



Современные особенности классификации и комбинированной терапии гиперплазии эндометрия

Д.Г. Коньков, к.мед.н., доцент; Н.Г. Буртяк, к.мед.н., доцент

Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) – нефизиологическая пролиферация эндометрия, сопровождающаяся структурной перестройкой железистого и, в меньшей степени, стромального компонента эндометрия. Основой патогенеза ГЭ является ановуляция и лютеиновая недостаточность [4, 11, 19]. Постепенное прекращение циклической продукции гонадотропных гормонов, изменение их абсолютных уровней в крови, нарушение их соотношения приводят к дискоординации фолликулогенеза, а затем и к ановуляции [3, 5, 25].

Вследствие недостаточного прогестеронового влияния или полного его отсутствия при гиполутеинизме и ановуляции в эндометрии не происходят секреторные преобразования и сохраняются пролиферативные явления, которые по мере увеличения длительности эстрогенного действия приобретают характер гиперплазии [1, 13].

Яичники в силу определенной автономности своих функций могут быть первичным очагом гормонального дисбаланса. В результате воздействия на яичник повреждающих факторов его рецепторные системы оказываются нечувствительными к регулирующим влияниям гипоталамо-гипофизарной системы. Ановуляция и относительная гиперэстрогения становятся неизбежными [25]. Кроме того, в яичнике могут возникать гормонопродуцирующие опухоли (фолликуломы), что также приводит к гиперэстрогении [17]. Эстрогены, вступая во взаимодействие с рецепторными белками клеток эндометрия, усиливают их митотическую активность и стимулируют пролиферативный процесс [10, 11].

Однако не всегда гиперэстрогения приводит к ГЭ. Это происходит в тех случаях, когда рецепторный аппарат эндометрия изначально слабо развит или поврежден в результате воспалительных процессов, воздействия химических или механических агентов. Вместе с тем наличие активного

рецепторного аппарата матки к эстрогенам может вызвать ГЭ в условиях относительно низкого уровня эстрогенов [8, 13].

Наряду с эстрогенными рецепторами не меньшее значение имеют рецепторы к прогестерону. Однако чем больше их количество и чем выше их восприимчивость к прогестерону, тем ниже риск развития ГЭ. Недостаточность рецепторного прогестеронового комплекса препятствует секреторной трансформации эндометрия и, следовательно, в этом случае ГЭ более вероятна [13, 15, 25].

Взаимоотношения гормонов на уровне органов-мишеней гораздо сложнее, и для их описания недостаточно такой простой схемы. Существуют данные о том, что гормоны-антагонисты, помимо активации своих рецепторов, блокируют рецепторные системы своих противников. Рецепторные комплексы гормонов могут быть заблокированы и собственными малоактивными метаболитами, обладающими достаточным сродством к белкам-рецепторам. Примером подобного воздействия на рецепторы может служить биологический эффект эстриола и эстрогена, идентичный таковому активного гормона – эстрадиола [13].

В развитии патологии эндометрия также принимают участие факторы роста – биологически активные вещества, которые стимулируют процессы дифференцировки и клеточного деления. На процессы, происходящие в эндометрии, непосредственно оказывают влияние трансформирующие (ТФР-ос, ТФР-р) и инсулиноподобные факторы роста (ИПФР-1, ИПФР-2), а также сосудистый эндотелиальный фактор роста.

Экспрессия ИПФР регулируется и эстрогенами (ИПФР-1), и прогестероном (ИПФР-2). Биологическая активность ИПФР на клеточном уровне контролируется белками, способными к образованию обратимых связей с факторами роста. Если белок, связывающий ИПФР-1(БС-ИПФР), блокирует молекулы ИПФР-1, то пролиферативный



эффект эстрогенов не проявится. В менопаузе, когда синтез в эндометрии БС-ИПФР снижается, ИПФР-1 выходит из-под контроля и может способствовать развитию пролиферативных процессов, вплоть до рака эндометрия. Повышение синтеза БС-ИПФР наблюдается при локальном применении гестагенов (внутриматочный контрацептив с левоноргестрелом) [12, 22].

В эндометрии, так же как и в других биологических тканях, происходит не только рост, дифференциация, но и запрограммированная гибель клеток – апоптоз. Во время менструального цикла эти процессы происходят в строгой последовательности и зависят от его фаз [25].

Как правило, гиперпластическим изменениям подвергается функциональный слой слизистой оболочки тела матки, значительно реже – базальный.

В нашей стране используют следующую классификацию ГЭ:

- *по морфологическим критериям:*
 - простая гиперплазия (железистая, железисто-кистозная) без/с атипией;
 - сложная (аденоматозная): без атипии (слабая, умеренная), с атипией (тяжелая);
 - эндометриальные полипы;
- *по структуре ткани:*
 - структурная: изменения в форме и расположении желез;
 - клеточная: изменения в клетках эпителия и строме;
- *по распространенности:*
 - локальная (очаговая);
 - диффузная;
- *по времени возникновения:*
 - возникшая впервые;
 - рецидивирующая.

Согласно данным зарубежной литературы, предложено несколько вариантов классификаций ГЭ (табл. 1), основанных на морфологическом принципе [4, 14, 19, 21].

ВОЗ предложила свою классификацию ГЭ. Она была основана на результатах исследований, доказавших корреляцию между присутствием цитологической атипии и повышенным риском рака эндометрия, и стала эффективным терминологическим стандартом во всем мире. В классификации ВОЗ (1994) используются два критерия: наполненность эндометрия железами (железистая комплексность) и наличие атипии в ядерном комплексе. Это позволило выделить четыре категории ГЭ – простую, комплексную, простую атипичную и комплексную атипичную гиперплазию, – имеющие различный риск развития рака эндометрия – < 1; 3; 8 и 29% соответственно [5].

При железистой гиперплазии эндометрий резко утолщен, железы имеют удлиненную форму, извилистые, пило- или штопорообразные. Отличия между железистой и железисто-кистозной гиперплазией не принципиальны и в основном

сводятся к наличию или отсутствию кистозно-расширенных желез. Дифференцирование функционального слоя на компактный и спонгиозный отсутствует. Железистый эпителий цилиндрический, находится в состоянии оживленной пролиферации; наблюдается большое количество митозов, в кистозно-расширенных железах эпителий кубический или резко уплощенный. Хотя эти категории ГЭ носят описательный характер и их интерпретации субъективны, результаты проведенных исследований показывают плохую воспроизводимость в каждом отдельном случае. Кроме того, отдельные категории не предполагают конкретных алгоритмов действия [2, 24].

В схеме, разработанной международной рабочей группой по исследованию эндометрия, выделяют эндометриальную интраэпителиальную неоплазию (ЭИН), которая отражает одновременно клональное происхождение и неинвазивный рост, а также определяет риск зарождающегося злокачественного перерождения [21, 23]. В последние годы европейские клиницисты определяют две гистологические группы изменения эндометрия матки – эндометриальную гиперплазию и эндометриальную неоплазию, в то время как G. Mutter et al. (2000) выделяют эндометриальную гиперплазию и ЭИН. Эндометриальная гиперплазия является доброкачественной патологией почти без риска развития рака эндометрия, в то время как ЭИН – это предраковый процесс с высоким (30%) риском прогрессии [16]. Гистоморфологические, генетические, клинические и биологические данные были использованы для разработки критериев доброкачественных, предраковых и злокачественных заболеваний эндометрия (табл. 1). Диагноз ЭИН устанавливают, когда поражение эндометрия имеет минимальный размер (1 мм), площадь желез превышает площадь стромы, цитологические изменения относительно фона как доброкачественных, так и имитаторов, в т.ч. полипов, при этом эндометрий в фазе секреции и эффекты экзогенных эстрогенов на эндометрий исключены. Критерии, которые должны быть соблюдены для установления диагноза ЭИН, представлены в таблице 2.

G.L. Mutter сделал вывод, что ЭИН может приобретать злокачественный фенотип при дополнительных генетических повреждениях, трансформируясь в эндометриальную аденокарциному [20]. Применение нозологически специфической терминологии «эндометриальная интраэпителиальная неоплазия» позволяет врачу принимать решение о патогенетически обусловленном лечении конкретной патологии. Правомерность использования терминологии ЭИН в качестве диагноза была подтверждена в нескольких ретроспективных и в одном проспективном исследовании [14, 16]. Результаты недавних исследований свидетельствуют, что клинические результаты, воспроизводимость и прогностическая значимость

Таблица 1. Сравнительная характеристика классификаций ГЭ

Исследование	Типы классификаций
Campbell, Barter (1961)	Доброкачественная гиперплазия Гиперплазия с атипией I типа Гиперплазия с атипией II типа Гиперплазия с атипией III типа
Beutler et al. (1963)	Кистозная пролиферация Железистая гиперплазия Железистая гиперплазия с атипической эпителиальной пролиферацией
Gusberg, Kaplan (1963)	Легкая аденоматозная гиперплазия Средняя аденоматозная гиперплазия Выраженная аденоматозная гиперплазия
Gore, Hertig (1966)	Кистозная пролиферация Аденоматозная гиперплазия Анаплазия <i>Carcinoma in situ</i>
Vellios (1972)	Кистозная пролиферация Аденоматозная гиперплазия Гиперплазия с атипией <i>Carcinoma in situ</i>
Tavassoli, Kraus (1978)	Кистозная пролиферация Аденоматозная гиперплазия Атипическая гиперплазия
Hendrickson, Kempson (1979)	Гиперплазия без атипии Гиперплазия с легкой атипией Гиперплазия со средней атипией Гиперплазия с тяжелой атипией
Kurman et al. (1985)	Простая гиперплазия без атипии Комплексная гиперплазия без атипии Простая гиперплазия с атипией Комплексная гиперплазия с атипией
Бохман (1989)	I. Фоновые процессы эндометрия 1. Железистая гиперплазия эндометрия: • гиперплазия с секреторным превращением • гиперплазия базального слоя 2. Эндометриальные полипы II. Предраковые заболевания эндометрия Атипическая гиперплазия эндометрия: • атипическая гиперплазия эндометрия функционального и/или базального слоев • очаговый аденоматоз • аденоматозные полипы
Mutter (2008)	Доброкачественная гиперплазия эндометрия Эндометриальная интраэпителиальная гиперплазия Эндометриальная аденокарцинома, эндометриоидный тип

Таблица 2. Субъективные гистологические критерии ЭИН (Baak J.P., Mutter G.L., 2005)

Критерии ЭИН	Комментарии
Архитектоника	Площадь желез превышает площадь стромы
Цитология	Цитологические различия между архитектурой в заполненном фокусе и фоном
Размер поражения	Максимальный линейный размер поражения > 1 мм
Исключение аналогий	Доброкачественные заболевания с частично совпадающими критериями: базальный, секреторный, полипы, заживление и др.
Исключение рака	<i>Carcinoma</i> , при наличии лабиринтоподобных извитых желез, сплошных участков или заметной решетчатости



при использовании данной терминологии ЭИН может быть выше, чем для классификации ВОЗ (1994). В исследованиях типа случай-контроль при рассмотрении гистопатологии эндометрия – атипичной гиперплазии или ЭИН – продемонстрирована положительная прогностическая ценность обоих диагнозов [19].

Таким образом, гистологическая диагностика предраковых заболеваний должна учитывать критерии и терминологию с четким различием клинико-патологических образований, которые требуют разных подходов к лечению. В настоящее время введение в классификацию гиперплазии эндометрия ЭИН наиболее точно отвечает вышеперечисленным критериям, основанным на данных доказательной медицины.

Лечебная тактика при гиперпластических процессах эндометрия зависит от результатов гистологического исследования, исходной концентрации эстрогенов, возраста пациентки, наличия сопутствующей патологии, а также противопоказаний к терапии и состоит из нескольких этапов.

Остановка кровотечения предусматривает проведение:

- хирургического гемостаза – раздельное диагностическое выскабливание слизистой оболочки цервикального канала и полости матки;
- негормонального гемостаза (дицинон);
- антианемической терапии.

При *гормональной терапии* после получения результатов гистологического исследования пациенткам показано назначение:

- гестагенов:
 - производных 19-нортестостерона: с этинильным радикалом в положении С17 (норэтинодрел, норэтиндрон, тиболон, этинодиола диацетат, гестоден, дезогестрел, левоноргестрел, норгестимат, норгестрел); без этинильного радикала С17 (диеногест);
 - производных прогестерона: дидрогестерон, мегестрол (ацетат), медроксипрогестерон, номегестрол, промгестон, хлормадинон (ацетат), ципротерон (ацетат);
 - производных спиронолактона: дроспиренон;
- агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ).

Профилактика рецидива подразумевает прием комбинированных оральных контрацептивов [1, 5-8].

Существует два наиболее распространенных подхода, направленных на снижение эстрогенной активности, – блокирование рецепторов к эстрогенам и «выключение» синтеза гормонов в яичниках. Для лечения гиперпластических процессов эндометрия применяют прогестагены, которые активно связываются с рецепторами прогестерона и эстрогенов в тканях-мишенях, высвобождая при этом рецепторы к андрогенам,

и таким образом оказывают прямое антиэстрогенное и антипрогестероновое действие. Если в гиперплазированной эндометрии сохранены механизмы образования стероидных рецепторов, то слизистая оболочка отвечает на воздействие экзогенных прогестинов снижением или остановкой клеточной пролиферации. Принципиальный механизм терапевтического эффекта комбинированных оральных контрацептивов относительно гиперпластических процессов эндометрия и профилактики этих состояний основывается на вышеприведенных этиопатогенетических теориях их возникновения. Немаловажное значение имеет также вид прогестина, входящего в состав препаратов. Известно, что все прогестины способны в той или иной степени связываться с рецепторами прогестерона, и между ними существует целый ряд различий (например, аффинность к рецепторам прогестерона и величина антипролиферативного индекса – непосредственное влияние прогестинов на эндометрий). Безусловно, вызывают интерес препараты, которые в минимальных дозах способны оказывать благоприятный эффект на эндометрий, обладая выраженными антипролиферативными свойствами [7, 12].

К гестагенам, которые в минимальных дозах подавляют трансформацию эндометрия, относится дезогестрел (производное левоноргестрела). Дезогестрел в процессе метаболизма превращается в активный компонент 3-кетодезогестрел, который обладает уникальной селективностью по отношению к прогестероновым рецепторам с высокой прогестероновой активностью, блокадой андрогенных рецепторов (антиандрогенный эффект) и гонадотропинов. Иммуногистохимическими исследованиями подтверждено, что дезогестрел-содержащие препараты способны регулировать процессы в гипоталамо-гипофизарной системе и органах-мишенях (матка, яичники), нормализуя соотношение фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, эстрадиола и прогестерона. Для метаболита дезогестрела (3-кетодезогестрела) доза трансформации эндометрия составляет 2 мг/цикл при 130% степени сродства к прогестероновым рецепторам (для левоноргестрела – 120%). Для диеногеста доза, необходимая для трансформации эндометрия, составляет 6 мг/цикл при 5% сродстве, для дроспиренона – 50 мг/цикл [7].

Цель исследования заключалась в изучении стабилизирующего влияния дезогестрелсодержащего препарата Новинет при ЭИН.

Материалы и методы исследования

В ходе исследования было обследовано 36 пациенток с ЭИН. Средний возраст женщин составил $44,6 \pm 3,8$ года, с индивидуальными колебаниями от 41 до 47 лет.

Наряду с клинико-anamnestическими методами комплекс диагностических мероприятий включал

эхографическое исследование. Ультразвуковое исследование осуществлялось во второй фазе при сохраненном менструальном цикле с использованием трансвагинального доступа конвексным датчиком с частотой 2-7 МГц.

Всем женщинам производили отдельное диагностическое выскабливание слизистой с последующим морфологическим исследованием полученного материала. Путем мануальной вакуумной абляции получали отдельные соскобы слизистой оболочки цервикального канала и тела матки, материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. После заливки в парафин готовили срезы толщиной 5-6 мкм и окрашивали их гематоксилином и эозином. При гистологической диагностике использовали критерии, рекомендованные ВОЗ [6].

Всем пациенткам после исключения противопоказаний было проведено инициальное консервативное лечение ЭИН путем назначения аГнРг (люп्राйд депо) по 3,75 мг ежемесячно на протяжении 2 мес. Затем женщины в качестве стабилизирующей терапии принимали Новинет по 1 таблетке в сутки в течение 21 дня (с 1-го дня менструального цикла) в одно и то же время суток. На следующий день после 7-дневного перерыва (через 4 нед после приема первой таблетки, в тот же день недели) возобновляли прием препарата из следующей упаковки на протяжении 3 мес.

Контрольное ультразвуковое исследование проводили ежемесячно. Аспират из полости матки исследовали через 6 мес.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием компьютерных программ Biostat, Statistica 6.0 for Windows по общепринятым методикам.

Результаты исследования и их обсуждение

В гинекологическое отделение городского клинического родильного дома № 1 г. Винницы поступили 28 (77,8%) пациенток с жалобами на кровянистые выделения из половых путей различной интенсивности. Также за медицинской помощью обратились 8 (22,2%) женщин по причине ГЭ, выявленной при ультразвуковом исследовании. Кроме того, больные предъявляли жалобы на овуляторные кровянистые выделения (13,9%) и альгоменорею (44,4%). В анамнезе 12 (33,3%) обследуемых имело место диагностическое выскабливание по поводу ГЭ (железистая и железистокистозная гиперплазия).

Анализ анамнестических данных позволил выявить следующую соматическую патологию у больных с ЭИН: варикозная болезнь вен нижних конечностей отмечена у 41,7% женщин, вегетососудистая дистония – у 22,2%, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта – у 47,2%, патология щитовидной железы – у 38,9%, анемия – у 58,3% лиц. Средний показатель индекса массы тела составил $26,2 \pm 3,6$ кг/м².

НОВІНЕТ®

20 мкг етинилестрадіолу, 150 мкг дезогестрелу

*Вибір методу контрацепції
для жінок з мідною маткою*



P. n.: № UA73140101 від 16.11.2007 до 16.11.2012

Сучасний комбінований контрацептив



РІХТЕР ГЕДЕОН

Засновано у 1904 році

НОВІНЕТ

Загальна характеристика:

основні фізико-хімічні властивості: білідо жовті, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, діаметром 6 мм, з маркуванням "RG" з одного боку та "RG" – з іншого;
склад: 1 таблетка містить 0,02 мг етинилестрадіолу та 0,15 мг дезогестрелу;
допоміжні речовини: хіноліновий жовтий (Е 104); альфа-токоферол; магнію стеарат; кремнію діоксид колоїдний безводний; кислота стеаринова; повідон; крохмаль картопляний; лактоза, моногідрат – в ядрі таблетки;
пропіленгліколь, макрогол 6000, гіпромелоза – в оболонці.

Показання для застосування. Пероральна контрацепція.

Побічна дія.

- Статеві органи: міжменструальні кровотечі, аменорея після відміни препарату, зміни піхвового слизу, ріст фіброміоми матки, погіршення перебігу ендометріозу, поява піхвових інфекцій;
- молочні залози: відчуття напруження, біль, збільшення, виділення молока;
- шлунково-кишковий тракт: нудота, блювання, жовчнокам'яна хвороба, холестатична жовтяниця;
- шкіра: вузлова еритема, висипи, хлосзми;
- очі: при користуванні контактними лінзами може підвищуватися чутливість рогівки;
- центральна нервова система: головний біль, мігрень, зміни настрою, депресивний стан;
- метаболічні зміни: затримка рідини в організмі, зміна маси тіла, зниження толерантності до вуглеводів.

Тяжкі побічні явища, при появі яких потрібно перервати курс прийому препарату: виникнення артеріальних та венозних тромбоемболічних захворювань (інфаркт міокарда, інсульт, тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок, тромбоемболія судин легень, тромбоемболія печінкових, мезентеріальних, ниркових судин або судин сітківки), гіпертонічна хвороба тяжкого або середнього ступеня тяжкості, поява статевих гормонозалежних пухлин, рак молочних залоз, реактивний системний червоний вовчак, хворя Сиденгема. Можливий розвиток доброякісної або злоякісної пухлини печінки у жінок, які тривалий час приймають гормональні протизаплідні засоби.

Інформація для розповсюдження серед лікарів під час проведення семінарів, конференцій, симпозиумів та інших наукових засобів з медичної тематики.



Необходимо обратить внимание на то, что сопутствующей гинекологической патологией в 58,3% случаев была миома матки (преимущественно с подслизистой локализацией). Кроме того, 30,5% женщин имели патологию шейки матки, у 11,1% обследуемых диагностирован эндометриоз.

При применении препарата люп्राйд депо пациентки отметили улучшение состояния уже в первые 2 мес терапии. К концу 1-го месяца лечения этим аГнРг 21 (58,3%) женщина сообщила о прекращении кровотечений; к концу 2-го месяца у всех обследуемых была отмечена аменорея. Дискомфорт внизу живота по окончании лечения сохранился у 6 (16,7%) больных. Клинической симптоматике соответствовали и показатели ультразвуковой диагностики, которые свидетельствовали о истончении эндометрия до 4-6 мм. Кроме того, у пациенток с фиброматозными узлами отмечено уменьшение размеров узлов с $2,2 \pm 0,3$ до $1,4 \pm 0,15$ см, снижение или прекращение интра- и перинодулярных кровотоков.

Лечение люп्राйдом депо не сопровождалось появлением симптомов, связанных с медикаментозным «выключением» функции яичников. Только 4 (11,1%) пациентки жаловались на перидическую головную боль и нарушение сна.

После окончания двухмесячного курса терапии препаратом люп्राйд депо пациенткам с ЭИН назначали дезоргестрелсодержащий препарат Новинет. На фоне его приема все больные отмечали отсутствие нарушений менструального цикла (прорывные кровотечения); уменьшение количества менструальных дней (до 3) и, соответственно, снижение кровопотери по шкале Ян-сена (заполнение визуальных таблиц с подсчетом количества использованных тампонов и прокладок в разные дни менструации); исчезновение болезненности накануне и во время месячных и ощущения дискомфорта внизу живота. По данным контрольного ультразвукового исследования после 3 мес гормонотерапии Новинетом не выявлено патологии эндометрия у всех женщин в клинической группе исследования. При обследовании миоматозных узлов обнаружено прогрессивное уменьшение их в размерах, а также исчезновение пери- и интранодулярного кровотока у 38,9% пациенток. При изучении влияния комбинированной терапии препаратами люп्राйд депо и Новинет на гормональные параметры у пациенток с ЭИН было установлено, что к концу 3-го месяца лечения содержание ЛГ и ФСГ снизилось до уровня, соответствующего ранней фолликулярной фазе цикла, причем низкий уровень этих гормонов сохранялся в течение всего курса лечения. Аналогичная динамика наблюдалась и в отношении концентрации эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови. На фоне терапии содержание эстрадиола и прогестерона снижалось до показателей ранней фолликулярной фазы

цикла и находилось на достаточно низком уровне до окончания терапии. Концентрация пролактина в крови снизилась и также не повышалась до конца лечения.

Результаты гистологического исследования аспириатов из полости матки после полного курса терапии (5 мес) свидетельствовали о полной регрессии патологического процесса (исчезновение атипии) у всех пациенток. При морфологическом анализе состояние эндометрия характеризовалось следующим образом: у 22 (61,1%) женщин – стадия пролиферации, у 9 (25,0%) – эндометрий с признаками секреторной трансформации, у 5 (13,9%) – децидуальная реакция.

Таким образом, на фоне комбинированного лечения ЭИН люп्राйдом депо (инициальная терапия) и Новинетом (стабилизирующая терапия) происходит начальная блокада секреции гонадотропинов и, соответственно, половых стероидов. Необходимо отметить, что к преимуществам комбинированного лечения относится снижение терапевтической дозы аГнРГ (с трех до двух сеансов), более быстрая обратимость блокады гипофиза. Кроме того, после прекращения лечения чувствительность аденогипофиза к гипоталамической стимуляции полностью восстанавливалась. Результаты гистологического исследования соскобов эндометрия после полного курса терапии свидетельствовали о полной регрессии патологического процесса (исчезновение ЭИН) у всех пациенток.

Выводы

При комбинированном лечении люп्राйдом депо (два сеанса) и Новинетом (3 мес) у больных с ЭИН достигнут полный клинический эффект и отмечена полная регрессия ЭИН в 100% случаев при отсутствии побочных реакций.

Препарат Новинет целесообразно использовать не только в качестве контрацептива, но и как средство, оказывающее выраженный терапевтический и профилактический эффект при малых формах миомы матки и гиперпластических процессах в эндометрии.

Назначение комбинированной терапии является эффективным и перспективным методом консервативного лечения предраковых состояний эндометрия у женщин, позволяющим сохранить как матку, так и ее функцию.

Список использованной литературы

1. Адамян Л.В. Гиперплазия эндометрия: принципы хирургического и гормонального лечения / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева // Лапароскопия и гистероскопия в гинекологии и акушерстве. – М., 2002. – 413 с.
2. Ампилогова Оптимизация неинвазивной диагностики гиперпластических процессов эндометрия: дисс.... канд. мед. наук: 14.00.01; 14.00.14 / Э.Р. Ампилогова; ГОУ ВПО «Московская



медицинская академия им. М.И. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». – М., 2007. – 122 с.

3. Артымук Н.В. Эхографические особенности гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузе / Н.В. Артымук, Е.П. Хоботкова, О.Ю. Мелюкова // 5-й съезд Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине «Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии», Москва, 18-21 сентября 2007 г.: тезисы докладов / Российская академия государственной службы при Президенте Российской Федерации. – М., 2007. – С. 44-45.

4. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман. – СПб.: «ООО Издательство Фолиант», 2002. – 542 с.

5. Давыдов А.И. Основные аспекты диагностики и гормональной терапии железистой гиперплазии эндометрия / А.И. Давыдов, Л. Чекветадзе, О.В. Крижановская // Проблемы репродукции. – Специальный выпуск. – 2009. – С. 177-178.

6. Каппушева Л.М. Выбор метода терапии гиперплазии эндометрия в перименопаузе / Л.М. Каппушева, С.В. Комарова, З.А. Ибрагимова // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 6. – С. 37-42.

7. Костючек Д.Ф. Применение гормональных контрацептивов у женщин с железисто-кистозной гиперплазией эндометрия / Д.Ф. Костючек, Е.Л. Неженцева, Р.К. Хажомия // Гедеон Рихтер в СНГ. – 2002. – № 3. – С.58-61.

8. Кузнецова И.В. Комплексный подход к терапии женщин с гиперпластическими процессами эндометрия и ожирением / И.В. Кузнецова, М.В. Якокутова // Акуш. и гин. – 2007. – С.59-63.

9. Кузьмина С.А. Особенности эхографической картины у больных с недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла / С.А. Кузьмина, С.И. Зудикова // Проблемы репродукции. – 2003. – № 5. – С.54-56.

10. Некоторые характеристики рецептивности и реактивных свойств эндометрия у пациенток с простой неатипической гиперплазией эндометрия / Е.Н. Носенко, Ю.А. Малова, И.Ю. Гошкодеря и др. // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2008. – Т. IX. – №2. – С.179-183.

11. Современные представления о патогенезе гиперпластических процессов в эндометрии / Н.Д. Гаспарян, Е.Н. Карева, О.С. Горенкова и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – Т. 4. – С. 27-30.

12. Тихомиров А.Л. Сравнительная характеристика прогестерона и синтетических прогестинов в аспекте клинического использования при терапии прогестерондефицитных состояний / А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин // РМЖ. – 2003. – Т. 11. – № 16. – С. 929-931.

13. Чернуха Г.Е. Особенности гормональных взаимоотношений при различных вариантах гиперплазии эндометрия / Г.Е. Чернуха, А.А. Кангельдиева, Т.В. Слукина // Проблемы репродукции. – 2002. – № 5. – С.36-40.

14. Biopsy histomorphometry predicts uterine myoinvasion by endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study / G.L. Mutter, J. Kauderer, J.P. Baak [et al.] // Hum Pathol. – 2008. – Vol. 39. – P. 866-874.

15. Complex atypical hyperplasia of the uterus: characteristics and prediction of underlying carcinoma risk / M.M. Leitao, G. Han, L.X. Lee [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2010. – Vol. 203. – № 349. – P. 1-6.

16. Endometrial precancer diagnosis by histopathology, clonal analysis, and computerized morphometry / G.L. Mutter, J.P. Baak, C.P. Crum [et al.] // J Pathology. – 2000. – Vol. 190. – P. 462-469.

17. Management of Endometrial Precancers / C.L. Trimble, M. Method, M. Leitao [et al.] // Obstetrics & Gynecology. – 2012. – Vol. 120. – № 5. – P. 1160-1175.

18. Molecular identification of latent precancers in histologically normal endometrium / G.L. Mutter, T.A. Ince, J.P. Baak, G.A. Kust // Cancer Res. – 2001. – Vol. 61. – P. 4311-4314.

19. Montgomery B.E. Endometrial Hyperplasia: A Review / B.E. Montgomery, G.S. Daum, C.J. Dutton // Obstetrical and gynecological survey. – 2004. – Vol. 59. – № 5. – P. 368-378.

20. Mutter G.L. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order in chaos? / G.L. Mutter // Gynecol. Oncol. – 2000. – Vol. 76. – P. 287-90.

21. Mutter G.L. Endometrial Intraepithelial Neoplasia: A new standard for precancer diagnosis / G.L. Mutter // Obstetrics & Gynecology. – 2001. – Vol. 46. – P. 92-98.

22. Prediction of endometrial carcinoma by subjective endometrial intraepithelial neoplasia diagnosis / J.L. Hecht, T.A. Ince, J.P. Baak [et al.] // Mod Pathol. – 2005. – Vol. 18. – P. 324-330.

23. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system / J.P. Baak, G.L. Mutter, S. Robboy [et al.] // Cancer. – 2005. – Vol. 103. – P. 2304-2312.

24. Ultrasound assessment of endometrial thickness / T. Van de Bosch, D. Van Schoubroeck, L. Ameye [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 188. – P. 1249-1253.

25. Zaino R.J. Endometrial hyperplasia: is it time for a quantum leap to a new classification? Internal J Gynecological Pathology / R.J. Zaino. – 2000. – Vol. 19. – № 4. – P. 314-321.

©