

Діагностично-лікувальний підхід при цервікальних інтраепітеліальних неоплазіях у жінок репродуктивного віку з доброякісними гіперплазіями матки

В.К. Кондратюк¹, Т.Д. Задорожна¹, А.І. Нарольська¹, Н.С. Горбань¹, П.М. Боцюн², О.І. Пустовалова¹

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

²ДКСЦ «CSD Health care», м. Київ

У статті представлено аналіз результатів комплексного лікування пацієнок репродуктивного віку з лейоміомою матки та диспластичними ураженнями сквамозного епітелію шийки матки, яке включало протизапальну терапію та радіохвильову хірургію. Застосування комплексних лікувальних заходів у пацієнок з лейоміомою матки та диспластичними ураженнями сквамозного епітелію шийки матки дозволило пришвидшити терміни епітелізації післяопераційної ранової поверхні, зменшити частоту ускладнень і рецидивів захворювання.

Ключові слова: лейоміома матки, диспластичні ураження сквамозного епітелію, консервативне лікування, радіохвильова хірургія, ускладнення, рецидиви.

Рак шийки матки (ШМ) за частотою посідає друге місце у структурі онкологічних захворювань у жінок. Високоонкогенні штами вірусу папіломи людини (ВПЛ) є єдиним доведеним етіологічним чинником передракових уражень та раку ШМ [1, 2]. Зростає медико-соціальне значення лейоміоми матки (ЛМ) пов'язане не тільки з її поширеністю, але й можливим прогресуючим перебігом захворювання, негативним його впливом на репродуктивне здоров'я [3–5].

З огляду на зростання частоти виникнення ЛМ і патології епітелію ШМ саме у жінок з нереалізованою репродуктивною функцією та розширення вікових меж репродуктивного періоду, органозберігальний підхід у лікуванні даних патологічних станів є основним пріоритетним напрямком у гінекології [6–8].

В аспекті профілактики розвитку раку ШМ актуальними є дослідження механізмів ініціації та прогресування складного багатогранного процесу цервікальних інтраепітеліальних неоплазій на тлі інфікування ВПЛ за наявності ЛМ. У цьому сенсі багато значущих практичних питань залишаються далекими від вирішення. Зокрема, щодо доцільності та ефективності застосування тих чи інших методів діагностики та лікування диспластичних уражень епітелію ШМ (дисплазія ШМ – ДШМ) на тлі інфікування високоонкогенними штамми ВПЛ у пацієнок з гіперпроліферативними ураженнями тіла матки.

Мета дослідження: розроблення підходів до лікування патології ШМ у жінок з доброякісними гіперплазіями матки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 60 жінок у репродуктивний період: 1-а група – 20 жінок з ЛМ, ДШМ і хронічними запальними захворюваннями (ХЗЗ) органів малого таза (ОМТ); 2-а група – 20 жінок з ЛМ у поєднанні з ДШМ. У групу порівняння увійшли 20 пацієнок з ДШМ та ХЗЗ ОМТ.

Оцінювання стану епітелію ШМ проводили із застосуванням традиційної цитології та за допомогою методу рідинного цитологічного дослідження (класифікація Bethesda). Для визначення локалізації ДНК ВПЛ (гібридація in situ) застосована методика гібридаційних зондів і системи гібридації Gen Point (DAKO, Данія).

Вивчення мікробіоценозу включало визначення видового і кількісного складу мікрофлори. Герпес, ЦВМ та хламідії виявляли люмінесцентним методом з використанням діагностичних наборів «Хламід-Скан», «Герпес-Скан», «ЦВМ-Скан» (Лабдіагностика), папіломавірусну інфекцію – за допомогою методу ПЛР згідно з рекомендаціями виробника діагностичних наборів фірми «Лабораторія ІЗОГЕН».

З метою виявлення змін епітеліального покриву ШМ застосували розширену кольпоскопію за допомогою кольпоскопа МК-300 (Україна). Для інтерпретації отриманих даних використовували Міжнародну класифікацію кольпоскопічних термінів, запропоновану Номенклатурним комітетом Міжнародної федерації з кольпоскопії і цервікальної патології (2011).

Загальногістологічний метод дослідження проводили за стандартною методикою. Виявлення експресії проліферативного антигену Ki-67 здійснювали непрямим стрептавідин-пероксидазним методом.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для діагностики та лікування доброякісних захворювань ШМ у жінок з доброякісними гіперплазіями матки у репродуктивний період розроблено та впроваджено у практику діагностично-лікувальний алгоритм, який складався з декількох етапів: I етап – цитологічний скринінг, рідинна цитологія з інтерпретацією одержаних результатів за класифікацією Bethesda; визначення наявності високоонкогенних штами ВПЛ; II етап – обстеження на наявність інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), та, за необхідності, проведення курсу комплексної протизапальної та противірусної терапії з наступним цитологічним і кольпоскопічним контролем; III етап – гістологічне та імуногістохімічне (експресія проліферативного антигену Ki-67) оцінювання біоптатів ШМ; IV етап – хірургічне лікування ДШМ з патогістологічним дослідженням видалених тканин, відновна терапія; V етап – оцінювання результатів лікування патологічних змін епітелію шийки матки (ЕШМ): цитологічний скринінг, детекція ДНК ВПЛ (гібридація in situ), кольпоскопічне обстеження.

За результатами традиційного цитологічного дослідження до лікування запальний тип цитологічного мазка було зафіксовано у 66,7% обстежених. З метою диференціальної діагностики між змінами запального, регенераторного характеру та цервікальною інтраепітеліальною неоплазією (LSIL, HSIL) застосовано метод рідинної цитології. Визначали специфічні цитологічні ознаки ВПЛ-інфекції: койлоцитарну атипію, двоядерні клітини, амфотрілю цитоплазми, багатоядерні клітини та неспецифічні ознаки ВПЛ: збільшення розмірів клітин плоского епітелію, нерівномірне забарвлення цитоплазми, невелику зону прояснення у клітинах зі збільшеними ядрами, пара- та дискератоз. Диспластичні зміни ЕШМ легкого ступеня вираженості (LSIL) були виявлені у 60,0% обстежених, важкого ступеня вираженості – у 40,0% жінок.

За результатами кольпоскопії ектопію циліндричного епітелію відзначено у 40,0% жінок 1-ї групи, 15,0% обстежених 2-ї групи та 35,0% пацієнок групи порівняння. Нормальна зона трансформації (плоскоклітинна метаплазія, відкриті, закриті залози) спостерігалася у 25,0% пацієнок 1-ї групи, у 30,0% жінок групи порівняння та 35,0% обстежених 2-ї групи. Полігональні фігури з межами рожевого кольору на тлі ацето-білого епітелію визначалися як мозаїка. Дану ознаку виявляли у 20,0% жінок 2-ї групи, 15,0% обстежених групи порівняння та 10,0% пацієнок 1-ї групи. Ацето-білий епітелій більш часто визначали у жінок 1-ї групи – 85,0% випадків та у 60,0% обстежених 2-ї групи. Ороговілі залози спостерігались у 5,0% обстежених 1-ї групи. Посттравматичні зміни ШМ у вигляді деформації зовнішнього вічка, старих розривів та рубців, нерівної межі між багатошаровим плоским та циліндричним епітелієм зумовлюють розвиток патології ШМ. Рубцеву деформацію ШМ найбільш часто виявляли у пацієнок групи порівняння – 35,0% випадків.

Одним зі значущих факторів ризику розвитку патологічних змін ЕШМ є наявність ІПСШ. Ураховуючи отримані дані цитологічного дослідження ЕШМ у жінок з ЛМ, наступним етапом нашого дослідження було вивчення основних варіантів структурного складу асоціацій збудників, що контамінують слизову оболонку каналу ШМ у даного контингенту пацієнок. Частота асоціацій вірусних агентів та ІПСШ (хламідії, мікоплазма, уреоплазма) у хворих 1-ї групи та групи порівняння відповідно складала – 45,0% та 30,0% випадків. Установлено, що найбільш частим варіантом вірусно-бактеріальної контамінації каналу ШМ у хворих 1-ї групи та групи порівняння було поєднання вірусних інфекцій (HSV, CMV, HPV) з гарднерельозом – відповідно 35,0% та 30,0% випадків. У хворих групи порівняння найбільш часто виявляли асоціації вірусів з грибами роду *Candida* – 35,0% випадків.

Для оцінювання структурних змін ЕШМ були проаналізовані результати гістологічного та імуногістологічного дослідження 30 біопатів ШМ. Показаннями до проведення біопсії ШМ були: наявність цитологічно підтверджених диспластичних змін ЕШМ та аномальних кольпоскопічних ознак (ацето-білий та непрозорий епітелій, нерівномірність та збільшення розмірів судин, груба пунктуація та мозаїка). У 7 (23,3%) випадках виявлена дисплазія багатошарового плоского епітелію (CIN I), яка проявлялась патологічними змінами епітелію у нижній третині безпосередньо над базальною мембраною. Проліферація базалоїдних клітин поширювалася на 1/3 епітеліального прошарку, спостерігався каріопікноз, мультинуклеація, койлоцитоз. Візуалізувались поверхневі ділянки епітеліального прошарку з явищами паракератозу. Відзначено слабопозитивну експресію проліферативного антигену Ki-67 (мал. 1, 2).

У 19 (63,4%) випадках гістологічно було підтверджено наявність дисплазії ЕШМ середнього ступеня тяжкості (CIN II) – проліферація базалоїдних клітин з помірним клітинним поліморфізмом, акантозом та койлоцитозом поширювалася на 2/3 епітеліального прошарку зі збереженням у верхній третині диференціювання клітин. Установлено помірну експресію проліферативного антигену Ki-67 (мал. 3, 4).

У 4 (13,3%) обстежених за результатами гістологічного та імуногістохімічних досліджень було діагностовано дисплазію тяжкого ступеня (CIN III) та значну експресію проліферативного антигену Ki-67 (мал. 5, 6).

Проведені морфологічні, імуногістохімічні дослідження дозволили встановити, що у всіх групах обстежених на тлі інфікування високоонкогенними штамами ВПЛ визначені глибокі зміни багатошарового плоского епітелію при цитологічному та морфологічному дослідженнях. Імуногістохімічно встановлено експресію проліферативного антигену Ki-67 у цитоплазмі багатошарового плоского ЕШМ, яка корелювала зі ступенем диспластичних змін ЕШМ.

За умов верифікації діагнозу та підтвердження наявності запального процесу ОМТ жінкам з ДШМ у репродуктивний

період проводили комплексну протизапальну терапію (антибактеріальна, протівірусна) з урахуванням антибіотикограми, а також антимікотичну, десенсибілізувальну, гепатопротекторну терапію та ензимотерапію.

Найпоширенішими лікарськими засобами для лікування запальних процесів є антибактеріальні препарати системного призначення широкого спектра дії. У випадках аеробно-анаеробної мікст-інфекції у жінок з ДШМ перевагу надавали фіксованій пероральній комбінації офлоксацину та орнідазолу. Полімік® є комбінованим препаратом, що поєднує два лікарських засоби: антибактеріальний засіб із групи фторхінолонів (офлоксацин) та антипротозойний і антибактеріальний засіб, похідне 5-нітроїмідазолу (орнідазол). Офлоксацин має доведену бактеріцидну активність до грамнегативних та грампозитивних мікробів, включаючи штами, резистентні до інших антибіотиків та внутрішньоклітинних патогенів (хламідії, мікоплазми, уреоплазми). Резистентність мікроорганізмів до офлоксацину практично не формується, що пояснюється бактеріцидним механізмом дії препарату. Орнідазол є швидкодіючим антипротозойним засобом групи нітроїмідазолу з вираженою дією на анаеробну флору і найпростіших (трихомонада).

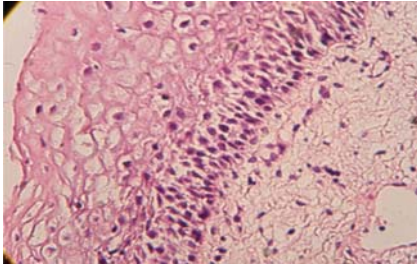
Офлоксацин та орнідазол мають близьку фармакокінетику, що зумовило їхню ефективність при застосуванні у вигляді фіксованої пероральної комбінації – препарату Полімік® (200 мг офлоксацину та 500 мг орнідазолу) двічі на добу протягом 5 днів до хірургічного втручання на ШМ з продовженням вживання препарату у післяопераційний період – по 1 таблетці 2 рази на добу протягом 2 днів [9].

Ефективним було застосування єдиного в Україні 10% вагінального крему з клотримазолом (Клофан®) для одноденного лікування вульвовагінітів. Препарат Клофан® має широкий спектр антимікотичної активності щодо дерматофітів, дріжджових та пліснявих грибів. Серед грибів, природно чутливих до клотримазолу, первинно резистентні штами виявляють вкрай рідко. Також він є активним щодо *Trichomonas*, стафілококів, стрептококів та бактероїдів. Не пригнічує власну лактофлору. Механізм дії клотримазолу – інгібіція синтезу ергостеролу, що призводить до структурного та функціонального пошкодження цитоплазматичної мембрани патогенного збудника. Крем Клофан® застосовували до хірургічного втручання: один повний аплікатор (7 г крему) у піхву ввечері (перед сном) одноразово. Курс лікування – 1 день [9].

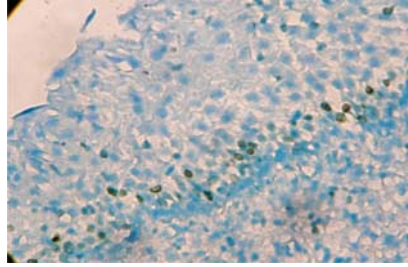
Результати обстеження 20 жінок репродуктивного віку з ЛМ та ДШМ на тлі ХЗ ОМТ та 20 пацієнок групи порівняння, які отримували запропонований нами лікувальний комплекс протизапальної терапії, свідчили про корекцію більшості показників мікробіоценозу статевих шляхів. Застосована комплексна протизапальна терапія сприяла повній елімінації ІПСШ та відновленню мікробіоценозу у 85,0% пацієнок.

Тактику ведення пацієнок з патологічно зміненим ЕШМ визначали за ступенем тяжкості морфологічних змін – наявністю ДШМ (МКХ-10: № 87,0; № 87,1; № 87,2). Вагомим обґрунтуванням доцільності застосування хірургічних методів лікування (ексцизія/конізація патологічно змінених тканин ШМ) є доведена висока ймовірність переходу доброякісних ВПЛ-індукованих станів ЕШМ у тяжкі диспластичні процеси та рак ШМ. Характер хірургічних методів втручання на ШМ у жінок у репродуктивний період повинен бути максимально щадним та органозберігальним. У 23 хворих з ЛМ та цитологічно виявленими інтраепітеліальними плоскоклітинними ураженнями високого ступеня тяжкості, аномальними кольпоскопічними ознаками, гістологічно підтвердженими диспластичними змінами ЕШМ середнього та високого ступеня тяжкості (CIN II, CIN III) проводили хірургічне лікування (радіохвильова конізація ШМ) з подальшим патогістологічним дослідженням видалених тканин.

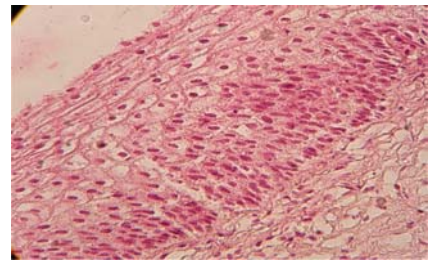
Хірургічна ексцизія/конізація патологічно змінених тканин ШМ може бути ускладнена значною кровотечею, яка пов'язана



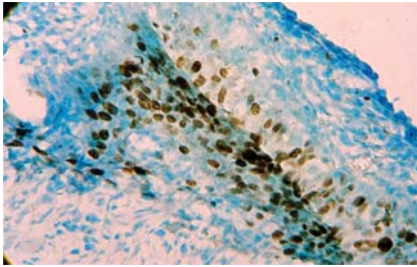
Мал. 1 Біоптат ШМ – CIN I.
Забарвлення гематоксином та еозином.
Мікрофотографія. Об. $\times 40$. Ок. $\times 10$



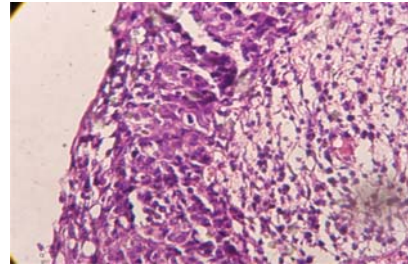
Мал. 2 Біоптат ШМ – CIN I. Слабка експресія проліферативного антигену Ki-67 (імуногістохімічне дослідження).
Мікрофотографія. Об. $\times 20$. Ок. $\times 10$.



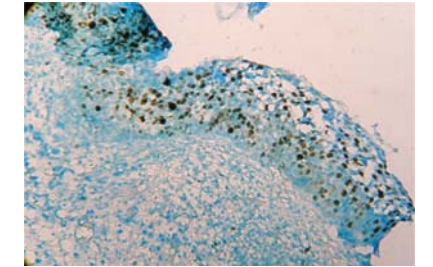
Мал. 3 Біоптат ШМ – CIN II.
Забарвлення гематоксином і еозином.
Мікрофотографія. Об. $\times 40$. Ок. $\times 10$



Мал. 4 Біоптат ШМ – CIN II. Помірна експресія проліферативного антигену Ki-67 (імуногістохімічне дослідження).
Мікрофотографія. Ок. $\times 10$. Об. $\times 20$



Мал. 5 Біоптат ШМ – CIN III.
Забарвлення гематоксином і еозином.
Мікрофотографія. Об. $\times 40$. Ок. $\times 10$



Мал. 6 Біоптат ШМ – CIN III. Значна експресія проліферативного антигену Ki-67 (імуногістохімічне дослідження).
Мікрофотографія. Ок. $\times 10$. Об. $\times 20$

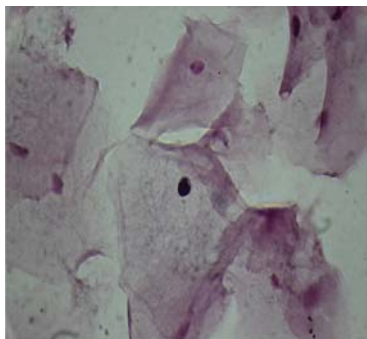
з пошкодженням судин ШМ або травмою слизової оболонки піхви. Кровотеча може виникнути безпосередньо під час самої хірургічної маніпуляції, під час епітелізації ранової поверхні ШМ та в період відгорнення післяопераційного струпа. Підвищена кровоточивість потребує застосування додаткового гемостазу, що в подальшому ускладнюється вторинним інфікуванням, неповноцінною епітелізацією ранової поверхні, розвитком рубців та стриктур, ендометріозу ШМ та високою частотою рецидивів диспластичних уражень ШМ. Використовували препарат Виданол® (таблетки транексамової кислоти 500 мг) як ефективний засіб профілактики (500 мг тричі на добу протягом 2 днів до операції) та лікування (1 г тричі на добу протягом 3–5 днів) за наявності інтра/післяопераційної кровотечі при хірургічному лікуванні ДШМ у жінок з доброякісними гіперплазіями матки [9, 10].

Антифібринолітичний засіб транексамова кислота специфічно інгібує активацію профібринолізину (плазміногену) та його перетворення на фібринолізин (плазмін). Чинить місцеву та системну гемостатичну дію під час кровотеч, пов'язаних із

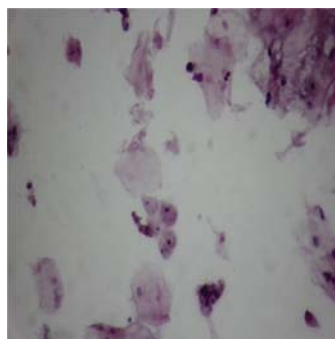
підвищенням фібринолізу. Також транексамова кислота опосередковано через стримування утворення кінінів та інших активних пептидів, що беруть участь в алергійних та запальних реакціях, має протиалергічну та протизапальну дію [11, 12].

Процес загоєння післяопераційної рани контролювали кольпоскопічно з 21-ї доби післяопераційного періоду до повного загоєвання. Після чого з метою контролю ефективності лікування та виключення ризику можливого рецидиву (персистенція ВПЛ) проводили цитологічне дослідження та визначення наявності ДНК ВПЛ (гібридизація *in situ*) у клітинах ЕШМ. Застосування означеної вище методики дозволило не тільки неінвазивно встановити наявність чи відсутність ДНК ВПЛ в епітеліальних клітинах ШМ, а й оцінити можливість реалізації вірусом ВПЛ онкогенного потенціалу (епісомальна чи інтрасомальна локалізація ДНК ВПЛ) (мал. 7).

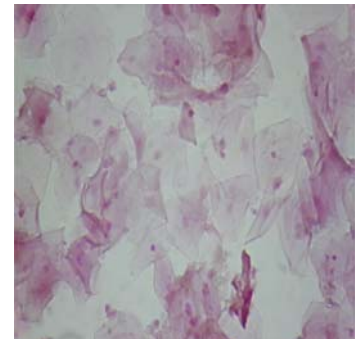
Негативна реакція на визначення ДНК ВПЛ у диспластичних клітинах ЕШМ була встановлена у 20 (87,0%) прооперованих пацієток, що свідчило про повне видалення уражених ВПЛ тканин. У 2 (8,7%) хворих визначали епісомальну локалізацію



Епісомальна локалізація ДНК ВПЛ у клітинах ЕШМ



Інтрасомальна локалізація ДНК ВПЛ у клітинах ЕШМ



Негативна реакція визначення ДНК ВПЛ у клітинах ЕШМ

Мал. 7. Детекція ДНК ВПЛ (гібридизація *in situ*) у сквамозному ЕШМ. Методика гібридизаційних зондів і системи гібридизації (DAKO, Данія)

ДНК ВПЛ з вірогідною реалізацією рецидиву ДШМ, що стало підґрунтям до проведення у них динамічного цитологічного моніторингу з визначенням ДНК ВПЛ (гібридизація in situ) та кольпоскопічного обстеження через 1, 6, 12 міс після лікування. У 1 пацієнтки зафіксовано наявність інтрасомальної локалізації ДНК ВПЛ в ЕШМ, тому для подальшого обстеження та лікування вона була направлена до спеціалізованого закладу.

Отримані результати підтверджують те, що розроблена комплексна диференційована система діагностичних і лікувальних заходів дозволяє підвищити ефективність діагностики ДШМ та зменшити частоту ускладнень і рецидивів даної патології.

ВИСНОВКИ

Метод рідинної цитології за рахунок стандартизації способу приготування препаратів високої якості дозволяє значно підвищити ефективність діагностики патологічних змін ЕШМ.

Використання у схемі консервативного лікування антибактеріального препарату системного призначення Полімік® та

протигрибкового препарату місцевої дії Клофан® сприяло повній елімінації ІПСШ та відновленню мікробіоценозу у 85,0% пацієнток з ЛМ та ДШМ.

Застосування препарату Виданол® (таблетки транексамової кислоти 500 мг) є ефективним засобом профілактики (500 мг тричі на добу протягом 2 днів до операції) та лікування (1 г тричі на добу протягом 3–5 днів після операції) за наявності інтра/післяопераційної кровотечі під час хірургічного лікування ДШМ у жінок з доброякісними гіперплазіями матки.

Рідинне цитологічне дослідження з визначенням ДНК ВПЛ (гібридизація in situ) в ЕШМ є інформативним методом контролю за ефективністю хірургічного лікування ДШМ, зумовлених ВПЛ.

З метою диференційованого підходу до лікування ДШМ у жінок у репродуктивний період доцільно дотримуватись запропонованого діагностично-лікувального алгоритму з цитологічним та кольпоскопічним контролем стану ЕШМ через 1, 6, 12 міс після лікування.

Диагностически-лечебный подход при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях у женщин репродуктивного возраста с доброкачественными гиперплазиями матки

В.К. Кондратюк, Т.Д. Задорожная, А.И. Нарольская, Н.Е. Горбань, П.Н. Ботсун, О.И. Пустовалова

В статье представлен анализ результатов комплексного лечения пациенток репродуктивного возраста с лейомиомой матки и диспластическими поражениями сквамозного эпителия шейки матки, которое включало противовоспалительную терапию и радиоволновую хирургию. Применение комплексных лечебных мероприятий у пациенток с лейомиомой матки и диспластическими поражениями сквамозного эпителия шейки матки позволило ускорить сроки эпителизации послеоперационной раневой поверхности, уменьшить частоту осложнений и рецидивов заболевания.

Ключевые слова: лейомиома матки, диспластические поражения сквамозного эпителия, консервативное лечение, радиоволновая хирургия, осложнения, рецидивы.

Diagnostic treatment approach for cervical intraepithelial neoplasia in women of reproductive age with benign uterine hyperplasia

V.K. Kondratiuk, T.D. Zadorozhnaya, A.I. Narolskaya, N.Ye. Gorban, P.N. Botsyun, O.I. Pustovalova

The article presents an analysis of the complex treatment results of reproductive age patients with uterine leiomyoma and dysplastic lesions of the squamous epithelium of the cervix which included anti-inflammatory therapy and radiowave surgery. The use of complex therapeutic measures in patients with uterine leiomyoma and dysplastic lesions of the squamous epithelium of the cervix allowed to reduce the epithelialization period of postoperative wound surface and to decrease the incidence of complications and recurrences.

Key words: uterine leiomyoma, dysplastic lesions of squamous epithelium, conservative treatment, radiowave surgery, complications, recurrences.

Сведения об авторах

Кондратюк Валентина Константиновна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (050) 334-53-87. E-mail: kondratiuk_valentina@mail.ru

Задорожная Тамара Даниловна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (096) 483-52-88

Нарольская Алина Игоревна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (050) 867-81-12

Горбань Наталия Евгеньевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (050) 547-16-92

Ботсун Павлина Николаевна – Диагностически-консультативный центр «CSD Health care», 03022, г. Киев, ул. Васильковская, 45; тел.: (067) 197-56-82

Пустовалова Ольга Ивановна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (050) 697-73-97

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Global cancer statistics. // A. Jemal, F. Bray, M. Melissa, J. Ferlay et al. // Cancer J. for Clinicians. – 2011. – №61(2). – P.69–90.
- Епідеміологія та чинники ризику дисплазії й раку шийки матки / В.О. Потапов, О.В. Шпільська, Л.П. Гавриш, О.О. Білодід // Мед.-соц. пробл. сім'ї. – 2013. – Т. 18, №3. – С. 55–62.
- Payson M. Epidemiology of myomas / M. Payson, P. Leppert, J. Segars //Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. – 2006. – Vol. 33, № 1. – P. 1–11.
- Fernandez H. Update of myoma management – introduction / H. Fernandez // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). – 2011. – Vol. 40, № 8. – P. 856–860.

- Буянова С.Н. Современные представления об этиологии, патогенезе и морфогенезе миомы матки / С.Н. Буянова, М.В. Мгелишвили, С.А. Петракова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 8, № 6. – С. 45–51.
- Донская Ю.В., Потапов В.А., Медведев М.В. Новые подходы к органосохраняющему лечению гиперпластических процессов эндометрия у больных с лейомиомой матки. //Universum: Медицина и фармакология: электрон. научн. журн – 2014. – № 8 (9). URL: http://7universum.com/ru/med.
- Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекуляр-

- ные механизмы регуляции гиперпластических процессов. – М.: Издательство Димитрийд график групп, 2005. – 348 с.
- Татарчук Т.Ф. К вопросу о профилактике и терапии гормонозависимых гиперпролиферативных заболеваний у женщин / Т.Ф. Татарчук, Л.В. Калугина // Здоровье женщины. – 2013. – № 7. – С. 51–57.
- Кондратюк В.К. Спосіб профілактики ускладнень хірургічного лікування дисплазій шийки матки / В.К. Кондратюк, А.І. Нарольська, Н.Е. Горбань, І.В. Овчар// Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. – 2016. – № 1. – 4 с.

- Иевлева Н.Ф. Сравнительная эффективность различных методов лечения заболеваний шейки матки /Н.Ф. Иевлева, Г.В. Чижова, Н.Е. Пермина //Дальневосточный медицинский журнал – 2013. – № 3. – С. 32–34.
- Leminen H, Hurskainen R. Tranexamic acid for the treatment of heavy menstrual bleeding: efficacy and safety//Int. J. Womens Health. – 2012. – Vol. 4. – P. 413–421.
- Lukes A.S., Moore K.A., Muse K.N., Gersten J.K. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial // Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 116 (4). – P. 865–875.

Статья поступила в редакцию 19.09.2016