

Башмакова Н.В.¹, Рощина М.О.²

Дискуссионные вопросы тактики ведения пациенток с миомой матки, сочетающейся с гиперпластическими процессами эндометрия в постэмболизационном периоде (литературный обзор)

1 - НИИ Росмедтехнологий ФГУ Охраны Материнства и младенчества, г. Екатеринбург; 2 - ООО «Городская больница №41», г. Екатеринбург

Bashmakova N.V., Roschina M.O.

Current issues on managing patients with uterine myoma in combination with endometrial hyperplasia (review)

Резюме

В статье рассмотрены современные взгляды на этиопатогенез развития сочетанных заболеваний эндо- и миометрия. Проведена сравнительная характеристика различных вариантов лечения миомы: медикаментозного, хирургического и органосохраняющего – эмболизации маточных артерий (ЭМА). Обозначены основные преимущества ЭМА, как современного метода лечения миомы матки. Эффективность ЭМА при сочетании миомы с аденомиозом доказана, однако тактика ведения пациенток после ЭМА с исходно сопутствующими гиперпластическими процессами эндометрия в настоящее время остается дискуссионной. Необходимость назначения гормональной терапии требует дальнейших исследований.
Ключевые слова: миома матки, гиперплазия эндометрия.

Summary

There are modern clinical and therapeutic aspects of combine endo/myometrial diseases considered in this article. There is characteristic of various options of treatment for myoma carried out: medicine, surgical and uterine artery embolization (UAE). The main advantages of EMA are designated as modern method of treatment of myoma uteri. There is efficiency of UAE in combination of the myoma and an adenomyosis proved, but managing patients after EMA with initially accompanying hyperplastic endometrial process is still under discussion. The need of purpose of hormonal therapy demands further researches.

Keywords: uterine fibroids, endometrial hyperplasia

Значимость проблемы профилактики, диагностики и лечения гиперпластических процессов матки определяется их высоким удельным весом в структуре гинекологической заболеваемости. Истинная распространенность миомы матки у нас в стране, как и за рубежом, достигает 77% [1, 2, 3, 4], гиперпластических процессов эндометрия – 5-15%, их сочетание – от 30 до 85%, что существенно повышает риск неопластической трансформации [5, 6, 7, 8]. В последние годы настораживает рост распространенности данной патологии среди женщин репродуктивного возраста (до 1.5% - у женщин 20-30 лет) [9, 11], в связи с чем особую актуальность приобретает внедрение в практику органосохраняющих оперативных вмешательств. Их применение определяет необходимость раннего выявления гиперплазии всех локализаций, прогнозирование риска развития гиперпластических процессов в других органах и рецидивов, определение маркеров, являющихся предикторами развития патологической пролиферации [9, 10, 12, 28].

Лейомиома матки – наиболее часто встречающаяся доброкачественная опухоль половой системы женщины, согласно современным представлениям, развивающаяся из мышечной ткани и имеющая моноклональное происхождение. Большинство исследователей сходятся во мнении, что в развитии миомы ведущая роль принадлежит генетическим факторам, однако хромосомные аномалии выявляются не во всех образцах, этиология и патогенез остаются недостаточно изученными [16, 20].

Несмотря на большой интерес к изучению этиологии и патогенеза миомы матки и огромное количество научных публикаций, многие вопросы остаются неясными и нуждаются в дальнейшем исследовании [13, 14, 15]. Согласно современным представлениям, миома матки является доброкачественной опухолью моноклонального происхождения, которая растет как генетически аномальный клон клеток, происходящих из одной первичной клетки, которая в результате произошедшей в ней

мутации приобрела способность нерегулируемого роста [17,23]. В настоящее время точно неизвестно, в результате каких иницирующих или стимулирующих влияний из нормального миоцита образуется материнская клетка [18,19].

Образование пучка гладкомышечных волокон сопровождается процессом неоваскуляризации. Из классического морфогенеза лейомиомы известно, что основным механизмом истинного роста опухоли является повышение пролиферативной активности клеток [20,21,23]. Результаты иммуногистохимических исследований показали, что пролиферативная активность клеток лейомиомы на протяжении всего менструального цикла значительно превышает таковую в нормальных миоцитах [22,40].

Проблема патогенеза гормонально-зависимых опухолей и гиперпластических процессов, развивающихся в тканях органов женской половой сферы, продолжает оставаться одной из наиболее актуальных в современной гинекологии [24,27]. Хорошо известно, что до сих пор идет дискуссия о том, является ли миома матки гормонально-зависимым заболеванием [28,52]. Не установлено, являются ли гормональные нарушения основополагающими в образовании миомы матки, хотя сущность гормонально-зависимых процессов образования опухолей матки была раскрыта еще в 60-х годах прошлого века в фундаментальных исследованиях В.М. Бреслера и Г.А. Савицкого [52].

Главным индуктором роста миомы матки традиционно считался эстрадиол. Количество рецепторов эстрадиола в ткани опухоли, обладающей признаками пролиферации, выше, чем в неизмененном миометрии той же матки и в ее узлах без выраженной тенденции к росту.

Достоверно повышенное содержание рецепторов эстрогенов в центре больших миоматозных узлов можно рассматривать как один из важных потенциальных факторов роста опухоли [29,30]. Вопрос о содержании половых стероидных гормонов в регионарном кровотоке сосудистого бассейна малого таза впервые был изучен Г.А. Савицким и соавт. [17,52], выявившими, что содержание эстрадиола и прогестерона в венах матки выше, чем в локтевой. Авторы назвали этот феномен «локальной гипергормонемией» и высказали предположение о связи высокой концентрации половых гормонов с процессами физиологической (при беременности) и патологической (при миоме) гипертрофии миометрия, а также предположили, что узлы миомы могут служить стимуляторами относительной локальной гиперэстрогемии, что способствует формированию порочного круга по типу стимуляции приоблегчением [30,52].

В дальнейшем появилось больше фактов, предполагающих центральную роль прогестерона в росте лейомиомы матки [31,32,34]. В присутствии прогестерона эстрогены способны усиливать свое воздействие на митотическую активность миомы и миометрия.

Известны многочисленные примеры ускорения роста миомы, возрастания ее клеточности и митотической активности на фоне лечения препаратами прогестерона

[12,35,36]. Ряд клинических и биохимических данных подтверждает правильность предположения о способности прогестерона повышать частоту соматических мутаций в клетках миометрия и таким образом способствовать развитию миомы матки. Это доказывают данные об ускорении роста миомы в лютеиновую фазу менструального цикла, а также увеличение экспрессии Ki-67 (антиген клеточной пролиферации) в нормальном миометрии в ту же фазу [24, 30], инсулиноподобного фактора роста (ИПФР), стимулирующего пролиферацию клеток миомы [31], и наоборот, уменьшение уровня инсулиноподобного фактора связывающего протеина. Прогестерон оказывает стимулирующее влияние не только на ИПФР 1-го типа и на эпидермальный фактор роста, но и на экспрессию bcl-2 (ингибитор апоптоза) в ткани миомы. По данным ряда авторов, на поверхности миоматозных узлов было обнаружено больше рецепторов прогестерона типа В, обладающих большей активностью [34].

В исследованиях А.Л. Тихомирова и соавт. [52] было выявлено, что более 90% клеток миомы матки содержат рецепторы прогестерона. Это указывает на то, что прогестерон активно участвует в периферическом росте миомы, но, вероятно, с помощью эстрогенов, так как они в свою очередь способны повышать экспрессию рецепторов прогестерона как в миометрии, так и в лейомиоме. Еще одним доказательством роли прогестерона в патогенезе миомы матки является уменьшение размера лейомиомы на фоне применения препарата, обладающего антипрогестагеновым эффектом (мифепристон) [44]. Таким образом, прогестерон способствует росту лейомиомы [6,35].

В настоящее время пересмотрена бытовавшая ранее концепция о ведущей роли эстрогенов в патогенезе миомы матки. При этом важно отметить, что эстрогены выполняют вспомогательную функцию, т.е. обеспечивают возможность прогестерону проявлять свою активность в отношении роста и развития лейомиомы [36].

В настоящее время логическая концепция патогенеза миомы матки неразрывно связана с проблемами ангиогенеза [37]. Доказано, что рост миомы матки сопровождается процессом неоваскуляризации [3, 24]. Процессы пролиферации, протекающие в миоматозном узле, инициируют рост новых капилляров. Регуляция неоваскуляризации представляет собой процесс тонкого взаимодействия ингибиторов и активаторов ангиогенеза: сосудисто-эндотелиальный фактор роста, трансформирующий фактор роста, основной фактор роста фибробластов, адреномедуллин [35, 41]. Все они оказывают митогенное действие на эндотелиоциты и гладкие мышечные клетки, способствуя росту опухоли двояко: увеличивая пролиферативную способность гладких мышечных клеток и стимулируя ангиогенез [23].

Таким образом, к основным факторам, участвующим в инициации и поддержании роста лейомиомы, относятся эстрогены, прогестерон и факторы роста. Роль эстрогенов можно обозначить как вспомогательную, в то время как прогестерон, вероятно, является ключевым митогеном для лейомиомы [1,3,36]. Помимо этого, проге-

стерон, видимо, способствует росту лейомиомы, удлиняя интервал жизни клетки путем защиты ее от апоптоза [25, 36].

Значительный интерес представляет встречающееся в литературе упоминание о том, что рост и развитие узлов лейомиомы матки происходят в основном в местах наиболее сложных переплетений мышечных волокон – по средней линии, вблизи трубных углов, по бокам шейки и тела матки [36,37].

При описании гистологических вариантов развития лейомиомы матки особое значение приобретает выделение так называемых простых и пролиферирующих форм опухоли [21, 25,37]. Термин «пролиферирующая» лейомиома используется при более плотном, чем обычно, расположении клеточных элементов в препаратах опухоли, но в отсутствие других признаков атипического роста: повышенной митотической активности, атипичных митозов, коагуляционного некроза или клеточного полиморфизма.

Высокая частота выявления гиперпластических процессов в эндометрии у больных с миомой матки предполагает сходство патогенетических звеньев формирования сочетанной патологии эндо- и миометрия. В связи с этим были проведены исследования, результаты которых подтверждают общность основных путей патогенеза пролиферативных заболеваний матки [10, 38].

Результаты их [14, 19, 36, 38] свидетельствуют о том, что у пациенток с патологией миометрия выраженность пролиферативных изменений в слизистой оболочке матки зависит от клинико-морфологического варианта лейомиомы. В связи с этим у больных с миомой матки может быть выявлена покоящаяся, умеренно активная и активная форма гиперплазии эндометрия, которые отличаются характером, степенью выраженности, а также длительностью существования патологических изменений слизистой оболочки матки.

Развитие и регуляция гиперпластических процессов в мио- и эндометрии характеризуются определенными закономерностями [5,6,8,39]. Факторы, обуславливающие образование ГПЭ, могут приводить к развитию и поддержанию пролиферативных процессов в миометрии, а затем и в других органах репродуктивной системы (яичники, шейка матки) до тех пор, пока причина опухолевой трансформации не будет устранена. По-видимому, возможна и другая ситуация, когда длительное воздействие патологических факторов (например, рост миоматозного узла, нарушение кровообращения в миоме, аденомиоз и др.) способствует развитию и влияет на пролиферативную активность в эндометрии [40,41]. Миома матки и ГЭ являются взаимозависимыми и взаимообусловленными патологическими процессами, о чем также свидетельствует частое их сочетание и общность механизмов развития. Возникновение пролиферативных изменений в матке, по-видимому, обусловлено воздействием сходных по направленности, но различающихся по способу реализации патологических процессов [15,41]

Одним из необходимых условий развития ГПЭ является абсолютная или относительная гиперэстрогения

[3,6,42]. Помимо системных гормональных сдвигов, адекватная реакция эндометрия на оказываемые гормональные воздействия имеет большое значение в формировании ГПЭ. В литературе широко обсуждается роль нарушений гормонально-рецепторных взаимодействий в развитии ГПЭ, которые модулируются специфическими цитоплазматическими и ядерными рецепторами [43, 44, 45]. Множественные эффекты эстрогенов осуществляются через эстрогеновые рецепторы (ЭР), являющиеся транскрипционными активаторами, стимулирующими факторы роста и их рецепторы и многие другие белки [31, 44]. Нарушения при ГПЭ также могут быть связаны и с дефицитом рецепторов к прогестерону в клеточных элементах слизистой тела матки [2, 11, 21, 23, 45].

Согласно результатам исследования Литвиновой Н. А. [8], у пациенток с миомой матки и доброкачественным гиперпластическим процессом в эндометрии повышена экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона как при простой, так и при сложной типичной гиперплазии по сравнению с нормальным эндометрием фазы пролиферации. Наряду с этим, по данным Закаблуквой С. В. [6], у больных с сочетанной доброкачественной патологией эндо- и миометрия имеется крайне высокий уровень экспрессии ER и низкая очаговая экспрессия PR в эндометрии, однако закономерности экспрессии данных рецепторов при различных морфологических вариантах гиперплазии также не отмечается.

Ведущая роль в поддержании тканевого гомеостаза принадлежит сбалансированному взаимодействию процессов пролиферации и апоптоза. Формирование гиперпластических процессов и миометрия, и эндометрия происходит ввиду изменения пролиферативной активности и снижения уровня апоптоза [28, 34]. Среди наиболее важных для диагностики ГПЭ иммуногистохимических маркеров выделяют супрессор опухолевого роста PTEN, маркер пролиферативной активности Ki-67, маркер апоптоза Bcl-2, а также рецепторы к стероидным гормонам [9, 46, 47].

Экспрессия ядерного маркера пролиферации Ki-67 в ткани простой миомы матки в 3 раза, а в пролиферирующей – в 70 раз выше, чем в нормальном миометрии, что указывает на высокий пролиферативный потенциал растущих миоматозных узлов, несмотря на выявляемую низкую митотическую активность опухолевых миоцитов [3, 8, 17]. Антиген Ki-67 считается идеальным маркером пролиферативной активности, поскольку выявляется только в течение митотического цикла клетки [22, 26].

Некоторые исследователи сообщают о высоком уровне пролиферации клеток эндометрия при гиперплазии, однако большинство авторов сообщают о снижении пролиферативной активности гиперплазированного эндометрия. В частности, при исследовании молекулярно-биологических аспектов патогенеза гиперплазии эндометрия у больных с миомой матки установлено, что уровень пролиферации клеток эндометрия Ki-67 при типичной гиперплазии достоверно ниже, чем в эндометрии с нормальной пролиферацией [4, 22, 26].

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ)

представляют собой чрезвычайно важную, сложную и многогранную проблему практической гинекологии прежде всего потому, что данная патология относится к числу пролиферативных процессов и при длительном течении без лечения может явиться фоном для развития рака эндометрия [24, 27, 47]. Ввиду высокой распространенности гиперплазии эндометрия у больных с миомой матки необходимость дальнейших исследований патогенеза данной патологии с точки зрения выяснения молекулярных механизмов ее формирования является актуальной научной проблемой [28].

Лечебная тактика миомы матки зависит от наличия сопутствующей гинекологической патологии (в первую очередь, от состояния эндометрия) и экстрагенитальных заболеваний, вырабатывается после морфологической верификации диагноза с учетом возраста пациентки.

На современном этапе подбор лечебных мероприятий, применяемых у больных с миомой матки, ввиду значительного «омоложения» контингента пациенток, направлен на органосохраняющие методики [29, 48].

Принцип лечения больных с использованием высокочастотного фокусированного ультразвука заключается в следующем: под контролем МРТ производится нацеливание лучей высокочастотного ультразвука на миоматозный узел, который должен быть расположен по передней стенке матки. Данную процедуру невозможно выполнить в случае наличия по передней брюшной стенке рубцов и избыточного отложения жировой ткани, а также перед ним не должно быть мочевого пузыря, петель кишечника, поскольку это ослабляет ультразвуковой сигнал. Пациентка должна 2 часа лежать неподвижно.

Однако оправданы ли эти усилия для уменьшения размеров лишь одного узла, что, как правило, приводит к росту множества других? Жесткие критерии отбора для данного метода лечения не позволяют рассматривать его в качестве метода выбора у многочисленных пациенток с миомой матки.

Суть криомиолизиса и лазерной вапоризации заключается в локальном и непосредственном воздействии на ткань миоматозного узла различными физическими силами – лазером или холодом, с использованием лапароскопического доступа. Под воздействием физических сил происходит уменьшение в размерах целевого узла. Следовательно, методика также не всегда оправдано дорогая, и имеет, скорее, факультативную роль при оперативном лечении на органах малого таза.

Эмболизация маточных артерий (ЭМА) – современный высокоэффективный метод органосохраняющего лечения у больных с лейомиомой матки.

Преимуществами ЭМА перед другими методами лечения миомы матки являются: органосохраняющее вмешательство, воздействие на все узлы, малая травматичность, отсутствие кровопотери, эффективность 85-96%, отсутствие общего наркоза, рецидивов, короткие сроки реабилитации. ЭМА можно производить практически при любых размерах и количестве миоматозных узлов. Важным условием является интегрированность узла в матку, во избежание нарушения питания субсерозного узла на тонком основании [52]. К противопоказаниям относят

тяжелую почечную недостаточность, воспалительный процесс в органах малого таза, венозно-артериальную мальформацию, васкулиты, аллергию на контрастное вещество и неуправляемые коагулопатии [50]. Абсолютным противопоказанием для проведения ЭМА является наличие злокачественных или предраковых состояний.

Для исключения противопоказаний и верификации состояния эндометрия проводится УЗИ органов малого таза с определением скоростей кровотока в миоматозных узлах и эндометрии, локализации, количества и размеров миоматозных узлов [17, 20, 49], исследование мазков (определение степени чистоты, флоры и цитологической картины). Зарубежными авторами рекомендовано аспирационная биопсия или гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием слизистой оболочки матки всем пациенткам [50], отечественными гинекологами это выполняется чаще большим в пременопаузальный период, а также при ациклических кровотечениях и признаках гиперпластического процесса в эндометрии по данным УЗИ.

Тактика ведения пациенток с сочетанной патологией эндо- и миометрия и оценка состояния эндометрия после ЭМА по поводу миомы матки в настоящее время описана в единичных отечественных исследованиях.

В исследовании Савельевой Г. М. и соавт. из 70 пациенток с миомой и аденомиозом у 20 выявлены признаки гиперплазии эндометрия, при ультразвуковом и аспирационном контроле в течение 2х лет у 15 (75%) из них не выявлено рецидива ГЭ. Двум из 5 пациенток с выявленным рецидивом ГЭ проведена гормональная терапия, 3 – абляция эндометрии. Однако эта группа авторов приходит к выводу, что пациенткам с сочетанием миомы матки и ГЭ целесообразно назначение гормональной терапии после ЭМА гестагенами или КОК или проведение абляции эндометрия при реализованной репродуктивной функции. Литвинова [8] и соавт. оценивали гистологические и иммуногистохимические (маркеры Ki-67 и VEGF) параметры у 30 пациенток старше 45 лет. Через 6 мес. эндометрий в стадии пролиферации был выявлен у 18 (78,2%) пациенток. Авторы предполагают [8], что положительный эффект обусловлен ишемией базальных и радиальных артерий, и приходят к выводу, что ЭМА снижает риск рецидива гиперпластических процессов эндометрия и в большинстве случаев не требует дополнительного медикаментозного воздействия.

Ряд зарубежных авторов [43, 47] указали на более высокую эффективность ЭМА в лечении сочетанной патологии, в том числе и гиперпластических процессов эндометрия, у пациенток репродуктивного возраста, и, с учетом низкой частоты рецидивирования ГПЭ (5-17% по данным разных авторов) после ЭМА, проведение различных вариантов лечения целесообразно после выявления достоверных признаков рецидива ГПЭ.

Таким образом, до настоящего времени остается нерешенным ряд вопросов, связанным с выбором тактики ведения постэмболизационного периода у пациенток репродуктивного и пременопаузального возраста с сопутствующей доброкачественной патологией эндометрия. Необходимость назначения противорецидивной терапии с гистологически верифицированной гиперплазией эндо-

метрия после ЭМА остается дискуссионной. В связи с этим является актуальным изучение особенностей течения постэмболизационного периода у пациенток с множественной маткой, в частности, влияние ЭМА на состояние эндометрия и необходимость терапии, направленной на профилактику рецидивов гиперпластических процессов. ■

Башмакова Н.В. - д.м.н., профессор - НИИ Росмедтехнологий ФГУ Охраны Материнства и младенчества, г. Екатеринбург; Роцина М.О. - заочный аспирант, врач акушер-гинеколог ООО «Городская больница №41», г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Роцина Мария Олеговна, mashura05@rambler.ru

Литература:

1. Адамян Л. В., Кулаков В. И., Андреева Е. Н. Эндометриозы - М. Медицина, 2006 - 470 стр.
2. Дубнина Е. Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты организма - СПб, Фолиант, 2000. - 104 с.
3. Бохман Я. В., Рыбин Е. П. Полинеоплазии органов репродуктивной системы. - СПб.: Нева, 2001. - 240 с.
4. Вихляева В. М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. - М.: Медпресс-информ. 2004. - 399 с.
5. Зыбина Н. Н. Проблемы и перспективы исследования процессов свободно-радикального окисления в клинической практике // Проблемы окружающей среды и природных ресурсов. - 2001: 7: 24-59.
6. Hong-Xemg Ho, Ming-Yih Wu Total antioxidant status and nitric oxide do not increase in peritoneal fluids from women with endometriosis // Human Reproduction - 1997 - Vol. 12, №12. - P. 2810-2815.
7. Попов Э. Н., Опарина Т. И., Прокопенко В. М., Степанов М. Г. Клинико-патогенетическое обоснование комбинированного лечения гиперпластических процессов матки // Журнал акушерства и женских болезней. - 2010: 4: 71-75
8. Литвинова Н.А. Состояние эндометрия у больных с сочетанной патологией эндо- и миометрия, перенесших эмболизацию маточных артерий в пременопаузальном возрасте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2009; 24.
9. Сидорова И. С. Миома матки: современные аспекты этиологии, патогенеза, классификации и профилактики. М: МИА 2003; 5 - 66
10. Стрижаков А. Н., Давыдов А. И., Бахтияров К. Р., Ближайшие и отдаленные результаты трансцервикальной миомэктомии у больных репродуктивного возраста, Вопр. гин., акуш. и перинатол 2003: 2: 5.6: 5-9.
11. Сидорова И. С., Овсянникова Т. В. Практическое руководство по клинической гинекологии - М.: Медпресс - информ. 2006
12. Сидорова И. С., Шешукова Н. А., Федотова А. С. Современный взгляд на проблему гиперпластических процессов в эндометрии / Рос. вестник акушера-гинеколога, 2008; 5: 19-22
13. Шешукова Н. А., Макаров И. О., Фомина М. Н. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение - Акуш. и гинеж., 2011: 4: 16-20
14. Первично-множественные злокачественные опухоли / Под ред. В.И. Чисова, А.Х. Трахтенберга - М.: Медицина, 2000.
15. Арутюнян А. В., Дубнина Е. Е., Зыбина Н. Н. методы оценки свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты организма - СПб: Фолиант, 2000. - 104
16. Стрижаков А. Н. и др. Органосберегающее хирургическое лечение доброкачественных заболеваний матки, Вопр. гин., акуш. и перин. 2003: 2: 3: 5-9.
17. Пацюк О.В. Гиперпластические процессы эндометрия у женщин репродуктивного возраста. Оптимизация диагностики и терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Челябинск, 2004.
18. Risberg B., Karhson K., Abeler V. et al. Disassociated expression of Bcl-2 and Ki-67 in endometrial lesions: diagnostic and histogenetic implications // Int. J. Gynecol. Pathol. - 2002: 21: 155-160.
19. Jackson L. W. Schisterman E. F. Oxidant stress and endometriosis // Human Reproduction. - 2005: 20: 7: 2014-2020.
20. Rosselli L., Keber P. L, Dubey R. K./ Role of nitric Oxide in the biology, physiology and pathophysiology of reproduction // Human Reproduction Update. - 1998: 4: (1)3-24.
21. Daura Oller E, Cabre M, Montero M. Specific gene hypomethylation and cancer. Human reproduction Vol. 1 № 8 P 140-141.
22. Вишневская Е.Е. Бохман Я.В. Ошибки в онкогинекологической практике. Минск. Высш. шк., 1994
23. Feng L.M., Wang W.J., Zhang I.X. et al. Clinical study of hysteroscopic surgery for endometrial polyps // Zhonghua Fu Chan KeZaZhi.-2003. - Vol.38, № 10. - P. 611-613.
24. Ибрагимова Д. М., Доброхотова Ю.Э. Спорные вопросы патогенеза лейомиомы матки и лечения больных с этим заболеванием. Российский вестник акушера-гинеколога 2011, 2: 37-41
25. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: Руководство для практикующих врачей / Под ред. В.И. Кулакова, В.Н.Серова. - М.: Литера, 2005.
26. Чепик О.Ф. Морфогенез гиперпластических процессов эндометрия // Практик. онкол. - 2004. - Т. 5, № 1. С. 9-15.
27. Rahimi S, Marani C, Renzi C. et al. Endometrial polyps and the risk of atypical hyperplasia on biopsies of unremarkable endometrium: a study on 694 patients with benign endometrial polyps // Int. J. Gynecol. Pathol. - 2009. - Vol. 28. № 6. -P. 522-528.
28. Сметник А. А. Эстрогеновые рецепторы и их функции (обзор литературы) Проблемы репродукции, 2011; 3: 31-36
29. Кузнецова И. В. Гиперпластические процессы эндометрия. - М., 2009 - с. 48
30. Hassa N. Are the site, diameter, and number of endometrial polyps related with symptomatology? // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2006;194: 6: 3: 718-721.
31. Silberstein T., Saphier O., Voorhis B.J. et al. Endometrial polyps in reproductive-age fertile and infertile women // Israel Med. Assoc. J. - 2006. - Vol. 8, № 3. - P. 192-195.
32. Karamursel B.S., Guven S., Tulunay O. et al. Which surgical procedure for patients with atypical endometrial hyperplasia? Int J Gynecol Cancer 2005;15:1:127-131.
33. Закаблуква С.В. Клинико-морфологические особенности эндометрия у больных с простой и пролифе-

- рирующей миомой матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук М 2005;24.
34. Gustafsson J. A. ERP scientific visions translate to clinical uses. *Climacteric* 2006; 9: 156-160.
 35. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. М: Димитрейд График Групп 2005;348.
 36. Сухих Т.Т., Жданов А.В., Давыдова М.П. и др. Нарушения в экспрессии генов штоккинов при гиперплазии эндометрия и эффект гормональной терапии. *Бюлл. Экспер. Биол.* 2005;139:2:204-207.
 37. Kelly P., Dobbs S.P., McCluggage W.G. Endometrial hyperplasia involving endometrial polyps: report of a series and discussion of the significance in an endometrial biopsy specimen // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 2007; 114:944-950.
 38. Clark T.J., Neelakantan D., Gupta J.K. The management of endometrial hyperplasia: an evaluation of current practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 125:2:259-264.
 39. Саркисов С.Э., Уланкина О.Г. и др. Диагностика и лечение полипов эндометрия // *Вопр. гин., акуш. и перинатол.* – 2009; 8:1:102-106.
 40. Клинышкова И. В., Фролова Н. Б., Мозговой С. И. Клиническая оценка значимости комплексной оценки рецепторного статуса у пациенток с полипами эндометрия. *Акушерство и гинекология* 2011, 3: 37-41
 41. Горенкова И.С. Дифференциальный подход к гестагенотерапии ГПЭ у женщин репродуктивного возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005.
 42. Hu K., Zhong G., He F. Expression of estrogen receptors and ERbeta in endometrial hyperplasia and adenocarcin *J Gynec Cancer* 2005;15:3:537-541
 43. Nubobiki O., Mbalisike J., Nour-Elodin S.E. et al. Leiomyoma. Changes at follow-up after uterine artery embolization: endometrial with the initial leiomyoma volume and location. *Obst. and gynec.* 2010;21:4:490-495.
 44. Bircan S., Ensari A., Ozturk S. et al. Immunohistochemical of c-myc, c-jun and estrogen receptor in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium. *Pathol Oncol Res* 2005; 11:32-36
 45. Dai H., Zhao S., Xu L. et al. Expression of Efp, VEGF in normal, hyperplastic and malignant endometrial tissue *Rep2010;23:3:795-799.*
 46. Kim N. D. [et al.] Long term results of UAE for symptomatic adenomyosis / *American Roentgen Ray Society* / 2007, Vol. 188, P. 176-181
 47. Lohle P. N. [et al.] UAE for symptomatic adenomyosis with or without uterine leiomyomas with the use of calibrated tris-acril gelatin microspheres: midterm clinical and MR imaging follow-up // *Vasc. Interv. Radiol.* / 2007, Vol. 18, № 7, P. 835-841.
 48. Duan P. [et al.] Intermediate and long term clinical effects of uterine arterial embolisation with sodium alginate microspheres in treatment of diffuse adenomyosis / *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* / 2008, Vol. 43, № 4, P 272-275
 49. Закаблуква С. В. Состояние эндометрия в сочетании с простой и пролиферирующей миомой матки Автореф. На соиск. Ст. канд. Мед. Наук М. 2003
 50. Gustafsson J.-A. ERP scientific visions translate to clinical uses. *Climacteric* 2006;9:156-160.