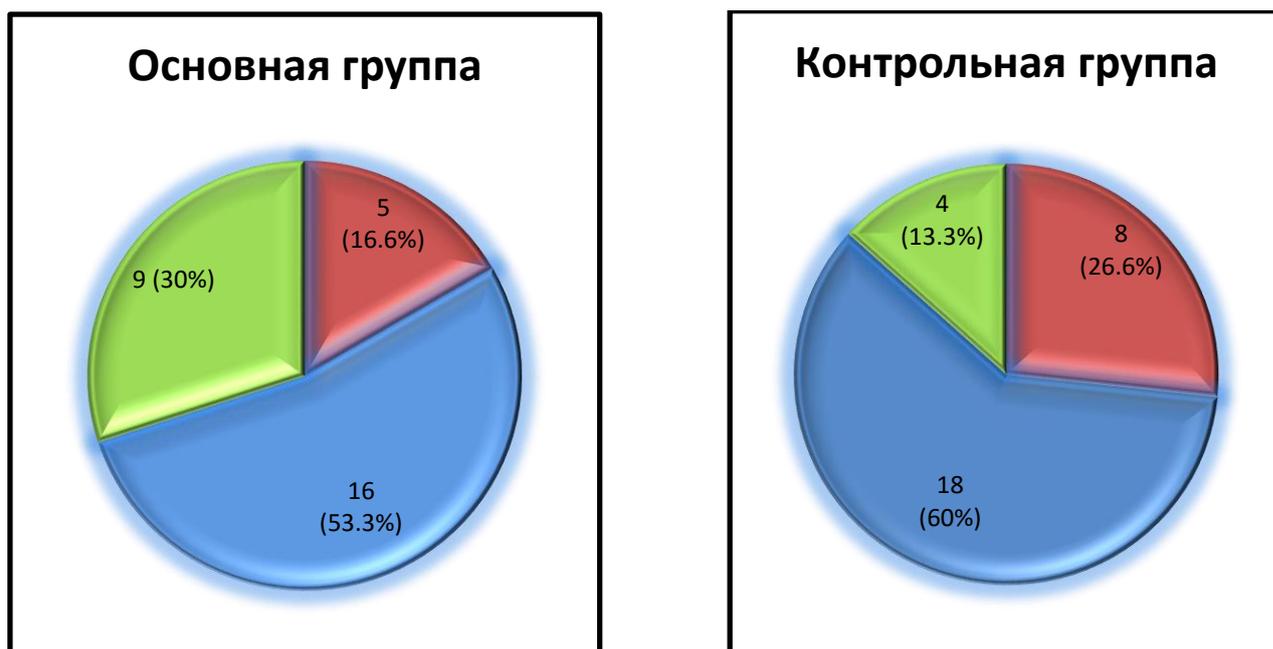


Рис. 5. Величина индекса массы тела женщин исследуемых групп

Средняя величина ИМТ составила у пациенток основной группы $29,23 \pm 0,83$ кг/м². В контрольной группе этот показатель был достоверно ниже - $27,02 \pm 0,58$ кг/м.

При исследовании гинекологического статуса наружные половые органы развиты правильно у всех женщин. Уретра, парауретральные ходы, протоки больших желез преддверия влагалища без патологических изменений на момент осмотра у всех обследованных пациенток. Стенки влагалища визуально не изменены у 78,8% и 66,7% женщин обеих групп соответственно. У 7 пациенток основной группы и 5 женщин контрольной группы отмечалось опущение стенок влагалища.

Патологические изменения шейки матки выявлены у 16 (53,3%) больных основной группы и только у 7 (23,3%) женщин контрольной группы. Среди патологических изменений шейки матки у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия выявлены эктопия - в 16,6%, гипертрофия - в 23,3% и рубцовая деформация - в 13,3% случаев.

При бимануальном исследовании нормальные размеры матки отмечены у 6 (20%) больных основной группы, что достоверно отличалось по сравнению с контрольной группой - 12 (40%) случаев. Размеры матки, выявленные в результате гинекологического осмотра пациенток исследуемых групп, представлены в таблице 8.

Таблица 8.

Размеры матки по данным бимануального обследования пациенток.

Размеры матки, соответствующие сроку беременности	ОСНОВНАЯ ГРУППА		КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА	
	Абс.	%	Абс.	%
Нормальные размеры	6	20	12	40

5-6 недель	15	50	11	36,6
7-8 недель	9	30	7	23,4

Патологические изменения в области придатков матки («тяжистость», чувствительность при пальпации), которые могут свидетельствовать о перенесенном воспалительном процессе, отмечены у 11 (36,6%) пациенток основной и у 2 (6,7%) женщин контрольной.

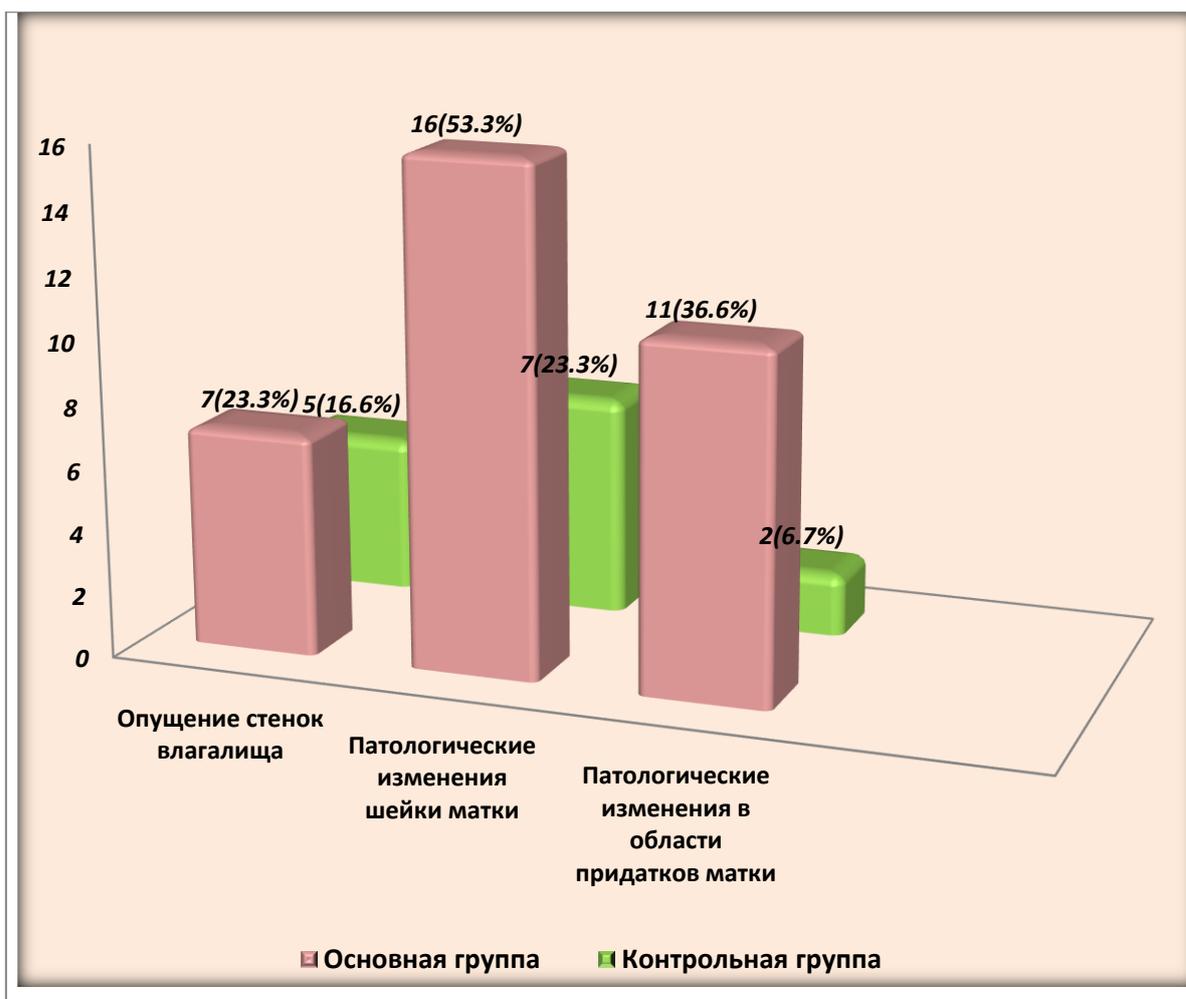


Рис. 6. Особенности гинекологического статуса в группах исследования.

3.2. Данные ультразвукового обследования пациенток изучаемых групп.

Среди пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия у 11 (36,7%) больных при поступлении отмечались обильные кровяные выделения. Данным пациенткам операция РДВ была произведена в экстренном порядке, ультразвуковое исследование выполнялось после выскабливания.

Эхографические признаки миомы матки обнаружены у 22 (73,3%) больных основной группы, в контрольной группе - у 9 (30%) женщин (таблица 9). Множественный характер опухоли выявлен у 3 (10%) пациенток и 2 (6,7%) в контрольной группе. У пациенток основной группы наиболее часто наблюдались миоматозные узлы интерстициальной локализации – 54,5% случаев. В контрольной группе в 3 (33,3%) случаях выявлена интерстициальная локализация миоматозных узлов, в 6 (66,6%) - интерстициально-субсерозная локализация соответственно.

Ультразвуковые признаки диффузной формы внутреннего эндометриоза - неодинаковая толщина стенок матки, наличие точечных и мелкокистозных структур в миометрии, неравномерность толщины базального слоя эндометрия, появление небольших гипо- и анэхогенных структур в области базального слоя эндометрия, неровность границы слизистой оболочки и мышечного слоя матки, наличие отдельных участков повышенной эхогенности в миометрии, непосредственно примыкающем к полости матки выявлены у 4 (13,3%) пациенток основной группы и только у 2 (6,6%) женщин контрольной группы (таблица 9).

Таблица 9.

Частота и характер патологических эхографических признаков у обследованных женщин.

Выявленная патология миометрия	ОСНОВНАЯ ГРУППА		КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА	
	Абс.	%	Абс.	%
Миома матки	22	73,3	9	30
Внутренний эндометриоз	4	13,3	2	6,6
Сочетание миомы и внутреннего эндометриоза	2	6,6	-	

При ультразвуковом исследовании эндометрия пациенток основных групп, выполненным перед выскабливанием, средняя величина переднезаднего размера срединного маточного эхо (М-эхо) составила в основной группе $11,71 \pm 2,51$ мм. Эхоскопические признаки гиперпластического процесса слизистой оболочки матки (неоднородность структуры эндометрия, наличие эхопозитивных и эхонегативных включений) выявлены у 63,1% пациенток основной группы.

По данным ультразвукового исследования, выполненного в раннюю пролиферативную фазу менструального цикла, средняя величина М-эхо у женщин контрольной группы достоверно отличалась от данного показателя в основной группе и составила $6,77 \pm 1,57$ мм (рисунок 7).

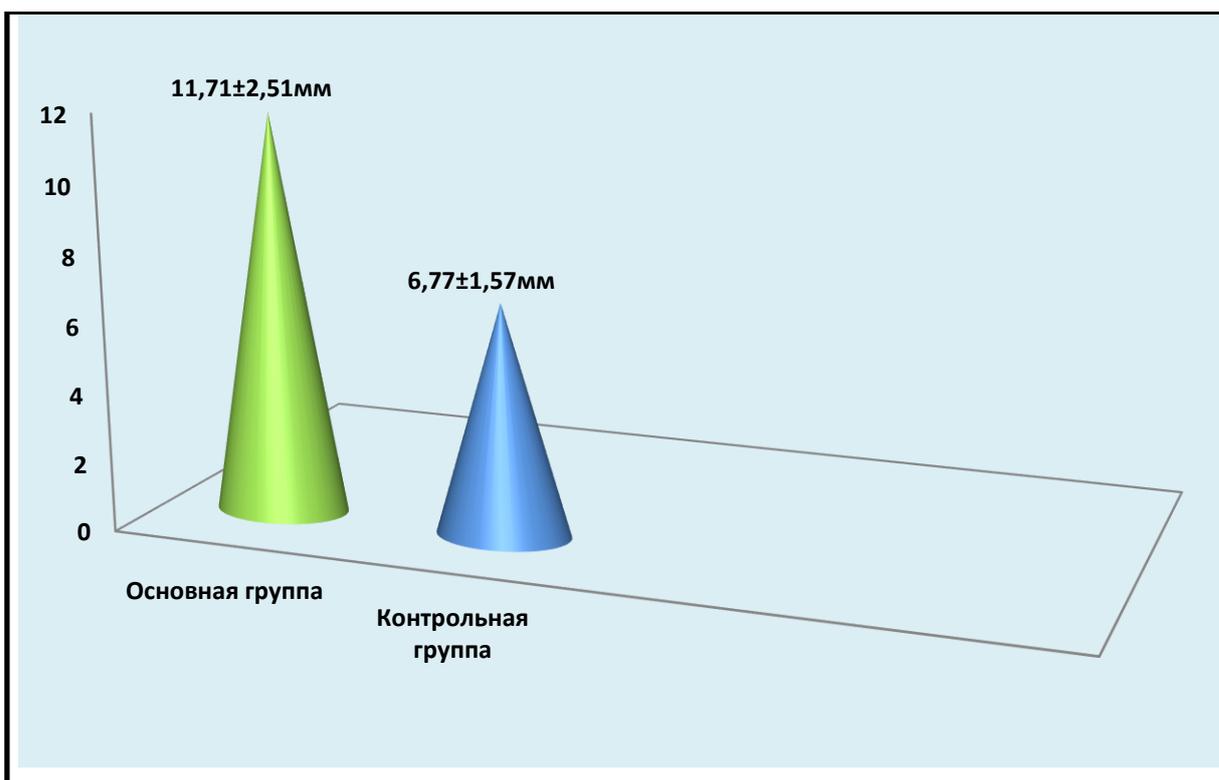


Рис. 7. Среднее значение М-эхо у пациенток обследованных группах.

Эхографических признаков патологических изменений яичников у обследуемых больных не выявлено.

3.3. Гормональный статус пациенток изучаемых групп.

Принимая во внимание данные литературы о важной роли гормонального дисбаланса в генезе ГПЭ [42,с.59], мы провели сравнительную оценку гормонального статуса больных гиперплазией эндометрия и женщин контрольной группы. Результаты исследования уровней гормонов сыворотки крови, представленные в таблице 10, достоверно различались у пациенток основной группы по сравнению с группой контроля.

Таблица 10.

Содержание гормонов сыворотки крови у обследованных женщин

Гормон	Единицы измерения	Основная группа	Контрольная группа
ЛГ	МЕ/л	9,76±0,61	7,13±0,38
ФСГ	МЕ/л	15,86±0,75	33,78±1,56
ЛГ/ФСГ		0,67±0,06	0,22±0,02
Эстрадиол	нмоль/л	263,04±13,15	83,72±3,84
Прогестерон	нмоль/л	2,25±0,16	3,94±0,2
Пролактин	МЕ/мл	349,1±12,8	506,4±11,7

В результате исследования гормонального статуса у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия установлено повышение уровня ЛГ, а также соотношения ЛГ/ФСГ более чем в 3 раза по сравнению с контрольной группой. В то же время, средний уровень ФСГ сыворотки крови больных основной группы был достоверно ниже, чем у женщин без патологии эндометрия. Средние уровни сывороточного эстрадиола у пациенток соответствовали нормативным показателям, однако достоверно отличались от данного показателя в контрольной группе ($83,72 \pm 3,84$ нмоль/л). Содержание прогестерона в сыворотке крови пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия также соответствовало нормативным показателям для фолликулярной фазы менструального цикла. У женщин контрольной группы средний уровень прогестерона был достоверно выше, чем в основных группах, а содержание пролактина— снижено на 25,1%.

3.4. Результаты отдельного диагностического выскабливания слизистой цервикального канала и стенок полости матки пациенток исследуемых групп.

Отдельное диагностическое выскабливание слизистой цервикального канала и стенок полости матки выполнено всем 30 пациенткам с гиперпластическими процессами эндометрия, 11 (36,7%) больным с обильными кровяными выделениями операция произведена в экстренном порядке.

При визуальной оценке соскобов, полученных из полости матки, у 18 (60%) пациенток соскоб интерпретирован как обильный, у 10 (33,3%) — как умеренный и у 2 (6,7%) - как скудный. Ригидность стенок матки отмечена у 16 (53,3%) женщин. Удаленный материал был отправлен для морфологического исследования.

Морфологическое исследование эндометрия проводилось у всех пациенток исследуемых групп. У 30 (100%) больных основной группы выполнялось гистологическое исследование соскобов из полости матки, полученных при операции РДВ; пациенткам контрольной группы произведена вакуум аспирация эндометрия: в 27 (90%) случаях в пролиферативную фазу менструального цикла, в 3 (10%) - на фоне аменореи.

При гистологическом исследовании соскобов из полости матки пациенток основной группы во всех случаях выявлена гиперплазия эндометрия без атипии (рисунок 8).

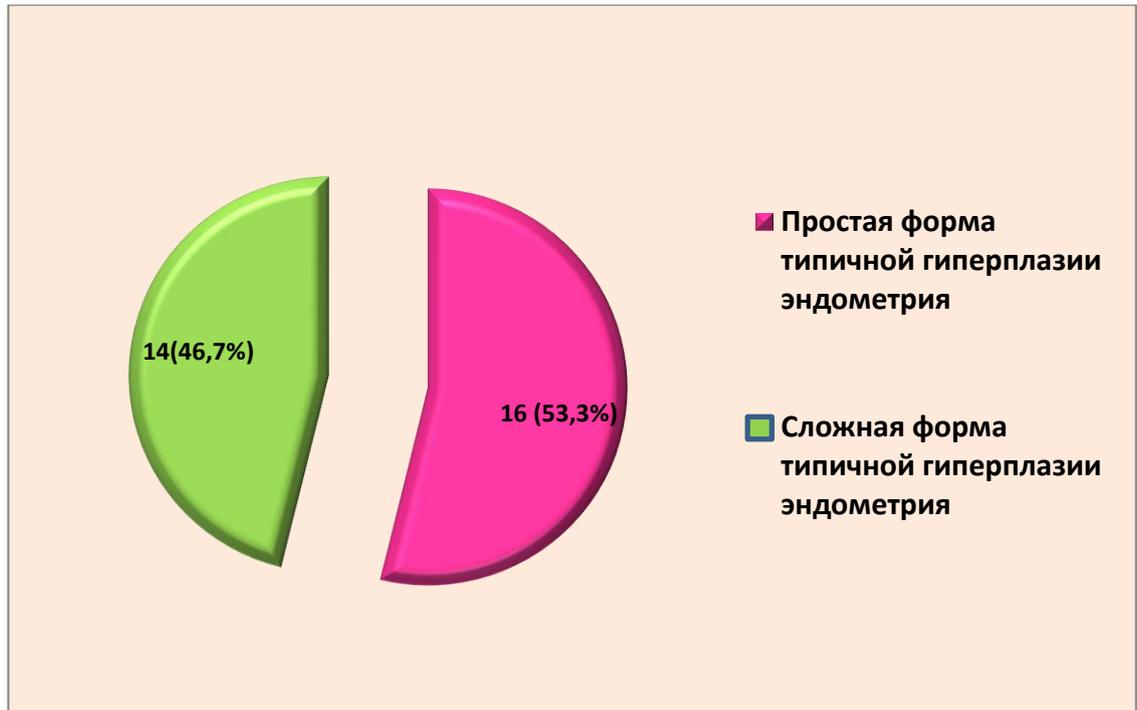


Рисунок 8. Результаты морфологического исследования пациенток с гиперплазией эндометрия

У 16 (53,3%) больных обнаружено повышение количества как железистых, так и стромальных элементов при некотором преобладании первых; наличие округлых желез разнообразных по величине, выстланных высокопризматическим эпителием с овальными многорядно расположенными ядрами и четким апикальным краем; присутствием множества фигур митозов как в железистых, так и в стромальных клетках. Наряду с железами крупного и мелкого калибра, обнаруживались кистовидно расширенные железы, выстланные низкопризматическим эпителием. Данные гистологические признаки характерны для простой формы типичной гиперплазии эндометрия (рисунок 9).

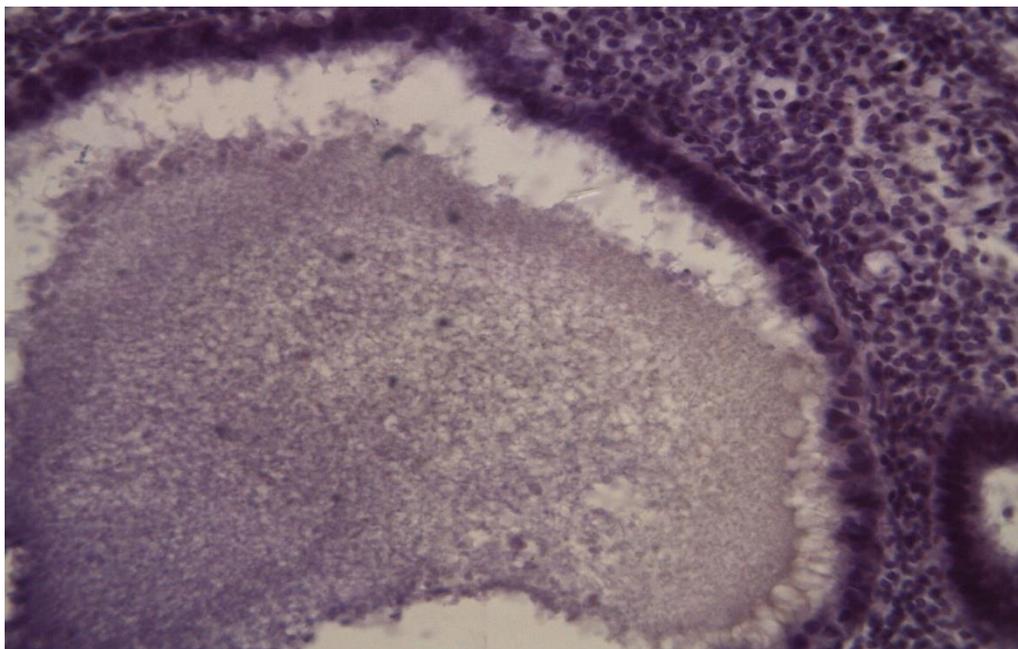


Рисунок 9. Гистологические признаки простой формы типичной гиперплазии эндометрия

У 14 (46,7%) больных выявлена сложная типичная гиперплазия эндометрия. Наряду с повышением количества железистых элементов, морфологическая картина эндометрия данных пациенток характеризовалась наличием тесного расположения желез со значительным уменьшением количества стромы между ними; повышенной структурной сложностью желез; выраженной многорядностью эпителия при наличии однородных по размерам и форме ядер; значительным количеством фигур митозов (рисунок 10).

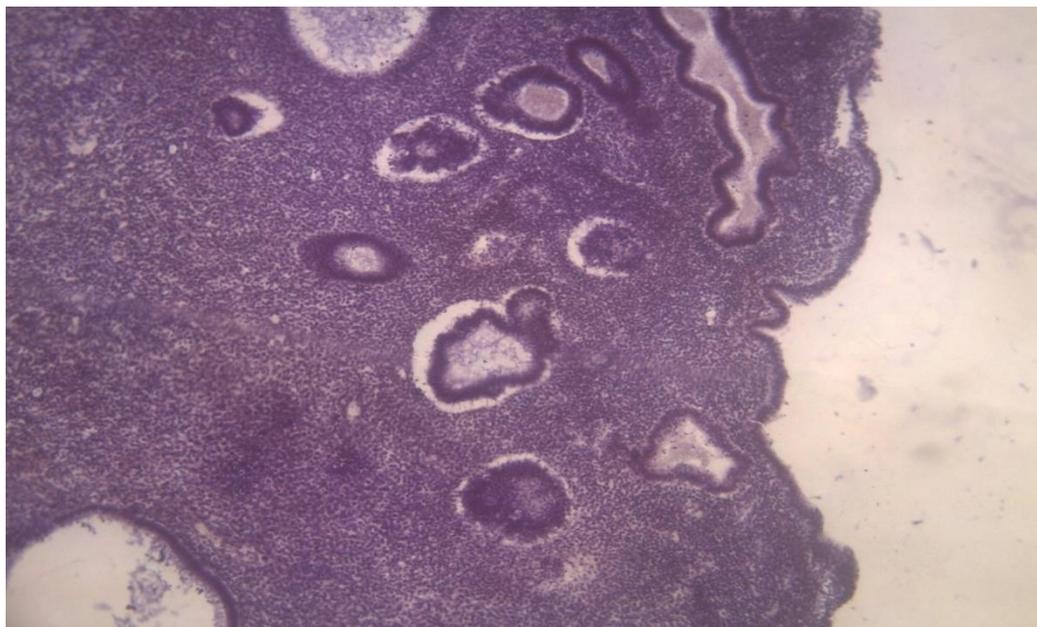


Рисунок 10. Гистологические признаки сложной формы типичной гиперплазии эндометрия

Самым частым гистологическим диагнозом, установленным в результате патоморфологического исследования полученных соскобов слизистой цервикального канала и полости матки, была железисто-кистозная гиперплазия эндометрия (ЖКГ) – у 56,7% пациенток основной группы. Кроме того, отмечались полип цервикального канала, полип эндометрия и их сочетание, в том числе с ЖКГ. В контрольной группе всего в 2 (6,6%) случаях был выявлен полип цервикального канала и полип эндометрия соответственно.

При морфологическом исследовании слизистой оболочки матки женщин контрольной группы в 28 (93,3%) случаях выявлен эндометрий в фазе пролиферации, в 2 (6,7%) случаях - в фазе секреции. Гистологическая картина в 7 (23,3%) случаях характеризовалась наличием признаков эндометрия ранней стадии фазы пролиферации.

При гистологическом исследовании у 21 (70%) женщин поверхность эндометрия была выстлана высоким цилиндрическим эпителием при отсутствии деления функционального слоя на зоны, выявлялись железистые структуры извитой, штопорообразной формы с четкими

краями апикального края эпителия, отмечалась двурядность, единичные митозы. В гистологических срезах также обнаруживались единичные сосуды с тонкими стенками. Данные признаки соответствовали средней стадии фазы пролиферации эндометрия. У 2 (6,7%) обследуемых контрольной группы выявлены морфологические критерии эндометрия в средней стадии фазы секреции, включающие отчетливое подразделение функционального слоя на спонгиозный и компактный слои, наличие в спонгиозном слое множества сильно развитых железистых крипт штопорообразной формы с широкими складчатыми просветами и высокой секреторной активностью клеток эпителия, а также обнаружение развитых спиральных артерий в функциональном слое эндометрия.

3.5. Оценка эффективности гормонального лечения гиперпластических процессов эндометрия без атипии в пременопаузе.

Гормональная терапия, назначаемая при ГПЭ, представляет по сути противорецидивную терапию, направленную на коррекцию менструального цикла (МЦ), устранение неприкрытых эстрогенных влияний и предотвращение формирования гиперплазии эндометрия. Лечебная тактика при гиперпластических процессах зависит от патоморфологической характеристики эндометрия, возраста, этиологии и патогенеза заболевания, сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии.

Основным методом лечения гиперпластических процессов эндометрия в период пременопаузы, после оценки патоморфологического исследования, сопутствующей гинекологической и соматической патологии, является гормонотерапия с оказанием антиэстрогенного влияния на слизистую оболочку полости матки. По данным ряда авторов [72,с.1], рецидивы простой гиперплазии эндометрия (ПГЭ) были выявлены у 26% пациенток, получавших гормональную терапию, и у 72,1% женщин, которым данная терапия не проводилась.

Длительная история – более 50 лет – применения КОК, особенно последнего поколения, свидетельствует не только об их высокой лечебной эффективности, но и дополнительных положительных эффектах. Известно, что использование КОК в течение 12 мес уменьшает риск развития рака эндометрия на 50% [72,с.1]. Протективное действие одинаково в отношении всех основных гистологических подтипов рака эндометрия, персистирует в течение 20 и более лет после отмены и оказывается максимальным у женщин группы высокого риска. Гестагенный компонент КОК отличается большим разнообразием. С позиций лечения гиперплазии эндометрия особое значение имеет трансформирующая способность прогестина, входящего в состав КОК. Наиболее сильными прогестинами следует признать норгестимат, левоноргестрел, дезогестрел и гестоден, которые представляют гестагенный компонент КОК II и III поколения. Синтетические прогестины III поколения – дезогестрел и гестоден – обладают меньшей остаточной андрогенной активностью по сравнению с прогестинами I и II поколения. Кроме того, обладая высокой биодоступностью при минимальной андрогенной активности, дезогестрел и гестоден могут рассматриваться как прогестины выбора при назначении КОК больным с ГПЭ. С целью лечения ГПЭ используются низкодозированные монофазные препараты.

Основу оценки клинической эффективности гормональной терапии в двух группах составили критерии устранения основных симптомов заболевания. Практически у всех пациенток исчезли болезненность при бимануальном гинекологическом исследовании, диспареуния.

В нашем исследовании терапия КОК проводилась у 30 (100%) женщин в течение 6 мес в непрерывном режиме. В качестве профилактики гиперплазии эндометрия всем пациенткам с положительным эффектом от проведенной гормональной терапии (атрофия эндометрия) был назначен комбинированный низкодозированный монофазный оральные контрацептив Мидиана в пролонгированном режиме – в течение 6 месяцев

непрерывного режима, начиная от дня РДВ. Наблюдение за больными проводилось в течение 1 года. Осуществляли мониторинг клинико-лабораторных показателей: оценивали динамику массы тела больных, показатели АД, морфологический контроль состояния слизистой полости матки проводили после 6-месячного приема Мидиана – выполняли биопсию эндометрия. Эхографический контроль толщины эндометрия осуществляли через 3, 6 и 12 мес. Обращает на себя внимание тот факт, что ациклические кровянистые выделения выявлены в первые 2 месяца у 3 (10%) пациенток. В связи с этим 2 пациентки отказались от дальнейшего приема препарата. На фоне приема КОК Мидиана через 6 мес. олигоменорея установлена у 18 (64,2%) пациенток. К концу года олигоменорея диагностирована у 24 (85,7%) обследованных.

Кроме того, в ходе исследования убедительно доказано, что КОК Мидиана оказывает положительное влияние на симптомы ПМС, которые снижают качество жизни пациенток с ГПЭ. В результате проведенной терапии лечебный эффект получен у 22 (74,7%) женщин с ПМС. Основу оценки клинической эффективности гормональной терапии составили критерии устранения основных симптомов заболевания. Динамика жалоб отражена в таблице 11.

Таблица 11.

Основные жалобы пациенток до и в процессе гормонального лечения.

Жалобы	До лечения	Через 6 мес. после лечения
Меноррагии	17(56,7%)	1(3,6%)
Метроррагии	13(43,3%)	-
Боли внизу живота	11(36,7%)	-

Пред- и постменструальные выделения	8(26,7%)	4(13,3%)
Олигоменорея	4(13,3%)	18 (64,2%)
Аменорея	-	5(17,9%)
Вазомоторные и эмоционально- вегетативные симптомы	2(6,7%)	-

Через 6 месяцев от начала курса лечения метроррагии у пациенток не отмечались, обильные менструации сохранялись у 1 (3,6%) женщины; уменьшилось количество пациенток, предъявляющих жалобы на боли внизу живота, связанные с менструальным циклом – с 11(36,7%) до 0. Скудные мажущие выделения до и после менструации после окончания курса лечения отмечали 4 (13,3%) женщины, т.е. эти жалобы встречались в 2 раза реже. Вазомоторные и эмоционально- вегетативные симптомы не сохранились ни у одной пациентки.

Во время приема КОК Мидиана масса тела снижалась и далее стабилизировалась. В среднем к 3-му месяцу приема у 43% больных масса тела снижалась на 0,5 кг и более, через 6 мес приема снижение массы тела (которая сохранялась в течение года) на 1–2 кг выявлено у 9 (32,1%) пациенток. Таким образом, антиминералокортикоидная активность дроспиренона позволяет стабилизировать массу тела и не допускать ее повышения у пациенток с ГПЭ.

Дополнительным результатом антиминералокортикоидного эффекта дроспиренона является стабильность АД. Динамический контроль за АД на фоне приема КОК Мидиана выявил тенденцию к его снижению у 9 (60%) из 15 имевших стабильное повышение А/Д до начала лечения.

При ультразвуковом исследовании, проведенном больным до и после лечения, особое внимание уделяли состоянию срединного маточного эха (М-эхо), так как, по мнению большинства авторов, наиболее

достоверным эхографическим критерием патологии эндометрия является расширение полости матки. Кроме того, оценивали динамику объема яичников и толщину эндометрия (таблица 12). При ультразвуковом исследовании, выполненном через 3 месяца и после окончания курса лечения, оценивалась величина передне-заднего размера срединного маточного эхо (М-эхо), эхогенность, звукопроводимость, внутреннее строение и состояние контуров эндометрия. Средняя величина М-эхо пациенток исследуемых групп составила через 3 месяца от начала терапии $2,42 \pm 0,77$ мм, что достоверно отличалось от аналогичных показателей до лечения - $11,71 \pm 2,51$ мм.

Ультразвуковое исследование, выполненное после окончания курса лечения, не выявило эхоскопических признаков гиперпластического процесса слизистой оболочки матки. Пациенткам, получавшим гормональное лечение, исследование выполнялось на 30-35 день после отмены препарата. Средние значения М-эхо не превышали нормативных показателей и составили $3,11 \pm 0,99$ мм.

Таблица 12.

Показатели ультразвукового обследования до и после лечения.

Показатели	До лечения	Через 3 месяца от начала лечения	Через 6 месяцев
М-эхо, мм	18,1+0,9	5,2+0,3	3,11+0,99
Объем яичников, см ³	12,4±0,5	7,4+0,1	8,9+0,3
Толщина эндометрия, мм	25,4+1,6	4,2±0,2	5,6+0,3

Сравнительный анализ динамики ультразвуковых параметров показал сходную направленность изменений показателей М-эхо, объема

яичников, толщины эндометрия во время и после лечения. Через 3 месяца от начала лечения и после окончания терапии размеры М-эхо были в пределах нормы. Следовательно, применение непрерывного режима КОК сопровождалось большой выраженностью сокращения объема яичников, регресса разросшегося эндометрия.

Для оценки эффективности проведенной терапии через 6 мес применения КОК Мидиана было выполнено гистологическое исследование образцов ткани эндометрия, полученных путем биопсии эндометрия. Выявлено, что через 6 мес применения препарата морфологические признаки гиперплазии эндометрия отсутствовали у 27 (96,4%) пациенток, при этом у 1 (3,6%) женщины определялись очаги гиперплазированного эндометрия.

Учитывая сохраняющиеся жалобы на меноррагии, у 1(3,6%) пациентки с гиперпластическим процессом эндометрия в возрасте 47 лет, лечение было расценено как неэффективное. Через 6 месяца от начала курса лечения ей была выполнена повторная биопсия эндометрия, подтвердившая персистенцию гиперпластического процесса эндометрия исходного морфологического варианта. Учитывая полученные данные, пациентке была предложена экстирпация матки.

Следует отметить, что мы не выявили серьезных побочных эффектов и случаев непереносимости используемой терапии. У большинства пациенток переносимость гормональных препаратов была хорошей. Среди побочных эффектов гормональной терапии отмечали кровотечения прорыва. На фоне применения Мидианы они были отмечены у 6-х больных(21,4%). При этом средняя длительность кровотечений прорыва была $4,9 \pm 0,2$ дней. Объем кровотечений прорыва был скудным, что не привело к отмене терапии.

Через 3 месяца после окончания лечения менструальная функция восстановилась у 25 больных (89,3%) .

После окончания курса лечения с целью оценки его эффективности 17 (60,7%) пациенткам проводилось отдельное диагностическое выскабливание, в 11 (39,3%) случаях выполнена аспирация полости матки. Соскоб эндометрия, полученный при выскабливании полости матки, в 15 случаях расценен как скудный, в 2 случаях - как умеренный.

С целью оценки эффективности лечения выполнялось гистологическое исследование эндометрия. В группе пациенток, которым проводилась гормональная терапия, морфологическая картина полученного материала в 26 (92,8%) случаях соответствовала атрофии эндометрия, в 2 (7,1%) картина эндометрия в ранней стадии фазы пролиферации.

Клинические и морфологические критерии эффективности проведенного лечения отражены в таблице 13. Клиническим критерием эффективности терапии служило устранение гиперполименореи. При морфологическом исследовании эндометрия оценивали степень регресса простой гиперплазии и развитие в нем секреторной трансформации.

Таблица 13.

Клинико-морфологическая эффективность гормональной терапии через 3 месяца после лечения.

Полный терапевтический клинический эффект	23 (82,1%)
Гистологическое рецидивирование	1 (3,6%)

Через 3 месяца после окончания лечения частота сочетанного морфологического (устранение железистой гиперплазии эндометрия) и клинического (нормализация менструального цикла) эффектов отмечена у 82,1% больных.

Таким образом, применение КОК в непрерывном режиме у женщин с ГЭ в пременопаузе – эффективный и безопасный метод терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В структуре гинекологической патологии гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) составляют от 5 до 25%, являясь актуальной медико-социальной проблемой в связи с высокой частотой развития рецидивов и возможностью малигнизации (Шешукова Н.А., Макаров И.О., Фомина М.Н. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение. // Акуш.и гин., 2011, №4, с. 16-21). Гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе являются наиболее частой причиной маточных кровотечений (Чернуха Г.Е., Думановская М.Р. Современные представления о гиперплазии эндометрия.//Акуш.и гин., 2013,№3, с.26-32). По данным исследований, среди пациенток перименопаузального возраста с аномальными маточными кровотечениями ГПЭ выявляется у 54 - 62% женщин (Кузнецова И.В. Гиперпластические процессы эндометрия. – М., 2009. – с.48).

ЦЕЛЬЮ исследования явилось совершенствование методов лечения гиперпластических процессов эндометрия в пременопаузе с учетом клинико-морфологических данных.

В ходе выполнения поставленных задач за период с 2013 по 2016 гг было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование и лечение 30 пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в пременопаузальном периоде.

После получения результатов патоморфологического исследования больным с гиперпластическим процессом эндометрия назначалось гормональное лечение (КОК Мидиана в непрерывном режиме).

Контрольную группу составили 30 женщин пременопаузального возраста, которым планировалось назначение заместительной гормональной терапии. Данным пациенткам биопсия эндометрия выполнялась с целью исключения его патологии.

Средний возраст пациенток основной группы составил $45,5 \pm 1,99$ лет, контрольной группы - $46,8 \pm 1,75$ лет, что свидетельствует о сопоставимости женщин исследуемых групп по возрастному цензу.

Проведенный анализ гинекологической заболеваемости, репродуктивной функции обследованных женщин с гиперпластическими процессами эндометрия показал, что у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия миомы матки отмечалось в значительном проценте случаев — у 22 (73,3%) женщин основной группы, у пациенток контрольной группы — 9 (30%). Средняя длительность течения заболевания была сходной и составила $6,3 \pm 5,3$ лет в основной группе и $6,3 \pm 4,0$ лет — у женщин без патологии эндометрия. Наличие эндометриоза выявлено в анамнезе 4 (13,3%) и 2 (6,6%) пациенток основной и контрольной групп соответственно. Острый и хронический эндометрит (по результатам клинического и лабораторно-инструментального обследования) отмечался в анамнезе 4 (13,3%) пациенток основной группы и у 3 (10%) женщин контрольной группы. Бесплодие в анамнезе отмечалось у 5 (16,7%) пациенток основной группы, и у 2 (6,7%) контрольной группы.

В нашем исследовании терапия КОК проводилась у 30 (100%) женщин в течение 6 мес в непрерывном режиме, начиная от дня РДВ. Наблюдение за больными проводилось в течение 1 года. Осуществляли мониторинг клинико-лабораторных показателей: оценивали динамику массы тела больных, показатели АД, морфологический контроль состояния слизистой полости матки проводили после 6-месячного приема — выполняли биопсию эндометрия. Эхографический контроль толщины эндометрия осуществляли через 3, 6 и 12 мес. Обращает на себя внимание тот факт, что ациклические кровянистые выделения выявлены в первые 2 месяца у 3 (10%) пациенток. В связи с этим 2 пациентки отказались от дальнейшего приема препарата. Через 6

мес. олигоменорея установлена у 18 (64,2%) пациенток. К концу года олигоменорея диагностирована у 24 (85,7%) обследованных.

Кроме того, в ходе исследования убедительно доказано, что КОК Мидиана оказывает положительное влияние на симптомы ПМС, которые снижают качество жизни пациенток с ГПЭ. В результате проведенной терапии лечебный эффект получен у 22 (74,7%) женщин с ПМС. Через 6 месяцев от начала курса лечения метроррагии у пациенток не отмечались, обильные менструации сохранялись у 1 (3,6%) женщины; уменьшилось количество пациенток, предъявляющих жалобы на боли внизу живота, связанные с менструальным циклом – с 11(36,7%) до 0. Вазомоторные и эмоционально- вегетативные симптомы не сохранились ни у одной пациентки. Во время приема КОК Мидиана масса тела снижалась и далее стабилизировалась. В среднем к 3-му месяцу приема у 43% больных масса тела снижалась на 0,5 кг и более, через 6 мес приема снижение массы тела (которая сохранялась в течение года) на 1–2 кг выявлено у 9 (32,1%) пациенток.

Динамический контроль за АД на фоне приема КОК Мидиана выявил тенденцию к его снижению у 9 (60%) из 15 имевших стабильное повышение А/Д до начала лечения.

При ультразвуковом исследовании средняя величина М-эхо пациенток исследуемых групп составила через 3 месяца от начала терапии $2,42 \pm 0,77$ мм, что достоверно отличалось от аналогичных показателей до лечения - $11,71 \pm 2,51$ мм.

Ультразвуковое исследование, выполненное после окончания курса лечения, не выявило эхоскопических признаков гиперпластического процесса слизистой оболочки матки. Средние значения М-эхо не превышали нормативных показателей и составили $3,11 \pm 0,99$ мм.

Для оценки эффективности проведенной терапии через 6 мес применения КОК Мидиана было выполнено гистологическое исследование

образцов ткани эндометрия, полученных путем биопсии эндометрия. Выявлено, что через 6 мес применения препарата морфологические признаки гиперплазии эндометрия отсутствовали у 27 (96,4%) пациенток, при этом у 1 (3,6%) женщины определялись очаги гиперплазированного эндометрия. Учитывая сохраняющиеся жалобы на меноррагии, у 1(3,6%) пациентки с гиперпластическим процессом эндометрия в возрасте 47 лет, лечение было расценено как неэффективное. Учитывая полученные данные, пациентке была предложена экстирпация матки.

Следует отметить, что мы не выявили серьезных побочных эффектов и случаев непереносимости используемой терапии. У большинства пациенток переносимость гормональных препаратов была хорошей. Среди побочных эффектов гормональной терапии отмечали кровотечения прорыва у 6-х больных (21,4%). При этом средняя длительность кровотечений прорыва была $4,9 \pm 0,2$ дней. Объем кровотечений прорыва был скудным, что не привело к отмене терапии.

Через 3 месяца после окончания лечения менструальная функция восстановилась у 25 больных (89,3%) .

После окончания курса лечения с целью оценки его эффективности 17 (60,7%) пациенткам проводилось отдельное диагностическое выскабливание, в 11 (39,3%) случаях выполнена аспирация полости матки.

С целью оценки эффективности лечения выполнялось гистологическое исследование эндометрия. В группе пациенток, которым проводилась гормональная терапия, морфологическая картина полученного материала в 26 (92,8%) случаях соответствовала атрофии эндометрия, в 2 (7,1%) картине эндометрия в ранней стадии фазы пролиферации.

Через 3 месяца после окончания лечения частота сочетанного морфологического (устранение железистой гиперплазии эндометрия) и

клинического (нормализация менструального цикла) эффектов отмечена у 82,1%больных.

Таким образом, применение КОК в непрерывном режиме у женщин с ГЭ в пременопаузе– эффективный и безопасный метод терапии.

ВЫВОДЫ

1. Основными клиническими проявлениями ГЭ у женщин в пременопаузе явились: меноррагии (56,7%), метроррагии (43,3%), боли внизу живота (36,7%), пред- и постменструальные выделения (26,7%), вазомоторные и эмоционально- вегетативные симптомы (6,7%).
2. При гистологическом исследовании соскобов из полости матки пациенток с ГЭ во всех случаях выявлена гиперплазия эндометрия без атипии: у 16 (53,3%) больных простая форма типичной гиперплазии эндометрия, у 14 (46,7%) больных - сложная типичная гиперплазия эндометрия.
3. У женщин пременопаузального возраста ГЭ в 46,6% протекает на фоне гиперэстрогении при повышенном соотношении ЛГ/ФСГ в 3 раза и практически неизменном содержании пролактина, прогестерона.
4. У больных с ГЭ применение КОК Мидиана в пролонгированном режиме (63 дважды) является эффективным методом для достижения терапевтического эффекта (82,1%) и предупреждения клинического рецидивирования. Морфологическое рецидивирование имело место в 3,6% случаев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Женщинам в пременопаузе при наличии доброкачественной гиперплазии эндометрия показана терапия монофазными низкодозированными КОК в пролонгированном режиме. Перед назначением гормональной терапии обязательное РДВ с морфологическим исследованием материала.
2. Схема непрерывного назначения КОК: 63 дня, затем еще 63 дня без перерыва.
3. Клинико-лабораторную оценку эффективности лечения целесообразно проводить через 3 месяца от начала терапии (оценка жалоб, УЗИ). В случае отсутствия положительной динамики клинической симптоматики или наличия эхоскопических признаков патологии эндометрия необходимо выполнить патоморфологическое исследование слизистой оболочки матки, после чего, в зависимости от полученного результата, рассмотреть другие варианты лечения.
4. Критериями эффективности терапевтического воздействия является отсутствие морфологических признаков гиперпластического процесса по данным гистологического исследования эндометрия.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акмурадова Г.Р. Роль иммунологических и генетических детерминант в возникновении гиперпластических заболеваний репродуктивной системы женщин // Дисс. . канд. мед. наук. М. - 2005.
2. Ампилогова Э.Р. Оптимизация неинвазивной диагностики гиперпластических процессов эндометрия // Дисс. . канд. мед. наук — М. 2007. - С.245.
3. Ахметова Е.С., Белокриницкая Т.Е., Чарторижская Н.Н. Роль инфекций и хронического воспаления в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия // Проблемы репродукции. Спец. выпуск. - 2009. – С. 167-168.
4. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). – М., 2008
5. Бантыш Б.Б. Выявление информативных визуальных факторов по изображениям с гистологических препаратов при железистой гиперплазии эндометрия // Вестн.новых мед.технологий. – 2006. – Т.8,№ 4. – с. 122
6. Бекбаулиева Г.Н., Файзуллаева Ш.О. Эффективность гестагенов у женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия и метаболическими нарушениями.//Медицинский журнал Узбекистана.2014.№1.с.11-13
7. Бессмертная В.С., Самойлов М.В., Серебренникова К.Г., Бабиченко И.И. Морфологические и иммуногистохимические особенности эндометрия у женщин с первичным и вторичным бесплодием // Архив патологии.2008. т.70. - №4. - с.31-34

8. Борейко С.Б., Еремеева Е.Г. Сравнение возможностей эхографии и гистологических методов исследования в оценке состояния гиперплазии эндометрия // Тезисы 5 съезда РАСУДМ Ультразвуковая диагностика вакушерстве, гинекологии и перинатологии 2007.
9. Бреусенко В.Г., Голова Ю.М. и др. Эффективность внутри маточной терапии у больных с гиперпластическими процессами эндометрия в период постменопаузы // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний 2007. - С. 319-321
10. Бреусенко В.Г., Савельева Г.М., Голова Ю.А., Мишиева О.И. Лечение гиперплазии эндометрия в периоде постменопаузы// Акуш.и гин., 2009, №4, с. 19-23
11. Васильева Е., Андреева С., Грома В., Лидака Л. Гиперплазия эндометрия: изучение клинических, иммуногистохимических и ультразвуковых характеристик / Проблемы репродукции. 2008. — специальный выпуск.- С.188-189.
12. Вдовенко И.А. Клинико-морфологическое обоснование комплексного лечения доброкачественных гиперпластических процессов эндометрия в пременопаузе // Дисс. . канд. мед. наук. Оренбург. 2006.
13. Войташевский К.В. Генетические аспекты гиперпластических процессов эндометрия у женщин в постменопаузе. Автореф.дисс.....канд.мед.наук. – М., 2005
14. Гаспарян А.М. Прогнозирование гиперпластических заболеваний у женщин перименопаузального возраста // Дисс. . канд. мед. наук. М., 2007. - 128с.
15. Гаспарян Н.Д., Кареева Е.Н. и др. Отдаленные результаты противорецидивной терапии гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста //

- Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя». 2007. - С. 259-260.
16. Гаспарян С.А., Подина Н.В., Гондаренко О.А. Современные методы лечения гиперпластических процессов эндометрия // Проблемы репродукции. Спец выпуск. - 2009. - С. 173.
17. Горбунова Е.Е., Прокопьева Т.А. Преморбидный фон у больных позднего репродуктивного и перименопаузального периодов с простой гиперплазией эндометрия без атипии // Проблемы репродукции. Спец. выпуск.- 2009.-С. 175
18. Грищенко В.И., Качайло И.А., Мурызина И.Ю. Прогностические критерии пролиферативного потенциала эндометрия в перименопаузальном периоде. // Акуш. и гинек., 2009, №6, с. 33- 38
19. Задонская Ю.Н., Литвинова Н.А., Демура Т.А., Ежова Л.С., Доброхотова Ю.Э. Иммуногистохимическое исследование матриксных металлопротеиназ и их тканевого ингибитора в гиперплазированной эндометрии женщин перименопаузального возраста // Акуш. и гинек., 2009, №5, с. 41- 44
20. Закаблуква С.В. Состояние эндометрия у больных с простой и пролиферирующей миомой матки. Автореф.дисс.... канд.мед. наук. – М., 2005
21. Капушева Л.М., Комарова С.В., Ибрагимова З.А., Коган О.М. Современные подходы к лечению больных с маточными кровотечениями в перименопаузе. // Вопр.гин., акуш.и перинатол. – 2005. – Т. 4, №3. – С.354-360.
22. Каюмова Д.Т. Состояние эндометрия у женщин с маточными кровотечениями в перименопаузе. // Вестник врача., 2009, №3, с.305-306
23. Киселев В.И., Лященко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. – М., 2005

24. Клиническая гинекология: Избранные лекции/ Под ред. В.Н.Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – С. 315-324.
25. Клиническая онкогинекология: Руководство для врачей/ Под ред. В.П.Козаченко. – М., 2005
26. Кондриков Н.И., Патология матки. – М.: Практическая медицина, 2008
27. Кондриков Н.И., Асатулова А.В., Могиревская О.А., Барина И.В., Андреев А.И., Нажимов В.П. Воспроизводимость диагнозов гиперплазии эндометрия по классификации ВОЗ и по модифицированной (бинарной) классификации. Акуш.и гин., 2011, №3, с. 42-46
28. Кузнецова И.В. Гиперпластические процессы эндометрия. – М., 2009. – с.48
29. Лысенко О.В., Занько С.Н. Гиперпластические процессы эндометрия в различные возрастные группы: исследование цитокинового статуса и содержания SFAS-ЛИГАНДА // Акуш. и гинеколог., 2011, №4, с. 63- 68
30. Медицина климактерия / Под ред. В.П.Сметник. – М., 2006
31. Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Пронин С.М. Предрак и начальный рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста. – М.: МИА, 2005.
32. Обоскалова Т.А., Нефф Е.И., Глухов Е.Ю., Плотко Е.Э., Абакумова Е.И. Оценка эффективности метода термической баллонной абляции для лечения гиперпластических процессов эндометрия // Акуш.и гин., 2009, №4, с. 37-40.
33. Опухоли женской репродуктивной системы/ Под ред.М.И.Давыдова и др. - М.: МИА, 2007. С. 228-254
34. Практическое руководство по клинической гинекологии / Под ред. И.С.Сидоровой, Т.В. Овсянниковой. – М.: МЕДпресс-информ., 2006
35. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: Руководство для практикующих врачей / под общ.ред. В.И.Кулакова, В.Н.Серова. – М., 2005. – с. 41-51

- 36.Саркисова В.В., Абдурахманова К.Н. Роль гормональных препаратов в терапии гиперпластических процессов эндометрия и в частности при миоме матки.// Вестник врача.2014.№1.с.167-168
- 37.Саркисова В.В., Джуманов Б.А., Исроилова Г.П. Анализ репродуктивного и соматического здоровья женщин, госпитализированных по поводу гиперплазии эндометрия и маточных кровотечений.//Вестник врача.2014.№1.с.169-170
- 38.Сидорова И.С., Унанян А.Л. и др. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности клиники и терапии // Врач. – 2011-№3.- с.40-42
- 39.Станоевич И.Е. Дифференцированный подход к диагностике и лечению гиперплазии эндометрия у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста: Дисс.....канд.мед.наук. – М.. 2007
- 40.Стрижова Н.В., Соболева Г.М., Ибрагимов А.И., Рейснер Е.А. Активность матриксных металлопротеиназ ММП-2 и ММП-9 в сыворотке крови у пациенток с гиперплазией эндометрия в периоде перименопаузы // Акуш. и гин., 2010, №1, с. 65-66
- 41.Унанян А.Л. Эндометриоз тела матки и яичников: новые аспекты патогенеза, клиники и лечения: Автореф.дисс.....д-ра мед.наук. – М., 2007
- 42.Хамадьянов У.Р., Саубанова Т.В., Хамадьянова С.У. Оценка эффективности эстровэла в лечении климактерического синдрома и сопутствующих эстрогензависимых заболеваний у женщин в перименопаузе // Акуш.и гин., 2009, №4, с. 59-62
- 43.Чепик О.Ф, Морфогенез гиперпластических процессов // Практич. Онкол. -2005. - №1. С. – 9-15
- 44.Чернуха Г.Е. Гиперплазия эндометрия: перспективы развития проблемы // Акуш.и гин., 2009, №4, с. 11-15

45. Чернуха Г.Е., Шигарева Т.В., Могиревская О.А., Силакова А.В., Касян В.Н. Экспрессия рецепторов к половым стероидным гормонам и клеточная пролиферация при разных формах гиперплазии эндометрия. Влияние внутриматочной левоноргестрел-релизинг системы // Акуш.и гин., 2011, №4, с. 64-69
46. Чернуха Г.Е., Думановская М.Р. Современные представления о гиперплазии эндометрия. // Акуш.и гин., 2013, №3, с. 26-32
47. Шарапова О.В., Осипова А.А., Самойлова А.В. и др. Гормональный статус женщин с гиперпластическими процессами эндометрия // Пробл.репрод. – 2006. – Т.12, № 3. – с.31-36.
48. Шешукова Н.А., Макаров И.О., Фомина М.Н. гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение. // Акуш.и гин., 2011, №4, с. 16-21
49. Шешукова Н.А., Макаров И.О. Оценка функционального статуса слизистой оболочки тела матки у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия// Акуш.и гин., 2012, №2, с. 72-75
50. Шигарева Т.В. Клинико-морфологические аспекты внутриматочного воздействия левоноргестрела при гиперплазии эндометрия: Автореферат дисс.канд.мед.наук. – М., 2008
51. Agorastios T., Vaitis V., Pantazis K., Efstathiadis E., Vavilis D., Bontis J.N. Aromatase inhibitor anastrozole for treating Endometrial hyperplasia in obese postmenopausal women. Eur.J.Obstet.Gynecol. Reprod. Biol. 2005; 118(2): 239-240.
52. Akesson E., Gallos I.D., Ganesan R. et al. Prognostic significance of estrogen and progesterone receptor expression in LNG-IUS (Mirena) treatment of endometrial hyperplasia: an immunohistochemical study // Acta Obstetrica et Gynecol. Scand. – 2010.- Vol.89.- P. 393-398.
53. Allison K.N., Tenpenny E., Reed S.D., Swosher E.M., Garsia R.L. Immunohistochemical markers in endometrial hyperplasia: is there a

- panel with promise? A review. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2008; 16(4): 329-343.
54. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No.108. Polycystic ovary syndrome. *Obstet. Gynecol.* 2009; 114: 936-949.
55. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 440. The role of transvaginal ultrasonography in the evaluation of postmenstrual bleeding. *Obstet. Gynecol.* 2009; 114:409-411
56. Antunes A.Jr. et al. Endometrial polyps in pre- and postmenopausal women: factors associated with malignancy // *Maturitas.* – 2007.- Vol.
57. Atiomo W., Read A., Golding M. et al. Local recruitment experience in a study comparing the effectiveness low glycaemic index diet with a low calorie healthy eating approach at achieving weight loss and reducing the risk of endometrial cancer in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Contemp. Clin. Trials.* 2009; 30:451-456/
58. Baak J.P., Mutter G.L., Robboy S., van Diest P.J., Uytendaele A.M. et al. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than 1994 World Health Organization classification system. *Cancer.* 2005; 103(11): 2304-2312
59. Banno K., Kisu I., Yanokura M., Tsuji K., Masuda K. et al. Progestin therapy for endometrial cancer: the potential of fourth-generation progestin (review). *Am.J.Oncol.* 2012; 40(6): 1755-1762
60. Barker L.C., Brand I.R., Crawford S.M. Sustained effect of the aromatase inhibitors anastrozole and letrozole on endometrial thickness in patient with Endometrial hyperplasia and Endometrial carcinoma. *Curr.Med.Res.Opin.* 2009; 25(5): 1105-1109.

61. Bircan S., Ensari A., Ozturk S. et al. Immunohistochemical analysis of c-Myc, c-Jun and estrogen receptor in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium // *Pathol. Oncol. Res.* – 2005.- Vol. 11, N-1, p. 32-39
62. Chan Q.K., Khoo U.S., Ngan H.Y. et al. Single nucleotide polymorphism of pi- class glutathione s-transferase and susceptibility to endometrial carcinoma// *Clin.Cancer Res.* – 2005. – Vol. 11, N 8. – P. 29981-2985.
63. Clark T.J., Neelacantan D., Gupta J.K. The management of endometrial hyperplasia: an evaluation of current practice. *Eur.J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*2006; 125 (2):259-264.
64. Daura-Oller E., Cabre M., Montero M. Specific gene hypomethylation and cancer: New insights into coding region feature trends // *Bioinformatics.* – 2009. – Vol.3, N 8. – P. 340-343/
65. 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.
66. 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
67. Epplein M., Reed S.D., Voigt L.F. et al. Risk of complex atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history. *Am.J.Epidemiol.*2008;168(6):563-570
68. ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine devices and intrauterine systems // *Hum. Reprod. Update.* – 2008.- Vol.14, N-3.- P.197-208.
69. Ewies A.A., Musonda O. Managing postmenopausal bleeding revisited: what is the best first line investigation and who should be seen within 2 weeks? A cross-sectional study
70. Friberg E., Orsini N., Mantzoros C.S., Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia.*2007;50(7):1365-1374

71. Gallagher E.J., LeRoith D. Diabetes, cancer and metformin: connections of metabolism and cell proliferation. *Ann.N.Y. Acad.Sci.*2011; 1243:54-68.
72. Gallos I.D., Shehmar M., Thangaratinam S., Papapostolou T.K., Coomarasamy A., Gupta J.K. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am.J. Obstet.Gynecol.*2010; 203:547; e-1-10
73. Gallos I.D., Ofinran O., Shehmar M., Coomarasamy A., Gupta J.K. Current management of endometrial hyperplasia – a survey of United Kingdom consultant gynaecologists. *Eur.J. Obstet.Gynecol.* 2011;158(2);305-307
74. Goldstein S.R., Modern evaluation of the endometrium. *Obstet.Gynecol.* 2010; 116:168-176
75. Gomez M.K.O., Rosa-e-Silva J.C., Garcia S.B. at al. Effects of the levonorgestrel –releasing intrauterine system on cell proliferation .
76. Haimovich S., Checa M.A., Mancebo G. at al. // *Menopause/* - 2008. – Vol. – 15, N-5, p. 1002-1004.
77. Hecht J.L., Ince T.A., Baak J.P., Baker H.E., Ogden M.W., Mutter G.L. Prediction of endometrial carcinoma by subjective endometrial intraepithelial neoplasia diagnosis. *Mod. Pathol.* 2005; 18(3); 324-330
78. Holm N.S., Glintborg D., Andersen M.S., Schledermann D., Ravn P. The prevalence of endometrial hyperplasia and endometrial cancer in women with polycystic ovary syndrome of hyperandrogenism. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.*2012;91:1173-1176
79. Hongying Dai, Shuping Zhao, Lin Xu, Aiping Chen, Shuzhen Da. Expression of Efp, Vegf and FGF in normal, hyperplastic and malignant endometrial tissue. *Oncol.Rep.*2010; 23:795-799/
80. Iram S., Musonda P., Ewies A.A. Premenopausal bleeding: When should the endometrium be investigated? A retrospective non-comparative study of 3006 women. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.*2010;148(1): 86-89

81. Ivanov S. Clinicopathological analysis in cases with glandular and atypical glandular hyperplasia treated with gestagens. *Akush.Ginekol. (Safiia)*. 2005;44(4):18-20
82. Jabbour H.N., Kelly R.W., Fraser H.M., Critchly H.O. Endocrine regulation of menstruation/ *Endocr. Rev.* 2006; 27(1):17-46
83. Jacobs I., Gentry-Maharaj A., Burnell M., Manchanda R., Singh N., Sharma A. et al. Sensitivity of transvaginal ultrasound screening for endometrial cancer in postmenopausal women: a case control study within the UKCTOCS cohort. *Lancet Oncol.* 2011;12:38-48.
84. Kazandi M., Okmen F., Ergenoglu A.M., Yeniel A.O., Zeybek B., Zekoglu O., Ozdemir N. Comparison of the success of histopathological diagnosis with dilatation –curettage and Pipelle endometrial sampling. *J.Obstet.Gynaecol.* 2012; 32(8): 790-4
85. Kim J.J., Chapman-Davis E. Role of progesterone in endometrial cancer. *Semin. Reprod. Med.* 2010; 28(1): 81-90.
86. Lacey J.V., Ioffe O.B., Ronnett B.M. et al. Endometrial carcinoma risk among women diagnosed with endometrial hyperplasia: the 34-year experience in a large health plan. *Br.J.Cancer.* 2008; 98 (1): 45-53
87. Lacey J.V., China V.M. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. *Review. Maturitas.* 2009; 63:39-44
88. Lacey J.V., Sherman M.E., Rush B.B., Ronnett B.M. et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year. 2010; 28(5):788-792
89. Li H.Z., Chen X.N., Qiao J. Letrozole as primary therapy for Endometrial hyperplasia in young women. *Int.J.Gynaecol.Obstet.* 2008; 100(1): 10-12
90. Linkov F., Edwards R., Balk J., Yurkovetsky Z. et al. Endometrial hyperplasia, endometrial cancer and prevention: gaps in existing research of modifiable risk factors. *Eur.J. Cancer.* 2008; 44:1632-1644
91. Liu F.C. molecular carcinogenesis of endometrial cancer // *Taiwan. J. Obstet. Gynaecol.* – 2007. – Vol. 46, N 1. – P. 26-32

92. Mills A.M., Longacre T.A. Endometrial hyperplasia. *Semin.Diagn.Pathol.*2010;27(4):199-214
93. Mueck A.O., Seeger H., Rabe T. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review. *Endocr.relat.Cancer.*2010;17:263-71
94. Mutter G.L., Zaino R.J., Baak J.P., Bentley R.C., Robboy S.J. Bening Endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia. *Int.J.Gynecol.Pathol.*2007; 26(2):103-114
95. Narges I.M., Yarmohammadi M., Ahmadi S.A. reproducibility determination of WHO classification of endometrial hyperplasia / well differentiated adenocarcinoma and comparison with computerized morphometric data in curettage specimens in Iran // *Diagn.Path.* – 2009/- Vol. 4. – P. 4-10
96. Park J.S., Lim S.Y., Jang T.K., Bae J.G., Kim J.I., Rhee J.H. Endometrial histology and predictable clinical factors for endometrial disease in women with polycystic ovary syndrome. *Clin.Exp.Reprod.Med.*2011;38: 42-46
97. Pijnenborg J.M.A., Dam de Veen G.C., Kisters N. et al. RASSF1A methylation and K-ras and B-raf mutation and recurrent endometrial cancer // *Ann. Oncol.* – 2007. – Vol. 18, N 3., P. 491-497.
98. Polyzos N.P., Mauri D., Tsioras S., Messini C.I., Valachis A., Massinis I.T. Intraperitoneal dissemination of endometrial cancer cells after hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis. *Int.J.Gynecol. Cancer.*2010; 29: 261-267.
99. Reed S.D., Newton K.M., Clinton W.L., Epplein M., Garcia R., Allison K. et al. Incidence of Endometrial hyperplasia. *Am.J. Obstet.Gynecol.* 2009; 200 (6):678; e 1-6
100. Reed S.D., Newton K.M., Garcia R., Allison K. et al. Complex hyperplasia with and without atypia clinical outcomes and implications of progestin therapy. *Obstet. Gynecol.* 2010; 116(2 Pt 1): 365-373.

101. Runowicz C.M., Constantino J.P., Wickerham D.L., Cecchini R.S., Cronin W.M., Ford L.G. et al. Gynecologic conditions in participants in the NSABR breast cancer prevention study of tamoxifen and raloxifen (STAR). *Am.J.Obstet.Gynecol.*2011;205:535; e1-5
102. Schatz P.F., Guile M., O'Sullivan D.M., Sorosky J.I. Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet.Gynecol.* 2006;107:701-708
103. Sherman M.E., Ronnett B.M., Ioffe O.B., Richesson D.A. et al. Reproducibility of biopsy diagnoses of endometrial hyperplasia: evidence supporting a simplified classification. *Int.J.Pathol.*2008; 27(3):318-325
104. Signorelli M., Caspani G., Banazzi C., Chappa V.,Perego P., Mangioni C. Fertility-sparing treatment in young women with endometrial cancer or atypical complex hyperplasia: a prospective single-institution experience of 21 cases. *Br.J. Obstet.Gynaecol.*2009; 116(1): 114-118.
105. Steinbakk A., Gudlaugsson E., Aasprong O.G., Skaland I. et al. Molecular biomarkers in endometrial hyperplasias predict cancer progression. *Am. J. Obstet. Gynecol.*2011; 204(4):357; e1-12
106. Suh K.S., Insun K., Moon Hyang P. A multiinstitutional consensus study on the pathologic diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma // *Korean J. Pathol.* – 2008. – Vol. 42. – P. 87-93.
107. Takreen A., Nargis D., Sadia R. Incidence of endometrial hyperplasia in 100 cases presenting with polymenorrhagia/metrorrhagia in perimenopausal women // *J. Ayub. Med. Cjll. Abbottabad.* – 2009.- Vol. 21, N2. – P.60-63
108. Tan B.K., Adya R., Chen J., Lehnert H., Sant Cassia L.J., Randeva H.S. Metformin treatment exerts antiinvasive and antimetastatic effects in human endometrial carcinoma cells. *J.Clin. Endocrinol.metab.*2011; 96(3):808-16.
109. Vereide A.B., ArnesM., Straume B., Maltau J.M., Orbo A. Nuclear morphometric changes and therapy monitoring in patients with

endometrial hyperplasia: a study comparing effects of intrauterine levonorgestrel and systemic medroxyprogesterone. *Gynecol. Oncol.* 2003; 91(3): 526-533

110. Orbo A., Arnes M., Hancke C., Vereide A.B., et al. Treatment results of endometrial hyperplasia after prospective D-score classification: a follow-up study comparing effect of LNG-IUD and oral progestins vs observation only. *Gynecol. Oncol.* 2008; 111(100): 68-73.

111. Zaino R.L., Kauderer J., Trimble C.L., Silverberg S.G. et al. Reproducibility of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group Study/ *Cancer.* 2006; 106(4):804-811