

Обзоры литературы

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 618.14-006.03-092-08

Кудрина Е.А., Жолобова М.Н., Масыкина А.В.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ, МИОМЫ МАТКИ И АДЕНОМИОЗА

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии № 1, 119045, Москва

Для корреспонденции: Жолобова Мария Николаевна, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; e-mail: angel1345@mail.ru

В обзоре представлены современные аспекты патогенеза доброкачественных заболеваний матки (миома матки, аденомиоз, гиперплазия эндометрия). Освещены вопросы дифференцированного подхода к лечению данных заболеваний.

Ключевые слова: миома матки; аденомиоз; гиперплазия эндометрия.

Для цитирования: Кудрина Е.А., Жолобова М.Н., Масыкина А.В. Современные аспекты патогенеза и лечения гиперплазии эндометрия, миомы матки и аденомиоза. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2016; 3(3): 130—135. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-3-130-135>

Kudrina E.A., Zholobova M.N., Masyakina A.V.

MODERN ASPECTS OF PATHOGENESIS AND TREATMENT OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA, UTERINE FIBROIDS AND ADENOMYOSIS

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation;
Department of Obstetrics and Gynecology N 1, 119991, Moscow, Russian Federation

In the review there are presented modern aspects of pathogenesis of benign diseases of the uterus (uterine fibroids, adenomyosis, endometrial hyperplasia). There are highlighted questions of a differentiated approach to the treatment of given diseases.

Keywords: uterine fibroids; adenomyosis; endometrial hyperplasia.

For citation: Kudrina E.A., Zholobova M.N., Masyakina A.V. Modern aspects of pathogenesis and treatment of endometrial hyperplasia, uterine fibroids and adenomyosis. *Arkhiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegireva (V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal)*. 2016; 3(3): 130—135. (In Russ.). DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-3-130-135>

For correspondence: Mariya N. Zholobova, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Medical Faculty of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; e-mail: angel1345@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 06.09.2016

Accepted 20.09.2016

Доброкачественные гиперпластические заболевания матки (ДГЗМ) представляют собой актуальную медико-социальную проблему, причем за последнее время ее значимость существенно выросла, что связано с неуклонным ростом числа подобных заболеваний среди населения. К данной группе заболеваний ряд авторов относят гиперплазию эндометрия (ГЭ), миому матки (ММ) и аденомиоз (АМ) [1—6].

Отечественные исследователи И.С. Сидорова (2011 г.), С.А. Леваков (2011 г.), И.В. Станоевич (2013 г.) описывают сочетанную доброкачественную патологию матки как «гиперпластический синдром», подчеркивая тем самым схожие черты патогенеза ГЭ, ММ и АМ. В основе развития данных заболеваний лежат патогенетически сходные патологические процессы тканей эндо- и миометрия.

В последние десятилетия отмечен неуклонный рост заболеваемости ГЭ, ММ и АМ в индустриально раз-

витых странах, что позволяет отнести их к «болезням цивилизации» [7—9].

Для гиперпластических заболеваний матки характерна общность факторов риска, а именно: наследственная предрасположенность, искусственное подавление генеративной функции, хронические воспалительные заболевания как генитальной, так и экстрагенитальной локализации, эндокринно-обменные нарушения (ЭОН), хроническая ановуляция, гиперпролактинемия, гормонпродуцирующие опухоли яичников [10—13].

С современных позиций в качестве основных взаимопотенцирующих механизмов развития и прогрессирования ГЭ, ММ и АМ следует рассматривать гиперэстрогению, хроническое воспаление, изменение экспрессии прото- и антионкогенов [14, 15].

Многие исследователи считают, что решающим фактором, индуцирующим развитие ГЭ, ММ и АМ, является гиперэстрогения, а именно локальная гипер-

эстрадиолемиа, не сбалансированная локальной гиперпрогестеронемией [16].

Современный этап изучения гиперпластических процессов миометрия и эндометрия характеризуется определением роли факторов роста в реализации ауто- и паракринных влияний на опухолевый процесс в матке [17—19].

Вопросы патогенеза ММ и эндометриоза остаются предметом многочисленных научных исследований [2, 20—25]. Развитие молекулярной биологии, медицинской генетики, клинической иммунологии позволило доказать наличие генетических, гормональных и иммунологических нарушений в патогенезе ММ, АМ и гиперпластических процессов эндометрия [26].

Установлено, что в модуляции активности эндо- и миометрия помимо гормонов могут играть роль и другие биологически активные соединения, осуществляющие ауто-паракринную регуляцию клеточного роста, такие как полипептидные факторы роста и цитокины [27—29].

Многие авторы отмечают ведущую роль в развитии ДГЗМ таких процессов, как повышение пролиферативного потенциала, снижение апоптоза, патологический неоангиогенез, повышенная экспрессия инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1, или англ. IGF-1) [30—32].

Усиление экспрессии вышеперечисленных факторов роста и их рецепторов в ММ, АМ и ГЭ, регулирующих процессы ангиогенеза, пролиферации и апоптоза, приводит к возникновению патологических кровотечений.

Предположительно основную роль в этом процессе играют не только сосудистый эндотелиальный фактор роста, но и фактор роста фибробластов, трансформирующий β -фактор роста, паратиреоидный гормоноподобный протеин и пролактин [30, 33].

Миома матки традиционно считается наиболее распространенным гинекологическим заболеванием, частота встречаемости которого среди женщин старше 35 лет колеблется по данным разных авторов в интервале 25—50% [17, 20, 34—40].

ММ — доброкачественная гормонально-чувствительная опухоль, развивающаяся в результате гипертрофии и пролиферации элементов мышечной и соединительной ткани матки [7, 18, 34, 41].

Многие авторы, в том числе и зарубежные [12], подчеркивают, что начало возникновения узлов ММ приходится на поздний репродуктивный возраст, когда у женщин накапливаются соматические, гинекологические заболевания и эндокринно-обменные нарушения (ЭОН).

Суммирование патологических факторов в этом возрасте вызывает соматическую мутацию клеток в органах репродуктивной системы, что, вероятно, играет ведущую роль на стадии формирования пролиферативного компонента при процессах регенерации поврежденных клеток миометрия [8, 30, 35].

Многие авторы также указывают, что для последующего роста узлов опухоли требуется дальнейшее

накопление неблагоприятных факторов, вызывающих опухолевую прогрессию: отсутствие родов и лактации к 30 годам, искусственные аборты, длительная неадекватная контрацепция, хронические, подострые и острые воспалительные заболевания матки и придатков, стрессы, ультрафиолетовое облучение, наличие доброкачественных опухолей яичников [17, 19, 27].

Особенности клинического течения ММ и прогноз заболевания определяются прежде всего вариантом ее развития, морфологической формой (простая и пролиферирующая ММ), локализацией миоматозных узлов, их размерами и ростом [1, 7].

Простая ММ представлена короткими пучками гладкомышечных клеток с признаками гипертрофии, с редкими фигурами митозов и хорошо развитой зрелой стромой, бедной сосудами. *Пролиферирующая форма* наиболее часто представлена *клеточной* и *митотически активной* ММ. *Клеточная ММ* характеризуется выраженной гипертрофией лейомиоцитов и незрелой стромой, а также выраженной васкуляризацией при редких митозах. *Митотически активная ММ* отличается заметным увеличением количества фигур митозов, появлением значительного количества «зон роста» и периапериартериальных клеточных муфт [7].

У пациенток в перименопаузальном возрасте в сочетании с ММ часто выявляется АМ, характеризующийся инвазией клеток эутопического эндометрия в подлежащие слои миометрия и автономным ростом эктопической эндометриоидной ткани, возникающих в результате нарушения баланса между пролиферативной активностью и интенсивностью процессов апоптоза клеток эндометрия, усиленным неоангиогенезом [14, 26, 42, 43]. Инвазия и метастазирование при АМ сближает его с неопластическим процессом.

Однако частота «озлокачествления» очагов АМ, по данным литературы, сильно варьирует и составляет 0,1—24%, включая эндометриоидные гетеротопии других локализаций [44].

Примечательно, что АМ характеризуется значительной вариабельностью проявлений: от малосимптомного течения до выраженной симптоматики с прослеживающейся тенденцией в виде активного и неактивного течения патологического процесса [3, 31].

Очаги АМ представлены эпителиальным и стромальным компонентами в различных соотношениях. *Активному* АМ соответствуют очаги с преобладанием стромального компонента, *неактивному* АМ — очаги с преобладанием эпителиального компонента. В окружающем эндометриоидные очаги миометрии наблюдаются признаки дегенерации соединительной ткани, неоангиогенез с образованием сосудов синусоидного типа [7].

Гиперпластические процессы эндометрия у женщин в перименопаузе являются наиболее часто встречающейся патологией и часто сочетаются с патологией миометрия.

Частота встречаемости гиперпластических процессов эндометрия в структуре гинекологических за-

болеваний занимает 10—50% и неуклонно растет [42, 45]. Истинную распространенность ГЭ оценить очень сложно [46]. Исследование молекулярных механизмов гиперпластических процессов и поиск их фармакологической коррекции — одна из самых динамично развивающихся областей современной молекулярной медицины. Понимание базисных основ индукции клеточного роста, особенно в условиях опухолевой трансформации клеток, является неотъемлемой частью управления и мониторингирования пролиферативной активности [47, 53]. Особенную актуальность приобретает возникновение пролиферации в условиях старения — перименопаузы.

ГЭ представляет собой гетерогенную группу патологических процессов, включающих в себя изменения, распределяющиеся от доброкачественной эстроген-зависимой пролиферации желез до моноклональных разрастаний генетически измененной ткани [2, 48, 49]. Частота рецидивирования ГЭ составляет около 30% после лечения до 50% без лечения [50, 51]. Частота малигнизации зависит от предшествующей формы ГЭ и изменяется в пределах 0,25—50% [29, 52].

Простая ГЭ без атипии — наиболее часто встречающийся вариант заболевания. Для него характерно повышенное количество железистых и стромальных элементов без структурной перестройки эндометрия. *Комплексная* (сложная) ГЭ без атипии предполагает изменение расположения желез, изменение их формы и размера, уменьшение выраженности стромального компонента, то есть наличие структурных изменений ткани при отсутствии клеточной атипии. *Простая ГЭ с атипией* отличается наличием атипичных клеток желез. При этом структурные изменения желез, имеющих причудливую форму, отсутствуют, а эпителий демонстрирует повышенную митотическую активность.

Комплексная (сложная) ГЭ с атипией характеризуется выраженной пролиферацией железистого компонента, сочетающейся с явлениями атипии как на тканевом, так и на клеточном уровне, но без инвазии базальной мембраны железистых структур. Железистый эпителий многорядный с признаками полиморфизма. Цитоплазма эпителиальных клеток увеличена в размерах, эозинофильна; ядра клеток также увеличены, бледные. Отчетливо идентифицируются глыбки хроматина и крупные ядрышки. Увеличена митотическая активность, возрастает число и спектр патологических митозов.

Проблема лечения больных с гиперпластическими заболеваниями матки (ГЭ, ММ, АМ), по мнению большинства исследователей, продолжает оставаться актуальной в современной гинекологии ввиду не только высокой частоты их встречаемости, но и значительного отрицательного влияния на репродуктивную систему, качество жизни и общее состояние здоровья женщины [11].

Многочисленные исследования свидетельствуют, что в позднем репродуктивном возрасте (35—44 года)

происходит снижение функциональной активности яичников и их чувствительности к гонадотропной стимуляции, синхронное увеличение продукции гонадотропных гормонов, возникает хроническое напряжение функциональных систем регуляции (нейроэндокринной, гормональной, иммунной), нарушение гемостаза и гомеостаза, что инициирует рост и прогрессирование гиперпластических заболеваний матки [46, 53].

В современных условиях лечение больных с ММ и АМ включает в себя применение оперативных и консервативных методов терапии с учетом индивидуального и дифференцированного подхода в зависимости от возраста больной, выраженности клинической симптоматики, распространенности процесса, длительности заболевания, наличия экстрагенитальной патологии, эффективности от ранее проведенной терапии [54].

Самая высокая частота оперативных вмешательств приходится на возраст 44—54 года (чаще всего это гистерэктомия), показанием к ним являются манифестные пролиферативные заболевания матки: ГЭ, ММ, АМ и их сочетания с опухолями яичников [28, 34, 36].

Как правило, в случае сочетанной доброкачественной патологии матки предпочтение отдается гистерэктомии. Преимуществом радикального хирургического лечения является полное устранение патологического процесса матки, к недостаткам относятся его травматичность для женщины, более длительная реабилитация в послеоперационном периоде, утрата менструальной и репродуктивной функции. В случае изолированной миомы матки возможно проведение оперативного лечения в объеме миомэктомии. Основным преимуществом миомэктомии является сохранение фертильности, к основным недостаткам относится высокая частота рецидивирования патологического процесса. При наличии сочетанной патологии матки проведение органосохраняющего лечения следует признать малоэффективным [1, 10, 20, 21, 50, 55, 56].

При наличии изолированной гиперплазии эндометрия существует методика абляции эндометрия, которая является менее травматичным вмешательством, чем гистерэктомия, может использоваться в старшей возрастной категории, когда применение эндотрахеального наркоза становится нежелательным [16, 42, 45].

Современные новые медицинские технологии предлагают применять при лечении миомы матки эмболизацию маточных артерий, а также фокусированную ультразвуковую (ФУЗ) абляцию очагов аденомиоза. Эти новые методики в настоящее время тщательно изучаются, их эффективность анализируется многими исследователями [5, 23].

С учетом многофакторности патогенетических механизмов, приводящих к возникновению сочетания ММ и АМ, применение монотерапии в большинстве случаев не приводит к стойкому клиническому эффекту [1, 57].

Главными критериями эффективности консервативного лечения служат купирование клинических

симптомов заболевания, отсутствие рецидивов, а также восстановление детородной функции у пациенток репродуктивного возраста [4, 41, 55, 57, 58].

Необходимо отметить, что ни один из существующих в настоящее время вариантов консервативного лечения не является полностью этиопатогенетическим, в связи с чем не исключается возможность дальнейшего прогрессирования заболевания, что может потребовать в дальнейшем хирургического вмешательства [10, 22, 55, 58].

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидорова И.С. (ред.). *Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения)*. М.: МИА; 2007.
2. Станоевич И.В., Ищенко А.И., Кудрина Е.А., Коган Е.А. Диагностическое значение биомолекулярных маркеров при гиперплазии эндометрия. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2008; 7(2): 52-6.
3. Адамян Л.В., Кулаков В.И. *Эндометриозы: Руководство для врачей*. М.: Медицина; 2006.
4. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Пашков В.М., Бахтияров К.Р. Органосохраняющее хирургическое лечение доброкачественных заболеваний матки. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2003; 2 (3): 5-9.
5. Тихомиров А.Л., Гришин Г.П., Лубнин Д.М. Современное органосохраняющее лечение миомы матки. *Consilium Medicum*. 2008; 10 (6): 19-23.
6. Сидорова И.С., Кудрина Е.А., Станоевич И.В. Клинико-морфологические особенности сочетанных гиперпластических заболеваний матки. *Врач*. 2010; (8): 39-42.
7. Сидорова И.С. *Миома матки*. М.: МИА; 2003.
8. Зайратьянц О.В., Сидорова И.С., Леваков С.А. Особенности морфогенеза и ангиогенеза лейомиомы матки. *Арх. пат.* 2005; 67 (3): 29-31.
9. Anil Gudi, Al Samarrai. A 9-year experience of laparoscopic hysterectomy in a UK district general hospital. *Gynecol. Surg.* 2005; 2(4): 265-9.
10. Дамиров М.М. *Гиперпластические процессы в матке: роль фосфоинозитидов в патогенезе, диагностике и в оценке результатов лечения*. Дисс. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2000.
11. Пашков В.М. *Дифференцированный подход к диагностике и хирургическому лечению женщин с доброкачественными заболеваниями матки*. Дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2004.
12. Goodger A.M., Rogers P.A. Endometrial cell proliferation during the menstrual cycle. *Hum. Reprod.* 1994; 9 (3): 399-405.
13. Folkman J. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 5-th Ed. Lippincott-Raven Publishes; 1997: 3075-80.
14. Ищенко А.И., Кудрина Е.А. *Эндометриоз: диагностика и лечение*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
15. Jequier E. Leptin signaling. *Cell. Signall.* 2002; 14: 655-63.
16. Бодяжина В.И., Сметник В.П., Тумилович Л.Г. *Неоперативная гинекология: Руководство для врачей*. М.: Медицина; 1990.
17. Курашвили Ю.Б., Сидорова И.С., Ардус Н.В., Камалян М.К. Физиологическая клеточная гибель (апоптоз) в нормальном миометрии и лейомиоме. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2001; 1 (2): 25-9.
18. Бурлев В.А., Паплович С.В. Воздействие медикаментозной терапии на процессы пролиферации и апоптоза у больных с миомой матки. *Проблемы репродукции*. 2004; (1): 14-8.
19. Игнатова В.Е. *Морфологические и иммуногистохимические особенности разных гистологических типов лейомиомы матки*. Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2005.
20. Карасева Н.В. *Новые аспекты патогенетически обоснованной терапии больных с сочетанием миомы матки и аденомиоза*. Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2008.
21. Гусаева Х.З. *Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения сочетанных доброкачественных заболеваний матки*. Дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2009.
22. Сидорова И.С., Унанян А.Р., Коган Е.А., Леваков С.А. Новые аспекты патогенеза и патогенетически обоснованной терапии аденомиоза. *Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии*. 2006; (9): 38-43.
23. Ищенко А.И., Ботвин М.А., Ланчинский В.И. *Миома матки: этиология, патогенез, диагностика, лечение*. М.: Видар; 2010: 6-9, 19-27.
24. Cramer S.F., Patel A. The nonrandom regional distribution of uterine leiomyomas: a clue to histogenesis? *Hum. Pathol.* 1992; 23 (6): 635-8.
25. Berek J.S., Hillard P.J.A., Adashi E. (Eds). *Novak's Gynecology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
26. Maia H. Jr, Maltez A., Studart E., et al. Proliferation kinetics in adenomyosis during the menstrual cycle and during oral contraceptive use. *Gynecol. Endocrinol.* 2004; 18 (2): 101-6.
27. Коган Е.А., Унанян А.Л., Демура Т.А. и др. Клинико-морфологические параллели и молекулярные аспекты морфогенеза аденомиоза. *Арх. пат.* 2008; 70(5): 8-12.
28. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Аскольская С.И. *Гистерэктомия и здоровье женщины*. М.: Медицина; 1999.
29. Адамян Л.В., Гусаева Х.З., Василенко И.А., Гаврилова Т.Ю., Сахаудинова И.В. Цитокины в перитонеальной жидкости и периферической крови больных с сочетанными доброкачественными заболеваниями матки. *Проблемы репродукции*. 2008; 14 (6): 16-9.
30. Закаблуклова С.В. *Клинико-морфологические особенности эндометрия у больных с простой и пролиферирующей миомой матки*. Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2006.
31. Сидорова И.С., Коган Е.А., Унанян А.Р., Демура С.А. Сочетание миомы матки с аденомиозом: клинико-диагностические аспекты сочетанной патологии. В кн.: *Материалы II Российского форума «Мать и дитя»*. М.; 2000: 234-7.
32. Станоевич И.В., Ищенко А.И., Кудрина Е.А., Коган Е.А. Диагностическое значение биомолекулярных маркеров при гиперплазии эндометрия. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2008; 7 (2): 52-6.
33. Леваков С.А. *Варианты развития миомы матки (простая и пролиферирующая)*. Дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2001.
34. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. *Миома матки: проблемы патогенеза и патогенетической терапии*. СПб.: ЭЛБИ-СПб.; 2003.
35. Коган Е.А., Игнатова В.Е., Рухадзе Т.Н. Роль ростовых факторов в развитии разных гистологических типов лейомиомы матки. *Арх. пат.* 2005; 67 (3): 34-8.
36. Рыжова О.В. *Миома матки у женщин перименопаузального возраста (клинико-морфогистохимическая характеристика)*. Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2002.
37. Даниленко В.И., Малахов Р.В., Ягубова А.С. Морфология лейомиомы матки. *Акуш. и гин.* 2005; (3): 30-2.
38. Miura S., Khan K.N., Kitajima M., Hiraki K., Moriyama S., Masuzaki H. et al. Differential infiltration of macrophages and prostaglandin production by different uterine leiomyomas. *Hum. Reprod.* 2006; 21 (21): 2545-54.
39. Flake G.P. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review text. *Environ. Hlth Perspect.* 2003; 3 (8): 1037-54.
40. Sozen I., Arici A. Cellular biology of uterine leiomyoma: interaction of cytokines, growth factors and the extracellular matrix. *Fertil. And Steril.* 2002; 78: 1012-6.
41. Вихляева Е.М., Бохман Я.В. Системный подход к обоснованию факторов и формированию групп риска гормонзависимых опухолей. В кн.: *Факторы риска гиперпластических процессов репродуктивной системы женщины: Тезисы докладов Всесоюзного симпозиума и пленума Проблемной комиссии «Охрана здоровья женщины вне беременности»*. Рига: МЗ Латв. ССР; 1985: 21-3.
42. Бурак А.Т. *Оптимизация лечения гиперпластических процессов эндометрия у женщин в перименопаузальном периоде*. Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2004.
43. Унанян А.Л. *Эндометриоз тела матки и яичников: новые аспекты патогенеза, клиники и лечения*. Дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2007.
44. World Health Organization. *Classification of tumors, Pathology and Genetics, Tumors of the Breast and Female Genital Organs*. Eds F.A. Tavassoli, P. Devilee. Lyon: IARC Press; 2003: 217-32.
45. Акулинина И.Н. *Клинико-патогенетическое обоснование выбора метода лечения больных с гиперпластическими процессами эндометрия*. Дисс. ... канд. мед. наук. Омск; 2002.
46. Пестрикова Т.Ю., Безрукова Н.И., Беликов В.А. Ранняя диагностика и патогенетическое обоснование терапии при гиперпластических процессах эндометрия. *Акуш. и гин.* 2003; (3): 36-40.

47. Томилова М.В. *Прогностические факторы и патогенетические механизмы развития гиперпластических процессов эндометрия у женщин с хронической ановуляцией*. Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2006.
48. Epstein E., Valentin L. Managing women with post-menopausal bleeding. *Best Practic. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* 2004; 18: 125-43.
49. Ho S.P., Tan K.T., Pang M.W., Ho T.H. Endometrial hyperplasia and the risk of endometrial carcinoma. *Singapore Med. J.* 1997; 38 (1): 11-5.
50. Василевская Л.Н., Панкина Г.И., Шкоденко В.А. Клинико-морфологические аспекты гиперпластических процессов эндометрия у больных миомой матки репродуктивного возраста. В кн.: *Факторы риска гиперпластических процессов репродуктивной системы женщины: Тезисы докладов Всесоюзного симпозиума и пленума Проблемной комиссии «Охрана здоровья женщин вне беременности»*. Рига: МЗ Латв. ССР; 1985: 19-20.
51. Гаврилов А.С. *Гиперпластические процессы. Профилактика рака эндометрия*. Дисс. ... канд. мед. наук. Благовещенск; 2005.
52. Akhmedkhanov A., Zeleniuch-Jacquotte A., Toniolo P. Role of exogenous and endogenous hormones in endometrial cancer: review of the evidence and research perspectives. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2001; (943): 296-315.
53. Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л., Муйжнек Е.Л. *Гиперпластические процессы женской репродуктивной системы: теория и практика*. М.: Медпрактика-М; 2010.
54. Garcia C.R. Management of the symptomatic fibroid in women older than 40 years of age. Hysterectomy or myomectomy? *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.* 1993; 20(2): 337-48.
55. Коган Е.А., Кудрина Е.А., Станоевич И.В. Лечение сочетанных доброкачественных гиперпластических заболеваний матки. *Врач.* 2009; (3): 19-23.
56. Заводова Ю.В. *Сочетанная патология матки у женщин постменопаузального возраста*. Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2007.
57. Политова А.К., Пучков К.В., Козлачкова О.П., Баков В.С. *Роль локального гормонального гомеостаза в развитии доброкачественных гиперпластических процессов матки*. Под ред. Л.В. Адамян. М.; 2007: 196-7.
58. Зайцева Е.Г. Выбор оптимального оперативного доступа при сочетанной патологии матки. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2007; 56 (2): 98-104.
13. Folkman J. *Cancer: Principales and Practice of Oncology*. 5 Ed. Lippincott-Raven Publishes; 1997: 3075-80.
14. Ishchenko A.I., Kudrina E.A. *Endometriosis: Diagnosis and Treatment. [Endometrioz: diagnostika i lecheniye]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (in Russian)
15. Jequier E. Leptin signaling. *Cell. Signall.* 2002; 14: 655-63.
16. Bodyazhina V.I., Smetnik V.P., Tumilovich L.G. *Non-immediate gynecology: A Guide for Physicians. [Neoperativnaya ginekologiya: Rukovodstvo dlya vrachey]*. Moscow: Meditsina; 1990. (in Russian)
17. Kurashvili Yu.B., Sidorova I.S., Ardu N.V., Kamalyan M.K. Physiological cell death (apoptosis) in normal myometrium and leiomyoma. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2001; 1 (2): 25-9. (in Russian)
18. Burlev V.A., Paplovich S.V. Impact of drug therapy on the processes of proliferation and apoptosis in patients with uterine myoma. *Problemy reproduktivnoy*. 2004; (1): 14-8. (in Russian)
19. Ignatov V.E. *Morphological and Immunohistochemical Features of Different Histological Types of Uterine Leiomyoma: Diss.* Moscow; 2005. (in Russian)
20. Karaseva N.V. *New Aspects of Pathogenesis-based Combination Therapy in Patients with Uterine Fibroids and Adenomyosis: Diss.* Moscow; 2008. (in Russian)
21. Gusaeva Kh.Z. *Modern Aspects of Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of Combined Benign Uterine: Diss.* Moscow; 2009. (in Russian)
22. Sidorova I.S., Unanyan A.L., Kogan E.A., Levakov S.A. New aspects of the pathogenesis and therapy of adenomyosis pathogenetically substantiated. *Effektivnaya farmakoterapiya v akusherstve i ginekologii*. 2006; (9): 38-43. (in Russian)
23. Ishchenko A.I., Botwin M.A., Lanchinskiy V.I. *Uterine Fibroids: Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, Treatment. [Mioma matki: etiologiya, patogenez, diagnostika, lecheniye]*. Moscow: Vidar; 2010: 6-9, 19-27. (in Russian)
24. Cramer S.F., Patel A. The nonrandom regional distribution of uterine leiomyomas: a clue to histogenesis? *Hum. Pathol.* 1992; 23 (6): 635-8.
25. Berek J.S., Hillard P.J.A., Adashi E. (Eds). *Novak's Gynecology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
26. Maia H. Jr, Maltez A., Studart E. et al. Proliferation kinetics in adenomyosis during the menstrual cycle and during oral contraceptive use. *Gynecol. Endocrinol.* 2004; 18 (2): 101-6.
27. Kogan E.A., Unanyan A.L., Demura T.A. et al. Clinical and morphological parallels and molecular aspects of morphogenesis adenomyosis. *Arkh. Path.* 2008; 70 (5): 8-12. (in Russian)
28. Kulakov V.I., Adamyan L.V., Askol'skaya S.I. *Hysterectomy and Women's Health. [Gisterektomiya i zdorov'ye zhenshchiny]*. Moscow: Meditsina; 1999. (in Russian)
29. Adamyan L.V., Gusaeva Kh.Z., Vasilenko I.A., Gavrilov T.Yu., Sakhaudtinova I.V. The cytokines in peritoneal fluid and peripheral blood of patients with concomitant benign diseases of the uterus. *Problemy reproduktivnoy*. 2008; 14 (6): 16-9. (in Russian)
30. Zakablukova S.V. *Clinical and Morphological Features of the Endometrium in Patients with Simple and Proliferating Uterine Myoma: Diss.* Moscow; 2006. (in Russian)
31. Sidorova I.S., Kogan E.A., Unanyan A.L., Demura S.A. The combination of uterine fibroids with adenomyosis: clinical and diagnostic aspects of comorbidity. In: *Proceedings of the 2nd Russian Forum "Mother and Child". [Materialy II Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya»]*. Moscow; 2000: 234-7. (in Russian)
32. Stanoyevich I.V., Ishchenko A.I., Kudrina E.A., Kogan E.A. Diagnostic value of biomolecular markers in endometrial hyperplasia. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2008; 7 (2): 52-6. (in Russian)
33. Levakov S.A. *Options for the Development of Uterine Fibroids (a Simple and Proliferating): Diss.* Moscow; 2001. (in Russian)
34. Savitskiy S.A., Savitskiy A.G. *Myoma: Problems of Pathogenesis and Pathogenetic Therapy. [Mioma matki: problemy patogeneza i patogeneticheskoy terapii]*. St. Petersburg: ELBI-SPb; 2003. (in Russian)
35. Kogan E.A., Ignatova V.E., Rukhadze T.N. The role of growth factors in the development of the different histological types of uterine leiomyoma. *Arkh. Path.* 2005; 67 (3): 34-8. (in Russian)
36. Ryzhova O.V. *Uterine Fibroids in Women of Perimenopausal Age (Clinical and Morfologo-chemical Characteristic): Diss.* Moscow; 2002. (in Russian)
37. Danilenko V.I., Malakhov R.V., Yagubova A.S. The morphology of uterine leiomyoma. *Akush. i gin.* 2005; (3): 30-2. (in Russian)
38. Miura S., Khan K.N., Kitajima M., Hiraki K., Moriyama S., Masuzaki H. et al. Differential infiltration of macrophages and prostaglandin

REFERENCES

- production by different uterine leiomyomas. *Hum. Reprod.* 2006; 21 (21): 2545-54.
39. Flake G.P. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review text. *Environ. Hlth Perspect.* 2003; 3 (8): 1037-54.
40. Sozen I., Arici A. Cellular biology of uterine leiomyoma: interaction of cytokines, growth factors and the extracellular matrix. *Fertil. and Steril.* 2002; 78: 1012-6.
41. Vikhlyayeva E.M., Bokhman Ya.V. A systematic approach to the justification of the factors and the formation of groups at risk of hormone-dependent tumors. In: *Risk Factors for Hyperplastic Processes of Female Reproductive System: Abstracts of the All-Union Symposium and the Plenum of the Problem Commission "Protection of Women's Health Beyond Pregnancy."* [Faktory riska giperplasticheskikh protsessov reproduktivnoy sistemy zhenshchiny: Tezisy dokladov Vsesoyuznogo simpoziuma i plenuma Problemnoy komissii «Okhrana zdorov'ya zhenshchin vne beremennosti»]. Riga: MZ Latv. SSR; 1985: 21-3. (in Russian)
42. Burak A.T. *Optimization of Treatment of Endometrial Hyperplasia in Women in Perimenopausal Period: Diss.* Moscow; 2004. (in Russian)
43. Unanyan A.L. *Endometriosis Uterine Body and Ovaries, New Aspects of Pathogenesis, Clinics and Treatment: Diss.* Moscow; 2007. (in Russian)
44. World Health Organization. *Classification of Tumors, Pathology and Genetics, Tumors of the Breast and Female Genital Organs.* Eds F.A. Tavassoli, P. Devilee. Lyon: IARC Press; 2003: 217-32.
45. Akulinina I.N. *Clinical and Pathogenetic Rationale for the Choice of Treatment in Patients with Endometrial Hyperplasia: Diss.* Omsk; 2002. (in Russian)
46. Pestrikova T.Yu., Bezrukova N.I., Belikov V.A. Early diagnosis and pathogenetic substantiation of therapy for endometrial hyperplastic processes. *Akush. i gin.* 2003; (3): 36-40. (in Russian)
47. Tomilova M.V. *Prognostic Factors and Pathogenetic Mechanisms of Development of Endometrial Hyperplasia in Women with Chronic Anovulation: Diss.* Moscow; 2006. (in Russian)
48. Epstein E., Valentin L. Managing women with post-menopausal bleeding. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* 2004; 18: 125-43.
49. Ho S.P., Tan K.T., Pang M.W., Ho T.H. Endometrial hyperplasia and the risk of endometrial carcinoma. *Singapore Med. J.* 1997; 38 (1): 11-5.
50. Vasilevskaya L.N., Pankin G.I., Shkodenko V.A. Clinical and morphological aspects of endometrial hyperplasia in patients with uterine myoma reproductive age. In: *Risk Factors for Hyperplastic Processes of Female Reproductive System: Abstracts of the All-Union Symposium and the Plenum of the Problem Commission "Protection of women's health beyond pregnancy."* [Faktory riska giperplasticheskikh protsessov reproduktivnoy sistemy zhenshchiny: Tezisy dokladov Vsesoyuznogo simpoziuma i plenuma Problemnoy komissii «Okhrana zdorov'ya zhenshchin vne beremennosti»]. Riga: MZ Latv. SSR; 1985: 19-20. (in Russian)
51. Gavrilov A.C. *Hyperplastic Processes. Endometrial Cancer Prevention: Diss.* Blagoveshchensk; 2005. (in Russian)
52. Akhmedkhanov A., Zeleniuch-Jacquotte A., Toniolo P. Role of exogenous and endogenous hormones in endometrial cancer: review of the evidence and research perspectives. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2001; (943): 296-315.
53. Kiselev V.I., Sidorova I.S., Unanyan A.L., Muzhnek E.L. *Hyperplastic Processes of the Female Reproductive System: Theory and Practice. [Giperplasticheskiye protsessy zhenskoy reproduktivnoy sistemy: teoriya i praktika]*. Moscow: Medpraktika-M; 2010. (in Russian)
54. Garcia C.R. Management of the symptomatic fibroid in women older than 40 years of age. Hysterectomy or myomectomy? *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.* 1993; 20 (2): 337-48.
55. Kogan E.A., Kudrina E.A., Stanoevich I.V. Treatment of combined benign hyperplastic diseases of the uterus. *Vrach.* 2009; (3): 19-23. (in Russian)
56. Zavodova Yu.V. *Combined Uterine Pathology in Postmenopausal Women: Diss.* Moscow; 2007. (in Russian)
57. Politova A.K., Puchkov K.V., Kozlachkova O.P., Bakov V.S. *The Role of Local Hormonal Homeostasis in the Development of Benign Hyperplastic Processes of the Uterus. [Rol' lokal'nogo gormonal'nogo gomeostaza v razvitiy dobrokachestvennykh giperplasticheskikh protsessov matki]*. Ed. L.V. Adamyan. Moscow; 2007: 196-7. (in Russian)
58. Zaytseva E.G. Selection of the optimal surgical access in comorbidity uterus. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2007; 56 (2): 98-104. (in Russian)

Поступила 06.09.2016

Принята к печати 20.09.2016