

*Н. Н. Волошина, Ж. Н. Макарова, А. С. Самойленко, Н. А. Волошин, Т. В. Грудинская*

*ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»*

*Запорожский государственный медицинский университет*

*Запорожская городская больница №1*

## ЛЕЧЕНИЕ ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Статья посвящена проблеме диагностики и лечения предопухолевых процессов эндометрия. Согласно классификации ВОЗ различают простую и комплексную неатипическую гиперплазию эндометрия, простую и комплексную атипическую гиперплазию эндометрия, аденокарциному. Доказано, что в результате длительного эстрогенного воздействия на эндометрий развивается неатипическая гиперплазия эндометрия, а атипическая гиперплазия эндометрия является следствием прогрессирующего мутационного повреждения. Для этой группы предложен термин «эндометриальная интраэпителиальная неоплазия» – Endometrial Intraepithelial Neoplasia (EIN), которую следует рассматривать как предраковый процесс.

Целью исследования явилось изучение результатов комплексного лечения рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия у пациенток репродуктивного возраста.

Проведен анализ пятилетнего наблюдения, обследования и лечения 38 пациенток репродуктивного возраста. Полученные результаты показали, что комплексное обследование и лечение с использованием агонистов гонадотропин-релизинг гормонов (Золадекса) и последующим локальным применением гестагенов (система «Мирена») предупреждает развитие рецидивов заболевания и повышает качество жизни пациенток на длительный период.

**Ключевые слова:** рак эндометрия, гиперпластические процессы, репродуктивный возраст, диагностика, лечение

Рак эндометрия (РЭ) является одним из наиболее распространенных заболеваний в структуре онкологической заболеваемости женщин. В течение последних десятилетий отмечается неуклонный рост этой патологии. В Украине РЭ занимает второе место среди онкологических болезней у женщин, уступая лишь раку грудной железы [2, 9]. Анализируя онкогинекологическую заболеваемость по Запорожской области, на протяжении 15 лет четко прослеживается тенденция роста рака грудной железы и рака тела матки (РТМ). Показатель числа женщин, впервые заболевших РТМ, в Запорожском регионе в 2000 году составлял 20,6 на 100 тысяч женского населения (по Украине этот показатель в 2000 году – 17,9). В 2014 году заболеваемость РТМ в г. Запорожье составила 34,7 случаев, а по Украине этот показатель возрос до 32,1 случаев на 100 тыс. женского населения [9, 13].

При всем многообразии причин развития опухолей проблема рака репродуктивных органов имеет свои особенности вследствие схожести ряда факторов, определяющих фон, на котором формируются предопухолевые и злокачественные процессы. Это обуславливает необходимость формирования групп повышенного риска по возникновению рака репродуктивных органов и разрабатывать меры профилактики. Гиперпластические процессы эндометрия (ГЭ), особенно с длительным рецидивирующим течением, являются фоном для развития злокачественных поражений слизистой оболочки матки. Проблема гиперпластических процессов вызывает интерес многих специалистов: морфологов, гинекологов, онкогинекологов, онкологов, эндокринологов. В литературе существуют различные точки зрения относительно частоты перехода гиперпластических процессов эндометрия в рак эндометрия [6, 7, 15, 20, 25].

Эндометрий является самой чувствительной мишенью для половых гормонов. В основе патогенеза ГЭ лежит гормональный дисбаланс, который выражается абсолютной или относительной гиперэстрогенией, проявляющейся длительным воздействием эстрогенов на клетки эндометрия. Особую обеспокоенность вызывает рост числа случаев РЭ у женщин репродуктивного возраста. Нарушение функции яичников, сопровождающиеся хронической ановуляцией в репродуктивном возрасте, бесплодием, синдром склерокистозных яичников, является фактором риска гиперпластических процессов в репродуктивных органах [7, 6, 18]. Причиной экстраовариальной гиперэстрогении являются нарушения функции печени, в следствие чего уменьшается нейтрализация эстрогенов в печени [1, 11, 20]. Кроме количественной оценки общего уровня эстрогенов в организме женщин с ГЭ большое значение имеет их качественная оценка. Увеличение уровня «неклассических» фенолстероидов за счет повышенной ароматизации андрогенов в эстрогены происходит в жировой ткани, особенно при ожирении. Нарушение периферического метаболизма эстрогенов в жировой ткани рассматривается как один из основных механизмов развития ГЭ у женщин с ожирением [1, 4, 13, 14, 23].

За последние десятилетия значительно расширились знания в понимании молекулярно-геномных механизмов воздействия эстрогенов на гормоночувствительные клетки различных органов. Установлены различные формы эстрогеновых рецепторов (ER) – ядерных а-, b-рецепторов и неядерных, имеющих разнообразные функции и локализацию в различных органах и тканях. Установлен полиморфизм генов, кодирующих ER [3, 13, 24].

Вопросы профилактики РЭ у молодых женщин должны рассматриваться с позиций своевременного

и адекватного лечения гиперэстрогенных состояний, вызванных учащением синдрома мультифолликулярных яичников [13, 18, 20]. Во многих странах, в связи с ростом онкологической заболеваемости, усиливается акцент на раннюю диагностику и профилактику опухолей. Как один из вариантов противоопухолевой защиты рассматриваются особенности питания и различные диеты. Эпидемиологические исследования показали, что в странах, где традиционно используются местные сезонные овощи и фрукты, а также рыба в рационе чаще, чем мясо (Китай, Япония и др.), число случаев рака значительно ниже, чем в развитых странах с расширенной сетью фастфудов. Длительные сроки сохранения продуктов, добавление консервантов, искусственных пищевых красителей, усилителей вкуса, употребление алкоголя отрицательно влияют на репродуктивное здоровье.

Диагностика ГЭ должна проводиться комплексно с применением современных средств ультразвуковой диагностики и адекватного морфологического исследования [3, 5, 19, 20]. Наиболее дискуссионными по-прежнему остаются вопросы оценки гиперпластических процессов эндометрия и их терминологии. Так, для описания предраковых форм пролиферации клеток эндометрия до настоящего времени еще встречается термин «аденоматоз». Термин нередко воспринимается клиницистами как предраковое состояние и синоним «атипической гиперплазии», что согласно новым представлениям в области молекулярной патологии и классификации ГЭ, является некорректным. В 1994 г. ВОЗ была принята 2-я редакция классификации опухолей женской половой системы, согласно которой ГЭ делится на гиперплазию без клеточной атипии и гиперплазию с клеточной атипией. В каждой группе выделяют простую гиперплазию с незначительными структурными изменениями желез и сложную (комплексную) гиперплазию с нарушенной архитектоникой эндометрия [5, 17, 20]. Для простой ГЭ без атипии характерно

увеличение числа желез и изменение их формы, незначительное изменение соотношения стромального и железистого компонентов при отсутствии цитологической атипии (рис. 1). Комплексная (аденоматозная) ГЭ отличается более выраженной пролиферацией клеток и тесным расположением желез, которые приобретают сложную архитектонику и характеризуются папиллярными разрастаниями, а также более выраженным увеличением соотношения железистого и стромального компонентов (рис. 2). Атипическая ГЭ предполагает наличие цитологической атипии, которая заключается в отсутствии полярности цитоплазмы клеток эндометрия, увеличении и изменении формы ядер клеток, с определении нерегулярных комплексов хроматина, повышении ядерно-цитоплазматического соотношения. Выраженность изменений железистого компонента лежит в основе деления атипической ГЭ на простую и комплексную. Простая атипическая ГЭ встречается достаточно редко (рис. 3). Её отличительным признаком является наличие атипии клеток желез, хотя структурные изменения самих желез при этом отсутствуют. В литературе такая классификационная позиция вызывает наибольшую критику, так как многие авторы отмечают крайне трудную её воспроизводимость в повседневной практике, одновременно с редкой встречаемостью самого феномена «простой гиперплазии с атипией». Чаще всего клеточный атипизм сопровождается тканевым атипизмом. Поэтому в практике обычно встречается сложная атипическая гиперплазия (аденоматоз с атипией), при которой количество неправильной формы желез увеличено и располагаются они плотно (рис. 4). Эпителиальная выстилка желез имеет неровный внутренний контур, стратифицирована с утратой полярности, формирует внутрижелезистые выросты в виде «подушек» или участков вида «железа в железе». В отличие от аденокарциномы, комплексная атипическая гиперплазия эндометрия характеризуется отсутствием стромальной инвазии.

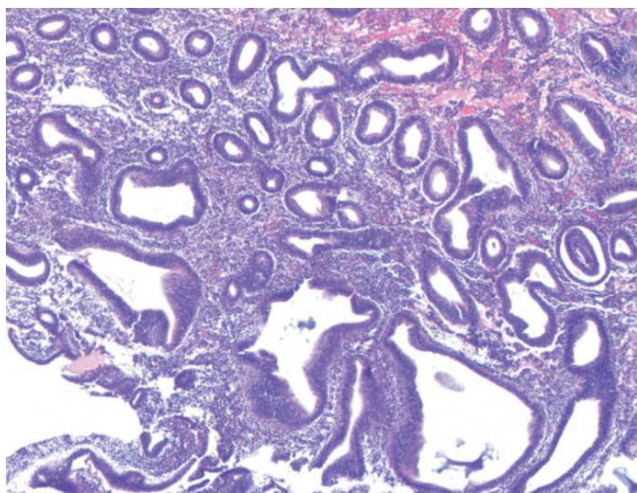


Рис. 1. Простая гиперплазия эндометрия без атипии

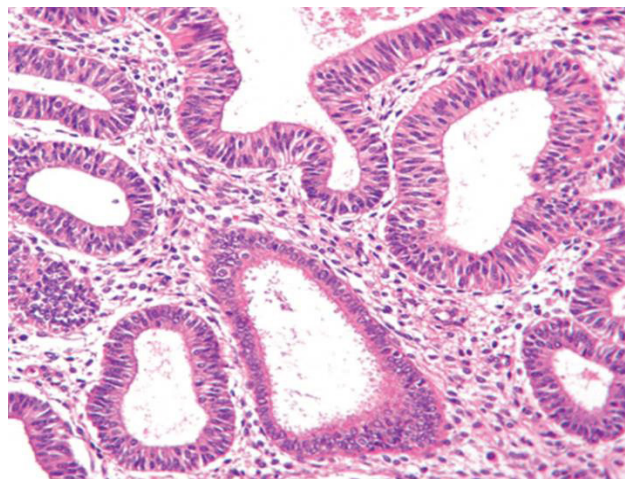


Рис. 2. Комплексная (аденоматозная) гиперплазия эндометрия

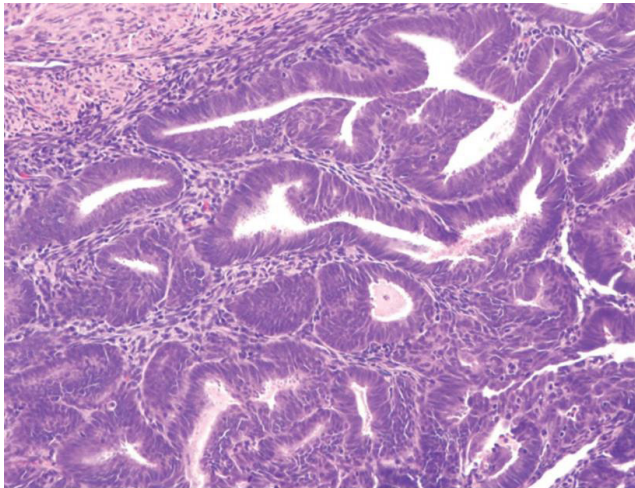


Рис. 3. Простая атипичная гиперплазия эндометрия

Существующая классификационная схема эндометриальной гиперплазии основывается на множестве морфологических характеристик, включающих размер и форму желез, стратификацию и форму эпителиальных клеток, митотическую активность, изменения стромальных клеток, а также цитологические признаки, такие как размер и форма ядер, утрата полярности, увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения, неравномерность структуры хроматина. Большинство из этих признаков являются скорее качественными, нежели абсолютными (как, например, наличие или отсутствие). Вполне понятно, что при их оценке нередко встречается субъективная интерпретация полученных данных. Указанное обстоятельство в значительной степени объясняет низкую воспроизводимость диагноза атипичской ГЭ, что выражается как в недооценке тяжести поражения, так и в его гипердиагностике [17, 20, 25]. Таким образом, чрезвычайно актуальной является задача разработки более четких критериев, которые позволили бы улучшить воспроизводимость этого диагноза.

Классификация ВОЗ 1994 года, допуская излишне широкие возможности трактовки атипичской гиперплазии в прогностическом плане, не всегда способна оптимально разделить пациентов по риску возникновения злокачественной трансформации для выработки более адекватной тактики их ведения. G. L Mutter, R. J. Zaino, J. Vaak et al. [25] предложили практически ориентированную классификацию патологии эндометрия.

К первой группе изменений эндометрия должны быть отнесены гиперплазии как таковые – доброкачественные состояния, которые отвечают на гормональную коррекцию и имеют незначительный риск озлокачествления.

Для второй группы, по аналогии с цервикальной интраэпителиальной неоплазией, предложен термин «эндометриальная интраэпителиальная неоплазия» – Endometrial Intraepithelial Neoplasia (EIN), которую следует рассматривать как предраковый процесс [12, 19]. EIN отражает состояние с высоким риском трансформации в инвазивную карциному. Диагностические критерии EIN были разработаны с учетом проведения корреляции между гистопатологией и клиническими исходами, при изучении которых было выявлено, что у пациентов, имеющих диагноз EIN, в 41% случаев в течение

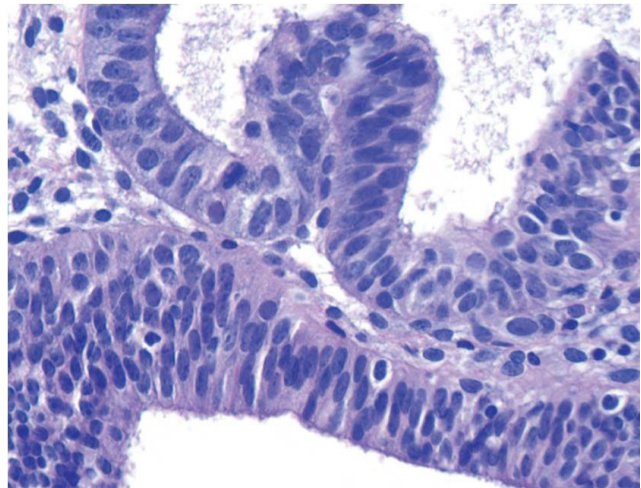


Рис. 4. Сложная атипичная гиперплазия эндометрия (аденоматоз с атипией)

одного года развилась эндометриальная карцинома; а у остальных пациенток риск развития рака эндометрия в будущем увеличивался в 45 раз [25]. EIN представляет собой прогрессирующее моноклональное мутационное повреждение, с независимым от гормонального воздействия локальным ростом.

Система оценки EIN была предложена как альтернатива классификации ВОЗ (1994) для эндометрия с пролиферативными поражениями. Она основана на комплексных морфологических, морфометрических, молекулярных и прогностических параметрах [12, 21, 24]. Согласно этой классификации, истинными предраковыми поражениями эндометрия являются моноклональные разрастания, которые возникают в эндометриальных железах путем мутаций. Морфометрическим анализом установлено, что архитектура этих поражений (железистая скученность) может быть таким же важным диагностическим признаком как ядерная атипия. Выделяют три разных категории: гиперплазия эндометрия, связанная с доброкачественными изменениями желез вследствие гиперэстрогении (доброкачественная гиперплазия), интраэпителиальная неоплазия и аденокарцинома. Для установления диагноза EIN используют ряд критериев. Наиболее важным является показатель соотношения стромы и желез в очаге гиперплазии (VPS – volum percentage stroma). Этот показатель выражается в процентах с помощью сравнения изучаемой области со специальной шкалой (матрицей). Если площадь стромы составляет менее 55%, это является основанием для оценки очага как EIN. Следующим критерием в системе EIN является атипия клеток железистого эпителия. При установлении этого признака требуется лишь явное отличие эпителия в изучаемом очаге гиперплазии от эпителия пограничных с очагом эндометриальных желез. Объективные критерии для установления диагноза EIN получают с помощью компьютерной морфометрии. Обобщающим количественным критерием для установления диагноза EIN является, так называемый, индекс D-score (DC). Для его вычисления используется три показателя: площадь стромы в очаге гиперплазии, выраженная в процентном соотношении (VPS); периметр ветвящихся эндометриальных желез в очаге гиперплазии, измеренный по линии базальной мембраны; и стандартное отклонение размеров ядер эндометри-

ального эпителия в очаге гиперплазии, измеренное по меньшему диаметру и отражающее вариацию размеров ядер (SDSNA – standard deviation of shorter nuclear axis) [5, 21, 24, 25].

Высокий риск малигнизации рецидивирующих ГЭ требует комплексного обследования и эффективного лечения больных, с учетом возраста пациентки, клинического течения, состояния гормональных и системных нарушений. Ошибки, которые допускаются в ведении таких больных, являются причиной необоснованного расширения показаний для оперативного вмешательства [8, 18, 22, 23]. Наиболее остро стоит проблема ведения пациенток репродуктивного возраста с предраковыми процессами эндометрия. Традиционные методы терапии оказываются недостаточно эффективными или дают лишь временный эффект.

Одним из основных патогенетических методов лечения ГЭ в репродуктивном периоде является системная гормональная терапия гестагенами. При отсутствии первичной или вторичной резистентности к гестагенам возможна полная регрессия атипической гиперплазии и даже начального рака эндометрия у женщин молодого возраста при проведении гормонотерапии [7, 11, 18]. Широкий спектр побочных эффектов, вызываемых гестагенами, представляет определенные трудности в лечении, так как они влекут за собой нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, сосудистой, эндокринной и нервной систем. Увеличение массы тела, нарушение углеводного и жирового обмена, ухудшение работы печени, прорывные кровотечения, депрессивные состояния заставляют больных отказываться от системного лечения гестагенами [13, 23]. Частые рецидивы гиперпластических процессов эндометрия приводит к необходимости повторных диагностических выскабливаний, повышенной травматизации матки и, как следствие, изменению тактики лечения к более агрессивному хирургическому вмешательству – гистерэктомии.

В последние годы для лечения гормонозависимых заболеваний (миома матки, эндометриоз, рак молочной железы, рак простаты, атипические гиперплазии эндометрия) используют аналоги гонадотропин-релизинг гормонов (ГнРГ), активность которых в 100 раз выше эндогенного ГнРГ. Их воздействие ведет к блокаде секреции гонадотропинов в гипофизе. Результатом лечения является состояние временной «медикаментозной кастрации» или «овариоэктомии». Эта блокада временная, обратимая и сопровождается аменореей. Агонисты ГнРГ игибируют пролиферацию и значительно уменьшают число пролиферирующих клеток [8, 10, 22].

Целью исследования было изучение ближайших и отдаленных результатов лечения рецидивирующих гиперплазий эндометрия у пациенток репродуктивного возраста с использованием аналога гонадотропин-релизинг гормона «золадекса» и последующим локальным воздействием на эндометрий гестагена – левоноргестрела (система Мирена).

### Материалы и методы

Обследовано и пролечено 38 женщин с рецидивирующими гиперплазиями эндометрия в возрасте от 22 до 45 лет. Средний возраст пациенток  $35 \pm 2,5$  года. Все

женщины предъявляли жалобы на нарушение менструальной функции по типу гиперполименореи (58%), ациклических кровотечений (32%), альгодисменореи (30%). У 12 женщин имело место бесплодие (первичное у 9, вторичное у 3). Длительность бесплодия составляла от 2 до 12 лет. У всех пациенток в анамнезе имелись неоднократные лечебно-диагностические выскабливания стенок полости матки и цервикального канала. 32 (84%) обследованных женщин ранее получали гормональную терапию по поводу различных форм доброкачественных гиперпластических процессов эндометрия. Через 4–5 месяцев у большинства больных гормонотерапия была отменена в связи с развитием осложнений и ухудшения общего соматического состояния. Появлялись головные боли, депрессия, боли в области печени, прибавка веса.

У 11 пациенток на фоне приема гестагенов отмечались длительные кровянистые выделения и рецидивирование гиперпластических процессов эндометрия. Шесть больных ранее не получали гормональную терапию, лечились без эффекта народными методами. Сопутствующая соматическая патология выявлена у 12 больных, гипертоническая болезнь (34%), ожирение (47%), заболевания желудочно-кишечного тракта (29%).

Всем пациенткам было выполнено трансвагинальное ультразвуковое сканирование, раздельное диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала с гистологическим исследованием материала. Проведены общеклинические исследования, кольпоскопия, ПЦР обследование на наличие вирусов папилломы высокого онкогенного риска, серологическое и биохимическое исследование крови. Золадекс назначали внутримышечно на 4–5 день менструального цикла (1 раз в 28 дней), в дозе 3,6 мг, которая обеспечивала суточную дозу в 100 мкг/24ч в течение 28–30 дней. Курс лечения золадексом составил 3 месяца. УЗИ проводилось всем пациенткам через три месяца с момента начала лечения. Пациентам, у которых была выявлена атипическая гиперплазия эндометрия (простая или комплексная) фракционный диагностический соскоб проводили через 3 месяца для оценки эффективности терапии. Через 3 месяца в полость матки вводили ЛНГ-ВМС «Мирена», содержащую прогестин левоноргестрел. Левоноргестрел обладает антипролиферативным влиянием на эндометрий. ВМС «Мирена», содержит 52 мкг левоноргестрела, ежедневно в полость матки, высвобождается 20 мг препарата. Концентрация введенного гормона в эндометрий в 1000 раз превышает его содержание в плазме крови, что обеспечивает максимальную стромальную супрессию эндометрия, с минимальным системным эффектом и не вызывает симптомов непереносимости гестагенов [13, 23]. После введения ВМС «Мирена» за пациентками было установлено диспансерное наблюдение с УЗИ контролем каждые 6 месяцев на протяжении 5 лет.

### Полученные результаты

После проведения трансвагинальной эхографии, определения толщины эндометрия и эндометриально-маточного коэффициента (ЭМК) у всех пациенток были выявлены признаки гиперплазии эндометрия: увеличение толщины эндометрия более 16 мм и ЭМК

более 0,33. М-эхо имело чаще однородную структуру у 25 (66%) больных, у 13 (34%) – неоднородную структуру с мелкими ЭХО-позитивными и ЭХО-негативными включениями. Внешний контур эндометрия был ровный у 20 больных (52%) и неровный у 18 больных (48%). Во время УЗИ у 32 больных (84%) выявлены множественные узелковые образования диаметром от 7–8мм до 30–35 мм в толще миометрия. У 23 (60%) пациенток выявлены признаки аденомиоза. При проведении исследования гормонального фона уровень эстрогенов в первой фазе менструального цикла был повышен у 20 женщин (53%). Во II фазе менструального цикла показатели уровня эстрогенов были выше нормы у 33 пациенток (86%). Уровень прогестерона снижен у 23 больных (60%). Средние показатели уровня прогестерона во II фазе цикла составили 0,3–0,9 мг/л. После проведенного фракционного диагностического выскабливания проводилось гистологическое исследование. У 4-х пациенток выявлена комплексная атипичная гиперплазия эндометрия, у 21 женщины – комплексная неатипичная гиперплазия эндометрия, у 13 пациенток диагностирована простая гиперплазия эндометрия, с очаговым аденоматозом.

Золадекс в дозе 3,6 мг в/м 1 раз в 28 дней получали 34 пациентки на протяжении трех месяцев и 4 пациентки (с комплексной атипичной гиперплазией эндометрия) – в течение 6 месяцев. У всех больных прекратились менструации (у 28 женщин через 1 месяц, у 10 – со второго месяца лечения). По результатам УЗИ у всех больных отмечено уменьшение размеров матки, миоматозных узлов, исчезновение очагов аденомиоза, уменьшение М-эхо и ЭМК. После проведения контрольного фракционного диагностического выскабливания у 10 пациенток выявлен гипопластический смешанный эндометрий, у 2 – атрофический эндометрий и у 5 – простая неатипичная ГЭ. Данных за аденоматоз и атипию не выявлено ни у одной больной. Болевые ощущения, которые беспокоили больных до назначения золадекса, исчезли или уменьшились у всех пролеченных женщин.

У 22 пациенток отмечались приливы, незначительная сухость влагалища, дискомфорт при сексуальной близости. 5 пациенток жаловались на нарушение сна, снижение аппетита. Увеличение массы тела (на 1–3 кг) за три месяца лечения отмечены у 4 (10%) женщин, снижение веса у 9 (26%). Все побочные эффекты лечения были вызваны торможением эстрогенной функции яичников. Коррекция нарушений проводилась назначе-

нием фитовитаминных комплексов, симптоматической терапии и пациентки не требовали досрочного прекращения лечения.

Менструальный цикл возобновлялся через 2–3 месяца у большинства пациенток после последней инъекции золадекса. У 2 больных, получавших золадекс 6 месяцев – месячные возобновились через 5 месяцев. После окончания лечения 9 пациенток, которые планировали беременность, были направлены под наблюдение в центр реабилитации репродуктивной функции семьи. У троих из них (33%) на протяжении первого года после проведенного лечения наступила долгожданная беременность. 27 пациенткам, не планирующим беременность, в полость матки была введена ВМС-ЛНГ рилизинг-система «Мирена». На протяжении первых от 1 до 3 месяцев 15 женщин (60%) отмечали появление не обильных кровянистых выделений из половых путей. Через 6 месяцев после введения «Мирены» все пациентки отметили установление скудных месячных. Через год у 20 (74%) пациенток – месячные прекратились. При проведении УЗИ – контроля через 3–6–12 месяцев у всех пациенток не отмечено увеличения размеров матки и толщины М-эхо выше 4–6 мм.

Применение системы «Мирена» после окончания лечения золадексом пролонгировало антипролиферативный эффект последнего и в то же время уменьшались побочные эффекты препарата. У всех наблюдаемых женщин исчезли приливы, сухость во влагалище, боли в костях, бессонница. После второго года наблюдения УЗИ-контроль, кольпоскопия, цитологическое исследование проводились 1 раз в 6 месяцев. После трех лет наблюдения еще три пациентки запланировали беременность, в связи с этим ВМС «Мирена» была извлечена. Через пять лет наблюдения истек срок действия ЛНГ-системы. 15 женщин пожелали продолжить использование «Мирены», с целью контрацепции и ВМС была им введена повторно. У семи пациенток при исследовании гормонального фона выявлены признаки климактерии, их возраст составил 51–52 года. За этими пациентками продолжается наблюдение.

## Вывод

Комбинированное лечение гиперпластических процессов эндометрия золадексом и ЛНГ-системой «Мирена» предупреждает развитие рецидивов заболевания и повышает качество жизни пациенток на длительный период.

## Список литературы

1. Ашрафян Л. А., Харченко Н. В., Огрызкова В. Л. и др. Современные принципы первичной и уточняющей диагностики рака эндометрия // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 16–24.
2. Воробьева Л. И. Актуальность проблемы и пути усовершенствования диагностики и лечения онкологических заболеваний // Здоровье женщины. – 2003. – № 4 (16). – С. 4–5.
3. Демидов В. Н., Гус А. И. Ультразвуковая диагностика гиперпластических и опухолевых процессов эндометрия / Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. Под ред. Митькова В. В., Медведева Н. В. – М.: Видар, 1997. – Т. 3. – С. 120–131.
4. Зайдиева Я. З. Функция эндометрия в перименопаузе. Заместительная гормонотерапия // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 2. – С. 8–11.
5. Ковязин В. А. «Иммуногистохимическое исследование пролиферативных, гиперпластических и неопластических процессов в эндометрии женщин» – Автореферат канд диссертации по (на правах рукописи), Москва, – 2005 – 18 с.
6. Коханевич Е. В., Мицкевич В. Е., Манжура Е. П.

- и др. Диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия // Здоровье женщины. – 2005. – № 1 (21). – С. 234–242.
7. Новикова Е. Г., Чумакова О. В., Пронин С. М. Предрак и начальный рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста. М. – МИА. – 2005. – 132 с.
  8. Пирогова В. И., Гроховская М. В., Кишакевич И. Т. и др. Эффективность применения бусерелина в лечении доброкачественных опухолевых и гиперпластических процессов женской репродуктивной системы // Здоровье женщины. – 2006. – № 1. – С. 134–136.
  9. Рак в Україні, 2012–2013 (Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби) – Бюлетень Національного канцер-реєстру України № 15. – Київ – 2014. – 124 с.
  10. Резниченко Г. И., Резниченко Н. Ю., Шишкина О. И. и др. Новые аспекты лечения гиперпластических процессов эндометрия // Вісник Харківського національного університету ім. В. Н.Казаріна. – 2006. – № 720, вип. 12. – С. 127–130.
  11. Сметник В. П., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология. Руководство для врачей. – М.: Медицинское информационное агенство, 2000. – 592 с.
  12. Табакман Ю. Ю., Манухин И. Б., Солопова А. Г., Каниболоцкий А. А. и др. Гиперплазия эндометрия и эндометриальная интраэпителиальная неоплазия (EIN): оценка диагностической значимости компьютерной морфометрии. – Гинекология. – 2013. – № 3, С. 15–21.
  13. Татарчук Т. Ф., Калугина Л. В., Тутченко Т. Н. Гиперпластические процессы эндометрия: что нового // Репродуктивная эндокринология – 2015 – № 5 (25). – С. 7–13.
  14. Ткаченко Л. В., Свиридова Н. И. Применение внутриматочной гормональной системы «Мирена» в комплексном лечении рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия у женщин в перименопаузе // Гинекология. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 29–30.
  15. Унанян А. Л., Сидорова И. С., Коган Е. А. Прогнозирование рака тела матки у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузальном возрасте // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – № 2. – С. 18–24.
  16. Фролова И. И. Факторы риска рака эндометрия // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т. 9. – № 1. – С. 57–66.
  17. Хмельницкий О. К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. – С-Петербург. – 2000. – 332 с.
  18. Чайка В. К., Холодняк Т. И., Мисуна Г. Д. Прогнозирование рецидивирования гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста // Медицинско-социальные проблемы семьи. – 2003. – Т. 8. № 2. – С. 103–108.
  19. Allison K. H., Tenpenny E., Reed S. D. et al. Immunohistochemical markers in endometrial hyperplasia: is there a panel with promise? // Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol. – 2008. – Vol. 16, № 4. – P. 329–343.
  20. Brun J. L., Descat E. et al. Endometrial hyperplasia: areview // Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. – 2006. – Vol. 35. – P. 542–550.
  21. George L. Mutter, M. D. The endometrial Collaborative Group. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN); will it bring order to chaos? // Genecologie Oncol. – 2000. – Vol. 76. – P. 287–290.
  22. Lethaby A., Vollenhoven B., Sowwter M. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine // The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 2. Art. №: CD000547.
  23. Luukkainen T. Development of the levonorgestrel-releasing intrauterine system // Gynecol. Forum, 1998. – Vol. 3. – № 3. – P. 6–8.
  24. Marisa R. Nucci, Esther Olsva. // Gynecologic Patologic – 2009, Elsevier Inc Vol. 83, № 5 – P. 233–41.
  25. Mutter, G. L. Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia / Mutter G. L., Zaino R. J., Baak J. P. A. et al. // International Journal of Gynecological Pathology. – 2007. – Vol. 26, N 2. – P. 103–114.

Стаття надійшла до редакції 11.10.2016 р.

**Н. М. Волошина, Ж. М. Макарова, А. І. Самойленко, М. А. Волошин, Т. В. Грудинська**  
 ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».  
 Запорізький державний медичний університет.  
 Запорізька міська лікарня №1

## ЛІКУВАННЯ ПЕРЕДПУХЛИНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЕНДОМЕТРІЮ У ПАЦІЄНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

Згідно класифікації ВОЗ виділяють просту і комплексну неатипову гіперплазію ендометрію, просту і комплексну атипову гіперплазію ендометрію та аденокарциному. Доведено, що проста і комплексна неатипова гіперплазія ендометрію є результатом абсолютної або відносної гіперестрогенії, а атипова гіперплазія ендометрію – це прогресуюче моноклональне мутаційне пошкодження з незалежним від гормонального впливу локальним ростом. Зважаючи на це, було запропоновано термін «ендометриальна інтраепітеліальна неоплазія» (Endometrial intraepithelial neoplasia, EIN). EIN слід розглядати як передраковий процес ендометрію. Метою дослідження стало вивчення результатів обстеження та комплексного лікування рецидивуючих гіперпластичних процесів ендометрію.

трію у пацієнок репродуктивного віку. На протязі п'яти років проведено обстеження, спостереження та лікування 38 хворих репродуктивного віку.

Отримані результати свідчать, що комплексне лікування рецидивуючих гіперпластичних процесів ендометрію з використанням агоністів ГнРГ (Золадекс) та наступним локальним застосуванням гестагенів (системи «Мірена») запобігає виникненню рецидивів захворювання та підвищує якість життя пацієнок на довготривалий час.

**Ключові слова:** рак ендометрію, передракові гіперпластичні процеси, діагностика лікування, агоністи ГнРГ (Золадекс), система «Мірена».

*N. Voloshina, Zh. Makarova, A. Samoilenko, M. Voloshin T. Grudinskaya*  
*Zaporozhye Medical Academy of Postgraduate Education.*  
*Zaporozhye State Medical University.*  
*Zaporozhye City Hospital №1*

## PRETUMOROUS DISEASES TREATMENT AMONG PATIENTS OF REPRODUCTIVE AGE

According to WHO classification there are simple and complex endometrial hyperplasia non-atypical; simple and complex atypical endometrial hyperplasia; adenocarcinoma. In numerous studies of the last decades it has been proven that the simple and complex non-atypical endometrial hyperplasia are the result of absolute or relative hyperestrogenism, and atypical endometrial hyperplasia is a progressive monoclonal mutational damage with the independent hormonal effects of local growth.

With this in mind, it has been proposed the term “endometrial intraepithelial neoplasia” (EIN), which should be viewed as precancer. Based on this approach, EIN-classification also provides a simple and complex non-atypical endometrial hyperplasia interpreted as endometrial hyperplasia (endometrial hyperplasia), which is the result of estrogenic stimulation and, therefore, lends itself well to hormone therapy.

The article is dedicated to the problem of diagnostics and treatment of precancerous hyperplastic processes of endometrium. There was conducted the treatment of 38 patients of reproductive age with agonists GnRG (Zoladex) usage and future local usage of gestagens (of “Mirena” system).

**Keywords:** cancer of endometrium, precancerous hyperplastic processes, diagnostics and treatment, agonists GnRG (Zoladex), “Mirena” system.