Возможности терапии гиперпластических процессов эндометрия

И.В. Кузнецова

Кафедра акушерства и гинекологии РМАПО, Москва

Диффузные гиперпластические процессы эндометрия относятся к одной из основных форм пролиферативных заболеваний эндометрия и представляют собой гетерогенную группу патологических процессов, включающих изменения, распределяющиеся от доброкачественных эстрогензависимых пролиферацій желез до моноклональных разрастаний генетически изменённой ткани [1].

Истинную распространённость гиперпластических процессов эндометрия оценить очень сложно, в лучшем случае, исследования касаются тех женщин, которые обратились по различным поводам в гинекологический стационар и, следовательно, в большинстве своём имели нарушения репродуктивного здоровья. Например, по данным Г.Е. Чернухи [2], железистая гиперплазия эндометрия среди женщин в возрасте до 45 лет с различными нарушениями репродуктивной функции выявляется у 6,1 %, а аденоматозная гиперплазия – у 6,6 % пациенток. По нашим данным, распространённость сложной гиперплазии эндометрия в пременопаузе сохраняется на уровне репродуктивного возраста (6,5 %), а простой гиперплазии без атипии возрастает до 17 %.

Актуальность проблемы гиперпластических процессов эндометрия определяет не столько их распространённость, сколько несомненная связь со злокачественным пролиферативным процессом тела матки – раком эндометрия.

Рак эндометрия – самое частое из онкологических заболеваний женской половой сферы, он диагностируется в 15–20 случаях на 100 тыс женщин каждый год [3] и преобладающим его типом (75 %) является аденокарцинома. Большинство случаев эндометриальной аденокарциномы возникает спорадически, только в 5 % наблюдений отмечается наследственная предрасположенность. Выделяются два типа канцерогенеза спорадической аденокарциномы. Около 80 % опухолей относится к I типу, возникает между 20–54 годами и зависит от избыточной эстрогенной стимуляции [4]. Предшественниками именно этого типа опухолей являются гиперпластические процессы эндометрия.

Классификация гиперплазий эндометрия основывается на морфологических критериях. В настоящее время в мире наиболее широко используется классификация, предложенная ВОЗ в 1994 г. [5]. Согласно этой классификации выделяют простую и сложную гиперплазии, в зависимости от степени структурного изменения слизистой оболочки тела матки, а также учитывают наличие или отсутствие клеточной атипии.

Простая типичная гиперплазия – это самый лёгкий и наиболее часто встречающийся вариант гиперплазии, когда при гистологическом исследовании обнаруживается повышение количества железистых и стромальных элементов без структурной перестройки эндометрия. В отечественной литературе эквивалентом простой типичной гиперплазии являются термины железистая и железисто-кистозная гиперплазия эндометрия [1]. Железистая и железисто-кистозная гиперплазия считаются качественно однозначным процессом, но степень их выраженности несколько различается: активная пролиферация желез и стромы эндометрия сопровождается или не сопровождается расширением желез и образованием кист.

Сложная гиперплазия без атипии предполагает изменение расположения желез, изменение их формы и размера, уменьшение выраженности стромального компонента, т. е. наличие структурных изменений ткани в отсутствии клеточной атипии, этот вариант соответствует нерезко выраженной аденоматозной гиперплазии. При сложной гиперплазии эндометрий, как и при простой, стимулируется эстрогенами, но «ускользает» из-под гормонального контроля.

Простая атипическая гиперплазия эндометрия встречается достаточно редко. Отличительным признаком является наличие атипии клеток желез; при этом структурные изменения желез отсутствуют. Сами железы имеют причудливую форму, на косых срезах напоминая картину «железа в железе», эпителий демонстрирует повышенную митотическую активность.

Сложная атипическая гиперплазия эндометрия характеризуется выраженной пролиферацией железистого компонента, сочетающейся с явлениями атипии как на тканевом, так и на клеточном уровне, но ещё без инвазии базальной мембраны железистых структур. Наблюдается скопление, наслоение и анормальный вид клеток, потеря полярности желез и расположение их «спина к спине». Цитоплазма эпителиальных клеток увеличена в размерах, эозинофильна; ядра клеток также увеличены, бледные. Отчётливо идентифицируются глыбки хроматина и крупные ядрышки. Увеличивается митотическая активность, возрастают количество и спектр патологических митозов [6]. Клеточная атипия сопровождается разрастанием и искажением формы желез, иногда с инфильтрацией в эндометриальную строму. Для определения

формы и степени выраженности атипической гиперплазии учитывают выраженность атипии на тканевом, клеточном и ядерном уровнях. При наличии инвазии опухолевых клеток за пределы предсуществующих железистых структур изменения расцениваются как начало инвазии. Атипическая гиперплазия эндометрия занимает промежуточное положение между обычными формами железистой гиперплазии эндометрия и раком и является предраковым процессом эндометрия.

В отсутствии клеточной атипии риск малигнизации эндометриальной гиперплазии низок, не более 1–3 %, но онкологический потенциал атипической гиперплазии высок и составляет 30–50 % [7]. Атипическая гиперплазия рассматривается в настоящее время как процесс чаще локальный, чем диффузный, возникающий на фоне типичной гиперплазии de novo, а не являющий собой стадию развития простой или сложной гиперплазии [8]. Несмотря на то, что типичная и атипичная гиперплазия считаются принципиально разными процессами, отражающими два пути развития патологической пролиферации – путь гиперплазии и путь неоплазии, в их патогенезе лежит один общий фактор – гиперэстрогения.

Эндометрий, являясь «тканью-мишенью» для половых гормонов, чрезвычайно чувствителен к действию эстрогенов. Последние, вызывая пролиферативные изменения эндометрия, при отсутствии достаточного влияния прогестерона приводят к развитию гиперплазии [9].

Помимо длительных избыточных эстрогенных влияний в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия большое значение имеют локальные ростовые факторы. Эстрогены стимулируют пролиферацию клеток нормального, гиперплазированного или злокачественно изменённого эндометрия различными способами, включая повышение экспрессии собственных рецепторов [10], восходящую регуляцию ростовых факторов и/или их рецепторов и индукцию прото-онкогена FOS [11]. Эстрадиол индуцирует продукцию и секрецию в эндометрии одного из самых значимых пролиферативных факторов – инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) [12].

Известно также, что риск гиперплазии и рака эндометрия повышается при некоторых заболеваниях/состояниях, например, ожирении, диабете и артериальной гипертензии, среди которых, несомненно, как независимый фактор риска выделяется ожирение, повышающее вероятность возникновения и диабета, и артериальной гипертензии [13, 14]. В то же время появляются работы, свидетельствующие о независимом влиянии артериальной гипертензии и, возможно, гипотензивных препаратов на формирование гиперплазии [15]. В любом случае, надо принимать во внимание, что женщины с гиперплазией эндометрия часто отягощены по соматическим заболеваниям, требующим особо тщательного подбора терапии.

Клинические проявления гиперпластических процессов эндометрия представлены аномальными маточными кровотечениями (АМК) [9]. Основной целью обследования женщин с АМК является исключение гиперплазии и рака эндометрия, поэтому кровотечения обычно становятся показанием к проведению раздельного диагностического выскабливания. Гиперплазия эндометрия встречается чаще, чем рак, и особенно широко распространена среди женщин перименопаузального возраста [16].

Традиционным терапевтическим подходом к гиперплазиям эндометрия является назначение гормональной терапии, а в случае неэффективности лечения или наличии дополнительных факторов, в т. ч. принадлежности больной к перименопаузальной возрастной группе – гистерэктомия. Выбор тактики ведения и лекарственного средства, в первую очередь, зависит от морфологической характеристики гиперпластического процесса. Так, большинство случаев атипической гиперплазии становится поводом для хирургического лечения, 85 % гистерэктомий проводится именно по этому показанию [17]. Подобная тактика определяется, во-первых, высоким риском малигнизации атипической гиперплазии, и, во-вторых, возможностью неадекватной диагностики при проведении биопсии эндометрия [16]. При исследовании удалённых маток оказалось, что 11 % рака эндометрия предварительно, после выскабливания эндометрия, идентифицировались как гиперплазия эндометрия (в подавляющем большинстве случаев – атипическая гиперплазия) [17]. Тем не менее, значение консервативной терапии велико и в этой группе больных, особенно при желании сохранить фертильность либо наличии медицинских факторов, создающих возможность (или необходимость) избежать операции. Оценка исходов гормональной терапии атипической гиперплазии показывает, что к гистерэктомии приходится прибегать в 34 % наблюдений, но в 2/3 случаях удаётся сохранить матку [17].

Сложная гиперплазия эндометрия без атипии имеет небольшой, около 3 %, потенциал малигнизации. Несмотря на это, опасения о прогрессировании заболевания приводят к выбору гистерэктомии в половине всех случаев. Такой традиционный подход вряд ли можно считать обоснованным, поскольку консервативная терапия позволяет избежать гистерэктомии у 4-х из 5-ти женщин, имеющих морфологический диагноз «сложная гиперплазия эндометрия» [17].

В отношении простой гиперплазии эндометрия без атипии вопрос о гистерэктомии вообще не должен ставиться, так как это морфологическое заключение отражает не столько заболевание эндометрия, сколько нормальную реакцию эндометрия на ановуляторную дисфункцию яичников и гиперэстрогению. Гормональная терапия в данной группе больных в отсутствии противопоказаний к приёму гормональных лекарственных средств является наиболее разумным выбором. Фактически, первым этапом лечения гиперплазии эндометрия становится удаление патологически изменённой ткани во время выскабливания слизистой тела матки под контролем гистероскопии. У женщин в возрасте до наступления естественной менопаузы гормональная терапия преследует целью устранение гиперэстрогении, ановуляции, достижение циклических секреторных превращений эндометрия и формирование правильного менструального цикла. У женщин, желающих осуществить детородную функцию, лечение маточных кровотечений, связанных с простой гиперплазией эндометрия, совпадает с лечением эндокринного бесплодия.

Консервативные методы лечения гиперплазии эндометрия включают прогестины, комбинированные оральные контрацептивы, антигонадотропные препараты, агонисты гонадолиберина. Наиболее часто во всем мире используются прогестины и прогестинсодержащие препараты.

Уже с середины 70-х годов было известно, что изолированное повышение концентрации эстрогенов в крови или экзогенное введение только эстрогенов в значительной степени повышает риск развития рака эндометрия. В связи с этим с начала 80-х годов основной целью клинического использования прогестерона стала защита эндометрия. В частности, был хорошо известен тот факт, что рецепторы эстрогенов, расположенные в ядрах клеток, контролируют клеточный цикл эпителия желез эндометрия, т. е. эстрогены индуцируют

начало клеточного цикла, а прогестерон блокирует этот процесс, при этом экзогенно введённые синтетические прогестины также обладают этой способностью, но только в другой дозе.

В процессе подбора оптимальной дозы прогестагенов основное значение придавалось их способности вызывать у женщины в постменопаузе такую же гамму морфологических и биохимических изменений в эндометрии, как во время лютеиновой фазы менструального цикла женщины пременопаузального возраста. Начало кровотечения после 10–12 дней введения прогестагенов являлось доказательством эффективной защиты эндометрия и наилучшим свидетельством клинической эффективности.

По своей сути прогестины являются препаратами, повышающими биодоступность прогестерона при пероральном приёме, сохраняя при этом его эффекты на эндометрий. Метаболизм прогестерона ферментами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и печени начинается с редукции 5α (в ЖКТ) и 5β (в печени) кольца А, а на втором этапе – гидроксилирование С-20 и/или С-17. Любое изменение кольца В снижает аффинитет 5α или 5β-редуктаз и поэтому используется для повышения биодоступности пероральных прогестагенов и улучшения их связывания с рецепторами прогестерона. Эти изменения включают подавление С-19 (19-нортестостерона дериваты), добавление 4,6-диеновой структуры (дидрогестерон, ципротерона ацетат) или метильного радикала к С-6 (медроксипрогестерон). Все эти препараты способны вызывать прогестагенные эффекты на организм в дозе, в 10 раз меньшей по сравнению с пероральным прогестероном.

Влияние прогестагенов на эндометрий зависит от дозы и режима введения [18]. Увеличение дозы и продолжительности введения вплоть до непрерывного режима приводит к децидуализации стромы и атрофии железистого эпителия эндометрия. Но введение прогестинов в виде монотерапии в длительном режиме сопровождается сиюминутными и долговременными побочными эффектами, снижающими переносимость терапии. Улучшения переносимости прогестагенов можно добиться двумя способами: введение непосредственно в матку [19] или добавление низких доз эстрогенов в составе комбинированных эстроген-гестагенных препаратов [20].

Одним из вариантов выбора эстроген-гестагенных препаратов являются комбинированные оральные контрацептивы (КОК), которые могут назначаться сексуально активным пациенткам репродуктивного возраста при отсутствии клеточной атипии по результатам морфологического исследования эндометрия. Использование КОК позволяет реализовать также и другие благоприятные эффекты этого вида лечения, например, уменьшение выраженности гиперандрогении и её клинических проявлений, снижение менструальной кровопотери, симптомов дисменореи и т. д. Особенно важно для женщин, страдающих гиперпластическими процессами эндометрия и, следовательно, аномальными маточными кровотечениями, возможность контроля цикла и уменьшение менструальной кровопотери [21].

Эстрогенный компонент КОК представлен этинилэстрадиолом. По содержанию этинилэстрадиола КОК делятся на высокодозированные (50 мкг), низкодозированные (35 мкг) и микродозированные (менее 35 мкг). С целью лечения гиперплазии эндометрия могут применяться низко- и микродозированные монофазные препараты. Микродозированные КОК в большей степени приемлемы у женщин старше 35 лет, поскольку снижение дозы КОК благоприятно с точки зрения минимизации их влияния на метаболизм.

Гестагенный компонент КОК отличается значительным разнообразием. С позиций лечения гиперплазий эндометрия особое значение имеет трансформирующая способность прогестина, входящего в состав КОК. Наиболее «сильными» прогестинами следует признать норгестимат, левоноргестрел, дезогестрел и гестоден, представляющие гестагенный компонент КОК второго и третьего поколения. По сравнению с прогестинами, производными прогестерона, для секреторной трансформации эндометрия требуется меньшая доза прогестинов, производных нортестостерона (таблица).

Под влиянием КОК эндометрий подвергается быстрой регрессии в пролиферативной фазе, в нём появляется преждевременная секреторная транс-

Информация о препарате

Линдинет® («Гедеон Рихтер»)
Таблетки, покрытые оболочкой

СОСТАВ
Активные компоненты: этинилэстрадиол + гестоден.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ
Монофазный комбинированный гестаген-эстрогенный контрацептивный препарат. Угнетает секрецию гонадотропных гормонов гипофиза, тормозит созревание фолликулов и препятствует процессу овуляции. Повышает вязкость цервикальной слизи, что затрудняет проникновение сперматозоидов в матку.

ФАРМАКОКИНЕТИКА
Гестоден
Быстро и практически на 100 % всасывается из ЖКТ (биодоступность около 99 %). Через 1 ч после одноразового введения концентрация составляет 2–4 нг/мл. Связывается с альбуминами и с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). 1–2 % находится в форме свободного стероида, 50–75 % специфически связывается с ГСПГ. Уровень в сыворотке крови снижается двухфазно. В конечной фазе $T_{1/2}$ – 12–20 ч. Выделяется только в форме метаболитов: 60 % – с мочой, 40 % – с калом.
Этинилэстрадиол
Быстро и практически полностью всасывается из ЖКТ. Среднее значение C_{max} в сыворотке крови – 30–80 пг/мл, достигается через 1–2 ч после приёма. Биодоступность из-за пресистемной конъюгации и первичного метаболизма около 60 %. Полностью, но неспецифически связывается с альбуминами (около 98,5 %) и индуцирует повышение уровня ГСПГ в сыворотке крови. Концентрация в сыворотке крови снижается двухфазно. $T_{1/2}$ второй фазы – около 16–24 ч. Этинилэстрадиол выделяется только в форме метаболитов с мочой и желчью в соотношении 2 : 3. Стабильная концентрация (на 20 % выше, чем после однократной дозы) устанавливается к 3–4 дню.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
Пероральные противозачаточные средства, помимо предупреждения беременности, оказывают положительное влияние на менструальный цикл (при его нарушении): месячный цикл становится регулярным, снижается объём кровопотери во время менструации и частота развития железодефицитной анемии, снижается частота дисменореи, появления функциональных овариальных кист, внематочной беременности, появления фиброаденом и фиброкист в молочных железах, воспалительных заболеваний малого таза, образования рака эндометрия; улучшается состояние кожи при угревой сыпи.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ
Контрацепция, функциональные нарушения менструального цикла.

Разделы: Противопоказания, Применение во время беременности и лактации, Способ применения и дозы, Побочное действие, Передозировка, Взаимодействие, Особые указания, Меры предосторожности – см. в инструкции по применению.

Таблица. Влияние на эндометрий прогестинов, входящих в состав КОК	
Прогестин	**Трансформация эндометрия, мг/цикл**
Хлормадинона ацетат	20–30
Ципротерона ацетат	20
Дезогестрел	6
Гестоден	2
Левоноргестрел	7

формация желёз, 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 тела матки формируется разветвлённая сеть капилляров. Наблюдаемые изменения эндометрия обусловлены влиянием прогестинов, входящих в состав КОК.

Положительное влияние КОК на эндометрий реализуется в главной цели, преследуемой при лечении гиперпластических процессов – существенное, до 50 %, снижение риска рака эндометрия [22] и смертности от рака эндометрия [23]. Следовательно, применение КОК имеет долговременный эффект, улучшающий показатели продолжительности и качества жизни.

Помимо сильного прогестагенного эффекта, прогестины в составе КОК обладают и другими, остаточными (парциальными) эффектами, которые, тем не менее, могут влиять на переносимость КОК и возникновение тех или иных побочных реакций. Так, например, среди прогестинов III поколения (дезогестрел, гестоден, норгестимат), можно выделить гестоден, хорошая переносимость которого определяется слабым антиальдостероновым эффектом. Этот эффект не имеет клинического значения (как, например, у дроспиренона), но в составе КОК приводит к частичному уменьшению эстроген-зависимых побочных реакций, связанных с задержкой жидкости (болезненное нагрубание молочных желез, прибавка в массе тела и др.). Антиальдостероновый эффект особенно значим при выборе КОК для женщин с избыточной массой и артериальной гипертензий. Поэтому среди «сильных» прогестагенов, обеспечивающих хороший контроль эндометрия, гестоден имеет преимущества при назначении этой категории женщин, которая, кстати, чаще страдает гиперпластическими процессами слизистой тела матки. Гестоден входит в состав КОК «Линдинет®» и может назначаться для профилактики и лечения эндометриальной гиперплазии в репродуктивном возрасте («Линдинет-30®») и у женщин старше 35 лет («Линдинет-20®»).

Заслуживает внимания выбор режима приёма КОК. Стандартный режим приёма КОК предполагает 21-дневный приём препарата с 7-дневными перерывами. Для лечения простой или сложной гиперплазии без атипии достаточно 6 стандартных циклов приёма препарата.

Помимо стандартного режима приёма возможно использование пролонгированного режима. Варианты пролонгированных режимов предполагают непрерывный приём препарата от 42 и более дней. Использование пролонгированного режима с целью лечения гиперпластических процессов эндометрия представляется более обоснованным, чем применение стандартной схемы [24].

Исходя из основной задачи в процессе профилактики рецидивов гиперплазии эндометрия, гормональное лечение должно быть направлено на подавление эстрогенпродуцирующей функции яичников.

ШИРОКИЙ ВЫБОР КОНТРАЦЕПТИВНЫХ СРЕДСТВ:
от экстренной *до* плановой контрацепции

Новинет

- Плановая контрацепция у подростков и женщин старше 35 лет
- Не влияет на массу тела*
- Обладает антиандрогенным эффектом**

Линдинет 20

- Содержит минимальную дозу гормонов
- Комфортен при длительном применении

Линдинет 30

- Контрацепция с лечебным воздействием на эндометрий
- Отличный контроль менструального цикла

* Акопян А. Н., Межевитинова Е. А. 2007. Поздний репродуктивный период, перименопауза и гормональная контрацепция. Опыт применения препарата Новинет. Гинекология, том 9, № 2

** Кузнецова И. В. 2007. Комплексная терапия андрогензависимых дермопатий у девушек- подростков. РМЖ, том16, № 3

Гедеон Рихтер

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва
Тел.: (495) 363-3950, Факс: (495) 363-3949
e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Вне всяких сомнений, эта задача лучше осуществляется на фоне применения пролонгированного режима, поскольку при стандартном режиме приёма в дни перерыва приёма препарата уровень эстрадиола достоверно повышается. Согласно результатам собственного исследования, после окончания лечения уровень эстрадиола у женщин, получавших низкодозированный КОК в пролонгированном режиме, оказался достоверно ниже, чем у пациенток, получавших препарат в стандартном режиме. Учитывая роль гиперэстрогении в генезе гиперплазии эндометрия, следует признать целесообразным режим, позволяющий более эффективно исключить этот важный патогенетический фактор.

Влияние КОК на процесс фолликулогенеза реализуется через гипоталамо-гипофизарную систему: гестагенный компонент препаратов снижает секрецию гонадотропинов. Это особенно актуально у больных СПКЯ, представляющих группу высокого риска по гиперплазиям эндометрия в репродуктивном возрасте. Проведённые нами исследования показали, что уровень ЛГ при применении КОК снижается в достоверно большей степени в случаях использования пролонгированного режима. Следует отметить, что средний показатель объёма яичников также достоверно снижался после проведённого лечения, отражая положительный эффект терапии.

Клиническая эффективность проведённого противорецидивного курса гормонотерапии выразилась в восстановлении овуляции у 60 % женщин, использовавших пролонгированный режим приёма и у 32,1 % пациенток, получавших КОК в стандартном режиме. Несмотря на отсутствие достоверных различий, тенденция очевидна: эффективность пролонгированного режима выше, чем стандартной схемы приёма КОК.

Пролонгированный режим приёма КОК имеет ещё одно преимущество. Сокращение 7-дневных перерывов уменьшает общую длительность лечения простой гиперплазии на две недели, а сложной гиперплазии – на четыре недели, что положительно оценивается больными. К недостаткам пролонгированного режима следует отнести частые ациклические кровяные выделения. Несмотря на то, что эти выделения обычно бывают скудными, больные негативно реагируют на их появление. В действительности, ациклические кровяные выделения на фоне приёма КОК не представляют угрозы здоровью и не отражают вероятную неэффективность терапии. Пациенткам следует разъяснять механизмы появления ациклических выделений, что повышает переносимость терапии. Наш опыт свидетельствует, что подобные беседы с больными оказываются весьма полезными: назначая КОК в непрерывном режиме мы ни разу не получили отказа от терапии по причине ациклических кровяных выделений.

Контроль эффективности лечения поводится после его окончания. Метод контроля зависит от исходного морфологического диагноза. При сложной гиперплазии эндометрия без атипии рекомендуется диагностическое выскабливание под контролем гистероскопии через 3 недели от начала первого менструальноподобного кровотечения. Простая гиперплазия без атипии не требует морфологического контроля. Вполне достаточно клинического наблюдения, включающего оценку ритма менструаций и ультразвуковое исследование. Частота рецидивов гиперплазии эндометрия после приёма КОК составляет от 7 до 16 %.

Правильный выбор гормональной терапии у больных гиперпластическими процессами эндометрия позволяет избежать оперативного вмешательства и, вместе с тем, значительно снизить заболеваемость раком тела матки. Комбинированные оральные контрацептивы – один из методов лечения гиперплазии эндометрия, который при правильном подборе лекарственного средства, обеспечивает контроль состояния эндометрия, хорошую переносимость и долговременный протективный эффект.

Литература

1. *Чепик О.Ф.* Морфогенез гиперпластических процессов эндометрия // Практическая онкология. 2004; 5: 1: 9–15.

2. *Чернуха Г.Е.* Аденоматозная и железистая гиперплазия эндометрия в репродуктивном возрасте (патогенез, клиника, лечение). Дисс.... д. м. н., М.: 1999.

3. *Ryan A.J. Susil B., Jobling T.W., Oehler M.K.* Endometrial cancer // Cell and Tissue Research. 2005; 322: 53–61.

4. *Adenocarcinoma of the uterus. In: Di Saia P., Creasman W.,* editors. 6th ed., Clinical gynecologic oncology. Mosby: St. Louis; 2002; 137.

5. *Silverberg S.G., Mutter G.L, Kubik-Huch P.A., Tavassoli F.A.* Endometrial Tumours and related Lesions. WHO Classifications of Tumours, Pathology & Genetics. Tumours of the Breast and Female Genital Organs // IARC Press. 1994; 221–232.

6. *Хмельницкий О.К.* Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. СПб.: SOTIS, 2000.

7. *Terakawa N., Kigawa J., Taketani Y. et al.* The behavior of endometrial hyperplasia Study Group // J Obstet Gynaecol Res. 1997; 23: 223–230.

8. *Mutter G.L.* Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group // Gynecol Oncol. 2000; 76: 287–290.

9. *Montgomery B.E., Daum G.S., Dunton C.J.* Endometrial hyperplasia: a review // Obstet Gynecol Surv 2004; 59: 368–378.

10. *Granziani G., Tentori L., Portarena I. et al.* Valproic acid increases the stimulatory effects of estrogens on proliferation of human endometrial adenocarcinoma cells // Endocrinology. 2003; 44: 2822–2828.

11. *Singleton D.W., Feng y., Burd C.J., Khan S.A.* Nongenomic activity and subsequent c-fos induction by estrogen receptor ligands are not sufficient to promote deoxyribonucleic acid synthesis in human endometrial adenocarcinoma cells // Endocrinology. 2003; 144: 121–128.

12. *Kashima H., Shiozawa T., Miyamoto T. et al.* Autocrine stimulation of IGF1 in estrogen-induced growth of endometrial carcinoma cells: involvement of the mitogen-activated protein kinase pathway followed by up-regulation of cyclin D1 and cyclyn E // Endocrine-Related Cancer. 2009; 16: 113–122.

13. *Serin I.S., Ozcelic B., Basbug M. et al.* Effects of hypertension and obesity on endometrial thickness // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003; 109: 1: 72–75.

14. UK National Sizing Survey (Size UK) Database; 2004 [available at http://humanics-es.com/uk_natl_anthro_sizing_info.pdf, accessibility verified 26 January 2005].

15. *Vorgias G., Strigou S., Varhalama E. et al.* The effect of hypertension and anti-hypertensive drugs on endometrial thickness and pathology // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006; 125: 2: 239–242.

16. *Clark T.J., Voit D., Gupta J.K. et al.* Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review // JAMA. 2002; 288: 1610–1621.

17. *Clark T.J., Neelakantan D., Cupta J.K.* The management of endometrial hyperplasia: an evaluation of current practice // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006; 125: 259–264.

18. *Lethaby A., Cooke I., Rees M.C.* Progesterone or progestogen-releasing intrauterine system for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD002126. DOI: 10.1002/14651858. CD002126.pub 2.

19. *Wildemeersch D., Dhont M.* Treatment of non-atypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system // Am J Obstset Gynecol. 2003; 188: 1297–1298.

20. *Wells M., Sturdee D.W., Barlow D.H. et al.* Effect on endometrium of long-term treatment with continous combined oestrogen-progestogen replacement therapy: follow up study // BMJ. 2002; 325: 239.

21. *Braunstein J.B., Hausfeld J.,* London. Economics of reducing menstruation with trimonthly-cycle oral contraceptive therapy: comparison with standart-cycle regimens // Obstet Gynecol. 2003; 102: 699–708.

22. *La Vecchia C., Altieri A., Franceschi S., Tavani A.* Oral contraceptives and cancer: An update // Drug Safety. 2001; 24: 741–754.

23. *Vessey M., Painter R., Yeates D.* Mortality in relation to oral contraceptive use and cigarette smoking // Lancet. 2003; 362: 185–191.

24. *Steinauer J., Autry A.M.* Extended cycle combined hormonal contraception // Obstet Gynecol Clin North Am. 2007; 34: 43–55.