

ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова» Минздрава России

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

ФГБУ «Эндокринологический научный Центр» Минздрава России

ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта» РАМН

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

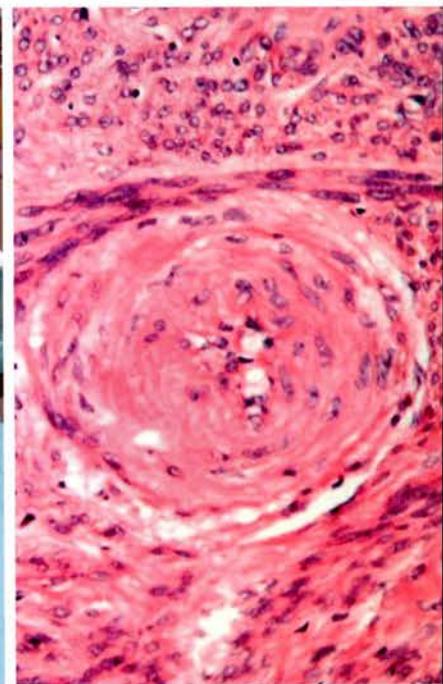
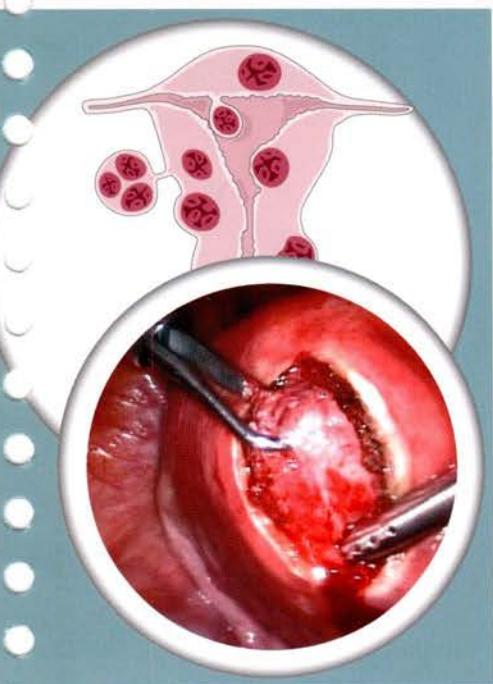
Российское общество акушеров-гинекологов

Российская Ассоциация по эндометриозу

МИОМА МАТКИ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

Клинические рекомендации по ведению больных

Под редакцией Л. В. Адамян (проект)



Коллектив авторов

**Адамян
Лейла Владимировна**

Академик РАМН, заместитель директора ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки России, заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии

**Андреева
Елена Николаевна**

Руководитель отделения эндокринной гинекологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, доктор медицинских наук

**Артымук
Наталья Владимировна**

Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №2 Кемеровской государственной медицинской академии, президент Кемеровской региональной общественной организации «Ассоциация акушеров-гинекологов», доктор медицинских наук, профессор

**Белоцерковцева
Лариса Дмитриевна**

Заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Сургутского государственного университета, главный врач Сургутского клинического перинатального центра, доктор медицинских наук, профессор

**Беженарь
Виталий Федорович**

Руководитель отделения оперативной гинекологии ФГБУ «Научно-исследовательский института акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта» РАМН, Санкт-Петербург, доктор медицинских наук, профессор

**Геворкян
Марияна Арамовна**

Профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, доктор медицинских наук

**Глухов
Евгений Юрьевич**

К.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Уральского государственного медицинского университета, зам. главного врача по акушерству и гинекологии МБУ ЦГБ №7 г. Екатеринбург

**Гус
Александр Иосифович**

Руководитель отделения функциональной диагностики ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

**Доброхотова
Юлия Эдуардовна**

Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

**Жордания
Кирилл Иосифович**

Ведущий научный сотрудник «Российского Онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина» РАМН, профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, председатель «ОСОПС – Общество специалистов онкологов по опухолям органов репродуктивной системы», доктор медицинских наук, профессор

**Зайратьянц
Олег Вадимович**

Заведующий кафедрой патологической анатомии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Главный патологоанатом Росздравнадзора по Центральному Федеральному Округу РФ, Вице-президент Российского и Председатель Московского общества патологоанатомов, Лауреат премии им. А.И.Струкова РАМН, доктор медицинских наук, профессор

Козаченко Андрей Владимирович	Ведущий научный сотрудник гинекологического отделения отдела оперативной гинекологии и общей хирургии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Минздрава России, доцент кафедры репродуктивной медицины и хирургии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, доктор медицинских наук
Киселев Станислав Иванович	Профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, доктор медицинских наук
Коган Евгения Алтаровна	Руководитель 1-го патологоанатомического отделения ФГУ ФГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, профессор кафедры патанатомии НИЦ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова», доктор медицинских наук, профессор
Кузнецова Ирина Всеволодовна	Главный научный сотрудник НИО женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор
Курашвили Юлия Борисовна	Профессор кафедры медицинской физики НИЯУ «МИФИ», доктор медицинских наук
Леваков Сергей Александрович	Руководитель отделения комплексных и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор
Малышкина Анна Ивановна	Директор ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России, доктор медицинских наук
Мальцева Лариса Ивановна	Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия», Главный внештатный акушер-гинеколог ПФО, Заслуженный деятель науки РФ
Марченко Лариса Андреевна	Ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор
Мурватов Камолжон Джамолхонович	Начальник гинекологического отделения Главного военного клинического госпиталя ВВ МВД РФ, полковник медицинской службы, заслуженный врач РФ, доцент кафедры репродуктивной медицины ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, кандидат медицинских наук
Пестрикова Татьяна Юрьевна	Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» МЗ РФ (г. Хабаровск), заслуженный врач РФ, главный внештатный акушер-гинеколог Минздрава РФ в Дальневосточном федеральном округе, доктор медицинских наук, профессор
Попов Александр Анатольевич	Заведующий отделением эндоскопии ГБУЗ МО «Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии», доктор медицинских наук, профессор
Протопопова Наталья Владимировна	Заведующая кафедрой перинатальной и репродуктивной медицины ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия постдипломного образования», заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор
Самойлова Алла Владимировна	Заместитель Председателя Кабинета Министров Чувашской Республики – министр здравоохранения и социального развития Чувашской Республики, Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГОУ Чувашский государственный медицинский Университет им. И.Н.Ульянова, доктор медицинских наук, профессор

Сонова Марина Мусабиевна	Заведующая отделением гинекологии, кафедра репродуктивной медицины ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор
Тихомиров Александр Леонидович	Доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России
Ткаченко Людмила Владимировна	Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФУВ ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный акушер-гинеколог Волгоградской области
Урумова Людмила Татаркановна	Заведующая гинекологическим отделением ФГБУЗ «Клиническая больница №123 Федерального медико-биологического агентства» России, заслуженный врач РФ, кандидат медицинских наук
Филиппов Олег Семенович	Заместитель директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России, профессор кафедры акушерства и гинекологии НИЦ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор
Хашукоева Ассият Зулчифовна	Профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, доктор медицинских наук
Чернуха Галина Евгеньевна	Заведующая отделением гинекологической эндокринологии ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор
Штыров Сергей Вячеславович	Профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, доктор медицинских наук
Ярмолинская Мария Игоревна	Ведущий научный сотрудник отдела эндокринологии репродукции ФГБУ «Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии имени Д.О. Отта» Северо-Западного отделения РАМН, профессор кафедры акушерства и гинекологии №2 ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрав России, доктор медицинских наук
Яроцкая Екатерина Львовна	Заведующая отделом Международного сотрудничества ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, доктор медицинских наук

В работе принимали участие авторы:

Баранов В.С. (Санкт-Петербург), Иващенко Т.Э. (Санкт-Петербург), Осинковская Н.С. (Санкт-Петербург), Обельчак И.С. (Москва), Панов В.О. (Москва), Панкратов В.В. (Сургут), Гришин И.И. (Москва), Ибрагимова Д.М. (Москва), Хачатрян А.С. (Москва)

АННОТАЦИЯ

Миома матки – доброкачественная, моноклональная, хорошо отграниченная, капсулированная опухоль, происходящая из гладкомышечных клеток шейки или тела матки. Локализация миомы матки бывает самой разнообразной. Наиболее часто диагностируют субсерозное и межмышечное (интрамуральное) расположение миоматозных узлов, количество которых может достигать 25 и более, а размеры – значительно увеличиваться. Подслизистое (субмукозное) расположение узлов наблюдают реже, но оно сопровождается более яркой клинической картиной.

В этих рекомендациях представлены современные данные об этиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике, а также о новых возможностях хирургического лечения и роли гормональной терапии в комплексном лечении миомы матки.

Ключевые слова

Миома матки, миниинвазивные методы хирургического лечения, гормональная терапия, индивидуальная тактика ведения больных

Цель

Разработать рекомендации по тактике ведения больных с миомой матки для практикующего врача

Методы

В ходе проведения Экспертного совета «Современная тактика ведения больных миомой матки» 07 декабря 2013 г. (Москва) был достигнут консенсус по ключевым проблемам миомы матки и выработано решение о разработке рекомендаций по тактике ведения больных с миомой матки на современном уровне.

Непосредственно в подготовке Клинических рекомендаций проведен поиск статей на английском языке в PubMed Medline и The Cochrane Library и в других важнейших ресурсах данных, касающихся различных аспектов миомы матки (с января 1999 г. по май 2014 г.); рассмотрены результаты всех имеющихся доказательных исследований на русском и английском языках, доступные мета-анализы и систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований, что позволило подготовить данные рекомендации по лечению миомы матки на основе консенсусного мнения экспертов.

Результаты

Документ представляет собой резюме новейших доказательных данных по диагностике и лечению миомы матки, полученных специалистами, как в России, так и за рубежом. Разработанные рекомендации могут быть использованы практикующими врачами при ведении женщин с этим заболеванием. Следование этим рекомендациям будет повышать эффективность лечения женщин с миомой матки.

В представленном документе отражены клинические и научные сведения, имеющиеся на момент его опубликования, при получении новых доказательных данных будут внесены соответствующие изменения. Представленную в документе информацию не следует рассматривать как абсолютную необходимость исключительного следования указанным методам лечения, но она позволяет врачу в своей клинической работе опираться на лучший мировой опыт.

Клинические рекомендации по миоме матки предназначены для врачей акушеров-гинекологов, гинекологов-эндоскопистов, гинекологов-эндокринологов, общих хирургов, урологов, онкологов, врачей семейной медицины, преподавателей медицинских вузов.

Оглавление

Введение.....	7
Эпидемиология и факторы риска	9
Этиология и патогенез	15
Терминология и классификация	23
Морфология, молекулярная биология лейомиом матки и их изменения под влиянием медикаментозного лечения	24
Клиническая картина.....	41
Диагностика	44
Лечение	52
Хирургическое	52
Медикаментозное.....	66
Специальные вопросы	72
Миома матки и бесплодие	72
Миома матки и беременность	74
Миома матки в пери- и постменопаузе	79
Миома матки и рак.....	82
Заключение	84
Список рекомендуемой литературы	86
Приложение	96

Список сокращений

аГн-РГ – агонисты гонадотропин-рилизинг гормона

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны

ДДТ – дихлордифенилтрихлорэтан

ЕК – естественные киллеры

ИМТ – индекс массы тела

ИПФР – инсулиноподобный фактор роста

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

ЛИФ (leukemia inhibitory factor, LIF) – лейкозингибирующий фактор

ЛМ – лейомиома матки

ЛНГ-ВМС – левоноргестрелсодержащая внутриматочная система

МГТ – менопаузальная гормональная терапия

МКБ 10 – Международная классификация болезней десятого пересмотра

ММК – межменструальные маточные кровотечения

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультисрезовая спиральная компьютерная томография

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОМК – обильные менструальные кровотечения

ОР – относительный риск

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

ПЭС – постэмболизационный синдром

РП – рецепторы прогестерона

РЭ – рецепторы эстрогенов

α -РЭ – рецепторы эстрогенов α

β -РЭ – рецепторы эстрогенов β

СМРП (улипристала ацетат) – селективные модуляторы рецепторов прогестерона

СМЭР – селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов

ТПФР – тумороподобный фактор роста

УЗАС – ультразвуковое триплексное ангиосканирование

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

ЭМА – эмболизация маточных артерий

ЭФР – эндотелиальный фактор роста

bFGF – основной фактор роста фибробластов

G6PD – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа

MRgFUS – абляция ультразвуком под контролем магнитно-резонансной томографии

HMG – белки высокой мобильности

PIP – фосфорилированные фосфоинозитиды

PVA – поливиниловый спирт

RI – индекс резистентности

VEGF – сосудисто-эндотелиальный фактор роста

V_{max} – скорость кровотока

Введение

Миома матки – одна из наиболее распространенных доброкачественных опухолей женской половой сферы, которая возникает у 20-40% женщин репродуктивного возраста [Duhan N., 2011, Donnez J. et al., 2012].

Это доброкачественная моноклональная опухоль из гладкомышечных клеток миометрия. Опухоль развивается из одной единственной аномальной клетки, которая в результате произошедшей в ней мутации приобрела способность нерегулируемого роста [Сметник В.П. и др., 2003, Maruo I.T. et al., 2004].

Впервые заболевание было описано британским патологоанатомом Мэтью Бейли в 1793 г. и по настоящее время миома матки уверенно занимает второе место в структуре гинекологической заболеваемости [Краснопольский В.И., 2010, Тихомиров А. Л., 2006]. Однако невозможно точно определить ее истинную распространенность в связи с бессимптомным течением в более чем 70% случаев. Примерно при 1/3 всех обращений в гинекологические клиники диагностируют эту опухоль. За 1998-2002 гг. зарегистрировано более 1,2 млн. пациенток с первичным диагнозом «миома матки» [Myers E., Barber M., 2009].

Несмотря на определенные успехи, достигнутые в области консервативной терапии этого заболевания, основным методом лечения миомы матки до настоящего времени остается хирургический, а полного излечения удается добиться только с помощью гистерэктомии. Однако у молодых женщин с нереализованной репродуктивной функцией, бесплодием или невынашиванием беременности, а также желающих сохранить матку с целью рождения детей в будущем, необходимо хирургическое лечение, позволяющее, с одной стороны, полностью удалить патологический очаг(и), а с другой, – сохранить или восстановить генеративную функцию. Операцией, решающей эти проблемы, является миомэктомия. Хирургическое лечение показано при «отмеченном» быстром росте миомы или появлении сопутствующих симптомов (сдавление соседних органов, кровотечение, боль и т.д.).

При отсутствии соответствующей симптоматики (боль, менометроррагии, документированный рост миомы,

нарушение функции соседних органов, бесплодие и невынашивание беременности), а также при малом размере опухоли и асимптоматическом течении миомы пациентки в лечении не нуждаются и находятся под динамическим наблюдением врачей женской консультации.

В последние 3 десятилетия бурно развивающиеся вспомогательные репродуктивные технологии позволяют добиться наступления беременности у женщин репродуктивного возраста, даже позднего, в том числе и после миомэктомии.

При этом, согласно опубликованным данным, в Европе более 300 тыс. в год оперативных вмешательств в гинекологии связаны с миомой матки [Duhan N. et al., 2011]. В США ежегодно выполняют примерно 200 тыс. гистерэктомий, 30 тыс. миомэктомий, и тысячи ультразвуковых исследований для их диагностики. Годовые экономические затраты этих опухолей составляют от \$ 5,9 млрд. до \$ 34,4 млрд. [Cardozo E.R. et al., 2012].

По данным НЦАГиП им. В.И.Кулакова (2013) за 1991-2012 гг. было проведено 6089 миомэктомий, из них 81,1% лапароскопическим доступом, 14,2% гистерорезектоскопическим и 4,8% лапаротомическим. Кроме того, выполнено 1869 гистерэктомий лапароскопическим доступом и 691 миомэктомия во время беременности.

Согласно последним данным, зафиксирован повышенный риск развития лейомиомы для афро-американских женщин по сравнению с европейскими, что указывает на возможную генетическую природу развития опухоли. По прогнозам, в возрасте 50 лет почти 70% белых женщин и более 80% чернокожих женщин могут иметь, по крайней мере, один миоматозный узел; развитие тяжелых осложнений возможно у 15-30% больных [Baird DD. et al., 2003; Catherino WH. et al., 2011]. Темпы роста гистерэктомии по поводу миомы также больше среди афро-американских, чем среди европейских женщин (38 против 16 на 10 тыс. женщин) [Wise LA. et al., 2004].

Обычно это заболевание диагностируют у 20-25% женщин репродуктивного [Duhan N.,2011] и у 60% и более

пременопаузального возраста, у которых основными клиническими проявлениями являются маточные кровотечения и тазовая боль. Опухоль может стать также причиной бесплодия и различных осложнений беременности. Узлы миомы матки способны имитировать или маскировать злокачественные опухоли.

Расположение и размер миоматозных узлов зависят от их клинических проявлений. По сравнению с другими локализациями субмукозные миомы, деформирующие

полость матки, являются наиболее разрушительными для целостности эндометрия, даже небольшие субмукозные миомы связаны с чрезмерными и нерегулярными кровотечениями, бесплодием и привычным невынашиванием беременности. Напротив, субсерозные узлы, растущие в брюшную полость при достижении определенного размера, могут оказывать давление на соседние органы, нарушая их функцию, что воспринимается пациентками, как тазовый дискомфорт [Sinclair D C. et al., 2011].

Эпидемиология и факторы риска миомы матки

Миома матки – наиболее распространенная доброкачественная опухоль среди женщин большинства стран мира. Считают, что миому матки диагностируют у 30-35% женщин репродуктивного возраста, чаще в позднем репродуктивном возрасте, а у 1/3 пациенток она становится симптомной.

Как следствие, миома матки становится главной причиной гистерэктомии во многих странах, например в США она является основанием приблизительно для 1/3 всех гистерэктомий, а это примерно 200 тыс. гистерэктомий ежегодно. В России, по различным данным, миома матки является причиной гистерэктомии в 50-70% случаев при заболеваниях матки.

Несмотря на высокую распространенность заболевания, до последних лет сравнительно немного фундаментальных исследований было направлено на выявление причинной обусловленности и патогенеза миомы матки из-за редкости ее злокачественного преобразования. Однако, несмотря на доброкачественное течение, миома матки является причиной значительного снижения качества жизни у значительной части женского населения. Клинические проявления опухоли связаны с маточными кровотечениями, болью, сдавливанием смежных органов, нарушением не только их функции, но и фертильности, включая бесплодие и невынашивание беременности.

Причины развития миомы матки неизвестны, но научная литература содержит большой объем информации, имеющий отношение к эпидемиологии, генетике, гормональным аспектам и молекулярной биологии этой опухоли.

Факторы, потенциально связанные с генезом опухоли, можно условно представить 4 категориями:

1. Предрасполагающие или факторы риска.
2. Инициаторы.
3. Промоутеры.
4. Эффекторы.

Факторы риска миомы матки (предрасполагающие)

Знание факторов предрасположенности позволит иметь представление об этиологии миомы матки и разработать превентивные меры. Несмотря на то, что мы рассматриваем факторы риска изолированно, чаще всего на лицо их сочетание (табл. 1). Воздействие многих факторов ранее приписывали их влиянию на уровень

Таблица 1

Факторы риска, связанные с развитием миомы

Фактор	Риск	Авторы
Раннее менархе	Увеличивает	Marshall et al, 1988a
Отсутствие родов в анамнезе	То же	Parazzini et al, 1996a
Возраст (поздний репродуктивный период)	То же	Marshall et al, 1997
Ожирение	То же	Ross et al, 1986
Афроамериканская раса	То же	Baird et al, 1998
Прием тамоксифена	То же	Deligdisch, 2000
Высокий паритет	Снижает	Lumbiganon et al, 1996
Менопауза	То же	Samadi et al, 1996
Курение	То же	Parazzini et al, 1996b
Прием КОК	?	Marshall et al, 1998a
Гормональная терапия	?	Schwartz et al, 1996
Факторы питания	?	Chiaffarino et al, 1999
Чужеродные эстрогены	?	Saxena et al, 1987
Географический фактор	?	Ezemand Otubu 1981

или метаболизм эстрогенов и прогестерона, но доказано, что эта связь чрезвычайно сложна, и скорее всего, существуют другие механизмы, вовлеченные в процесс образования опухоли. Следует отметить, что анализ факторов риска миомы матки остается трудной задачей в связи с относительно небольшим количеством проведенных эпидемиологических исследований, а на их результаты может оказывать влияние тот факт, что распространенность бессимптомных случаев миомы матки достаточно высока [Schwartz S.M., Marshall L.M., 2000].

Менархе

Существуют данные об увеличении риска миомы матки, связанном с ранним менархе, хотя он часто не был статистически значимым. Относительно недавно были опубликованы данные, согласно которым у женщин с менархе в возрасте ≤ 10 лет, риск миомы матки был выше, чем у пациенток в 12 лет [относительный риск (ОР) 1.24]. У женщин с возрастом менархе ≥ 16 лет риск заболеть миомой матки был снижен (ОР 0.68). L.M. Marshall и др., (1998), S.E. Bulun (2013), Sato и др. (2000), отметив раннее начало регулярных менструаций у больных с миомой, пришли к заключению, что ранняя менструальная функция связана с увеличением риска роста узлов у молодых женщин. Раннее начало менструальных циклов повышает число клеточных делений, которые миометрий претерпевает в течение репродуктивного периода, что увеличивает риск мутации в генах, управляющих пролиферацией миометрия.

Репродуктивная функция

Целый ряд исследований подтвердил обратную связь между количеством родов и риском развития миомы матки. Известны работы, сообщающие о сниженном ОР миомы матки среди рожавших женщин (0.5) по сравнению с нерожавшими и прогрессивном снижении риска относительно числа родов. Полученные результаты можно объяснить тем, что беременность уменьшает время свободного эстрогенного воздействия на миометрий, тогда как бесплодие может быть связано с ановуляцией, характеризующейся долгосрочным, непрерывным воздействием эстрогенов на миометрий. Существует альтернативная гипотеза, которая предполагает, что миома матки – причина бесплодия, а не его следствие; однако сниженный ОР миомы матки, связанный с паритетом, остается по существу тем же после того, как у женщины с бесплодием в анамнезе наступают беременность.

Возраст

Повышение риска миомы матки, связанное с увеличением репродуктивного возраста, было продемонстрировано во многих эпидемиологических исследованиях [Segars J.H. et al., 2014]. Доказано, что среди пациенток, оперированных по поводу миомы матки, преобладают женщины в возрасте от 40 до 50 лет, хотя данные выво-

ды можно объяснить более выраженным ростом опухоли в этот возрастной период, а также моральной готовностью женщин позднего репродуктивного периода к гинекологической операции. С одной стороны, если вероятность развития миомы и ее роста фактически увеличивается в течение последних лет репродуктивного периода, то гормональные факторы, связанные с перименопаузой, могут быть важными модуляторами возникновения и роста миомы матки. С другой – очевидное увеличение заболеваемости миомой матки в позднем репродуктивном возрасте можно объяснить кумулятивным 20–30-летним гормональным воздействием на миометрий. Снижение риска миомы матки, требующей хирургического лечения, у пациенток в постменопаузе, возможно, связано с уменьшением размера опухоли ввиду отсутствия гормональной стимуляции. Гистологический материал, представляющий собой 2-миллиметровые по толщине участки матки, подтвердил одинаковую заболеваемость миомой в пре- и постменопаузе (74 и 84% соответственно), но размеры узлов миомы в постменопаузе оказались меньше.

Ожирение

В настоящее время имеется целый ряд публикаций о наличии связи между ожирением и увеличением заболеваемости миомой матки. По данным проспективного исследования из Великобритании [Bulun S.E., 2013], риск миомы матки увеличивается приблизительно на 21% на каждые 10% прибавки массы тела; подобные результаты были получены после анализа индекса массы тела (ИМТ), а не веса пациенток. В исследовании, проведенном в Таиланде, методом «случай-контроль» наблюдали 6% увеличение риска для каждого изменения ИМТ на 1 единицу. Точно также большое проспективное исследование медицинских сестер в США показало рост риска заболеваемости с увеличением ИМТ взрослых пациенток. В исследовании методом «случай-контроль» японских авторов женщин с ожирением (ИМТ < 25 , процент жировой прослойки ≥ 30) или с висцеральным типом распределения жира (окружность талии > 80 см) относят к группе с достоверно более высоким риском развития миомы матки. В американских исследованиях показано, что 51% пациенток, которым была выполнена гистерэктомия по поводу миомы матки или миомэктомия, имели избыточную массу тела, а 16% – ожирение. Авторы сравнили свои результаты с результатами подобного исследования, проведенного национальной исследовательской группой в США, и включенного в обзор FDA, по данным которого 25% пациенток с миомой матки имели избыточную массу тела и 7,2% ожирение. Однако необходимо отметить, что в более позднем исследовании отсутствовала контрольная группа и как критерий использовали процент так называемой желательной массы тела, а не ИМТ. Важен и тот факт, что работу выполняли позже, когда распространенность ожирения в США увеличилась. В противовес этому исследованию существуют две публикации, в которых не было выявлено корреляции между заболеваемостью миомой и ИМТ. Противоречивость

данных о зависимости заболеваемости миомы матки от избыточной массы тела можно объяснить различными методами измерения и оценки ожирения, а также корректностью выбора группы сравнения. Корреляция между ожирением и увеличением риска миомы матки, вероятно, опосредована гормональными факторами, связанными с ожирением. Известно несколько специфических гормональных особенностей, ассоциированных с ожирением.

Инсулинорезистентность – неизбежный спутник избытка висцерального жира – провоцирует множественные гормональные изменения, в числе которых нарушение секреции и действия гормона роста, пролактина, вазопрессина, кортикотропина. Синтез в печени глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), при ожирении снижается, приводя к увеличению фракции свободных эстрогенов.

Одновременно в жировой ткани повышается конверсия андрогенов в эстрогены. Поскольку почти все циркулирующие эстрогены в постменопаузальном периоде синтезированы в результате периферической конверсии андрогенов, этот механизм, вероятно, имеет большее значение в постменопаузе, нежели в пременопаузе. В пременопаузе у женщин, имеющих ожирение, ферментные системы, экспрессированные в жировой ткани, обуславливают изменение метаболизма эстрогенов с накоплением активных 16α -ОН-производных эстрадиола и эстрона.

Диета

Потенциальная роль диеты в генезе миомы матки в литературе освещена мало. В исследовании итальянских ученых «случай-контроль» была показана корреляция между риском возникновения миомы матки и потреблением красного мяса, в том числе говядины, ветчины, а потребление зеленых овощей приводило к обратному эффекту. К сожалению, в данной работе не было оценено количество потребляемых калорий и процентный состав жиров в диете исследуемой и контрольной групп, хотя можно было бы предположить, что более высокое потребление говядины будет связано с потреблением большего количества жиров и соответственно калорий.

Поскольку миома матки является гормонально чувствительной опухолью, остается открытым вопрос о роли фитогормонов, входящих в состав пищи. При обследовании женщин пременопаузального возраста было установлено, что пациентки-вегетарианцы выделяли в 3 раза больше эстрогенов с калом, но имели более низкую мочевую экскрецию эстрогенов по сравнению с содержанием эстрогенов в плазме крови и с пациентками, употребляющими мясо. Увеличение фекальной экскреции эстрогенов обусловлено повышенным выделением их с желчью, что приводит к редукции уровня эстрогенов в крови. Кроме того, объяснить увеличение фекальной экскреции эстрогенов у вегетарианцев мож-

но следующим: (а) высоким содержанием в рационе неперевариваемых и неабсорбируемых волокон, которое защищает эстрогены от бактериальной деконъюгации и реабсорбции; (b) особенностями вегетарианской диеты, уменьшающей способность кишечной флоры к расщеплению желчных эстрогенов и их реабсорбции; (с) эффектом, который связан с низким содержанием жиров в диете, что в свою очередь снижает абсорбцию эстрогенов.

Известно, что вегетарианцы потребляют меньше жиров и больше пищевого волокна, чем не вегетарианцы. Диета с высоким содержанием пищевых волокон и с низким содержанием жиров уменьшает уровни эстрогенов в плазме, что связано, вероятно, с изменениями кишечной флоры и уменьшением количества эстрогенов в кишечно-печеночном кровообращении. Таким образом, независимо от значимости содержания в рационе питания жиров или пищевых волокон, было установлено, что диета влияет на метаболизм эстрогенов у женщин пременопаузального возраста, который может в свою очередь воздействовать на риск развития миомы матки. Аналогично, уменьшение концентрации эстрадиола в плазме крови на 17% было достигнуто у здоровых женщин в постменопаузе при назначении диеты с низким содержанием жиров [Segars J.H. et al., 2014].

В последние годы роль фитоэстрогенов широко обсуждается в научной литературе. Эти растительные гормоны проявляют свою биологическую активность после агликирования флорой желудочно-кишечного тракта. Хотя фитоэстрогены содержатся приблизительно в 300 видах растений, человек преимущественно получает их с соей. Эти вещества действуют, как селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (СМЭР), проявляя слабые эстрогенные или антиэстрогенные свойства в зависимости от концентрации эндогенных эстрогенов и представительства разных типов эстрогеновых рецепторов в тканях, в связи с чем эффективность различается в разных тканях. Роль фитоэстрогенов в развитии миомы матки можно рассматривать с позиций увеличения риска или протекции в зависимости от сопутствующих факторов.

Физическая активность

Возможная связь между физической активностью и возникновением миомы матки была описана в работе, авторы которой изучали распространенность миомы матки среди бывших атлетов колледжа по сравнению с женщинами, не занимавшимися спортом. Установлено, что у женщин, не занимавшихся спортом, риск заболеть миомой матки был выше в 1,4 раза, по сравнению с бывшими атлетами. Следует отметить, что эти 2 группы различались не только степенью физической активности, но и тем, что спортивный образ жизни, возможно, был связан с продолжительными диетами, относительным снижением жировой массы тела на фоне физических нагрузок, и, следовательно, снижением конверсии андрогенов в эстрогены в жировой ткани.

Расовые различия

Многочисленные научные источники сообщают, что миома матки более распространена у темнокожих по сравнению с женщинами белой расы. Наиболее цитируемым является исследование, показавшее, что 89,9% больных миомой матки, получавших лечение в Благотворительной больнице Нового Орлеана, были афроамериканками, тогда как в целом обращаемость за гинекологической помощью среди афроамериканок была незначительно выше, чем среди представительниц белой расы. В более поздних работах вероятность развития миомы матки варьировала, но была выше у негроидной расы в 3-9 раз. При анализе причин выполненных гистерэктомий миома матки была выявлена у 89% темнокожих и у 59% белых женщин, причем размер узлов у темнокожих женщин был больше, чаще выявляли множественную форму заболевания и более выраженную клиническую картину. В крупном проспективном исследовании наблюдали 95061 медсестру пременопаузального возраста, не имевшую в анамнезе миомы матки. Заболеваемость миомой оказалась в 2-3 раза выше среди темнокожих, чем среди белых женщин.

Причина более высокой распространенности миомы матки среди темнокожих женщин неизвестна, но ею могут стать этнические различия в циркулирующих уровнях эстрогенов. В группах здоровых женщин, получавших диету с высоким содержанием жиров и низким содержанием пищевых волокон, подобную их обычной диете, уровни эстрогенов в сыворотке крови были выше у афроамериканских женщин, чем у белых. Когда же впоследствии диета была изменена на стол с низким содержанием жиров и обогащением пищевыми волокнами, в обеих группах было зафиксировано значимое снижение уровня эстрогенов в крови. Кроме того, достоверно более низкое соотношение 2ОН-эстрона и 16 α -ОН-эстрона в моче у афроамериканских женщин по сравнению с белыми. Неизвестно, являются ли эти различия метаболизма эстрогенов генетическими факторами или факторами окружающей среды.

Гораздо меньше известно о распространенности миомы матки у латиноамериканок и азиаток. В исследовании медсестер пременопаузального периода в США заболеваемость миомой матки, установленной на основании ультразвукового исследования (УЗИ) или оперативного вмешательства (гистерэктомии), существенно не отличалась от заболеваемости женщин белой расы (частота на 1 тыс. женщин в год: латиноамериканки – 14,5; азиатки – 10,4; белые – 12,5; в отличие от афроамериканок – 37,9).

Суммируя изложенное выше, следует отметить, что распространенность миомы матки высока, как среди черной, так и белой расы и, вероятно, также высока среди латиноамериканцев и азиатов. Так что вопрос расовых различий распространенности по сравнению с распространенностью миомы в целом интересен только с точ-

ки зрения выявления этиологических факторов, приводящих к развитию симптомов миомы матки.

Географические различия

Знание распространенности миомы матки в разных регионах может дать представление о важности диеты, факторов окружающей среды и этнической принадлежности, но, к сожалению, таких исследований проведено мало. F. Sato и соавт. (2000) сообщили, что «лейомиома матки – наиболее распространенная тазовая опухоль в Японии», но не представили данных о реальной распространенности заболевания. Другие исследователи описали, что при проведении 68% гистерэктомий в Нигерии была диагностирована миома матки. Авторы из Малайзии и другие исследователи из Франции установили, что фибромиома матки является ведущим показателем к гистерэктомии (в 47,6 % и 66,7 % случаев соответственно), а в России – в 50-70% случаев.

Несмотря на то что никаких статистически значимых и достоверных выводов на основе представленных исследований сделать нельзя, очевидно одно – частота встречаемости миомы матки в различных частях света, безусловно, высока.

Курение

В некоторых работах было показано, что риск миомы матки снижается у курящих женщин, причем этот феномен не характерен для женщин, куривших в прошлом. В одном из таких исследований у курящих было продемонстрировано уменьшение на 50% риска миомы матки, требующей хирургического лечения. В другой работе была выявлена прямая зависимость сокращения риска миомы матки от количества выкуриваемых сигарет. Так, выкуривание 10 сигарет в день снижало риск на 18% по сравнению с некурящими женщинами, тогда как у курильщиц, выкуривавших по 20 сигарет в день, риск был приблизительно на 33% ниже, чем у некурящих. В отличие от этих результатов, в другом исследовании не было доказано никакого снижения риска заболеваемости миомой матки у курящих женщин.

Обратная зависимость между курением и возникновением миомы матки обычно свидетельствует об антиэстрогенном эффекте табакокурения, который, как известно, снижает риск заболеваемости раком эндометрия, способствует наступлению ранней менопаузы и развитию остеопороза. Патофизиология этого очевидного антиэстрогенного эффекта не полностью ясна, поскольку уровни эстрона и общего эстрадиола одинаковы у курящих и некурящих женщин в постменопаузе, а результаты исследования уровней гормонов у курящих женщин в пременопаузе противоречивы. Кроме того, были выявлены некоторые нарушения метаболизма стероидов у курильщиц. Повышенное количество 2ОН-эстрадиола (слабый эстроген), у курящих связано с меньшей эстрогенной активностью в тканях-мишенях. Кроме того, никотин ингибирует процесс ароматизации

андростендиона в эстрон. Одновременно были выявлены достоверно более высокие уровни ГСПГ в сыворотке крови у курящих женщин репродуктивного возраста.

Увеличение количества андростендиона и кортизола в крови, отмеченное у курящих женщин в постменопаузе, обусловлено повышенной активностью надпочечников. Этот факт интересен в связи с полученными экспериментальными данными об ингибирующем влиянии андрогенов на эстрогенные эффекты в матке крыс.

Таким образом, гормональные метаболические эффекты курения являются, скорее всего, многофакторными. Кроме того, известно, что курящие, как группа, имеют сравнительно более низкую массу тела, чем некурящие, возможно, из-за более низкой эффективности сохранения калорий и/или повышенного уровня метаболизма. Более низкая масса тела и следовательно более низкий риск заболеваемости миомой матки являются еще одним косвенным механизмом воздействия, через который курение снижает риск развития миомы. Однако, учитывая неблагоприятное воздействие никотина на организм в целом, курение, несомненно, нельзя рекомендовать как метод профилактики миомы.

Гормональная контрацепция

Сообщения в литературе о влиянии комбинированных оральных контрацептивов (КОК) на рост миомы матки чрезвычайно противоречивы. В ранних работах высказывалось предположение, что КОК могут играть роль в развитии или росте миомы. Однако далее не было выявлено связи между возникновением миомы матки и использованием КОК, более того, доказано, что риск развития миомы матки прогрессивно уменьшается в зависимости от продолжительности приема КОК (приблизительно, 17% сокращение риска на каждые 5 лет использования КОК). Этот защитный эффект был объяснен снижением выделения свободных эстрогенов, обусловленным действием прогестагенов. Впоследствии данное исследование было подвергнуто критике, а миома матки надолго даже стала противопоказанием к приему КОК. Эти противоречивые результаты исследования относительно эффекта КОК можно объяснить различными видами и дозами эстрогенов и прогестагенов в препаратах КОК

Влияние менопаузальной гормональной терапии

Очевидно, что миома после менопаузы должна регрессировать, но менопаузальная гормональная терапия (МГТ) может остановить этот процесс и даже стимулировать рост узлов. При этом добавление прогестагенного компонента не уменьшало этот риск. Несколько различных клинических исследований свидетельствовали о росте миомы на фоне трансдермального применения эстрогенного и прогестагенного компонентов МГТ. Точно также инъекционные формы эстрогенов в сочетании с прогестагенами приводили к увеличению размеров и числа узлов миомы. Кроме того, в одном ис-

следовании было установлено, что назначение оральной МГТ не вызывало значимого изменения размеров опухоли, а в другом – оральная МГТ приводила к увеличению объема 17 узлов миомы и уменьшению в размере 6 узлов, но эти изменения не были статистически значимы. В 2 работах, которые включали группы сравнения, объем миомы матки незначимо уменьшился у женщин, не получавших МГТ в течение длительного времени. И только в 2 исследованиях с включением контрольных групп было высказано предположение, что назначение оральной МГТ может ингибировать нормальный менопаузальный регресс миомы матки.

Эффект МГТ на рост узлов миомы матки у женщин после менопаузы – вопрос сложный, ответ на который можно будет дать только на основании дальнейших исследований. Яркой иллюстрацией этого является утверждение Polatti и соавт. (2000) о том, что увеличение объема или числа миом матки во время приема МГТ в постменопаузе, вероятно, не связано исключительно с дозой и путем введения эстрогенного компонента, а, возможно, зависит от дозы и типа применяемого прогестагенного компонента.

Тамоксифен

Тамоксифен – частичный агонист эстрогенов, который связывается с рецепторами к эстрогенам, противодействуя эффектам эстрогенов в различных органах. Поскольку тамоксифен является эффективной адъювантной терапией эстрогенчувствительного рака молочной железы, можно ожидать, что данный препарат приведет к регрессу чувствительных к эстрогенам миом матки. Исследования *in vitro* подтверждают, что тамоксифен тормозит стимулируемый эстрогенами рост клеток миомы у крыс. Однако несколько клинических исследований выявили рост миомы матки у больных раком молочной железы, получавших терапию тамоксифеном, вплоть до появления показаний к гистерэктомии. По-видимому, эффект тамоксифена дозозависим, кроме того, стимулирование роста миомы или отсутствие влияния связано с совокупностью дополнительных факторов. Установлено, что тамоксифен, применяемый для лечения рака молочной железы, в 20% оказал агонистическое эстрогенное влияние, увеличивая пролиферативную активность в матке. У этих больных были выявлены полипы эндометрия, железистая гиперплазия эндометрия, аденомиоз и/или миоматозные узлы. Описаны несколько случаев развития лейомиосаркомы матки, диагностированной у больных, получающих тамоксифен. Этот очевидный эффект тамоксифена, как агониста эстрогенов подтверждает еще и тот факт: его использование совместно с агонистами Gn-RH не способствовало уменьшению размеров миоматозных узлов.

На основании проанализированных данных о влиянии тамоксифена можно сделать следующие выводы: во-первых, биологическое действие препарата сложно и данные, полученные на основе изучения животных

моделей, вероятно, не могут быть полностью экстраполированы на людей; во-вторых, разные эффекты тамоксифена в молочной железе и матке подтверждают действие данного препарата как СМЭР, проявляющего свойства агониста и антагониста рецептора эстрогенов (РЭ). Очевидно, что это определяется самой клеткой-эффектором и соотношением типов РЭ в ткани.

Ксеноэстрогены

Разнообразные группы экзогенных веществ, ксеноэстрогенов, являясь либо агонистами, либо антагонистами эстрогенов, могут влиять на метаболизм и уровень эндогенных гормонов. У этих веществ нет единой химической структуры, их источником для человека может быть пища, промышленные или фармацевтические источники. Несмотря на то, что промышленные химикаты с эстрогеновыми эффектами в последнее время находятся под пристальным вниманием, всего в нескольких исследованиях было обращено внимание к проблеме влияния таких веществ на миому матки. Пестицид дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ) и его аналоги, как было доказано, являются веществами с эстрогенной активностью. Некоторые аналоги ДДТ (метоксихлор и др.), все еще широко используют, например в США. В единственном клиническом исследовании влияния ДДТ на миому матки было установ-

лено, что более высокое содержание ДДТ характерно для ткани фибромиомы, по сравнению с нормальным миометрием, а также более высокое содержание ДДТ в крови женщин с миомой матки, чем у здоровых женщин. В лабораторных исследованиях на клетках миомы крыс несколько органических хлорсодержащих пестицидов, включая 2,2-бис-(*p*-гидроксифенил)-1,1,1-трихлорэтан, α -эндосульфат, метоксихлор, токсафен и эндосульфат- β , действовали как агонисты РЭ, экспрессируя рецепторы прогестерона (РП), и в некоторых случаях, стимулируя пролиферацию клеток миомы. Далее был доказан эффект накопления органических хлорсодержащих пестицидов в жировой ткани молочных желез. Кроме того, представляет интерес тот факт, что β -рецепторы эстрогенов (β -РЭ) могут связываться с двумя ксеноэстрогенами: метоксихлором и дифенолом, причем сродство этих веществ к β -РЭ выражено в большей степени по сравнению с α -рецепторами эстрогенов (α -РЭ). Ввиду широкого использования органических хлорсодержащих пестицидов в народном хозяйстве, несомненно, необходимы дальнейшие исследования возможной связи этих веществ с риском развития миомы матки. Результаты исследования диэтилстильбэстрола свидетельствуют о том, что экзогенное поступление эстрогенов может привести к клеточным и молекулярным альтерациям, включая формирование миомы матки.

Этиология и патогенез

Самый важный аспект этиологии миомы матки — инициатор роста опухоли — остается неизвестным, хотя теории инициирования ее туморогенеза существуют. Одна из них подтверждает, что увеличение уровня эстрогенов и прогестерона приводит к росту митотической активности, которая может способствовать формированию узлов миомы, увеличивая вероятность соматических мутаций. Другая гипотеза предполагает наличие врожденной генетически детерминированной патологии миометрия у женщин, больных миомой матки, выраженной в увеличении количества РЭ в миометрии. Наличие генетической предрасположенности к миоме матки косвенно свидетельствует об этническом и семейном характере заболевания.

Еще одна интересная теория постулирует, что патогенез миомы матки мог бы быть похожим на патофизиологическую реакцию на любое повреждение, подобно развитию келоидных рубцов после оперативного вмешательства. Одним из звеньев патогенеза, по этой теории, является ишемия, связанная с выделением большого количества сосудосуживающих веществ во время менструации. Так, по данным некоторых ученых, выявлена увеличенная секреция простагландинов и вазопрессина эндометрием при дисменорее. Возможно, что гладкомышечные клетки миометрия могут реагировать на повреждение аналогично сосудистым гладкомышечным клеткам и способны как к сокращению, так и к пролиферативно-синтетической реакции? Конечно, общие морфологические черты существуют, поскольку для миоматозных узлов матки характерны увеличение пролиферативной активности и синтез внеклеточного фиброзного матрикса. При повреждении сосудов гладкомышечную пролиферацию инициирует основной фактор роста фибробластов (bFGF) и этот же фактор обнаружен в большом количестве в миоме.

Кроме того, было установлено, что кариотипические нарушения имеют второстепенное значение в развитии или инволюции миом. Независимо от того, являются ли приобретенные кариотипические изменения первичными или они происходят во время клонального развития миомы матки, можно предположить, что к индукции генетических или эпигенетических повреждений приводят предшествующие внешние стимулы, условия или повреждения, и, таким образом, приобретенные генетические изменения могут быть расценены как вторичные. В связи с этим они описаны в следующем разделе, не как предполагаемые инициаторы развития миомы, а как возможные потенцирующие факторы.

Генетика миомы

Исследования о хромосомных и молекулярно-генетических изменениях в миоме матки многочисленны. Мы сделали попытку суммировать эту информацию и дать ответы на некоторые актуальные вопросы, касающиеся патогенеза данного заболевания.

1. Наследуемость

Существует ли генетическая предрасположенность к миоме матки? Для ответа на этот вопрос необходимо рассмотреть такие аспекты данной проблемы, как этническая предрасположенность, исследования близнецовых пар, семейный анамнез и связь с наследственными синдромами.

Известно о повышенной заболеваемости миомой матки среди афроамериканских женщин США по сравнению с женщинами европейского происхождения.

Наиболее убедительные данные о наличии наследственной предрасположенности в генезе миомы получены при сравнении частоты миомы матки у монозиготных и дизиготных близнецов. Сообщается о 2-кратном увеличении частоты гистерэктомии, связанной с миомой матки, у однояйцевых близнецов, по сравнению с дизиготными близнецами. В более позднем исследовании была проанализирована распространенность миомы у близнецов на основании УЗИ, и оказалось, что частота миомы матки, потребовавшей госпитализацию, значительно выше у монозиготных близнецов, чем у дизиготных.

Еще в 1938 г. появилось сообщение о том, что миому матки у родственников первой степени родства диагностируют в 4,2 раза чаще, чем в среднем в популяции. Эти наблюдения были подтверждены в более поздних исследованиях. В исследовании 638 больных с миомой матки и 617 здоровых женщин пациентки с данным заболеванием вдвое чаще сообщали о наличии миомы у матери или сестры, чем пациентки контрольной группы (33,2% против 17,6%).

Таким образом, имеющиеся данные убедительно свидетельствуют о вкладе наследственности в развитие миомы матки. Это же подтверждает и прямая связь данной патологии с некоторыми наследственными болезнями, в частности с синдромом Рида (заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью), для которого характерно появление множественных лейомиом на коже и в матке. Установлены связь заболевания с сосочковым

почечно-клеточным раком и его сцепление с локусом q42.3-q43 хромосомы 1. Впоследствии в этом локусе была обнаружена мутация в гене фумаразы (FH), ответственном за синтез фермента энергетического цикла трикарбоновых кислот. Предполагают, что у больных с миомой матки ген исполняет роль классического опухолевого супрессора. Хотя данный синдром встречается редко, его ассоциация с геном фумаразы явилась первым прямым доказательством вклада генетической мутации в развитие миомы матки, указывая на важную роль наследственности в развитии данного заболевания. Другие гены-кандидаты миомы подробно рассмотрены в следующих разделах.

2. Клональность.

Характерным для многих опухолей является их клональность, то есть развитие опухоли из одной мутантной клетки. Имеет ли миома матки моноклональную природу? Для ответа на этот вопрос проанализирована экспрессия генов хромосомы X. Известно, что в любой клетке женского организма функционально активна только одна хромосома X, отцовская или материнская, тогда как другая подвергается случайной инактивации уже на начальных стадиях эмбриогенеза. При этом «выключенная» хромосома X продолжает оставаться таковой во всех дочерних клетках, образующихся в результате митотического деления.

При изучении клональности миомы использовали полиморфизм генов хромосомы X, изоформы белков, различия мРНК или метилирования гомологичных генов в хромосомах X. Генетические локусы хромосомы X и их экспрессию изучали в клетках миомы матки и в нормальной миометрии у пациенток, гетерозиготных по анализируемому гену.

В первых исследованиях использовали изомер X-сцепленного фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (G6PD). После скрининга пациенток на гетерозиготное носительство G6PD в эритроцитах, клетках миомы и миометрии был проведен анализ на наличие одного или обоих вариантов G6PD. Оба типа G6PD (A и B) были обнаружены во всех образцах миометрии, и только 1 тип G6PD (A или B) был идентифицирован в каждой миоме. При этом у 1 пациентки в разных миоматозных узлах выявляли различные типы G6PD, что указывало на их независимое происхождение. Эти результаты свиде-

тельствуют о том, что в большинстве случаев опухоли первоначально возникают из одного типа клеток.

В более поздних работах по изучению клональности в миоматозных узлах проанализированы различия в метилировании активных и неактивных аллелей X-сцепленных генов. Опухоли, возникшие в результате клонального развития из одной клетки, должны содержать только один тип активного или неактивного (метилированного) аллеля, тогда как опухоли многоклеточного происхождения должны иметь аллели обоих типов. Используя этот подход, в миоме матки были изучены гены рецептора андрогена и фосфоглицерокиназы в тканях миомы. В обоих исследованиях было сделано заключение, что миома имеет моноклональное происхождение.

Суммируя существующие данные, следует отметить, что в большинстве работ наряду с моноклональным генезом миомы матки признается наличие и би- и олигоклонального происхождения, которое может быть результатом селекции доминирующего клона из первоначально би-клональной популяции клеток.

3. Анализ генетических механизмов возникновения миомы матки

В развитии миомы матки важная роль принадлежит мутациям, которые регистрируют почти в 90% случаев. Первыми были обнаружены хромосомные aberrации, которые встречаются примерно в 20—25% случаев миомы матки. Недавно было установлено, что решающая роль в патогенезе миомы принадлежит генным мутациям. В данном подразделе дан краткий обзор нарушений генетического аппарата на хромосомном и геномном уровне.

3.1. Хромосомные aberrации.

Стандартные методы дифференциальной окраски позволяют идентифицировать различные aberrации и перестройки хромосом (транслокации, делеции, дупликации и др.), но необходимо культивирование клеток для получения препаратов метафазных хромосом. Альтернативный метод хромосомного анализа – сравнительная геномная гибридизация позволяет распознавать не только микроскопические, но и субмикроскопические нарушения хромосом без клеточных культур опухоли. Однако эти методы не позволяют диагностировать точечные мутации или эпигенетические изменения.

Таблица 2

Цитогенетические изменения, характерные для миомы матки

Хромосомные aberrации	Частота встречаемости (%) ¹	Статьи	Ответственный ген
t(12;14)(q14-q15;q23-q24)	20	Ligon and Morton 2000	TGFβ3 HMGIC (HMG2)
del(7)(q22-q32)	17	Ligon and Morton 2000	многочисленные
Трисомия 12	12	Nilbert and Heim 1990	многочисленные
6p21 (del, inv, t, ins)	<5	Ligon and Morton 2000	HMG1Y (HGM1)

¹Частота встречаемости цитогенетического нарушения в сравнении с нормальным кариотипом.

3.1.1. Наиболее распространенные цитогенетические изменения.

В связи с тем что цитогенетические исследования опухоли ограничены образцом ткани, который представляет собой фрагменты крупных миоматозных узлов, существует вероятность, что анализ данных образцов не полностью отражает все хромосомные изменения при миоме. Тем не менее, при анализе таких образцов приблизительно у 20—40% пациенток в ткани опухоли были выявлены хромосомные нарушения (табл. 2).

Транслокация $t(12;14)(q14-q15;q23-q24)$ – наиболее распространенная хромосомная перестройка, зарегистрирована приблизительно в 20% миом матки. Область q14-q15 хромосомы 12 вовлечена в перестройки и при других опухолях мезенхимного происхождения, включая ангиомиксомы, гемангиоперицитомы, липомы и легочные хрящеподобные гамартомы, так же как фиброаденомы молочной железы, полипы эндометрия и аденомы слюнной железы.

Установлено, что эта транслокация ассоциирована с увеличением экспрессии гена *HMGGA2*, входящего в группу генов, кодирующих белки высокой мобильности (HMG), которые играют важную роль в регуляции конформационной структуры ДНК, транскрипции генов и контролируют пролиферацию клеток мезенхимного происхождения. Активная экспрессия гена *HMGGA2* отмечена в лейомиоматозных узлах с $t(12;14)(q14-q15;q23-q24)$ и не выявлена в нормальном миометрии.

Другой фрагмент этой перестройки, область q23-q24 хромосомы 14, специфичен именно для миомы матки и находится в непосредственной близости от гена эстрогенового рецептора (*ESR2-β*). Логично предположить, что данная хромосомная перестройка приводит к нарушению экспрессии гена *ESR2*. Однако прямой анализ экспрессии данного гена подтвердил отсутствие значимых различий содержания мРНК *ESR2-β* у носителей данной транслокации, а также нарушений в гене *ESR2-β* при этой перестройке.

Другим геном-кандидатом на хромосоме 14 мог бы быть ген *RAD51L1 (RAD51B)*, относящийся к семейству *RAD51*-репаративных генов рекомбинации, продукт которого взаимодействует с белком *HMGGA2* и, вероятно, играет роль в регулировании клеточного цикла. Высказано предположение, что нарушение нормального расположения или взаимодействия продуктов генов *RAD51L1/HMGGA2* может быть причиной нарушения регуляции роста клеток миомы.

Делеция в хромосоме 7, $del(7)(q22-q32)$ встречается приблизительно в 17% случаев и является вторым по частоте хромосомным нарушением в клетках миомы матки. Делеции и транслокации в длинном плече хромосомы 7(7q) встречаются также и при других доброкачествен-

ных опухолях, таких как липомы и полипы эндометрия, но особенно они характерны для миом. Критический район хромосомы 7 при миоме матки соответствует области q22-q32, делеции в которой были в 34% опухолей. Высказано предположение, что именно в этой области хромосомы 7 находится ген-супрессор, вовлеченный в патогенез миомы. Действительно, именно в этом районе был картирован ген-супрессор *CULT1*, активность которого снижена в клетках миомы матки. В этом же регионе картирован и ген инициации репликации ДНК *ORC5L*, который делетирован в некоторых миомах. Однако роль упомянутых генов в этиологии миомы не доказана.

6p21 – третья подгруппа хромосомных aberrаций, включает делеции, инверсии, транслокации и инсерции дистальной части короткого плеча хромосомы 6, которые встречаются менее чем в 5% случаев миомы матки. В этом локусе картирован ген *HMG1Y (HMGGA1)*, относящийся к тому же классу, что и ген *HMGGA2* (см. выше). Можно предположить, что механизм действия при хромосомных нарушениях области 6p21 сходен с таковым при транслокации $t(12;14)$ и связан с нарушением регуляции гена *HMG1Y*.

Трисомия 12 встречается примерно в 12% узлов миомы матки. Наличие трех копий гена *HMG1C* предполагает увеличение его экспрессии по крайней мере в 1,5 раза, что может играть роль в пролиферации растущих тканей, особенно мезенхимного происхождения.

4. Корреляция хромосомных aberrаций с фенотипом опухоли.

Существуют данные, что миомы, образованные клетками с высокой митотической активностью и атипичными гистологическими признаками, с большей вероятностью имеют нарушения кариотипа. При анализе 114 миом размером > 6,5 см у 92 пациенток установлено, что большие узлы образованы клетками с более высокой частотой патологического кариотипа, чем миомы малых размеров < 6,5 см (75 и 34% соответственно). В больших опухолях чаще выявляют клетки с транслокацией $t(12; 14)$, а в малых опухолях – делеция в хромосоме 7. У значительного числа мелких миом клетки с хромосомными aberrациями не были определены. Данные результаты позволили предположить ассоциацию хромосомных нарушений с интенсивностью роста миомы. Обращал на себя внимание тот факт, что нарушения кариотипа в субмукозных миоматозных узлах наблюдали значительно реже (12%), чем в интрамуральных (35%) или субсерозных (29%).

Несмотря на большое число цитогенетических исследований, роль хромосомных aberrаций в патогенезе миом неясна. Нет ответа на главный вопрос: в какой мере хромосомные нарушения в клетках опухоли являются первичными и не возникают ли они вторично, в результате молекулярно-генетических процессов на уровне генов и межгенных взаимодействий.

5. Молекулярные механизмы развития миомы матки.

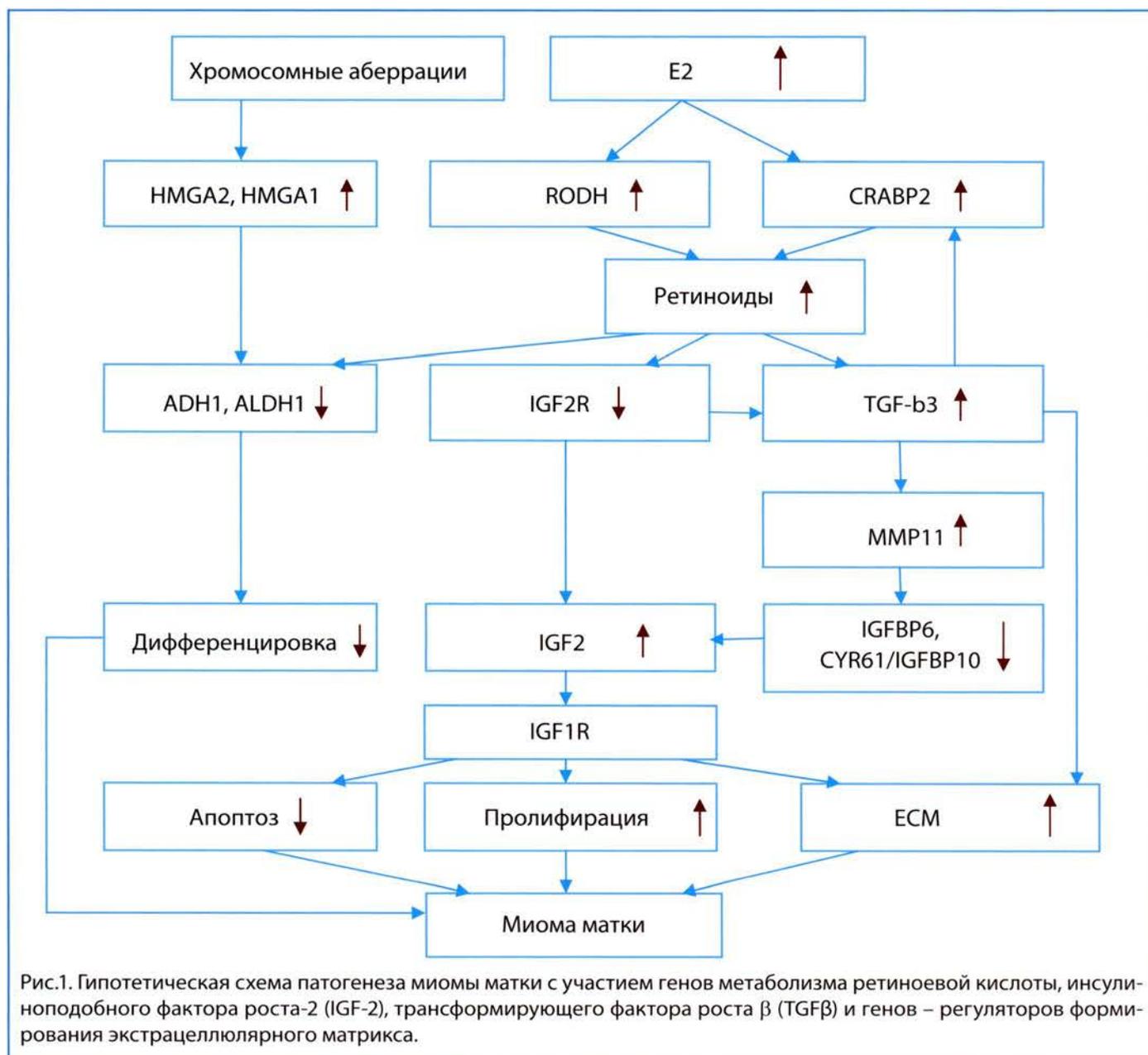
Не исключено, что aberrантные участки хромосом, вовлеченные в перестройки, содержат гены, важные для пролиферации и дифференцировки гладкомышечных клеток, такие как гены *HMGA2*, *HMGA1*, *ESR2*, *CULT1*, *RAD51*, функция которых изменяется при перемещениях транслоцированных фрагментов хромосом. Учитывая, что более чем в половине случаев миомы матки хромосомные aberrации не определяются, оправдан был бы дальнейший поиск генов-кандидатов.

5.1. Экспрессия генов

Многочисленные исследования особенностей экспрессии генов в тканях миомы по сравнению с нормальным миометрием позволили выделить ряд генов, функция которых стабильно отклонялась от нормы [Shen Y et

al., 2013]. К генам с высоким уровнем экспрессии относятся гены факторов роста (*MEST*, *NEGF2*), гены факторов формирования экстрацеллюлярного матрикса (*MMP11*, *CSPG2*), ангиогенеза (*TMSNB*, *SFRP1*), а также многочисленные гены, контролирующие процессы дифференцировки и метаболизма клеток. Высокий уровень экспрессии генов мембранных рецепторов *CD24* также отражает нарушения в процессах дифференцировки клеток миомы.

Гены с низким уровнем экспрессии – это гены метаболизма ретиноевой кислоты (*ADH1*), инсулиноподобного фактора роста 2 (*IGF-2*), трансформирующего фактора роста β (*TGF-\beta*), гены тучных клеток (*TPSB2*, *CPA3*) и цитоскелета. Гипотетическая схема патогенеза миомы с участием перечисленных генов представлена на рис. 1. Таким образом, для миомы матки характерен свой профиль экспрессии генов, контролирующих метаболизм гормонов и клеточную пролиферацию. Остается не ясным, в какой



мере эти гены могут быть причиной развития самой опухоли, а в какой они отражают динамику локального патологического процесса.

5.2. Попытки картирования генов-кандидатов миомы матки

Исследование полиморфизма ряда генов позволило выявить их аллельные варианты, неслучайно ассоциированные с миомой матки. Прежде всего такими оказались гены метаболизма стероидных гормонов, рецепторов эстрогенов, метилирования эстрогенов (*COMT* – catechol-O-methyltransferase). В частности, была установлена высокая частота полиморфизма Val/Val гена *COMT* у больных с лейомиомой. У 60% больных с миомой и карциномой почки найдены мутации в гене фумаразы (*FH*). Полиморфизм этого гена может predispose к развитию миомы матки. Ещё одним геном-кандидатом в патогенезе миомы оказался супрессор опухолей ген *P53*.

Вместе с тем, ни один из упомянутых генов и, тем более, рассмотренные ранее хромосомные перестройки, вряд ли могут рассматриваться в качестве главных генов-кандидатов миомы матки. Ситуация в данной проблеме кардинально изменилась в 2011 г., когда методом секвенирования экзонов (смысловых кодирующих участков генов) был идентифицирован ген *MED12*.

5.3. *MED12* – главный ген-кандидат миомы матки

Ген *MED12* – 12-я субъединица сложного комплекса-посредника (MediatorSubcomplex 12) локализован в длинном плече хромосомы X (Xq13), идентифицирован у многих больных с миомой матки благодаря наличию частой (мажорной) мутации. Доминантная мутация в этом гене была выявлена у 70% пациентов с миомой матки, в клетках которой транслокация *t(12;14)(q14-q15;q23-q24)* не определялась. В подавляющем большинстве случаев мутация находилась в экзоне 2 и в 40% представляла собой делецию одного нуклеотида в 44-м кодоне. Интересно, что мутации в этом же гене, но локализованные в других кодонах (961 и 1007), были выявлены при наследственных синдромах Опитца – Кавеггия и Луйяна – Фринца, ассоциированных с высокой частотой опухолей.

Белок, кодируемый геном *MED12*, входит в состав крупного (1,2 микродальтон) белкового комплекса, состоящего из 25 белков, который контролирует активность многих генов. Комплекс выполняет роль посредника между РНК-полимеразой 2 и факторами транскрипции – специфическими индукторами генной активности. Ген *MED12* включается на ранних стадиях эмбриогенеза, является важным звеном ряда метаболических (сигнальных) путей, регулирует развитие нервных клеток.

Установлено, что мутации в гене *MED12* отсутствуют при миоме матки с транслокацией *t(12;14)(q14-q15;q23-q24)* и сравнительно редко сочетаются с другими перестройка-

ми хромосом. При этом отмечено, что появление мутаций в гене *MED12* обычно предшествует возникновению хромосомных aberrаций, то есть мутации в гене *MED12* являются первичными нарушениями в патогенезе миомы. Зафиксировано также, что мутации 2-го экзона гена *MED12* были характерны для миоматозных узлов небольшого размера (<6мм), тогда как мутации в кодонах 130,131 (экзон 3), особенно в сочетании с хромосомными перестройками, более характерны для крупных миоматозных узлов (>6мм).

Другая интересная особенность этой мутации подтверждает клональность развития миомы матки: в клетках с мутацией гена *MED12* всегда экспрессирован именно мутантный аллель, что подтверждает развитие миоматозных узлов из одной клетки. Вместе с тем, нельзя не отметить тот интересный факт, что разные миоматозные узлы даже у одного пациента могут состоять из клеток с разными мутациями в гене *MED12*.

Еще одной очень важной особенностью клеток миомы с мутацией гена *MED12* является высокая способность к экспрессии гена *WNT4*, который экспрессируется в мезенхимных клетках Мюллеровых каналов и контролирует развитие женского репродуктивного тракта. Важно отметить, что в отличие от мутации *MED12* присутствие транслокации *t(12;14)* не влияет на экспрессию гена *WNT4*, но сочетается с повышенной экспрессией гена *HMGA2*.

Заключение

Таким образом, обзор современной литературы свидетельствует о наличии, по крайней мере, двух разных молекулярных механизмов патогенеза миомы матки, на долю которых приходится до 80-85% случаев этого заболевания.

Первый и наиболее частый из них касается гена *MED12*, мутации которого сопряжены с повышенной экспрессией «раннего» гена – *WNT4*, продукт которого в свою очередь активирует ген β-катанина, его экспрессия, как установлено в эксперименте, вызывает развитие миомы матки. Второй механизм отвечает примерно за 20% случаев миомы и характеризуется наличием транслокации *t(12;14)(q14-q15;q23-q24)*, при которой повышается активность гена *HMGA2*, продукт которого – полипептид, относящийся к семейству ДНК-связывающих гистоновых белков, стимулирует пролиферацию клеток и их трансформацию в клетки миомы.

Конечно, не исключены и другие молекулярные пути патогенеза миомы матки. Прежде всего, это относится к гену мембранного белка *CD4* и его медиатору, гену *CD24ST*, которые активно экспрессируются в ткани миомы, а также к гену фумаразы. Существенные изменения находят и в экспрессии многих других генов миомы. Однако только мутация в гене *MED12* и транслокация *t(12;14)(q14-q15;q23-q24)* являются на сегодняшний день наиболее стабильными маркерами миомы матки.

Дальнейший прогресс в понимании тонких механизмов патогенеза миомы может быть достигнут только на пути исследований в рамках системной генетики, то есть путем изучения профилей экспрессии генов-кандидатов, механизмов их регуляции. Первые шаги в этом направлении уже сделаны. Примером может служить последняя работа, посвященная анализу особенностей профиля микро-РНК в клетках миоматозных узлов. Микро-РНК – короткие одноцепочечные РНК-последовательности, которые синтезируются на молекуле ядерной ДНК и достигают цитоплазмы в виде коротких однонитевых фрагментов РНК размером 20-24 пар оснований, которые, соединяясь с особыми белками (Argonaut), специфически блокируют информационные РНК, предназначенные для синтеза различных белков. С помощью такого посттранскрипционного механизма осуществляют дополнительный и строго избирательный контроль синтеза клеточных белков. В настоящее время идентифицировано несколько тысяч микро-РНК и доказана их важная роль в регуляции, пролиферации, дифференцировке, ответе на стресс, апоптозе, активности онкогенов, онкосупрессоров. Дисрегуляция системы микро-РНК предрасполагает к различным мультифакторным заболеваниям и к раку. Недавно при сравнительном исследовании спектров микро-РНК в клетках миомы и в нормальной миометрии были выявлены существенные нарушения почти 50 различных микро-РНК. Найдены микро-РНК, содержание которых было в несколько раз выше (miR 483, miR 206, miR494, miR 3766, miR 582) или ниже нормы (miR 217, miR486, miR451, miR144, miR320). Дальнейшие исследования должны быть направлены на поиск генов, функции которых подавляются находящимися в избытке микро-РНК, и генов, активность которых должна возрастать вследствие дефицита соответствующих микро-РНК (см. выше). Анализ динамических изменений генной активности клеток лейомиомы позволит приблизиться к пониманию первичных пусковых механизмов, лежащих в основе патогенеза частого мультифакторного заболевания, каким является миома матки.

Стимуляторы: роль эстрогенов и прогестерона

Эстрогены традиционно считали основными стимуляторами роста миомы. Эта гипотеза частично базировалась на клинических наблюдениях, свидетельствующих о том, что миома матки может быть только после менархе, развивается в течение репродуктивного возраста, может расти во время беременности и часто регрессирует после менопаузы.

Кроме того, риск заболеваемости миомой матки выше у нерожавших женщин, для которых, возможно, характерно большое количество ановуляторных циклов, а также ожирение с выраженной ароматизацией андрогенов в эстрон в жировой ткани. Согласно одной из гипотез, основополагающую роль в патогенезе миомы матки играют эстрогены.

Эта гипотеза подтверждена клиническими испытаниями, оценивавшими эффективность лечения миомы матки агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (аГн-РГ), на фоне терапии наблюдали гипозэстрогению, сопровождаемую регрессом миоматозных узлов. Тем не менее, говорить об основополагающей важности эстрогенов независимо от прогестерона нельзя, так как содержание прогестерона в крови, подобно эстрогенам, циклически изменяется в течение репродуктивного возраста, а также значительно повышено во время беременности и снижено после менопаузы. Кроме того, регресс миоматозных узлов был вызван лечением антипрогестагеном RU486, приводящим к блокированию РП и не влияющим на РЭ, что позволяет предположить влияние прямого антипрогестагенного эффекта на регресс узлов. Таким образом, клинические и лабораторные исследования свидетельствуют о том, что и эстрогены, и прогестерон могут быть важными стимуляторами роста миомы.

Существует точка зрения, согласно которой воздействие половых стероидов на миому матки возможно в двух диаметрально противоположных клинических ситуациях, а именно, беременности, связанной с повышением уровня эстрогенов и прогестерона, и лечением аГн-РГ, приводящим к уменьшению содержания этих гормонов в крови.

Беременность

Традиционно принято считать, что беременность способствует росту миомы матки. Однако после внедрения в клинику УЗИ появилось несколько работ, в которых отмечалось, что только небольшая часть узлов (одна треть или меньше) увеличивается во время беременности или даже уменьшаются. Чем больше изначально размер узла до беременности, тем больше вероятность его роста. Размер миоматозного узла может увеличиться за счет гипертрофии и отека, в то время как уменьшение опухоли может быть результатом дегенеративных изменений и ишемии. Частота осложнений, связанных с миомой матки при беременности, составляет примерно 10%. По данным отечественных исследователей, частота осложнений течения беременности у женщин с миомой матки составляет в среднем 70%. По некоторым данным, почти у 80% женщин с миомой диаметром более 5,0 см, наступление и пролонгирование беременности связаны с очень высоким риском потери органа, абдоминального родоразрешения, послеоперационных осложнений и т.д. Наиболее частое осложнение – это отек или некроз узла, иногда обусловленный кровотечением, и, вероятно, образованием участков инфаркта в узлах. Несмотря на то, что этиология данного осложнения при беременности полностью не ясна, высокая концентрация прогестерона в крови при беременности может играть здесь основополагающую роль, поскольку подобные изменения так называемой красной дегенерации миоматозных узлов были описаны при высокодозированной терапии прогестагенами. Из других осложнений беременности,

связанных с миомой матки, выделяют преждевременное излитие околоплодных вод, высокий уровень оперативного родоразрешения путем кесарева сечения, а также послеродовой эндометрит. Следует также отметить тенденцию к увеличению числа беременных с миомой матки. Возможно, этот факт можно объяснить увеличением среднего возраста беременных и рожениц.

Лабораторные данные

Иммунный ответ

Данные последних лет убедительно свидетельствуют о роли иммунной системы в патогенезе миомы матки.

Известно, что образование опухолей сопровождается ослаблением иммунной защиты. Можно предположить, что нарушение иммунного надзора может служить пусковым механизмом и в развитии такой доброкачественной опухоли как миома. Проведенные исследования выявили изменения клеточного состава основных популяций иммунокомпетентных клеток, активации клеток, цитокинового фона как на системном (периферическая кровь), так и на локальном (эндометрий, ткань миоматозного узла) уровне. Кроме того, нарушения иммунного фона зависели от темпов роста опухоли и ее типа.

В целом для больных миомой матки на системном уровне было характерно повышение уровня естественных киллеров (ЕК – CD16+), что подтверждают многие исследователи. Имеются данные, свидетельствующие о снижении уровня Т-лимфоцитов с фенотипом CD3+ в периферической крови пациенток с миомой матки, однако на этот факт указывают не все авторы. Несмотря на отсутствие изменений общего количества Т-хелперов в крови, уровень периферических Т-хелперов 1 (CD4+IFN γ +) и 2 (CD4+IL4+) типов был повышен у женщин с миомой матки. Следует отметить, что миома сочеталась с изменениями в популяциях регуляторных Т-клеток, что проявлялось высоким содержанием в крови Tr1-клеток с фенотипом CD4+IL10+. Нарушения в популяционном составе периферических лимфоцитов сопровождалась их выраженной активацией, при этом усиливалась экспрессия маркеров как ранней (CD25), так и поздней (HLA-DR) активации. При миоме зафиксирована заметная реакция и врожденного иммунитета – в крови возрастало количество моноцитов и нейтрофилов, экспрессирующих сигнальные рецепторы – TLR4. Установлено также снижение в крови уровня моноцитов, экспрессирующих CD16, CD11b, HLA-DR-молекулы, но повышение показателей стимулированного НСТ-теста и усиление адгезии фагоцитов.

Важную информацию о характере иммунного ответа дает изменение цитокинового фона при каждом конкретном заболевании. Интересно отметить, что при миоме в сыворотке крови женщин происходит снижение концентрации IL-2 и повышение уровня TGF- β 2 на фоне резкого усиления внутриклеточной продукции противо-

воспалительного цитокина IL-10 моноцитами и нейтрофилами.

При оценке взаимосвязи между степенью выраженности нарушений иммунного ответа и длительностью заболевания было установлено, что в периферической крови больных повышен уровень ЕК, а в перитонеальной жидкости – уровень лимфоцитов-HLA-DR+ в течение первых 5 лет развития опухоли.

Кроме того, обнаружена связь не только иммунных нарушений с количеством миоматозных узлов, но и достоверная положительная связь между количеством выявленных опухолевых узлов и относительным содержанием CD4+CD8– клеток, тогда как уровень CD3+CD16+CD56+ лимфоцитов в периферической крови, напротив, снижается, что можно рассматривать как угнетение цитотоксической активности. Кроме того, установлено, что увеличение количества узлов в матке коррелировало со снижением уровня В-лимфоцитов в периферической крови. Получены данные о том, что при субсерозной локализации узлов иммунные нарушения проявляются снижением уровня Т-лимфоцитов и Т-хелперов в периферической крови и повышением содержания В-лимфоцитов.

Быстрый темп роста миомы, для которого характерны особые изменения, отличался от показателей пациенток с миомой стабильно малых размеров. Так, в периферической крови женщин с быстрым ростом миомы снижен уровень цитотоксических Т-лимфоцитов, а увеличен уровень CD56+ ЕК и ЕК с фенотипом CD3+CD56+, активированных (CD38) лимфоцитов, а также количество естественных регуляторных Т-клеток с фенотипом CD4+CD25+ и CD4+CD152+. При быстром росте миомы матки в сыворотке крови повышен уровень IL-8 и bFGF, а при стабильной миоме матки был высокий сывороточный уровень EGF. Кроме того, у женщин с быстрорастущей миомой резко повышалась внутриклеточная продукция провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-8, IL-12, IFN γ моноцитами и нейтрофилами крови. Следует подчеркнуть, что при миоме стабильно малых размеров уровень IL-1 β + и IL-8+ моноцитов и нейтрофилов в крови был, напротив, снижен. В отличие от здоровых женщин в периферической крови пациенток с миомой стабильно малых размеров усиливалась активность цитотоксических клеток и реакций гуморального звена иммунитета, а также спонтанная НСТ-активность нейтрофилов при сниженной готовности лимфоцитов к вступлению в апоптоз и угнетении продукции лимфоцитами фактора, ингибирующего миграцию лейкоцитов – MIF.

При быстром темпе роста опухоли увеличение узлов может происходить либо за счет усиления пролиферативных процессов («истинный» тип роста), либо за счет отека и некроза («ложный» тип роста). Для «истинного» типа роста характерно снижение уровня периферических цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+), повышение количества CD38+ лимфоцитов, Т-хелперов 2 типа (CD4+IL-4+) и сывороточного уровня bFGF. Отличительной чертой

«истинного» типа роста было высокое содержание Т1 лимфоцитов и TGF-β2 в крови, которое превышало такое как у здоровых женщин, так и у пациенток с быстрорастущей миомой с «ложным» типом роста. Маркером «истинного» типа роста являлось также высокое содержание в периферической крови CD56+лимфоцитов, внутриклеточно продуцирующих TGF-β1.

На локальном уровне иммунный ответ имел другой характер. В эндометрии при миоме отмечали существенное повышение уровня CD56+ ЕК, ЕК, экспрессирующих ингибирующие (CD56+CD158a+) и активирующие рецепторы (CD56+CD158i+), но при этом снижалось количество ЕК-Т-клеток, экспрессирующих ингибирующие рецепторы. Кроме того, в эндометрии повышалось количество В-лимфоцитов (CD20+), активированных лимфоцитов (CD25+), естественных регуляторных Т-клеток и макрофагов, внутриклеточно продуцирующих IL-10 и экспрессирующих молекулы TLR4.

Отсутствие быстрого роста миомы ассоциировалось с высоким содержанием в эндометрии CD56+IFNγ+ лимфоцитов, низким уровнем экспрессии эндоглина лимфоцитами, дисбалансом активации макрофагов (на фоне усиления экспрессии CD16 – снижение экспрессии HLA-DR молекул), а также со сниженной внутриклеточной продукцией провоспалительных цитокинов макрофагами (IL-1β, IL-8).

При быстром росте миомы матки в эндометрии было повышено содержание CD16+ и CD56+TGF-β1+ ЕК, но при этом снижалось количество ЕК-Т-клеток, экспрессирующих активирующие и ингибирующие рецепторы. Одновременно усиливалась активация лимфоцитов, и повышалось содержание Т1-хелперов, Т2-хелперов, Т1 и CD105+ лимфоцитов. Со стороны врожденного иммунитета отмечалась активация эндометриальных макрофагов и усиленная продукция ими провоспалительных цитокинов на фоне снижения экспрессии адгезионных молекул (CD11b). Кроме того, в эндометрии существенно менялся цитокиновый фон. Происходило усиление синтеза и продукции в ткани цитокинов, регулирующих клеточную пролиферацию и ангиогенез (IL-2, EGF, IL-8, TGF-β2).

«Ложный» тип роста характеризовался высоким содержанием в эндометрии Т1-хелперов, макрофагов, продуцирующих провоспалительные цитокины IL-12, IFNγ. В самой ткани эндометрия были повышены синтез и продукция цитокинов IL-8 и MCP1, но при этом была снижена продукция bFGF эндометриальными мононуклеарными клетками.

Маркерами истинного роста в эндометрии являлись высокий уровень CD16+ и CD56+TGFβ1+ ЕК, CD105+ лимфоцитов, высокий тканевый уровень экспрессии mPHK TGF-β2 и высокая продукция IL-2 и EGF мононуклеарными клетками.

Для определения механизмов, регулирующих процессы роста миомы матки, особый интерес представляет определение цитокинового профиля непосредственно в самом миоматозном узле. Для узлов больших размеров было характерно усиление синтеза и продукции факторов, стимулирующих процессы роста и ангиогенеза (IL-1β, IL-8, TGF-β2).

Истинный рост ассоциировался с повышением в ткани узла синтеза ростовых факторов (TGF-β1 и TGF-β2) и продукции провоспалительных цитокинов (IL-1β, MCP1, IL-8), а «ложный» рост сочетался со снижением синтеза и продукции IL-8.

Таким образом, формирование узла миомы сопровождается значительными изменениями в работе иммунной системы. Как на системном, так и на локальном уровне преобладают процессы активации врожденного и гуморального иммунитета на фоне усиления иммуносупрессорного компонента за счет индукции в крови регуляторных Т-клеток и высокого содержания естественных регуляторных Т-клеток в эндометрии. Быстрый рост миомы, особенно «истинный» тип ее роста, ассоциировался с максимальной выраженностью иммунных нарушений, способствующих усилению клеточного роста, ангиогенеза и воспаления. Низкий уровень провоспалительных цитокинов и отсутствие реакции регуляторных Т-клеток можно считать факторами, сдерживающими рост сформированного миоматозного узла.

Иммунологические изменения при миоме могут быть обусловлены причинами эндогенного характера. Можно предположить, что при миоме матки под влиянием различных факторов, одним из которых может быть инфекция, происходит нарушение антигенной структуры миоцитов, что оказывает негативное влияние на иммунную систему и ведет к формированию миоматозного узла. Косвенным подтверждением этой гипотезы могут служить данные о влиянии белковой фракции, выделенной из миоматозных узлов стабильно малых и быстрорастущих миом на параметры активации и функциональной активности иммунокомпетентных клеток крови и перитонеальной жидкости здоровых доноров и пациенток с миомой матки. Можно предположить, что отсутствие адекватного ответа иммунной системы на антигенное воздействие быстрорастущей опухоли на фоне уже имеющейся иммунологической недостаточности способствует поддержанию роста миомы, замыкая таким образом «порочный» круг иммунных событий.

Более подробно данные по влиянию эстрогенов, прогестерона, пролактина на формирование, морфологию и иммуногистохимию миомы матки будут приведены ниже в соответствующем разделе.

Терминология и классификация

Терминология

Сведения о миоме матки имелись еще у древних врачей. При исследовании останков древнеегипетских мумий были выявлены случаи кальцифицированных узлов миомы матки. Гиппократ называл их «камнями матки». С. Von Rokitansky (1860) и J.M.Klob (1863) предложили термин «фиброид». R.L.Virchow продемонстрировал гладкомышечное происхождение этих опухолей и впервые использовал термин «миома». T.Billroth предложил называть их «миофибромами», а Mallory – термином «лейомиома». S. Ashwell (1844) и J.H. Bennett (1845) окончательно определили термин «миома» и «рак матки».

Классификации

На сегодняшний день существует несколько вариантов классификаций миом матки.

Клинико-анатомическая классификация основана на следующих принципах: локализация в различных отделах матки и рост опухоли по отношению к мышечному слою матки:

- интрамуральные,
- субмукозные,
- субсерозные,
- межсвязочные,
- шейечные,
- паразитарные.

В 95% наблюдений опухоль располагается в теле матки и в 5% – в ее шейке (шейечная миома).

Классификация ВОЗ в зависимости от степени их дифференцировки:

- Обычная лейомиома – зрелая доброкачественная опухоль,
- Клеточная лейомиома,
- Причудливая лейомиома,
- Лейомиобластома – эпителиоидная лейомиома,
- Внутрисосудистый лейомиоматоз,
- Пролиферирующая лейомиома,
- Лейомиома с явлениями предсаркомы (малигнизирующаяся).

В зависимости от количества узлов миома матки может быть:

- одиночной,
- множественной.

В 1995 г. Европейской ассоциацией гистероскопистов (ЕАГ) принята гистероскопическая классификация субмукозных узлов, предложенная Wamsteker и deBlok (Wamsteker Ketal. 1993), определяющая тип узлов в зависимости от интрамурального компонента:

0. Субмукозные узлы на ножке без интрамурального компонента.

I. Субмукозные узлы на широком основании с интрамуральным компонентом менее 50%.

II. Миоматозные узлы с интрамуральным компонентом 50% и более.

Согласно рекомендациям Европейского Общества Репродукции Человека (ESHRE), небольшими следует считать миомы до 5 см, большими – миомы более 5 см.

Международная классификация болезней десятого пересмотра (МКБ 10):

- D25. Лейомиома матки,
- D25.0. Подслизистая лейомиома матки,
- D25.1. Интрамуральная лейомиома,
- D25.2. Субсерозная лейомиома
- D25.9. Лейомиома неуточненная.
- D26. Другие доброкачественные новообразования матки
- D26.0. Доброкачественное новообразование шейки матки
- D26.1. Доброкачественное новообразование тела матки
- D26.7. Доброкачественное новообразование других частей матки
- D26.9. Доброкачественное новообразование матки неуточненной части
- O34.1. Опухоль тела матки (при беременности), требующая предоставления медицинской помощи матери.

Морфология, молекулярная биология лейомиом матки и их изменения под влиянием медикаментозного лечения

Морфологические классификации и структурные особенности лейомиом матки

Лейомиомы матки (ЛМ), также называемые миомами, фибромиомами, «фиброидами» (uterine fibroids), – это доброкачественные мезенхимальные гладкомышечные опухоли стенки матки.

Морфологические классификации ЛМ основаны на их анатомической локализации и гистологическом строении. В зависимости от отношения ЛМ к телу и шейки матки выделяют:

- корпоральные (частота – 91,2%);
- истмические (7,2%, часто вызывает болевой синдром и нарушения функций мочевого пузыря);
- цервикальные (частота – 2,6%, могут расти во влагалище, часто вызывая инфекционные осложнения).

По отношению к слоям миометрия принято классифицировать ЛМ на субсерозные, интрамуральные и субмукозные, однако существуют различные определения этих категорий (рис. 1).

Субсерозные ЛМ чаще определяют как опухоли, более чем на 50% выступающие за пределы наружной поверхности матки. Бывают на широком основании или на ножке, могут подрастать к кишечнику, сальнику или брыжейке, теряя первичное кровоснабжение от матки («паразитная ЛМ»). Возможен перекрут ножки с ишеми-



Рис. 1. Субсерозные, интрамуральные и субмукозные лейомиомы матки со вторичными изменениями (очагами некроза, склероза, гиалиноза и обызвествления); полость матки (в центре) деформирована (поперечный срез тела матки).

ческим некрозом опухоли, развитием различных осложнений, включая перитонит. Большинство субсерозных ЛМ подвергается выраженному склерозу, гиалинозу (фибромиомы, «фибромы») и обызвествлению. Вариантом субсерозной ЛМ является «интралигаментарная ЛМ», растущая в широкой связке матки.

Интрамуральные (интерстициальные) ЛМ развиваются в толще маточной стенки, менее чем на 50% выступают за пределы контуров матки и встречаются наиболее часто.

Субмукозные ЛМ расположены на границе с эндометрием и деформируют полость матки и подразделяются на 3 подтипа: педункулярные без интрамурального роста, на широком основании с интрамуральным ростом менее чем на 50% и с интрамуральным ростом более чем на 50% объема опухоли. Субмукозные ЛМ на ножке могут рождаться через цервикальный канал, в этих случаях они более подвержены перекручиванию, некрозу и инфицированию.

Такое деление ЛМ имеет и морфогенетическую основу [Вихляева Е.М. и др., 1997]. Для миоцитов разных слоев миометрия характерна морфофункциональная гетерогенность: в субсерозном у них более выражена синтетическая активность (продукция экстрацеллюлярного матрикса), а в субмукозном – пролиферативная, что свидетельствует об особенностях ЛМ. По-видимому, опухолевый узел «повторяет» структурно-функциональные особенности слоев миометрия: субсерозные ЛМ склонны к склерозу и гиалинозу, а субмукозные – к повышенной митотической активности и быстрому росту.

По гистологическому строению в соответствии с последним пересмотром Международной гистологической классификации опухолей тела матки (ВОЗ, 2003) ЛМ относят к мезенхимальным гладкомышечным новообразованиям и выделяют следующие виды:

- лейомиома (шифр по МКБ-О – 8890/0) без дополнительных уточнений (простая, обычная ЛМ, фибромиома);

гистологические варианты:

- митотически активный (8892/0 или с неясным потенциалом);
- клеточный (8892/0);
- геморрагический клеточный («красная» миома, 8892/0),

- эпителиоидный (8891/0) с подтипами: лейомиобластома, светлоклеточная лейомиома, плексиформная лейомиома;
- миксоидный (8896/0),
- атипичский (8893/0) с подтипами: плеоморфная лейомиома, с симпластами;
- липолейомиома (8890/0).

Варианты, выделенные в зависимости от характера роста:

- диффузный лейомиоматоз (8890/1);
- расслаивающая лейомиома, интравенозный лейомиоматоз (8890/1);
- метастазирующая лейомиома (8898/1).

Эта классификация, помимо ЛМ, также включает лейомиосаркому без других уточнений (8890/3), ее эпителиоидный (8891/3) и миксоидный (8896/3) варианты, прочие мезенхимальные опухоли (смешанная эндометриальная стромальная и гладкомышечная опухоль, периваскулярная эпителиоидно-клеточная опухоль, аденоматоидная опухоль и др.), смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли (аденомиома, аденосаркома, карциносаркома и др.), которые важно дифференцировать от ЛМ. В МКБ 10 отсутствует описанная отечественными авторами гемангиоэктатическая ЛМ (с множеством расширенных сосудов, вероятно, в результате вторичных изменений, с коллапсом стромы).

Следует отметить, что нередко для разных участков ЛМ характерно различное гистологическое строение, а гистологическая классификация ЛМ в целом малоинформативна для выбора тактики лечения и определения прогноза. В связи с этим практический интерес для клиницистов представляет выделение двух клинкоморфологических типов или фаз развития ЛМ, со сла-

бой и относительно выраженной пролиферативной активностью независимо от их гистологического строения, впервые предложенное И.А.Яковлевой и Б.Г.Кукутэ (1979). Клинико-морфологические особенности этих двух типов ЛМ определяют их различное клиническое течение, тактику ведения и лечения больных. ЛМ со слабовыраженной пролиферативной активностью составляют 70-80% наблюдений, локализуются интрамурально или субсерозно, в основном представлены простыми ЛМ (фибромиомами) с малоактивными периваскулярными зонами роста (рис 2, а). Они отличаются низкой активностью процессов пролиферации и ангиогенеза, повышенной синтетической активностью с избыточной продукцией компонентов экстрацеллюлярного матрикса. ЛМ с относительно выраженной пролиферативной активностью диагностируют в 20-30% наблюдений, опухоли локализуются субмукозно или интрамурально, гистологически представлены главным образом митотически активными простыми и клеточными ЛМ с множественными активными периваскулярными зонами роста (рис 2, б).

Они характеризуются повышенной активностью процессов пролиферации и ангиогенеза (последнее можно диагностировать не только морфологически, но методом цветового доплеровского картирования) и низкой синтетической активностью со слабовыраженной продукцией компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Это, как правило, множественные новообразования, проявляющиеся клиническими симптомами, и часто сочетающиеся с гиперпластическими и неопластическими процессами эндометрия и яичников [Сидорова И.С., Леваков С.А., Зайратьянц О.В., Левин Е.М. и др., 2000 – 2005].

Простую (обычную) ЛМ диагностируют наиболее часто и макроскопически она представляет собой четко отграниченный узел плотной консистенции, окруженный умеренно склерозированной тканью – псевдокапсулой. Митозы в опухолевых миоцитах практически не обнаруживают. В «молодых» растущих опухолях строма и псевдокапсула развиты слабо, поэтому они бывают нечетко ограничены, что может создавать впечатление инфиль-

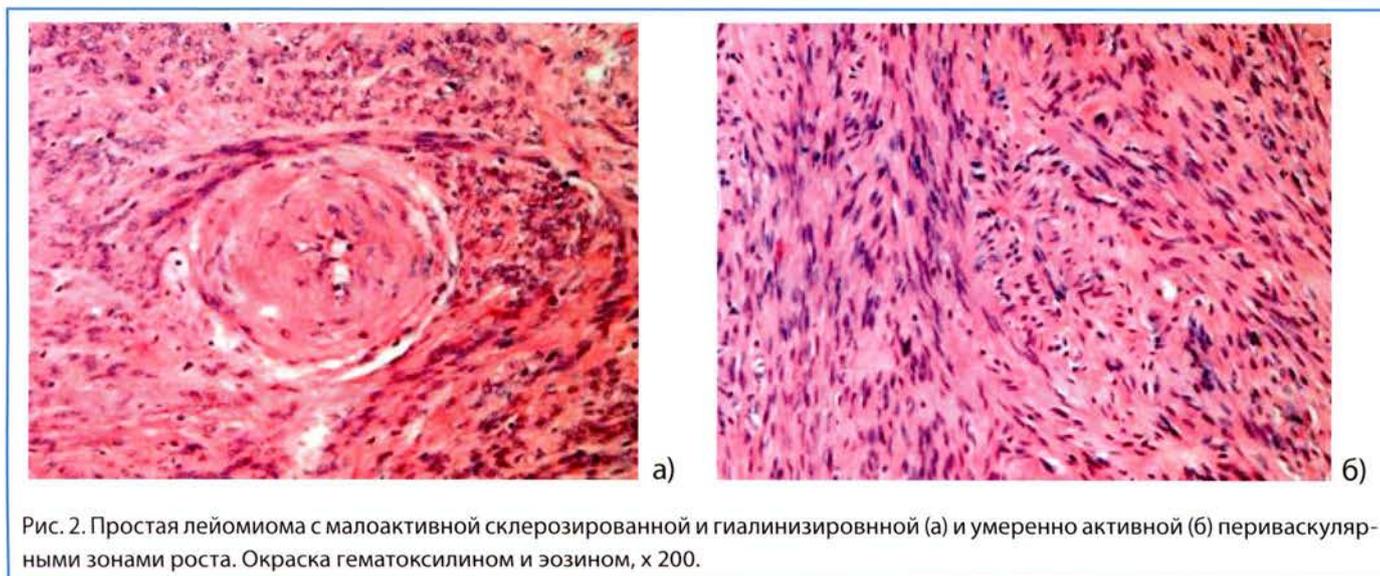
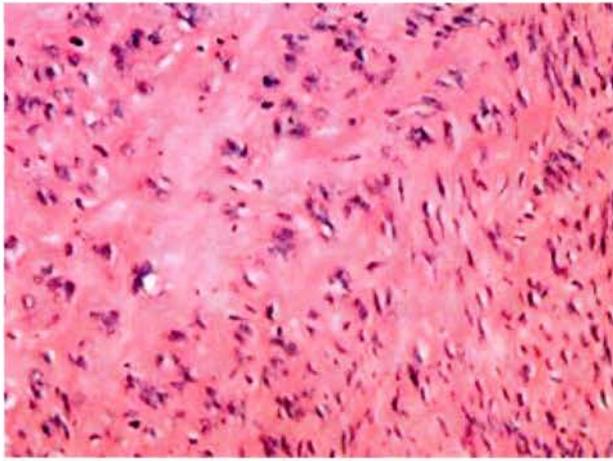
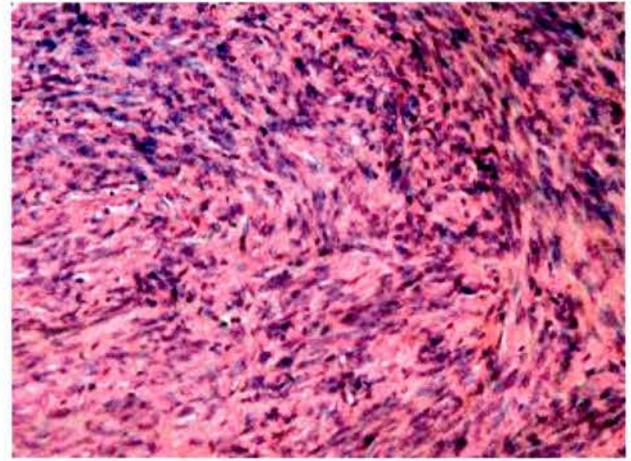


Рис. 2. Простая лейомиома с малоактивной склерозированной и гиалинизированной (а) и умеренно активной (б) периваскулярными зонами роста. Окраска гематоксилином и эозином, х 200.



а)



б)

Рис. 3. Гистологические варианты лейомиом: а – простая лейомиома, выраженный гиалиноз стромы; б – клеточная лейомиома. Слаборазвитая строма опухоли; а – окраска гематоксилином и эозином, х 250 и пикрофуксином по Ван Гизону, х 200.

трирующего роста. С течением времени объем стромы увеличивается, мышечные клетки атрофируются, вследствие чего новообразование постепенно приобретает строение **фибромиомы** и даже «**фибромы**». Строма ЛМ и стенки сосудов подвергаются гиалинозу (рис. 3, а). Как выражение дистрофических процессов возможно появление картины полиморфизма миоцитов опухоли, клеточной («дистрофическая») атипии, имитирующей злокачественный рост. В узлах ЛМ нередко возникают нарушения кровообращения, приводящие в отек и некрозу ткани с последующим образованием очагов склероза, гиалиноза (нередко с обызвествлением) или кист. По периферии таких очагов происходит усиленная пролиферация клеток опухоли и ее стромальных элементов с полиморфизмом клеточных структур.

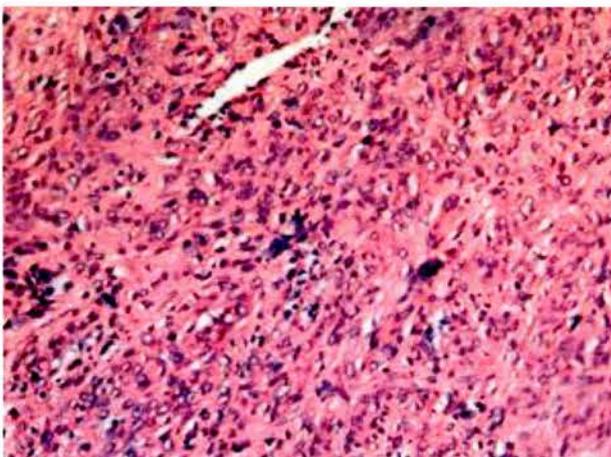
Клеточная ЛМ отличается значительным преобладанием паренхимы опухоли над ее стромой, а макроскопически – менее плотной консистенцией и слабовыраженной псевдокапсулой. Наблюдают чаще в репродуктивном и пременопаузальном периодах с частотой около 15%. Пучки опухолевых миоцитов контурируются плохо, но хорошо выделяются их округлые ядра. Обычно клетки сохраняют единообразие. Митозов мало. Строма опухоли

ли развита слабо. Характерны очаги пролиферации миоцитов, преимущественно периваскулярные, типичны сосуды синусоидного типа (рис. 3, б).

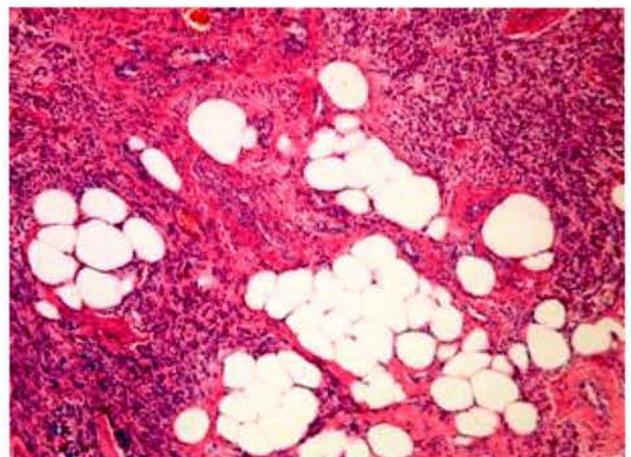
В период беременности эта опухоль может быстро расти, как и другие ЛМ. «**Палисадная**» **клеточная ЛМ** характеризуется увеличением ядерного компонента, что имитирует картину неврилеммозы.

Эпителиоидная ЛМ (лейомиобластома) – редкая опухоль, сосуды которой являются наиболее характерной составной частью опухолевой ткани, а их расположение и количество определяют группировку опухолевых клеток, вероятно относящихся к гладкомышечным элементам или производным перicyтов сосудов. Ее гистологическими подтипами являются лейомиобластома, светлоклеточная и плексиформная ЛМ. Митозов немного, в большинстве случаев их не выявляют. Происхождение эпителиоидной ЛМ связывают с элементами сосудистых стенок, поэтому некоторые авторы считают их **ангиолейомиомами**.

Атипичная (причудливая, аномальная, многоядерная, плеоморфная) ЛМ состоит из округлых мы-



а)



б)

Рис. 4. Гистологические варианты лейомиом: а – атипичная лейомиома (дистрофический полиморфизм лейомиоцитов опухоли); б – липолейомиома; а, б – окраска гематоксилином и эозином, а – х 200, б – 120.

шечных клеток, помимо этого, содержит крупные полиморфные атипичные клетки, часто многоядерные, являющиеся результатом выраженных дистрофических изменений (рис. 4, а). Эту опухоль следует дифференцировать от лейомиосаркомы. Однако малочисленность или отсутствие митозов позволяет отвергнуть этот диагноз. Дистрофический полиморфизм опухолевых миоцитов может возникать спонтанно, но часто выявляемый у пациенток, принимающих различные гормональные препараты.

Липолейомиома – это крайне редкий вариант ЛМ, содержит смесь гладкомышечных клеток и зрелую жировую ткань. Считают, что липоматоз опухоли – результат адипозной метаплазии ЛМ (рис. 4, б).

«Метастазирующая ЛМ», внутрисосудистый (интравенозный) лейомиоматоз, диффузный лейомиоматоз – редкие опухоли, доброкачественные, но за счет интравенозной локализации ее элементов могут метастазировать в другие органы, например в легкие. Распространение ЛМ по венам матки, малого таза и далее – редкая неизученная патология, которую обозначают термином «интравенозный лейомиоматоз». Предполагают, что в таких наблюдениях речь идет о первично-множественных опухолях, а не об их метастазировании. Гистологически опухоли в матке и легких имеют аналогичное строение – ЛМ с признаками морфологической доброкачественности. Проводят дифференциальный диагноз с «эндолимфатическим стромальным миозом», лейомиосаркомой. При диффузном лейомиоматозе в миометрии определяют множество ЛМ, многие микроскопических размеров. Это состояние может быть описано, как первичная гипертрофия или гиперплазия миометрия, когда матка весит больше 120 г при отсутствии других патологических процессов в миометрии.

Митотически активная ЛМ (группа гладкомышечных опухолей с неясным злокачественным потенциалом) отличается повышенным числом митозов (5-15 на 10 полей зрения при большом увеличении, но обычно без цитологических признаков атипии), что в отече-

ственной литературе получило не очень удачное название «предсаркоматозная ЛМ» или даже «предсаркома» (термины устарели и их не следует употреблять). Такие ЛМ отличаются выраженной пролиферативной активностью (могут наблюдаться клетки с фигурами митозов, в том числе и атипических), отдельные – с клеточной атипией и даже инфильтрирующим ростом, однако возможность трансформации их в лейомиосаркому (как и других ЛМ) не доказана (рис. 5, а,б).

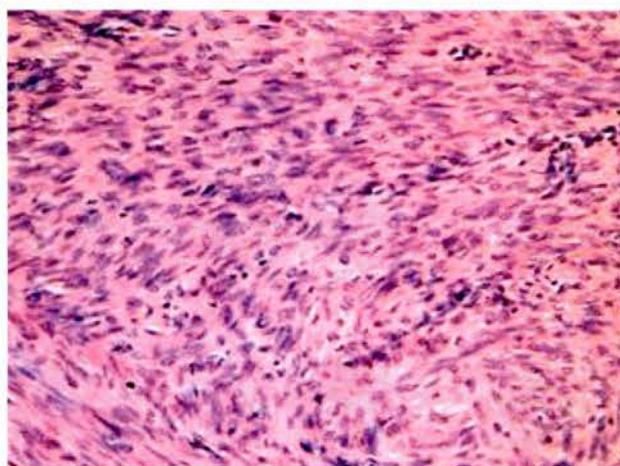
Ведущими признаками в морфологической диагностике ЛМ являются определение числа (не более 5-15) и характера (типичные) митозов, функционального состояния опухолевых миоцитов, степени их дифференцировки и атипии.

Кроме перечисленных выше гистологических вариантов ЛМ, описано много других, которые в основном являются следствием развития в них вторичных изменений [Аkkerman.G., 1997]. Вторичные изменения наблюдают в 60-80% ЛМ и включают гиалиноз, мукоидную или миксоматозную «дегенерацию» (трансформация), кальциноз, кистозную «дегенерацию», «жировое перерождение».

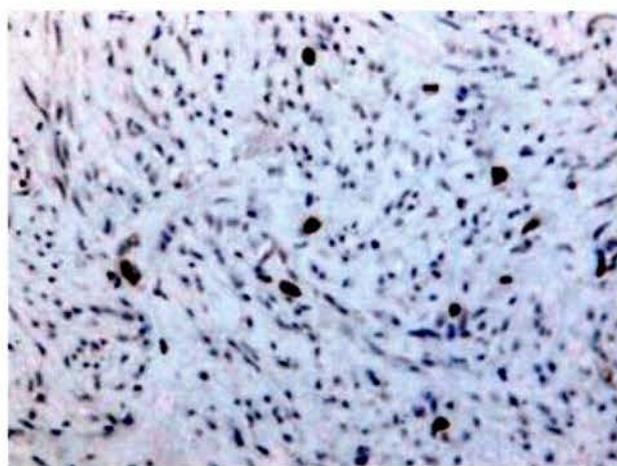
«Красная дегенерация» («красная» ЛМ) может быть причиной абдоминальной боли и интоксикации. Эти изменения обусловлены нередко тотальным некрозом ЛМ со вторичной геморрагической инфильтрацией, часто развиваются при беременности или после приема контрацептивных средств. **«Аноплексическую»** ЛМ выявляют у пациенток, принимающих контрацептивные средства, и для нее характерно наличие в ЛМ звездчатых зон кровоизлияний.

Для **ЛМ с отечной «дегенерацией»** характерно сочетание отека с разрастанием стромы. Она может имитировать интравенозный лейомиоматоз или миксоматозную лейомиосаркому. Отсутствие митозов помогает уточнить диагноз.

ЛМ с лимфоидной инфильтрацией может симулировать злокачественную лимфому из-за наличия выражен-



а)



б)

Рис. 5. Митотически активная лейомиома – повышенное число митозов в опухоли при отсутствии клеточной атипии; а – окраска гематоксилином и эозином, х 200, б – непрямой иммунопероксидазный метод с антителами к фосфогистону H3, х 400.

нои инфильтрации лимфоцитами, иммунобластами и плазмоцитами. Выявляют даже лимфоидные фолликулы со светлыми центрами [Akkerman.G., 1997].

Патогенез и морфогенез

Согласно классическим работам К.П.Улезко-Строгановой, проведенным в 30-е годы, образование зачатков ЛМ происходит на эмбриональном этапе, что подтверждают и некоторые современные исследования. Клетки-предшественники (недифференцированные клетки мезодермального происхождения – мюллерова протока) сохраняются в миометрии и начинают расти после менархе на фоне выраженной активности яичников под действием эстрогенов и прогестерона. В то же время установлено, что образование зачатков ЛМ может происходить постнатально из трансформированных гладкомышечных клеток миометрия и мышечной оболочки сосудов матки. Установлено, что ЛМ развивается вследствие соматических мутаций миоцитов, которые накапливаются в миометрии к 35-45 годам жизни женщины из-за всевозможных неблагоприятных влияний [M.S.Rein. et al., 1995; Titman A.J., 1997].

В морфогенезе ЛМ выделяют 3 последовательные стадии: образование активной периваскулярной зоны роста (зачатка) в миометрии с активированным клеточным метаболизмом; рост опухоли без признаков дифференцировки; рост опухоли с дифференцировкой и созреванием. В толще микроскопически определяемого узелка и на периферии макроскопически видимого узла выявляют структурные участки, свойственные активным зонам роста, которые формируются вокруг сосудов; эти образования обладают высоким уровнем обмена и повышенной сосудисто-тканевой проницаемостью, способствующей дальнейшему росту опухоли. Возможно, что определенную роль в развитии заболевания играет нарушение нервно-мышечной регуляции миоматозных узлов [Серов В.В. и др., 1973]. Г.А.Савицкий и соавт. (1986) установили, что в миоматозных узлах не обнаруживают холин- и адренергических нервных структур. Это дало авторам основание утверждать, что узел ЛМ является абсолютно денервированным образованием.

По мнению Г.А.Савицкого и соавт. (2000), ЛМ – это продукт очаговых нарушений генетически детерминированного гормонозависимого процесса гиперплазии и гипертрофии миоцитов миометрия. В основе патогенеза ЛМ должны лежать факторы, прямо связанные с поломкой механизмов, обеспечивающих и контролирующих процессы гиперплазии и гипертрофии миоцитов миометрия. И поскольку существование и рост ЛМ у женщин, имеющих овуляторный цикл, напрямую не зависит от первичных гипоталамо-гипофизарных нарушений, авторы предположили, что патогенез ЛМ в большей степени связан с нарушениями в системе местной регуляции: гормоночувствительностью клеток, особенностью их иннервации, трофики, кровоснабжения, содержания гормонов в локальном кровотоке и т.д. Одним словом, не отрицая влияния на патогенез ЛМ нарушений в систе-

мах экстрагенитальной регуляции, авторы считают, что формальный патогенез ЛМ един и его ведущими факторами являются очаговые нарушения в системе обеспечения и контроля процессов гиперплазии и гипертрофии специализированных гормонозависимых тканевых структур миометрия.

ЛМ могут возникать в ответ на повреждение миометрия воспалительными, механическими и другими факторами [Адамян Л.В., 1985, Тихомиров А.Л., 1998]. При этом промежуток времени от воздействия возможного этиологического фактора до момента первого обнаружения ЛМ составляет в среднем 6–10 лет. При бактериологическом исследовании удаленных миоматозных узлов выявлено наличие в них ассоциированной микробной флоры. Идентификация флоры с помощью полимеразной цепной реакции подтвердила присутствие в ЛМ *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis* и т.д., даже при их отсутствии в лежащих ниже отделах половых путей на момент обследования. Это позволило авторам рассматривать миоматозные узлы как патологические реактивные (регенераторные) пролифераты, возникающие вследствие повреждения миометрия, например, вокруг очагов персистирующей инфекции, хотя инфицирование ЛМ может быть вторичным [Тихомиров А.Л., 1998; Курашвили Ю.А., 2001]. По мнению Е.М.Вихляевой и соавт. (1990), ЛМ также представляют собой очаговую гиперплазию гладкомышечных клеток и только в 15-20% случаев имеют признаки истинного опухолевого роста.

Наличие генетической предрасположенности к развитию ЛМ подтверждено большим числом цитогенетических и эпидемиологических данных. Наследственную предрасположенность к развитию ЛМ при изучении родословных обнаруживают в каждом третьем случае [Курашвили Ю.Б., 1997]. В ряде исследований [Ланчинский В.В., Ищенко А.И., 2004] установлено, что ЛМ бывает чаще у афро-американских женщин, чем у белых американок, и это нельзя полностью объяснить различиями в комплекции, социально-экономическом статусе, доступности медицинской помощи и т.д. Согласно данным Е.М.Вихляевой, известны и семейные формы ЛМ. Существование наследственного фактора в этиологии ЛМ подтверждают семейные исследования синдрома Рида. Для этой наследственной болезни характерно появление у женщин множественных кожных лейомиом либо ЛМ, а нередко и сочетание обоих указанных типов опухолей. Потенциальный локус для множественных лейомиом картирован на хромосоме 18q11,32, однако пока генов-кандидатов в данной области не идентифицировано. После изучения большого числа семей, в которых были больные с синдромом Рида, обсуждали возможные типы наследования предрасположенности к ЛМ: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный или X-сцепленный доминантный, однако достоверные доказательства какого-либо из этих типов наследования до настоящего времени отсутствуют.

ЛМ имеет и другие характерные черты истинной опухоли. Доказано, что все клетки, которые составляют миоматозные узлы, имеют одинаковый 6-фосфат дегидрогеназный электрофоретический тип. Чаще всего, сразу закладывается несколько очагов роста (в 85% случаев ЛМ множественные), которые увеличиваются с разной скоростью и не всегда в одно и то же время. Для ЛМ характерен автономный рост (аутокринный механизм регуляции роста), но возможны паракринный и эндокринный механизмы регуляции роста опухоли. Как всякая опухоль, ЛМ сопровождается процессом неоплазии. Многие сосуды ЛМ синусоидного типа, кровотоки в таких сосудах имеют низкорезистентный характер. Для так называемых пролиферирующих ЛМ характерна повышенная «клеточность» (большее число клеток на единицу площади), с крупными, гиперхромными ядрами, которые содержат повышенное количество ДНК (наблюдают полиплоидию до 8с, анеуплоидию). В растущих миоматозных узлах выявляют биохимические изменения, свойственные опухоли: повышена скорость как аэробного так и анаэробного гликолиза. И, хотя митотическая активность ЛМ, как правило, низкая, клетки ЛМ экспрессируют факторы пролиферации и ингибиторы апоптоза. ЛМ, как всякие опухоли, растут и могут достигать очень больших размеров, что невозможно для процесса регенерации и очаговой гиперплазии.

Наиболее часто в репродуктивном возрасте быстрый рост ЛМ является ложным и для него характерно преобладание не пролиферативных процессов, а наличие воспалительных изменений на фоне активации урогенитальной инфекции, вызванной условно-патогенными микроорганизмами, отека и нарушения кровообращения в опухоли.

Многочисленные исследования указывают на изменения иммунного статуса при ЛМ. Они касаются дифференцировки иммунокомпетентных клеток, синтеза интерлейкинов, интерферонов, активности системы комплемента и др.

Принято считать, что ЛМ часто сочетаются с гиперплазией эндометрия. Однако, по мнению Б.И.Железнова (1980), Д.В.Якубович и Н.И.Кондрикова (1980), гиперплазия эндометрия, относящаяся к числу наиболее распространенных патологических процессов матки, не может сочетаться с ЛМ в том или ином проценте наблюдений [Ciavattini A. et al., 2013].

Одно из центральных мест в проблеме ЛМ занимает вопрос об особенностях гормонального статуса и функциональном состоянии репродуктивной системы по мере развития заболевания. Проведенные исследования подтвердили, что у 2/3 больных гормональные параметры менструального цикла не отличаются от соответствующих нормативных показателей. У больных с недостаточностью лютеиновой фазы и с ановуляторными циклами выявляют изменения в содержании в крови ФСГ и ЛГ, зависящие в большей степени от функционального состоя-

ния репродуктивной системы, чем от наличия опухоли матки [Кондриков Н.И., 1999].

Метаболизм эстрогенов при ЛМ изучали многие исследователи, однако выводы оказались противоречивыми. Так, одни из исследователей наблюдали повышение уровня эстрогенов у больных с ЛМ, другие приводят данные об их нормальном содержании и даже снижении их уровня. По мнению ряда авторов, значение имеет не столько количество выделяемых эстрогенов, сколько нарушение их экскреции и метаболического превращения, а также нарушение качественного соотношения между фракциями эстрогенов. Проведенные Г.А.Паллади и соавт. (1986) исследования показали, что экскреция эстрогенов в суточной моче у больных с ЛМ зависит от величины опухоли и характера менструального цикла. При этом авторы отмечают, что преобладающей фракцией эстрогенов является эстриол, эта особенность значительно выражена у больных, у которых опухоль имеет тенденцию к росту. Авторы считают, что преобладание эстриола в общем количестве эстрогенов приводит к более выраженным изменениям миометрия, о чем свидетельствует появление быстрорастущих ЛМ без нарушения менструального цикла. При повышенном содержании эстрадиола повреждается эндометрий и для клинической картины характерны небольшие размеры опухоли и кровотечения.

В то же время за последние годы накоплены данные, что прогестерон в большей степени, чем эстрогены, стимулирует рост ЛМ. Оба этих гормона принимают участие в патогенезе ЛМ, используя противоположные пути. В течение фолликулярной фазы эстрогены усиливают экспрессию генов, которые в норме экспрессируются в миометрии при развитии беременности. Увеличение массы миометрия может происходить как за счет гиперплазии гладкомышечных клеток, которая инициируется эстрогенами, так и за счет гипертрофии этих клеток. Однако процесс гипертрофии гладкомышечных клеток, аналогичный процессу их гипертрофии во время беременности, может возникать только при сочетанном воздействии сравнительно высоких концентраций эстрадиола и прогестерона. В течение лютеиновой фазы прогестерон повышает митотическую активность ЛМ, особенно у молодых женщин. Кроме того, прогестерон может воздействовать, индуцируя продукцию факторов роста и их рецепторов. ЛМ наиболее активно пролиферируют в секреторную фазу менструального цикла. При этом индекс митотической активности значительно выше в клетках пременопаузальных ЛМ, чем в постменопаузальных. Прогестерон также участвует в процессе дифференцировки опухолевых гладкомышечных клеток ЛМ.

Ткань ЛМ содержит значительно больше рецепторов к эстрогенам, особенно к прогестерону, чем миометрий. По особенностям концентрации этих рецепторов и их реакции на изменение гормональной стимуляции в течение менструального цикла ЛМ значительно ближе к эндометрию, чем к миометрию. Это, возможно, обуслов-

ливаает ее большую, чем у миометрия, потенцию роста при одинаковом уровне гормонемии.

Большой интерес представляют исследования локальных нарушений метаболизма тканей при ЛМ. При исследованиях местного кровотока в матке, проведенных Г.А.Савицким и соавт. (1983, 1985), выявлено повышенное содержание в крови эстрадиола и прогестерона при наличии ЛМ. Авторам удалось установить, что режим локальной гормонемии имеет большое значение в патогенезе роста узла ЛМ и обязательно сопутствующей этому росту гипертрофии миометрия. Авторы высказали предположение о связи высокой концентрации половых гормонов в сосудистом бассейне матки с процессами физиологической (беременность) или патологической (ЛМ) гипертрофии миометрия. На основании проведенных комплексных исследований авторы сформулировали теорию роста ЛМ: уровень локальной эстрадиолемии матки является фактором, воздействующим на процесс гиперплазии стволовых клеток дочерних зон роста; течение этого процесса гиперплазии и его развитие связаны с определенным содержанием прогестерона в локальном кровотоке. Темп увеличения массы узла ЛМ, так же, как и сама величина абсолютного прироста этой массы лишь в крайне редких (около 0,1%) случаях могут быть патогенетически связаны с изменением пролиферативных потенциалов ростковых зон опухоли. В абсолютном большинстве (около 99,8%) быстрое возрастание массы узла ЛМ обусловлено процессами гипертрофии опухолевых миоцитов, отеком ткани узла ЛМ в результате нарушения его кровообращения.

Сравнение концентрации стероидных гормонов в маточной артерии у больных ЛМ, развивающейся на фоне овуляторного цикла, и у больных с гиперпластическими процессами эндометрия, формирующимися на фоне ановуляции, позволило утверждать, что как узлы ЛМ, так и гиперпластические изменения эндометрия могут служить стимуляторами относительной локальной гиперэстрогенемии, что способствует формированию порочного круга по типу «стимуляции потреблением».

В ткани ЛМ и нормального миометрия обнаружены рецепторы гонадолиберина и тропных гормонов гипофиза, что указывает на возможность их прямого действия (как и их агонистов) на ткань ЛМ и миометрия. Предполагают, что соматотропин может играть роль инициатора развития ЛМ. Это подтверждают тем, что у женщин с акромегалией чаще возникают ЛМ. Установлено, что у больных с ЛМ моложе 40 лет содержание пролактина в плазме находится в пределах доверительного интервала нормы здоровых женщин, а у больных старше 40 лет – в значительной мере превышает ее. Кроме того, что клетки ЛМ также секретируют пролактин. Однако роль этого гормона в патогенезе ЛМ и его влияние на рост опухоли пока не ясны.

Молекулярно-биологические основы роста лейомиом

ЛМ является гормонзависимой опухолью, в патогенезе которой большую роль играет дисбаланс между стероидными и другими гормонами. Эстрогены и прогестерон традиционно рассматривают как стимуляторы роста ЛМ, что подтверждают значительно большая экспрессия в них рецепторов эстрогенов, эстрогенрегулируемых генов и еще в большей степени – экспрессия рецепторов прогестерона (изоформ А и В) по сравнению с миометрием и даже с эндометрием (рис. 6, а, б; 7, а, б).

Особенно высоко содержание РП в клеточных и митотически активных ЛМ, причем помимо ядерной, обнаружена и цитоплазматическая их локализация, при которой митогенетический стимул может формироваться при их связи непосредственно с факторами роста [Коган Е.А. и соавт., 2013].

Поскольку большинство из гормонов осуществляет свое действие посредством вторичных мессенджеров и факторов роста, то естественен интерес к роли ростовых факторов в патогенезе ЛМ. Обсуждается значение эпидермального фактора роста и рецепторов к нему, инсулиноподобного фактора роста 1, основного фак-

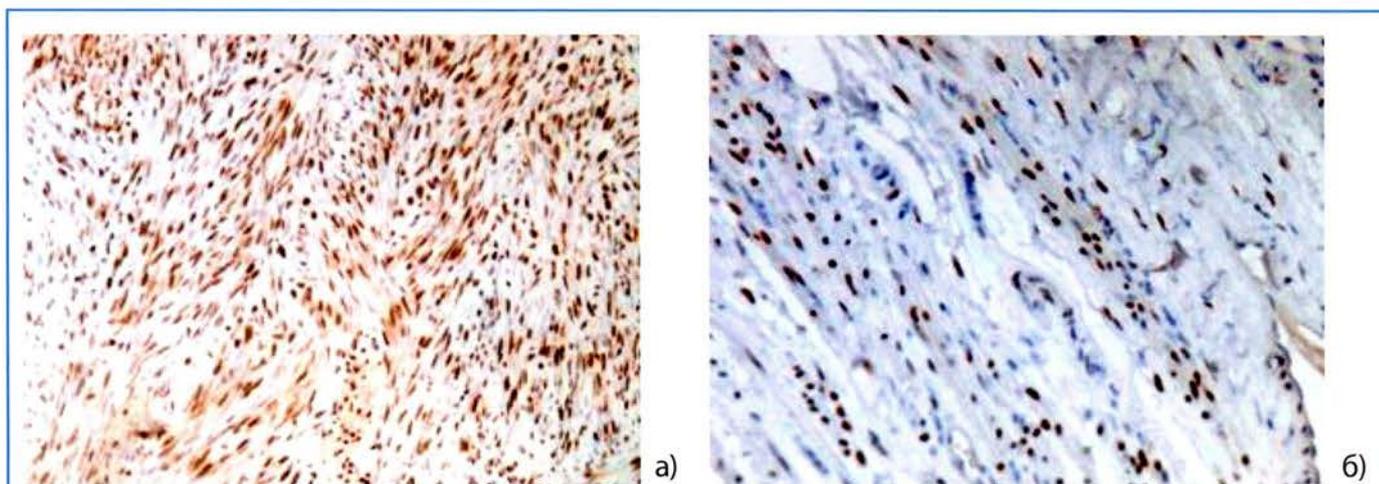
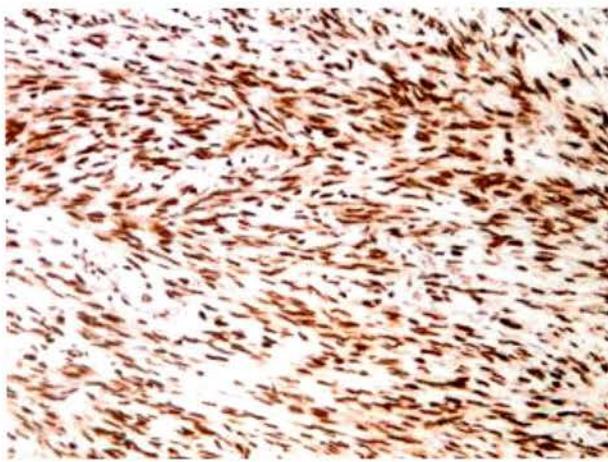
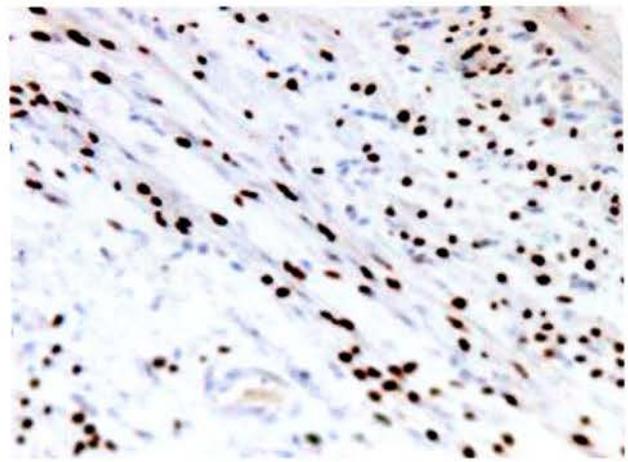


Рис. 6. Повышенная экспрессия рецепторов эстрогенов в ядрах клеток лейомиомы (а) по сравнению с миометрием (б). Непрямой иммунопероксидазный метод с антителами к рецепторам эстрогенов, а – х 120; б – х 200.



а)



б)

Рис. 7. Повышенная экспрессия РП в ядрах клеток лейомиомы (а) по сравнению с миометрием (б). Непрямой иммунопероксидазный метод с антителами к рецепторам прогестерона, а – х 120, б – х 200.

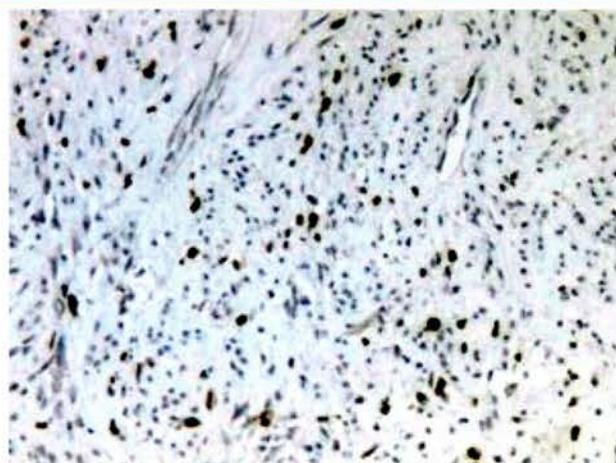
тора роста фибробластов, фактора роста тромбоцитов, β -трансформирующего фактора роста.

ЛМ могут усиливать свой рост под воздействием гормонов и факторов роста, а также подвергаться регрессу после менопаузы, в связи с изменением в соотношении процессов апоптоза и пролиферации опухолевых клеток. Нарушение регуляции процессов пролиферации и апоптоза характерно для опухолевого роста. Рост ЛМ, как и любой другой опухоли, также зависит от баланса между пролиферацией и смертью клеток, при этом такой рост может быть как результатом пролиферации, так и уменьшением скорости гибели клеток (рис. 8, а, б).

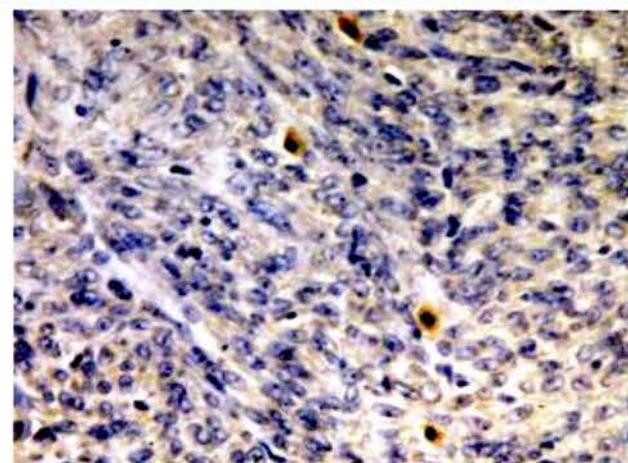
Роль апоптоза в росте ЛМ неоднозначна. Так, например, обнаружено усиление роста ЛМ при индукции эстрогенами, на фоне сниженного содержания белкового продукта p53 в клетках опухоли. Такое снижение, возможно, является результатом усиления его распада вследствие нестабильности молекул p53 в большинстве опухолей. Установлено также, что пролиферативный потенциал клеток ЛМ повышается по сравнению с окружающим миометрием под воздействием прогестерона, о чем сви-

детельствуют увеличение экспрессии гена PCNA, а также ингибция апоптоза через повышение экспрессии антиапоптотического гена bcl-2. Кроме того многие исследователи подтвердили высокое содержание bcl-2 в ЛМ по сравнению с миометрием, повышение экспрессии bcl-2 под действием прогестерона и снижение – под влиянием 17β -эстрадиола.

В ЛМ установлена повышенная пролиферативная активность (экспрессия Ki-67 и PCNA) по сравнению с окружающим миометрием в сочетании с активацией ангиогенеза, ростом продукции эпидермального фактора роста и его рецептора, инсулиноподобного фактора роста-1 и тромбоцитарного фактора роста. Интенсивность экспрессии bcl-2 – «антиапоптотического» клеточного онкогена, подавляющего апоптоз, достоверно выше в клетках всех типов ЛМ по сравнению с окружающим миометрием. Более высокую экспрессию bcl-2 наблюдают в клеточных и митотически активных ЛМ. В простых ЛМ уровень онкобелка bcl-2 значительно выше в фиброцитах, чем в лейомиоцитах опухоли. Уровень экспрессии bcl-2 в изолированных ЛМ всех гистологических типов ниже, чем в ЛМ при сочетанной патологии (гиперплази-



а)



б)

Рис. 8. Пролiferация и апоптоз клеток лейомиомы: экспрессия маркера пролиферации ядерного негистонового белка Ki-67 клетками лейомиомы (а), апоптоз клеток опухоли (б); а – непрямо́й иммунопероксидазный метод с антителами к Ki-67, х 120; б – с антителами к активной каспазе 3, х 400.

ей эндометрия и т.д.). Тенденцию к увеличению уровня экспрессии bcl-2 наблюдают при множественных, субмукозных и интрамуральных ЛМ [Сидорова И.С. и др., 2002; Коган Е.А. и др., 2004].

c-мус – клеточный онкоген, который при действии факторов роста на клетку индуцирует ее деление, являясь геном раннего ответа. При кооперации с bcl-2 даже при отсутствии факторов роста он способствует пролиферации клеток, а при низкой экспрессии bcl-2 и снижении продукции факторов роста может индуцировать апоптоз. Высокий уровень c-мус отмечен во всех типах ЛМ. Однако, вероятно, в простых ЛМ при относительно низком уровне bcl-2 c-мус способствует апоптозу, а в митотически активных и клеточных, при высокой экспрессии bcl-2 – делению клеток. Экспрессия c-мус выше в клеточных и митотически активных ЛМ, особенно в сочетании с аденомиозом; она не зависит от возраста больных с ЛМ, не отличается при множественных ЛМ, но несколько выше в субмукозных узлах опухоли [Сидорова И.С. и др., 2002; Коган Е.А. и др., 2004].

Ki-67 и PCNA являются маркерами пролиферирующих клеток. Экспрессия Ki-67 выше в клетках всех гистологических типов ЛМ по сравнению с миометрием, причем в клеточных и митотически активных ЛМ ее фиксируют, в основном в паренхиме опухоли и эндотелии сосудов в периваскулярных зонах роста и выше по сравнению с простыми ЛМ. Содержание PCNA-положительных клеток выше по сравнению с Ki-67-положительными. Такая разница отражает активность процессов репарации ДНК, которые наиболее активны в клеточных и митотически активных ЛМ, а также при сочетании ЛМ и аденомиоза. Известно, что эстрогены понижают экспрессию PCNA.

Экспрессия «проапоптотического» онкопротеина bax (индуктора апоптоза) выше в простых ЛМ по сравнению с клеточными и митотически активными, особенно при их сочетании с гиперплазией эндометрия. Это свидетельствует о том, что для изолированных простых ЛМ регресс опухоли более вероятен, чем при сочетанной патологии, клеточных и митотически активных опухолях.

Выраженных различий в экспрессии bax у пациенток репродуктивного и постменопаузального возраста не зафиксировано. При множественных и субмукозных ЛМ экспрессия bax выше, чем в солитарных, субсерозных и интрамуральных (рис. 9, а, б).

Готовность клеток к апоптозу отражает уровень экспрессии FAS-рецепторов. Минимальный уровень экспрессии FAS наблюдают в простых и клеточных ЛМ, по сравнению с митотически активными, а также у пациенток старших возрастных групп. В отношении уровня экспрессии FAS в узлах разной анатомической локализации достоверных отличий не выявлено. Уровень FAS несколько выше в ЛМ, представленных единичными узлами, чем множественными.

Выявляемые с помощью AporDETEK теста опухолевые клетки ЛМ, находящиеся в процессе апоптоза, располагаются чаще вблизи сосудов в простых ЛМ и в периваскулярных зонах роста митотически активных опухолей. Наиболее высокий уровень апоптоза наблюдают в изолированных простых и митотически активных ЛМ, особенно при их сочетании с гиперплазией эндометрия. Уровень апоптоза пациенток в постменопаузе выше, чем у женщин репродуктивного возраста. Выраженных различий в уровне апоптоза в зависимости от числа узлов ЛМ не отмечается.

Для разных гистологических вариантов ЛМ характерны особенности нарушения процессов пролиферации и апоптоза опухолевых клеток, что обуславливает различия в механизмах роста таких опухолей. При простой ЛМ преобладают процессы апоптоза над пролиферацией. Увеличение размеров такой опухоли, вероятно, является результатом гипертрофии опухолевых лейомиоцитов и роста стромы, а также ее вторичных изменений.

Клеточным ЛМ свойствен примерно одинаковый уровень процессов пролиферации и апоптоза, поэтому увеличение размеров таких опухолей связано с гипертрофией и увеличением числа опухолевых лейомиоцитов, вероятно, за счет удлинения срока их жизни. Для

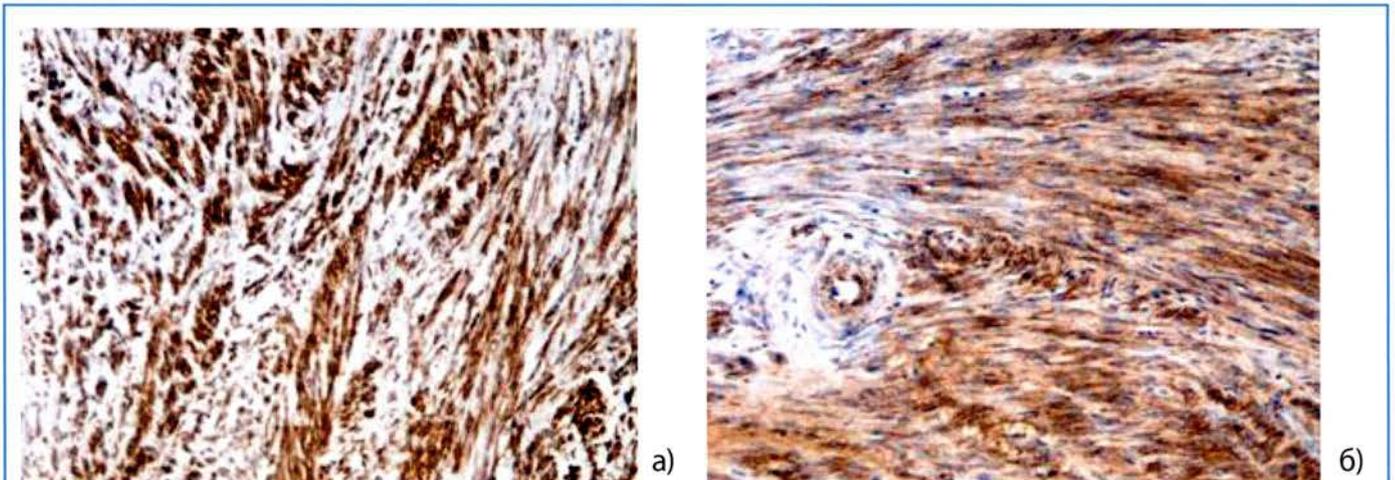


Рис. 9. Экспрессия клетками простой лейомиомы ингибитора апоптоза bcl-2 (а) и индуктора апоптоза bax (б). Непрямой иммунопероксидазный метод с антителами к bcl-2 (а) и bax (б); а, б х200.

митотически активной ЛМ характерно преобладанием процессов пролиферации над апоптозом, что является основным условием роста данной опухоли. Стромобразование, гипертрофия лейомиоцитов опухоли и удлинение сроков их жизни также могут вносить вклад в увеличение размеров митотически активной ЛМ. При сочетании ЛМ, аденомиоза и гиперплазии эндометрия усиливаются процессы пролиферации и апоптоза в опухолевых клетках. Таким образом, простая и клеточная ЛМ, возникнув, как моноклональные опухоли, постепенно, медленно увеличиваются, в основном не за счет пролиферации опухолевых клеток, так как митотическая активность их очень низкая, а за счет удлинения жизни опухолевых клеток, низкого уровня апоптоза и увеличения объема соединительнотканного компонента (фибробласты и внеклеточный матрикс).

В разных гистологических вариантах ЛМ различается и стромальный компонент: в простой ЛМ выявляют наиболее зрелую по своему строению строму с преобладанием фиброцитов и компонентов экстрацеллюлярного матрикса, а в клеточной и митотически активной ЛМ строма менее зрелая с признаками активного ангиогенеза (рис. 10).

Большинство гормонов воздействует на рост ЛМ с помощью вторичных мессенджеров и факторов роста. Исследование продукции факторов роста в ЛМ важно также и потому, что одним из основных критериев дифференциальной диагностики этих опухолей, определяющих их злокачественность, служит митотическая активность опухолевых клеток [Сидорова И.С. и др., 2002; Коган Е.А. и др., 2004].

У пациенток с митотически активными и клеточными ЛМ в самих опухолях, миометрии и эндометрии выявлена высокая экспрессия эндотелиального фактора роста (ЭФР), рецепторов ЭФР и инсулиноподобного фактора роста (ИПФР-1). Кроме того, установлена их повышенная экспрессия в ЛМ по сравнению с миоме-

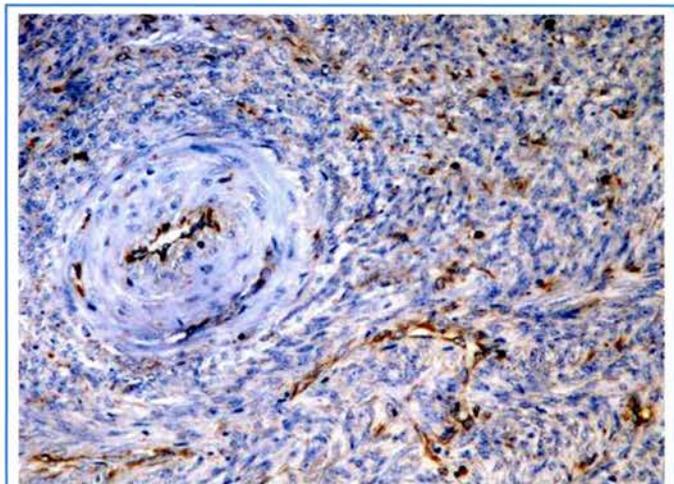


Рис. 10. Экспрессия опухолевыми лейомиоцитами и эндотелием сосудов сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) клеточной лейомиомы. Непрямой иммунопероксидазный метод с антителами к VEGF, x 200.

трием и эндометрием независимо от гистологического типа опухоли. Для всех гистологических типов ЛМ также характерна максимальная выраженность экспрессии ЭФР и его рецептора по сравнению с другими факторами роста. Более высокая экспрессия тумороподобного фактора роста (ТПФР-β) обнаружена у пациентов с митотически активными, меньшая – с клеточными и низкая – с простыми ЛМ. Такое же соотношение в экспрессии этого фактора роста сохраняется и при сравнении миометрия и эндометрия при различных типах ЛМ. ТПФР обнаруживают в небольшом количестве в цитоплазме лейомиоцитов опухоли и эндотелии сосудов ЛМ. В митотически активных и клеточных опухолях его продукция выше по сравнению с простыми ЛМ. В различных по гистологическому строению ЛМ выявляют более высокую экспрессию ИПФР-1 по сравнению с миометрием и эндометрием [Сидорова И.С. и др., 2002; Коган Е.А. и др., 2004].

Особый интерес представляет изучение сигнальных путей, потенцирующих рост ЛМ и находящихся в зависимости от прогестероновой и эстрогеновой стимуляции. Важнейшими сигнальными путями являются Ras-Erk/MAP и PI3K-Akt- mTOR, описанные как пути рецепторов факторов роста с тирозинкиназной активностью. Сигнальный путь PI3K-Akt-mTOR, вероятно, может запускаться недавно открытым белком АСА, выделенным из крови человека. В ряде исследований было доказано, что он играет важную роль в процессах регуляции самообновления стволовых клеток.

Для развития ЛМ и других опухолей особое значение имеет нарушение регуляции PI3/Akt киназного сигнального пути. Этот сигнальный путь активируется также стероидными гормонами и факторами роста и, по-видимому, играет роль в патогенезе многих гинекологических заболеваний, при которых повышается риск развития опухолей тела матки и яичников. При активации белка АСА происходит транслокация PI3K в клеточную мембрану, что приводит к запуску данного сигнального пути, включающего фосфорилирование фосфоинозитидов (PIP) и преобразование PIP2 в PIP3. В результате такого превращения многие белки, содержащие плекстрин-гомологичные домены (полипептидную последовательность из около 120 аминокислот, обнаруживают в ряде белков, участвующих в каскадах внутриклеточных сигналов или являющихся компонентами цитоскелета), например такие, как Akt, связываются с PIP3 в клеточной мембране и, таким образом, становятся ассоциированными с последней. Мембранная локализация киназ (PDK1 и mTOR – англ. *mammalian target of rapamycin* – «мишень рапамицина у млекопитающих») позволяет им фосфорилировать и активировать Akt.

АСА регулирует также и экспрессию TRA-1-81, который является эпитопом подоксиликсина – трансмембранного гликопротеина, маркера эмбриональных стволовых клеток, входящего вместе с CD34 и эндогликанами в семейство сиаломуцинов. TRA-1-81 экспрессируется в клетках недифференцированных стволовых, эмбриональных

герминативных, эмбриональной карциномы и активируются в клетках при утрате их дифференцировки.

Г.Т. Сухих и соавт. (2013) установили, что АСА выявляли в клетках ЛМ, прежде всего в периваскулярных зонах роста. Уровень внутриклеточной экспрессии АСА минимальный в миометрии и максимальный в ЛМ. При этом в простой ЛМ АСА содержится в меньшем количестве, чем в клеточной, особенно в митотически активной (что коррелирует с индексом пролиферативной активности по экспрессии Ki-67). Следовательно, можно сделать вывод, что АСА, вероятно, стимулирует рост опухолевых клеток.

Кроме того, обнаружены различия в локализации АСА в клетках ЛМ. Так, в простой и клеточной ЛМ и миометрии отмечают его мембранную локализацию, а в митотически активной появляются клетки с цитоплазматической локализацией продукта, располагающиеся, как правило, в периваскулярных зонах роста.

Особого внимания заслуживает также тканевая и клеточная локализация белка. Тканевая локализация – накопление белка в зоне периваскулярных муфт – зон роста; клеточная локализация – мембранная в миометрии, простых и клеточных ЛМ; цитоплазматическая – в митотически активных ЛМ и лейомиосаркомах. Можно предположить, что при активации АСА покидает мембрану и переходит в цитоплазму, запуская митотический сигнальный путь PI3K-Akt-mTOR.

Тканевая локализация АСА в периваскулярных зонах роста также подтверждает роль этого белка в прогрессии ЛМ и лейомиосарком, что, вероятно, может быть связано с клетками, имеющими признаки стволовости (экспрессия CD-117). При этом наивысший уровень экспрессии АСА в лейомиосаркомах сочетается с высокой экспрессией TRA-1-81.

Резюмируя данные о значении АСА в росте ЛМ, следует отметить, что в ЛМ и лейомиосаркомах обнаруживают дисрегуляцию АСА и TRA-1-81. Дисрегуляция АСА проявляется в повышении его экспрессии при злокачественном росте, в потере связи с цитоплазматической мембраной и дислокацией в цитоплазму и ядра опухолевых клеток, что потенцирует пролиферативную активность опухолевых клеток. Это может иметь значение для разработки нового метода таргетной терапии ЛМ и лейомиосарком, основанного на блокировании PI3K-AKT-mTOR сигнального пути развития опухолей.

Рецидивы лейомиом после операций миомэктомии

Изучение закономерностей рецидивирования ЛМ после миомэктомии позволяет не только выявить прогностические факторы рецидивирования, но и подойти ближе к раскрытию патогенеза этих опухолей. Рецидивы ЛМ могут быть связаны с развитием опухоли из зон роста вокруг сосудов в сохранном миометрии, из так называемых зачатков ЛМ в виде периваскулярных скоплений гладкомышечных клеток, старых рубцов после миомэктомий,

а также ЛМ микроскопических размеров, не диагностированных во время операции. Рецидивные ЛМ обладают более высокой пролиферативной активностью, среди них преобладают митотически активные и клеточные по сравнению с впервые выявленными ЛМ. Патогенетическими факторами рецидивирования ЛМ являются наличие зон роста в окружающем миометрии и рубцах, мелких ЛМ, а также высокие показатели экспрессии Ki-67 и VEGF в самой удаленной ЛМ и окружающем миометрии. Высокий уровень экспрессии TIMP-1 в ЛМ увеличивает время до развития рецидива [Коган Е.А. и др., 2008].

Структурно-молекулярные основы бесплодия при лейомиомах матки

ЛМ нередко сочетается с бесплодием у 55% женщин, при этом на долю первичного бесплодия приходится 23%, вторичного – 32%. E.Somigliana и соавт. (2007) при проведении мета-анализа исследований, изучающих влияние ЛМ различной локализации на репродуктивную функцию, выявили, что в целом результаты исследований подтверждают негативное влияние ЛМ на частоту наступления беременности. Известно, что при бесплодии в 12-20% случаев ЛМ является единственной причиной репродуктивных неудач.

Попытки найти зависимость между числом, размером, суммарным объемом миоматозных узлов и частотой наступления беременности не дали желаемых результатов. Большинство клиник придерживается внутренних протоколов подготовки пациентов с ЛМ к программам ВРТ, основанных на личном опыте, тогда как единого мнения до сих пор не сформировано. На сегодняшний день общепринятым является мнение о необходимости миомэктомии перед программой ЭКО при субмукозной локализации узлов независимо от их количества и размеров. В то же время нет достаточных данных, позволяющих сделать вывод о влиянии интрамуральной и субсерозной ЛМ на исход программ ВРТ. В связи с этим приобретает большое значение определение «рецептивного статуса» эндометрия при ЛМ различной локализации, что, возможно, поможет прийти к единому мнению относительно тактики лечения бесплодия у женщин с данной патологией.

Принято считать, что ЛМ может препятствовать миграции сперматозоидов, транспорту яйцеклетки и имплантации эмбриона. Общепризнано, что само наличие ЛМ далеко не всегда негативно влияет на наступление беременности. Возможными механизмами влияния ЛМ на фертильность считают механический эффект (сдавление устьев маточных труб, атрофия эндометрия, элонгация и расширение эндометриальных желез в области ЛМ), нарушение не только сократимости, но и перистальтики матки, а также продукции провоспалительных цитокинов, дисрегуляцию ангиогенеза и изменение экспрессии факторов рецептивности эндометрия. Патогенез бесплодия при ЛМ также связывают с увеличением и деформацией полости матки, нарушением

сократительной активности миометрия, повышением тонуса маточных труб, их анатомической непроходимостью, возникшей при интерстициальном и субмукозном росте узлов, а также с возникновением ановуляции или с развитием недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла. Существует теория о недостаточности кровоснабжения эндометрия при ЛМ, что может приводить к нарушению имплантации. Имеются также данные, связывающие изменение репродуктивной функции с наличием местной воспалительной реакции при подслизистом расположении ЛМ, что также может затруднять транспорт сперматозоидов и имплантацию эмбриона.

При ЭКО было выявлено, что частота наступления беременности значительно ниже у пациенток с субмукозной ЛМ, а также при межмышечном расположении узлов, даже в тех случаях, когда отсутствует деформация полости матки. Установлено также, что наличие субсерозной ЛМ не влияет на частоту наступления беременности.

Установлено, что наличие ЛМ диаметром более 4 см коррелирует с нарушением имплантации при проведении ЭКО. Известны также данные, что частота наступления беременности ниже у женщин с различной локализацией миоматозных узлов, чем у женщин после миомэктомии.

Несмотря на многочисленные сведения, касающиеся механизмов возникновения бесплодия при ЛМ, данные о рецептивности эндометрия при бесплодии у больных с ЛМ немногочисленны. Известно, что эндометрий играет ключевую роль в процессе имплантации. Эффективность имплантации во многом зависит от наличия рецептивного эндометрия. На сегодняшний день известно большое число биологически активных веществ (факторы роста, цитокины, молекулы адгезии, компоненты межклеточного матрикса), характер выработки которых меняется в зависимости от этапа трансформации эндометрия и параметров «окна имплантации».

Важнейшими факторами регуляции состояния эндометрия и имплантации на сегодняшний день являются ЭР, ПР и ЛИФ (leukemia inhibitory factor) – лейкозингибирующий фактор, который впервые был идентифицирован Metkalf и соавт (1986). В последнее время внимание репродуктологов приковано к лейкозингибирующему фактору (LIF) – цитокину, который опосредует «диалог» между эндометрием и эмбрионом. Данный фактор экспрессируется в поверхностном, железистом эпителии и строме эндометрия на протяжении всего менструального цикла, однако значительное повышение синтеза отмечают в среднюю и позднюю секреторную фазы. LIF и его рецепторы экспрессируются на поверхности blastocysts перед имплантацией и в цитотрофобласте. Выработка blastocyst рецепторов LIF способствует установлению взаимодействия между эмбрионом и эндометрием, а также стимулирует ориентацию трофобласта, необходимую для правильной адгезии blasto-

цисты. LIF является важным модулятором имплантации, оказывая прямое воздействие на дифференцировку трофобласта. Установлено, что максимальная экспрессия LIF в эндометрии выявлена в период «окна имплантации», что позволяет отнести этот фактор к биохимическому маркеру рецептивности эндометрия. У женщин с более высокой экспрессией LIF во время «окна имплантации» вероятность наступления беременности в программе ЭКО выше. При этом образцы эндометрия также исследовали в цикле, предшествующем стимуляции суперовуляции и, хотя имеются данные об отличиях рецептивности эндометрия в стимулированном и естественном циклах, высокая иммунореактивность LIF положительно коррелировала с наступлением беременности в следующем цикле. Stewart и соавт. (1992) доказали, что присутствие LIF необходимо для имплантации. Установлено, что экспрессия LIF достигает максимального значения в период «окна имплантации», что позволяет отнести этот фактор к биохимическому маркеру рецептивности эндометрия. Некоторые исследователи считают, что в эндометрии женщин с бесплодием снижена экспрессия LIF, а также при бесплодии неясного генеза значительно снижается экспрессия LIF в среднюю секреторную фазу эндометрия. Это свидетельствует о неполноценности эндометрия, при этом, у пациенток с ЛМ, деформирующей полость, наблюдают отсутствие экспрессии этого маркера. Поскольку до сих пор не изучены механизмы бесплодия у пациенток с ЛМ, то они представляют интерес для исследования рецептивности и морфофункционального состояния эндометрия у женщин с данной патологией.

У пациенток с ЛМ и бесплодием нарушена рецептивность эндометрия. Выявлен дисбаланс между рецепторами к стероидным гормонам за счет гиперэкспрессии рецепторов прогестерона и снижения уровня экспрессии рецепторов эстрогенов вплоть до их отсутствия. При этом как следствие нарушается индекс соотношения этих рецепторов. При множественных узлах ЛМ, а также узлах, деформирующих полость матки, нарушение рецептивности эндометрия наиболее выражено. При единичных узлах с субсерозным расположением дисбаланс между стероидными рецепторами менее выражен и заключается в более высоком уровне содержания рецепторов эстрогенов, однако для него также характерна гиперэкспрессия РП.

Патоморфологическое исследование эндометрия не может точно определить фертильность и эффективно оценить рецептивность эндометрия. Иммуногистохимическое исследование является эффективным методом для выявления нарушения рецептивности эндометрия.

Ещё в 2005 г. А.А. Arslan и соавт. предположили, что негативное влияние интрамуральных ЛМ на репродуктивную функцию можно объяснить изменением маточного кровотока и рецептивности эндометрия за счет дисрегуляции экспрессии генов. Исследование J.A. Horcajadas и соавт. (2008) показало, что около 25 генов, экспресси-

руемых в эндометрии, связаны с «окном имплантации». При этом при интрамуральной ЛМ отмечена дисрегуляция лишь 3 из них [GPx,3; placental protein 14 (glycodelin); aldehyde dehydrogenase 3 family, member B2].

Благоприятный прогноз наступления беременности после ЭКО ассоциируется с высоким содержанием в эндометрии LIF на фоне низкой экспрессии клаудина-4. Клаудины – небольшие (20-27 кДа) интегральные мембранные белки, являющиеся ключевыми молекулами плотных контактов (ПК) эпителиальных и эндотелиальных клеток, регулирующих диффузию ионов и воды, играющие роль в формировании клеточной полярности, адгезии, дифференцировке и пролиферации. Кроме того, клаудины (в основном клаудин-5) экспрессируются в эндотелии сосудов, влияя тем самым на проницаемость сосудистой стенки и изменение функции околклеточного стромального матрикса. Установлено, что клаудин-5 – это единственный эндотелиальный клаудин, экспрессирующийся во время развития куриного эмбриона, начиная со стадии HH8, что совпадает с началом васкуляризации. Клаудин-5 экспрессируется в большом количестве в сосудистой сети всего эмбриона.

Функциональную подготовку эндометрия и его готовность к имплантации обеспечивает адекватное развитие в нем сосудистой сети. VEGF-A является одним из самых важных ангиогенных факторов роста в регуляции ангиогенеза в организме и доминантным фактором в регуляции ангиогенеза в эндометрии. Доказано, что VEGF индуцирует асцит у больных раком яичников, повышая проницаемость брюшины за счет подавления экспрессии белка плотных контактов клаудина-5 в эндотелии брюшины. Взаимосвязь VEGF и семейства клаудинов может играть важную роль в подготовке эндометрия к имплантации

Известно негативное влияние интрамуральной ЛМ (или сочетание интрамуральной и субсерозной ЛМ) на частоту наступления беременности, имплантации и родов в программе ЭКО по сравнению с пациентками без ЛМ. В то же время наличие ЛМ не влияет существенным образом на частоту прерывания беременности и экстракорпоральной беременности. Частота имплантации в группе женщин с ЛМ, так же как и в группе женщин после миомэктомии, достоверно ниже, чем у пациенток без ЛМ.

При оценке рецепторного потенциала эндометрия в цикле, предшествующем попытке ЭКО, установлено, что у женщин с ЛМ, так же как и у перенесших миомэктомию, существенно различаются содержание как морфологических, так и молекулярных маркеров рецептивности по сравнению с пациентками без ЛМ. Так, количество клеток, содержащих зрелые пиноподии у женщин с ЛМ и после миомэктомии достоверно ниже, чем у пациенток без патологии миометрия. Экспрессия LIF во всех исследуемых тканевых структурах достоверно ниже, как в группе с ЛМ, так и после миомэктомии. Наоборот, экспрессия VEGF-A существенно снижена в строме и поверхностном эпителии/железах эндометрия только

у женщин с ЛМ, тогда как у пациенток после миомэктомии этот показатель сопоставим с контролем.

Определенный интерес представляют данные содержания VEGF-A и CLDN-5 в эндотелии сосудов эндометрия. Выявлена разнонаправленная экспрессия данных маркеров, при этом более высокому уровню VEGF-A соответствовал более низкий уровень CLDN-5.

У женщин с наступившей беременностью независимо от наличия или отсутствия ЛМ отмечена общая тенденция к более высокому содержанию клеток со зрелыми пиноподиями, более высокой экспрессии как LIF, так и VEGF во всех исследуемых участках эндометрия и в эндотелии. В отношении экспрессии CLDN-5 в эндотелии выявлена обратная зависимость (экспрессия CLDN-5 ниже у пациенток с удачной попыткой ЭКО).

Достоверные различия содержания зрелых пиноподий получены в подгруппе пациенток с наступившей беременностью после миомэктомии. У женщин с ЛМ была достоверной разница экспрессии LIF в эпителии, VEGF в строме и CLDN-5 в эндотелии. У пациенток после миомэктомии достоверными были изменения экспрессии VEGF и CLDN-5 в эндотелии. В контрольной группе достоверная разница обнаружена в экспрессии LIF в строме и эпителии, VEGF – в эпителии и эндотелии и CLDN-5 в эндотелии. Таким образом, единая тенденция для всех групп выявлена в отношении более низкой экспрессии CLDN-5 в эндотелии женщин с удачной попыткой ЭКО. Кроме того, для эндотелия также были характерны более высокие концентрации VEGF в группе после миомэктомии и в контрольной группе. Сходная, достоверно более высокая концентрация LIF при удачной попытке ЭКО была определена в эпителии женщин с ЛМ и в контрольной группе.

Таким образом, интрамуральная ЛМ или сочетание интрамуральной и субсерозной ЛМ негативно влияют на частоту наступления беременности, имплантации и родов у женщин программы ЭКО по сравнению с пациентками, не имеющими ЛМ. Эндометрий женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодием, с сопутствующей ЛМ, а также перенесших лапароскопическую миомэктомию, имеет определенный рецептивный профиль, характеризующийся средним содержанием клеток с развитыми пиноподиями, слабой экспрессией LIF в строме эндометрия, его эпителиальном слое и пиноподиях, слабой экспрессией VEGF-A в строме и эпителиальном слое и умеренной экспрессией VEGF-A в эндотелии сосудов эндометрия в сочетании с выраженной экспрессией CLDN-5. Эндометрий женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия характеризуется высоким содержанием клеток с развитыми пиноподиями, выраженной экспрессией LIF во всех структурах эндометрия, умеренной экспрессией VEGF-A в строме и эпителии эндометрия, выраженной экспрессией VEGF-A в эндотелии сосудов эндометрия в сочетании с низкой экспрессией CLDN-5. При удачной попытке ЭКО и после переноса эмбриона для эндоме-

трия пациенток характерны более высокий уровень клеток, содержащих зрелые пиноподии, более высокая экспрессия LIF и VEGF-A в строме и эпителиальном слое, а для эндотелия сосудов эндометрия характерно более высокое содержание VEGF-A и более низкое содержание CLDN-5. У пациенток после лапароскопической миомэктомии перед программой ЭКО частота наступления беременности сопоставима с таковой у пациенток, не имеющих ЛМ, что подтверждает необходимость миомэктомии при интрамуральных узлах диаметром 4 см и более.

Морфологические и молекулярно-биологические изменения лейомиом матки под влиянием медикаментозного лечения

В настоящее время медикаментозное лечение ЛМ проводят главным образом в предоперационном периоде с целью уменьшения размеров миоматозных узлов, прекращения менометроррагии и снижения интраоперационной кровопотери.

Агонисты гонадолиберина подавляют продукцию ФСГ, ЛГ и эстрогенов, что у большинства больных через несколько месяцев приводит к прекращению менометроррагии, уменьшению объема матки и незначительному сокращению размеров узлов ЛМ, а также снижению объема кровопотери при последующих оперативных вмешательствах [Khan K. et al., 2010; Chabbert-Buffet N. et al., 2005]. Уменьшение размеров узлов ЛМ обусловлено прежде всего подавлением процессов пролиферации (выявлено снижение экспрессии Ki-67) и продукции факторов роста (в том числе сосудисто-эндотелиального) клетками опухоли. Нельзя также исключить активацию процессов апоптоза. Гистологически характерны усиление склероза и гиалиноза опухоли, особенно ее периваскулярных зон роста, снижение ее васкуляризации, а также появление очагов дистрофических изменений с развитием картины «дистрофической атипии» [Зайратьянц О.В. и др., 2005] (рис. 11).

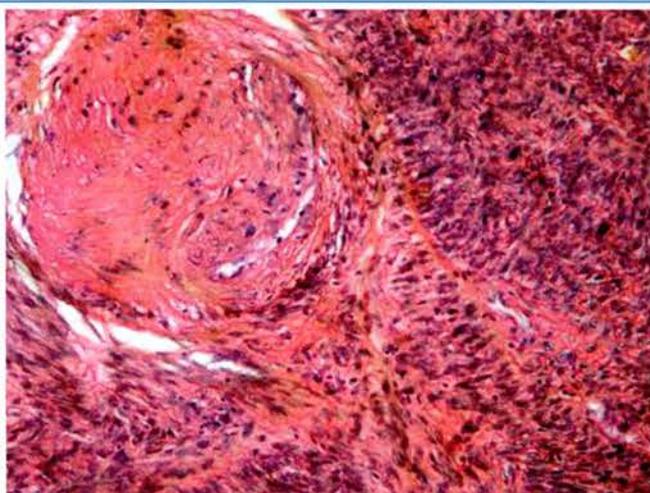


Рис. 11. Склероз и гиалиноз периваскулярной зоны роста клеточной лейомиомы после 3-месячной терапии аГн-РГ. Окраска гематоксилином и эозином, х 200.

Однако применение аГн-РГ даже в рамках 3-месячного курса предоперационной терапии вызывает множественные побочные эффекты, связанные с дефицитом эстрогенов, например остеопороз, приливы, бессонница, боль в животе и т.д. [Donnez J. et al., 2012]. В эндометрии – подавление как пролиферации, так и функциональной активности железистого и стромального компонентов, вплоть до развития атрофических изменений. Возможно формирование желез причудливой формы, выстланных индифферентным эпителием [Кондриков Н.И., 2008]. После прекращения приема аГн-РГ характерно быстрое возобновление роста лейомиом и в среднем через 43 дня – восстановление менструального цикла [Donnez J. et al., 2012].

Модуляторы рецепторов прогестерона. Различные модуляторы рецепторов прогестерона подавляют рост ЛМ и могут приводить к ее регрессии.

Антагонисты прогестерона (мифепристон и др.) блокируют рецепторы прогестерона и глюкокортикоидов, вследствие чего снижают тяжесть менометроррагии, уменьшают объем матки и незначительно сокращают размер миоматозных узлов. В связи с усилением сократительной способности миометрия, повышением его чувствительности к простагландинам, стимуляции выработки интерлейкина-8 в хориальной и децидуальной тканях мифепристон применяют для прерывания маточной беременности ранних сроков [Кондриков Н.И., 2008; Chabbert-Buffet N. et al., 2005]. Он обладает антипролиферативным и проапоптотическим эффектом в отношении ЛМ, причем после прекращения лечения, возобновление роста миоматозных узлов выражено слабее, чем после терапии аГн-РГ. В эндометрии в зависимости от дозы и длительности приема мифепристон оказывает главным образом пролиферативный эффект, вызывая обратимое утолщение эндометрия с развитием его изменений, сходных с простой гиперплазией. Однако изменения эндометрия, сходные с развивающимися под влиянием СМРП (улипристала ацетат) и названных РАЕС, требуют дальнейших исследований [Кондриков Н.И., 2008].

Селективные модуляторы рецепторов прогестерона (улипристала ацетат, СМРП). У больных с ЛМ доказана эффективность улипристала ацетата как в плане уменьшения размеров миоматозных узлов, так и в контроле маточных кровотечений. Полагают, что при лечении улипристала ацетатом прекращение менометроррагии и развитие аменореи связаны со специфическими и обратимыми изменениями эндометрия (названные РАЕС), хотя патогенез аменореи остается дискуссионным. Кроме того, улипристала ацетат после 3-месячного курса терапии оказывал более пролонгированный эффект в плане уменьшения размеров ЛМ по сравнению с быстрым возобновлением роста миоматозных узлов после окончания применения аГн-РГ [Donnez J., et al., 2012]. Улипристала ацетат уменьшает также болевой синдром, способствует повышению качества жизни и вызывает существенно меньшее ко-

личество побочных реакций (приливы, остеопороз, депрессия и т.д.), по сравнению с аГн-РГ, что обусловлено, как полагают, главным образом, сохранением продукции эстрогенов на уровне средней стадии фолликулярной фазы менструального цикла [Chabbert-Buffet N. et al., 2005; Donnez J. et al., 2012].

Действие прогестерона, как и антигестагенов, и СМРП, опосредовано в тканях-мишенях в основном рецепторами прогестерона, принадлежащими к большому семейству ядерных рецепторов. РП активируются лигандами, которыми являются МРП, имея одинаковое строение в разных клетках и тканях [Chabbert-Buffet N. et al., 2005; Donnez J. et al., 2012]. Различают 2 изоформы РП – РП-А и РП-В. Их экспрессию в ядрах клеток кодирует один и тот же ген. Изоформа РП-В отличается от РП-А наличием в ее молекуле N-терминального фрагмента из 164 аминокислот, который отсутствует в РП-А. С помощью моделей генного нокаута доказано, что изоформы РП могут играть различную роль в разных тканях и эффект их лигандов, включая СМРП, зависит от соотношения в ядрах клеток экспрессии РП-А и РП-В, причем активация РП-В более эффективна. В определенных условиях в ответ на связывание с агонистами или антагонистами прогестерона РП-А действует как лигандозависимый трансдоминантный репрессор других стероидных рецепторов, включая РП-В, рецепторы эстрогенов, андрогенов, глюко- и минералокортикоидов. Активация РП-В увеличивает, а РП-А, напротив, уменьшает восприимчивость тканей к эстрадиолу. Селективная абляция РП-А приводит к повышению пролиферативной активности клеток эндометрия, опосредованной активацией РП-В [Chwalisz K. et al., 2005; Chabbert-Buffet N. et al., 2005].

Улипристала ацетат, как представитель СМРП оказывает прямое антипролиферативное и проапоптотическое действие на клетки ЛМ (рис. 12).

Аналогичный эффект получен также при клинических испытаниях и другого представителя СМРП – азоприснила [Williams A. et al., 2007]. Полагают, что СМРП индуцируют апоптоз по митохондриальному и TNF-R-лигандиндуцированному (TRAIL) путям. Установлено также, что промоутер bcl-2 взаимодействует с РП при их связывании с прогестероном [Horak P. et al., 2012].

Исследована экспрессия активной каспазы-3 (маркер клеток, находящихся в процессе апоптоза) опухолевыми миоцитами ЛМ, удаленных у 11 пациенток после терапии улипристала ацетатом (5 мг в сутки у 6 больных и 10 мг – у 5, в течение 3 мес.), у 17 – после лечения трипторелином (аГн-РГ, инъекции по 3 мг 1 раз в месяц) и у 10, не получавших предоперационное лечение (контрольная группа). Результаты исследования показали, что индекс апоптоза после лечения улипристала ацетатом был в 6 раз выше, чем после терапии аГн-РГ и в 80 раз – по сравнению с контрольной группой. Индекс апоптоза, превышающий 10%, не зафиксирован в наблюдениях контрольной группы, но был отмечен в 81,8% ЛМ после курса терапии улипристала ацетатом и

только в 23,5% – после лечения аГн-РГ. Однако следует отметить широкий диапазон разброса индекса апоптоза в изученных ЛМ, который даже в наблюдениях после лечения улипристала ацетатом в 18,2% наблюдений был минимален (от 0 до 1%). Зависимости индекса апоптоза от дозы улипристала ацетата (5 или 10 мг) выявлено не было [Horak P. et al., 2012]. В культурах клеток ЛМ было установлено, что улипристала ацетат активирует процессы апоптоза и угнетает экспрессию факторов роста, подавляет ангиогенез, снижая экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста, адреномедуллина и их рецепторов, а также повышает деградацию экстрацеллюлярного матрикса вследствие увеличения продукции матриксных металлопротеиназ и снижения – их тканевых ингибиторов и синтеза коллагена [Horak P. et al., 2012; Donnez J. et al., 2012].

Улипристала ацетат действует непосредственно на рецепторы прогестерона не только ЛМ, но и эндометрия, гипофиза, подавляя при этом овуляцию без значимого влияния на уровень продукции эстрогенов и глюкокортикоидов. Угнетая процессы пролиферации и усиливая апоптоз клеток ЛМ, он не оказывает заметного эффекта на окружающий миометрий. Взаимодействуя с РП в аденогипофизе, он не влияет на продукцию пролактина и адренокортикотропного гормонов, но подавляет продукцию ФСГ и ЛГ, причем в отличие, например, от аГн-РГ не снижает концентрацию эстрадиола в плазме крови ниже уровня, соответствующего средней стадии фолликулярной фазы менструального цикла (60-150 пг/мл) [Donnez J. et al., 2012].

Изменения эндометрия, развивающиеся под влиянием улипристала ацетата и нередко других СМРП, получили название РАЕС – Progesterone receptor modulators Associated Endometrial Changes (изменения эндометрия, ассоциированные с модулятором рецепторов прогестерона) как новый и класс-специфический вид

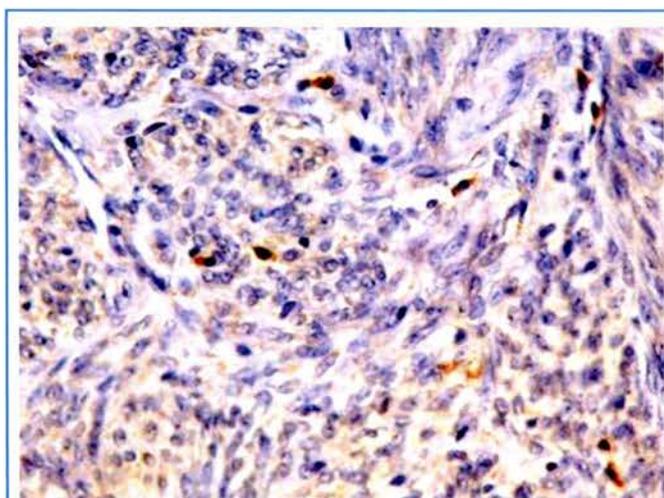


Рис. 12. Большое число клеток лейомиомы в процессе апоптоза (коричневое окрашивание цитоплазмы) после 3-месячного курса лечения улипристала ацетатом. Непрямой иммунопероксидазный метод с антителами к активной каспазе-3, x 200.

его обратимых изменений [Зайратьянц О.В., 2013; Williams A., Glant M., 2012].

У 10-15% пациенток с ЛМ при терапии улипристала ацетатом развивается утолщение эндометрия (по данным УЗИ или МРТ), которое регрессирует в пределах 6 мес после окончания лечения. Обнаружение утолщения эндометрия нередко служит причиной направления аспириатов или соскобов из полости матки на патогистологическое исследование, в ходе которого принципиально важно проводить дифференциальный диагноз между РАЕС, эстроген-индуцированными изменениями и гиперплазией эндометрия [Donnez J. et al., 2012; Williams A., Glant M., 2012].

Для РАЕС характерно нарушение расположения и строения желез с кистозным расширением их просвета. Могут преобладать извитые железы, иногда фестончатой, звездообразной формы, более соответствующие секреторной фазе, но возможны и единичные прямые с узким просветом. Кистозное расширение желез обычно имеет диффузный характер, а другие нарушения их

формы – фокальный. В отдельных наблюдениях фиксируют микроскопические фокусы скученного расположения желез, как правило, различного строения. Кистозно-расширенные железы могут быть окружены «воротником» из плотно расположенных стромальных клеток вытянутой формы, которые формируют перигландулярные фигуры типа «водоворота». В просвете многих желез, в том числе кистозно-расширенных, накапливается жидкий секрет (рис. 13, А-Д).

При РАЕС эпителий желез выглядит неактивным, с редкими митозами; формируется картина нефизиологической стадии секреции. Хотя структура желез больше соответствует секреторной фазе, железистый эпителий обычно уплощенный кубический или призматический, без признаков или со слабо выраженной стратификацией ядер, с единичными митозами. Часть эпителиоцитов содержит в цитоплазме базальные вакуоли. Возможны мерцательноклеточная метаплазия эпителия и секреторный эпителий с признаками апокриновой секреции, особенно в кистозно-расширенных железах. Апоптоз выражен слабо или умеренно, имеет очаговый характер.

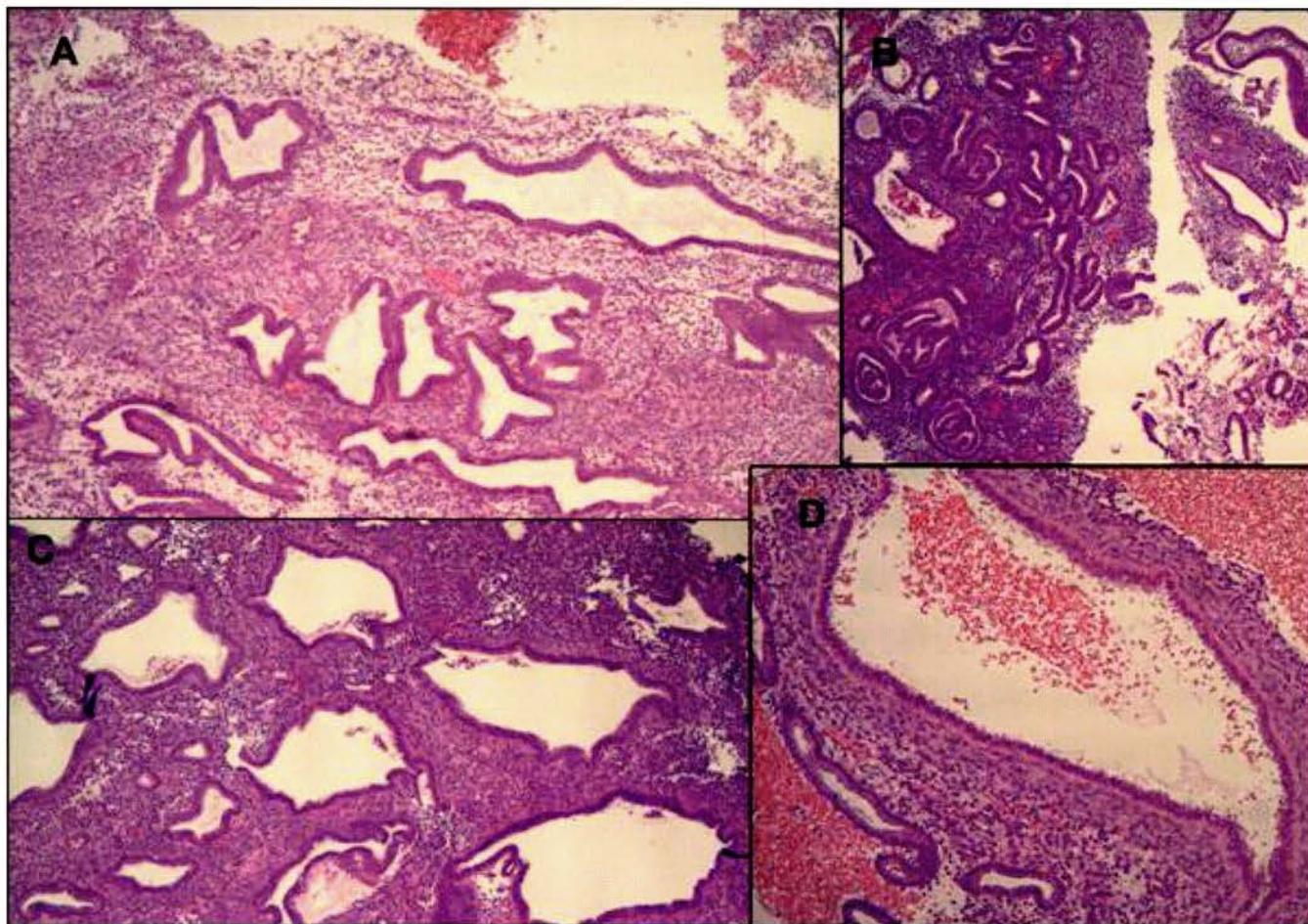


Рис. 13. Спектр морфологических изменений при РАЕС. Окраска гематоксилином и эозином, х 60–400. Фотографии гистологических препаратов предоставлены с любезного разрешения A.Williams и M.Glant (PRM-Associated Endometrial Changes (PAEC). Pathologist's guide. Medical Information Service Preglem S.A. Geneva, Switzerland, 2012); А–С – различная степень кистозного расширения желез, строма без прецедуальной трансформации, с мелкоячеистой сетью капилляров, скопления артерий с утолщенными стенками; А–В – фокальная скученность желез; D – расширенная железа, выстланная секреторным эпителием, окруженная «воротником» из плотно расположенных стромальных клеток вытянутой формы (перигландулярные фигуры типа «водоворота»).

Для РАЕС типична строма с плотным расположением клеток, низкой пролиферативной активностью, без признаков периваскулярной децидуоподобной реакции. Железисто-стромальное соотношение не нарушено, но железы часто распределены неравномерно. Возможны очаги отека стромы. Липидсодержащих «пенистых» клеток не выявлено. Не характерны участки распада стромы. РАЕС свойственна аномальная васкуляризация.

Часто фиксируют скопления артерий с утолщенными стенками с гиперплазией гладкомышечных клеток, напоминающие клубки спиральных артерий, мелкочаечистую сеть капилляров, тонкостенные эктатически расширенные сосуды. Фибриновые тромбы в сосудах не

обнаружены [Зайратьянц О.В., 2013; Williams A., Glant M., 2012].

Недостаточная информированность специалистов о морфологических проявлениях РАЕС может привести к ошибочной диагностике эстроген-индуцированных изменений эндометрия или его гиперплазии при исследовании операционного материала после гистерэктомии или биопсий эндометрия у больных с ЛМ, леченных СМРП. Особую важность приобретает обязательное указание на терапию препаратами из группы СМРП, в частности улипристала ацетатом, в бланках направлений биопсий эндометрия и операционного материала после гистерэктомии на патогистологическое исследование.

Клиническая картина

Миома матки длительное время может протекать без выраженных клинических проявлений. Формирование зоны роста происходит с менархе, а в 25 лет диаметр сформировавшейся зоны роста составляет около 1 мм, масса – около 0,5 мг. Объективная оценка темпов роста миомы с помощью индекса меченых ядер и цитоспектрофотометрии подтвердила, что масса комплекса «матка-опухоль» удваивается каждые 272 дня. В 35 лет (через 10 лет) диаметр узла достигает 1 см и его выявляют при УЗИ, заболевание еще может оставаться бессимптомным. Еще через 10 лет возможна клиническая манифестация миомы, требующая проведения лечебных мероприятий. Симптомы миомы матки могут быть изолированными или в различных сочетаниях, включая маточные кровотечения, боль, нарушения функции смежных органов, бесплодие, гиперплазию эндометрия, мелкокистозные изменения яичников, дисгормональные заболевания молочных желез.

Клиническая картина миомы матки зависит от ряда факторов.

По локализации и направлению роста миома матки может быть субсерозной (как особые варианты – паразитирующая на смежных органах, интралигаментарная), интерстициальной, субмукозной. Важную роль в появлении клинических симптомов играет и расположение узлов по отношению к оси матки: шейечная, перешеечная и корпоральная.

При субсерозной корпоральной миоме на широком основании симптомы, как правило, отсутствуют, так как функциональная активность матки не меняется.

Симптомная миома матки чаще развивается при атипичных локализациях узлов больших размеров.

Шеечно-перешеечная локализация миоматозного узла визуализируется при влагалищном исследовании сглаживанием передней, задней губы либо всей шейки со смещением наружного зева к противоположной локализации узла стенке таза.

Расположение субсерозного или интерстициального узла в области перешейка (антецервикальная локализация) обусловлено нарушениями функции мочеиспускания за счёт сдавления и нарушения иннервации мочевого пузыря. При парацервикальной – узел исходит из боковых отделов шейки матки. Возможен конфликт с мочеточником, который бывает сложно катетеризировать до операции, мочеточник может быть распластан на узле. Субперитонеальную миому, отслаивающую брю-

шину от задней поверхности передней брюшной стенки, диагностируют очень редко. Возможен конфликт с мочевым пузырем при вхождении в брюшную полость. Функция мочеиспускания может восстанавливаться в течение нескольких месяцев после операции. Ретроцервикальная локализация – узел исходит из задней поверхности шейки матки, растёт в сторону прямой кишки с симптомами сдавления ее, появлением запоров, изредка – лентообразного кала. При развитии подбрюшинного узла из задней стенки матки над областью внутреннего зева образуется узел ретроперитонеальной локализации. Он отслаивает брюшину от позвоночника, возникает конфликт с мочеточником, возможно развитие гидроуретера, гидронефроза и пиелонефрита. Узлы опухоли могут сдавливать крестцовые нервы и вызывать корешковую боль – так называемый вторичный ишиас. Параметральный рост миомы также вызывает болевую симптоматику, так как давит на сплетения, возможно нарушение кровообращения в области малого таза, развивается венозный застой, а также тромбоз вен малого таза и нижних конечностей.

При наличии миоматозного узла, расположенного по задней стенке тела матки, самым частым клиническим симптомом является ноющая боль в крестце и пояснице.

Межмышечные миомы нарушают сократительную способность миометрия, увеличивают и деформируют полость матки и площадь эндометрия. При этом утолщается срединный слой миометрия, нарушается микроциркуляция и как результат – длительные и обильные маточные кровотечения.

Маточные кровотечения, наблюдаемые у 70% больных, являются наиболее частой причиной оперативного вмешательства при миоме матки.

Причинами обильных менструальных кровотечений (ОМК), кроме названных выше, могут быть образование сосудов эндотелиального типа в процессе образования миомы, венозный застой при опущении «отяжелевшей» матки, нарушение кровообращения в толще миометрия вследствие расширения венозных сплетений мио- и эндометрия в сочетании с усилением артериального кровоснабжения, появление гиперплазии эндометрия как следствия «стимуляции потреблением», вторичные изменения в системе гемостаза и субмукозная локализация миоматозного узла. ОМК наиболее характерны для быстрорастущей миомы.

Для субмукозной миомы не существует понятия «клинически незначимый размер». Субмукозные узлы подде-

жаг удалению. для субмукозных узлов, деформирующих полость матки (I типа), и узлов на ножке (0 типа) типичны периодически возникающая схваткообразная боль внизу живота, аномальные маточные кровотечения по типу ОМК и межменструальных маточных кровотечений (ММК), а также появление жидких выделений с ихорозным запахом из влагалища. Боль и выделения усиливаются в период менструации. После ее окончания, когда шейка матки частично закрывается, клинические симптомы ослабевают.

Болевой синдром у каждой третьей больной миомой матки проявляется в виде вторичной дисменореи, схваткообразной боли при субмукозном расположении узла, ноющей боли при быстром росте, больших размерах, межсвязочном расположении опухоли, сдавлении соседних органов, дегенеративных изменениях в узле и сопутствующих воспалительных заболеваниях гениталий.

При перекруте ножки субсерозного узла развивается клиническая картина острого живота: резкая боль внизу живота и пояснице с последующим появлением симптомов раздражения брюшины (тошнота, рвота, повышение температуры тела, лейкоцитоз, ускорение СОЭ, нарушение функций мочевого пузыря и прямой кишки). При клинической картине необходима дифференциальная диагностика с перекрутом кисты яичника, острым аднекситом, аппендицитом, внематочной беременностью.

Грозным, но редким осложнением является разрыв кровеносного сосуда миомы с кровотечением в брюшную полость. Прослеживается причинная связь данного осложнения с травмой или подъемом тяжестей, иногда причину выявить не удается. Предрасполагающим фактором в ряде случаев оказывается беременность. Для клинической картины данного осложнения характерны внезапная резкая боль кинжального характера и признаки внутрибрюшного кровотечения с развитием шока, коллапса. Диагноз устанавливают интраоперационно.

Особенность клинических проявлений миомы – сочетание ее с другими заболеваниями и системными изменениями в организме. Миома матки – болезнь дезадаптации. Заболевание полисистемно: сочетается с ожирением (64%), гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца (60%), заболеваниями желудочно-кишечного тракта (40%), щитовидной железы (4,5%), невротами (11%) и с патологией молочных желез (86%). Закономерно, что системные изменения в организме накапливаются с возрастом, усугубляются также и клинические проявления миомы матки. Установлены возрастные особенности течения миомы.

Заболевание не наблюдают у девочек до менархе. С появлением менструаций можно обнаружить миому матки. Случаи имеют единичный характер, прослеживается отягощенная наследственность по наличию миомы матки у близких родственников.

Для современной миомы матки характерно выявление в более молодом возрасте. За 40 лет частота возникновения миомы матки в возрасте до 30 лет увеличилась с 2 до 12,5%.

Миоциты в матке молодой женщины имеют средние размеры, структура миометрия плотная, пластичная. С возрастом, к 30-35 годам, они становятся крупнее, снижается адаптация к функциональным нагрузкам. Эластические и коллагеновые волокна, составляющие каркас для пучков и слоев миометрия, частично замещаются более грубыми и хрупкими соединительнотканными волокнами.

С 35 лет снижаются функциональная активность яичников и продукция стероидных гормонов. По принципу отрицательных обратных связей гипоталамус усиливает не только выброс гонадотропных гормонов, но и гонадотропную стимуляцию яичников, формируются ановуляторные циклы.

Узлы, имеющие размеры до 15 мм, подчинены гормональному фону и их размеры под влиянием гормональной терапии могут стабилизироваться. Далее, с увеличением размеров узлов, появляются автономные механизмы роста, узел уже имеет соединительнотканное стабильное ядро и регрессируемую периферическую часть. В возрасте 25-35 лет миоматозные узлы обнаруживают при УЗИ, наступившей беременности или профилактическом осмотре.

Репродуктивный потенциал больных миомой матки: на каждую приходится 4-5 беременностей, вместе с тем, большинство из них (3-4) оканчивается абортами.

Чем больше продолжительность заболевания, тем чаще выявляют нарушения репродуктивной функции. Нейроэндокринные изменения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой и надпочечниковой системах приводят к прогрессии миомы матки и бесплодию.

По данным Е.М.Вихляевой (1998), средний возраст выявления миомы матки составляет 33-35 лет. Через 10 лет у большинства больных (40-65%) прогрессирует опухоль, поэтому необходимо хирургическое лечение. Установлено, что даже после появления субъективных ощущений до обращения к врачу проходит 1-3 года.

Быстрый рост миоматозного узла в репродуктивном возрасте зарегистрирован у 48-60% больных. Фоном для этого являются преждевременное прекращение репродуктивной функции или запоздалая ее реализация; нарушение корреляционной зависимости между синтезом стероидных гормонов в яичниках и гонадотропной стимуляцией; избыточная масса тела, обеспечивающая внегонадный синтез эстрогенов; заболевания печени; хронические болезни кишечника, обеспечивающие энтерогепатическую рециркуляцию эстрогенов; сформировавшиеся рецидивирующие гиперпластические процессы в эндометрии; хронические воспалительные

процессы гениталий, а также длительное отрицательное влияние факторов окружающей среды, воздействие наследственных факторов. Рост узла может быть ложным вследствие деструктивно-дистрофических изменений, отека на фоне воздействия высоких концентраций эстрадиола и низких прогестерона, а также активации урогенитальной инфекции. Истинный быстрый рост миомы матки – пролиферативная опухоль – чаще наблюдают у женщин в пре- и пост менопаузе (в 8,4% случаев).

В пременопаузальном возрасте прекращение гормональной функции яичников происходит постепенно, в среднем в течение 5 лет. Снижается чувствительность яичников к гонадотропной стимуляции. Недостаток яичниковых эстрогенов частично компенсируется повышением массы тела в перименопаузальном возрасте. Гиперэстрогения, обусловленная внегонадной продукцией эстрогена, способствует возникновению гиперпластических процессов в гормонозависимых тканях. Частота патологических кровотечений у больных с миомой матки в возрасте 40-50 лет составляет 48-58%.

Повышается частота сочетания миомы матки с аденомиозом, что отчасти связано с возрастным изменением структуры эндометрия. С возрастом базальный слой эндометрия глубже проникает в миометрий, создавая условия для развития аденомиоза. Есть мнения, что в возрасте 50 лет поверхностный аденомиоз имеется у 85-90% женщин.

Быстрый рост узлов в совокупности с аномальными маточными кровотечениями, гиперпластическими процессами эндометрия и развитием хронической постгеморрагической анемии у большинства пациенток в этом возрастном периоде является основным показанием к субтотальной или тотальной гистерэктомии.

При миоме матки в 2-2,5 раза чаще, чем в популяции, развивается климактерический синдром, что отражает истощение защитно-приспособительных механизмов. Тяжелое течение климактерического синдрома у больных миомой матки наблюдают у каждой второй пациентки – расплата за отягощенный акушерско-гинекологический анамнез – нереализованный репродуктивный потен-

циал, аборты, неадекватная контрацепция, множество перенесенных воспалительных заболеваний органов малого таза.

Менопауза наступает на 1-3 года позже у больных с миомой матки, чем у здоровых женщин. Преобладающим эстрогеном становится эстрон с низкой гормональной активностью, но способный на молекулярном уровне усиливать экспрессию онкогенов и факторов роста. С наступлением менопаузы прогрессивно уменьшаются размеры матки, с сохранением гиалинизированных узлов, которые не способны уменьшаться в силу особенностей стромального компонента. Отсутствие регресса миомы матки или даже увеличения ее размеров не является гормонозависимым или гормонально обусловленным процессом. В менопаузе имеется стабильно высокая продукция гонадотропинов, которые являются прямыми ингибиторами апоптоза и посредниками-индукторами пролиферации.

Если миома матки не регрессирует в первые 1-2 года постменопаузы, ее дальнейшее существование сопровождается опасностью возникновения рака эндометрия, яичников, саркомы матки. Основными клиническими симптомами нерегрессирующей миомы матки в постменопаузе служат поздняя менопауза; кровянистые выделения из матки после одного года стойкой менопаузы; отсутствие регрессии миоматозных узлов и возрастной инволюции матки в первые 1-2 года менопаузы; патология эндометрия; увеличение толщины М-эхо до 5-8 мм и более в сочетании с миомой матки; патология яичников; хроническая анемия, не обусловленная другими причинами.

Онкологическую настороженность должны вызывать женщины, вступающие в менопаузу с большими размерами опухоли, узлами субмукозной локализации или с центрипетальным ростом, с рецидивирующей и атипичической гиперплазией эндометрия, при сочетании миомы матки и аденомиоза II-III степени, при отсутствии регресса миомы, существующей на фоне длительной возрастной инволюции матки. Этот вариант особенно опасен, так как пролиферативные процессы в миоматозных узлах гормонально независимы. Такие миомы являются этапом на пути появления саркомы.

Диагностика

Ультразвуковая диагностика матки

Основным методом скрининга и первичной диагностики в гинекологии, «золотым стандартом» инструментальной диагностики в этой области без сомнения было и остается УЗИ. Оно безопасно, относительно дешево и широко доступно, не требует больших затрат времени и позволяет проводить исследования с динамическими и кинетическими пробами. В то же время достоверность результатов УЗИ зависит не только от опыта и знаний врача-диагноста, но и от его мануальных навыков владения УЗИ-датчиком, т.е. УЗИ является достаточно субъективным или «операторзависимым» методом. Нельзя не отметить объективные ограничения метода – необходимость иметь в области исследования акустические окна нужного размера, что не всегда возможно. Наконец, при планировании оперативного вмешательства даже наилучшее представление данных УЗИ – в виде видеозаписи – все же недостаточно наглядно из-за ограничений, связанных с размером «акустического окна», не отражает полную картину взаимоотношения структур, тканей и органов, зачастую не позволяет четко выявить распространенность патологического процесса и степень вовлечения прилежащих органов и структур.

Однако ультразвуковое исследование с помощью трансабдоминального и трансвагинального датчиков является методом первичной диагностики миомы матки, а также его широко используют для динамического наблюдения за развитием опухолевого процесса, отбора пациенток и оценки эффективности различных видов (консервативное и/или хирургическое) лечебного воздействия. На основании прогностических акустических признаков эхография предоставляет возможность не только топической диагностики миоматозных узлов, но

и их структуры, гемодинамики и соответственно выраженности пролиферативных процессов, дифференциации с другой патологией миометрия (аденомиоз, саркома и др.).

Достоверным ультразвуковым признаком миомы является обнаружение в миометрии сформированного узла. В зависимости от расположения миоматозного узла к отделам матки различают миому шейки матки (рис.14), перешеечную миому и тела матки. К другим топографическим вариантам (по отношению к слоям стенки матки) относят субсерозный (в том числе интралигаментарный, субсерозно-интерстициальный); интерстициальный (межмышечный) без деформации полости матки или деформирующий полость, прилегающий к полости матки; подслизистый (субмукозный): интерстициально-подслизистый и полностью подслизистый. Кроме того, последний может располагаться в канале шейки матки или во влагалище.

В зависимости от размеров узлы характеризуют как малые – менее 2 см, как средние – от 2.1 до 6.9 см; как большие – от 7 до 10 см и как гигантские – при размерах, превышающих 10см. По количеству узлы могут быть единичными – при 3 см и более; умеренными – от 4 до 6 см и множественными – от 7 см и более. При динамическом ультразвуковом наблюдении выделяют миому без роста, с медленным и быстрым ростом.

Начиная свое развитие, как правило, интерстициально, миоматозный узел (рис. 15) на эхограммах изображается как гипозоногенное солидное с ровным, не всегда четким контуром, образование, полностью лишенное или содержащее небольшое количество внутренних эхогенных структур.



Рис. 14. Миоматозный узел шейки матки.



Рис. 15. Межмышечный миоматозный узел



Рис. 16. Крупный межмышечный миоматозный узел

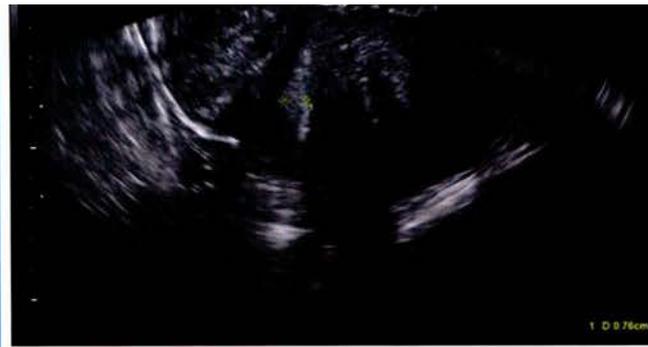


Рис. 17. Межмышечно-серозный миоматозный узел

К отличительной особенностью больших узлов (рис. 16) относят слоистость их внутреннего строения, где верхняя часть узла всегда более эхогенна, чем нижняя. Нередко нижний полюс опухоли может быть полностью анэхогенным. При множественных больших узлах контур матки становится неровным, а неизменный миометрий и эндометрий отдельно можно не определить. Как правило, у молодых женщин при преобладании в узле мышечных волокон, последние имеют внутреннее строение средней эхогенности.

Диагностика субсерозных узлов (рис. 17) основана на выявлении плотных образований, интимно прилегающих к телу матки. Поскольку для ткани опухоли часто характерна повышенная плотность, и она поглощает значительную часть ультразвуковой энергии, то снижается ее проникающая способность. Последнее проявляется на сканограммах менее четкой «прорисовкой» задней стенки узла и ухудшением визуализации расположенных за ней структур. По выраженности этого эффекта можно судить о плотности узла.

Диагностике субсерозных на ножке или исходящих из углов матки узлов с плотными овариальными образованиями, в частности раком яичников, способствуют следующие эхографические признаки: выявление при миоме нормального яичника на стороне расположения опухоли; обнаружение места соединения матки с опухолью; наличие кровеносного сосуда в зоне соединения матки с опухолью; обнаружение кальцификатов в опухоли при миоме и их отсутствие при раке яичника; низкая эхогенность миомы матки и высокая – злокачественной опухоли; низкая звукопроводимость миоматозного узла и высокая – рака яичников; частое наличие широких гипо- и эхогенных полос, идущих вдоль оси сканирования, при миоме и их отсутствие при раке яичника; выявление в солидном образовании (у женщин в постменопаузе) кистозной полости, практически всегда свидетельствующее об опухоли яичника; наличие быстрого роста опухоли – при раке яичника, его отсутствие или медленный рост – при миоме матки [Демидов В.Н., 2012].

Определенные трудности может представлять выявление подслизистых узлов, так как в подавляющем большинстве случаев они имеют среднюю эхогенность, в своем акустическом изображении мало отличающихся от структуры неизменного миометрия. Как правило, одиночные (реже 2 или 3), обычно округлой формы отличаются подслизистые миоматозные узлы от полипов эндометрия, для которых на продольных сканограммах типична удлиненно-овальная форма.

Современные **3/4D-технологии** позволяют получить в коронарной плоскости сканирования дополнительную информацию по пространственной локализации в отношении полости матки межмышечных с центрипетальным ростом и подслизистых узлов.

Эхогистерография на фоне инсталлированной жидкости и разведения стенок полости матки существенно расширяет возможности контурирования узла, тем самым детализируя его локализацию в полости матки. Так, при межмышечно-подслизистом расположении узла выявляют четкую структуру эндометрия, а при его подслизистой локализации – последний полностью располагается в полости матки. Полученная при эхогистерографии дополнительная информация облегчает выбор лечебных мероприятий.

Наряду с эхографической картиной структуры миоматозного узла при **цветовом доплеровском картировании (ЦДК)** оценивают качественные и количественные параметры его кровотока. В подавляющем большинстве случаев немозаичный кровоток регистрируют по периферии и лишь в 1/3 – внутри его. При так называемых пролиферирующих узлах тип кровотока диффузный или смешанный. Оценка количественных параметров кровотока при ЦДК позволяет предположить гистотип опухоли. Так, скорость кровотока (V_{max}) в простой и пролиферирующей миоме невысока и находится в диапазоне от 0,12 до 0,25 см³/сек., а индекс резистентности (RI) – 0,58-0,69 и 0,50-0,56 соответственно. Высокая скорость артериального мозаичного кровотока ($V_{max} \geq 0,40$ см³/сек) в совокупности с низкими пока-

зателями индекса резистентности ($RI \leq 0,40$) позволяет заподозрить саркому матки.

Довольно часто миома матки сопровождается возникновением различных осложнений, к числу которых относят **отек миоматозного узла**, проявляющийся увеличением его размеров, а также выраженным усилением дальнего контура образования. При трансабдоминальной эхографии отечный узел чаще изображен в виде анэхогенного образования, в то время как при трансвагинальном доступе – его эхогенность в основном бывает повышенной.

Довольно частым осложнением является **кистозная дегенерация миоматозного узла**. Указанные изменения на эхограммах проявляются наличием в них различных размеров полостей, заполненных в основном однородным жидким содержимым.

Полное жировое перерождение узла на сканограммах имеет вид круглой или овальной формы гиперэхогенного образования с четкими и ровными контурами.

Кальциноз миоматозного узла – нередкое явление, выявляемое у больных, перенесших консервативную миомэктомию. Единичные и множественные кальцификаты определяются как четкие гиперэхогенные образования. Если толщина последних превышает 0,4-0,5 см, то позади него в связи с выраженным поглощением ультразвука определяется акустическая тень. В ряде случаев наблюдают полное обызвествление капсулы узла, что проявляется гипо- или анэхогенным образованием, окруженным как бы гиперэхогенным кольцом. Полная кальцификация миоматозного узла изображена как полностью гиперэхогенное образование, оставляющее за собой акустическую тень.



Рис. 18. МСКТ миомы матки с внутривенным болюсным контрастированием [в фронтальной плоскости – изображение максимально в интенсивной проекции (MIP)]. Неоднородное накопление контрастного препарата в матке.

Рентгенологическое исследование, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография в диагностике миомы матки

В настоящее время рентгенологические исследования, используемые ранее для визуализации патологии матки и её придатков (газовая и биконтрастная рентгенопельвиография, внутриматочная тазовая флебография и т.д.), имеют исторический характер и не получили развития вследствие возникновения других современных лучевых методов исследования. Традиционные рентгенологические исследования используют в ограниченных случаях и чаще всего только для диагностики трубного бесплодия – гистеросальпингография.



а)



б)

Рис.19. МСКТ-ангиография матки. а – объёмная реконструкция -3D матки и миоматозного узла (визуализируются общие, наружные подвздошные артерии и внутренние подвздошные артерии и их ветви – маточные артерии; б – изображение миомы матки MIP в сагиттальной плоскости.



а)

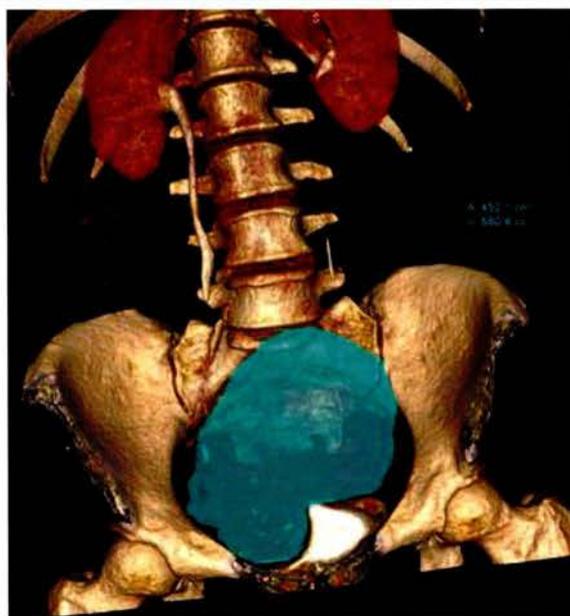


б)

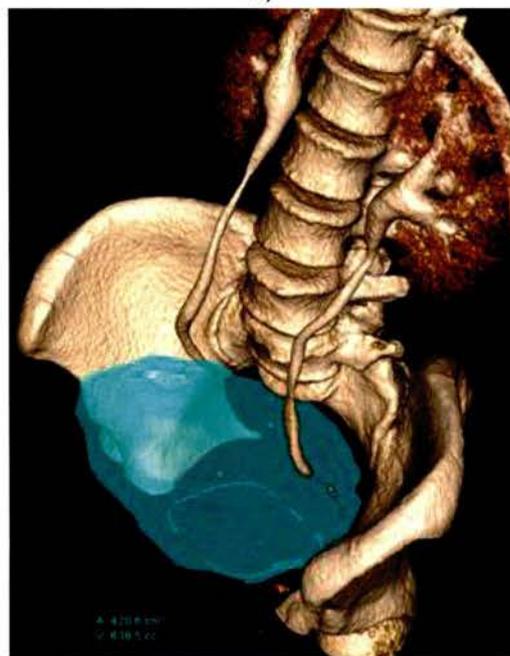
Рис. 20. МСКТ-картина субсерозного миоматозного узла (а). Стрелкой указан артериальный сосуд, кровоснабжающий субсерозный узел (б).

Применение современной мультисрезовой компьютерной томографии (МСКТ или КТ), особенно при искусственном контрастировании, позволяет с высоким разрешением не только определять состояние и взаимоотношение органов малого таза, костных структур и сосудов таза, но и диагностировать наличие кровотечений в остром периоде, а также внедрять в гинекологию методы интервенционной радиологии. КТ органов малого таза проводят чаще в положении пациентки на спине.

Однако методы лучевой диагностики, использующие ионизирующее излучение, в гинекологии, и особенно при обследовании девочек, девушек и женщин репродуктивного возраста по понятным причинам нежелательны из-за лучевой нагрузки, а это значит, что в подавляющем большинстве клинических случаев к ним следует прибегать только при строгих клинических показаниях, невозможности заменить их более безопасными метода-



а)



б)

Рис. 22. МСКТ. Компрессия мочевого пузыря и дистальных сегментов мочеточников миомой.

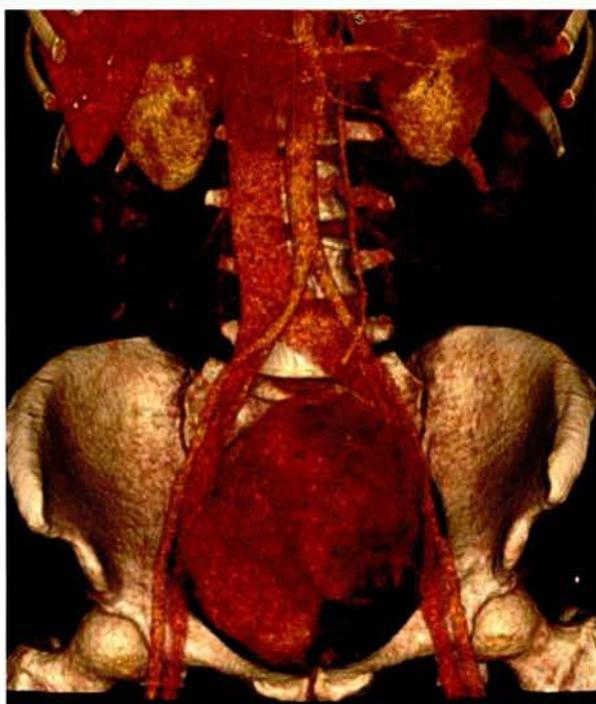


Рис. 21. МСКТ с ангиографией миомы больших размеров. Полученные данные позволяют оценить взаимоотношения миомы с окружающими сосудистыми структурами и органами.

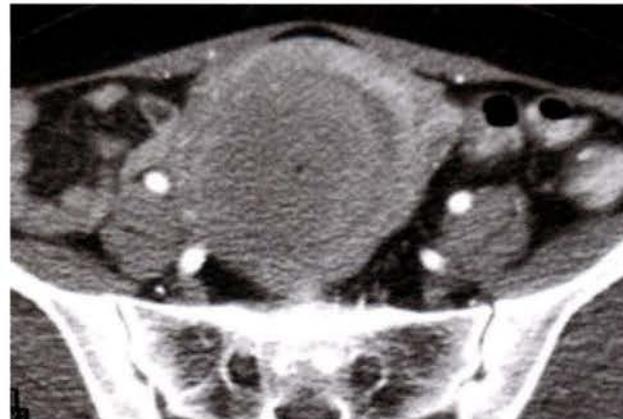


Рис. 23. СКТ с контрастным усилением субмукозной миомы с признаками активного роста узла в полость матки на разных стадиях: а – узел небольшой величины; б – узел практически полностью выполняет просвет матки.

ми или при проведении малотравматичных лечебных мероприятий, таких, например, как селективная сальпингография и рентгенохирургическая реканализация проксимальных отделов маточных труб при их непроходимости, эмболизация маточных артерий при лечении миом матки и др.

С начала 90-х годов в гинекологии стали использовать другой безопасный метод медицинской визуализации – магнитно-резонансную томографию (МРТ).

Среди преимуществ МРТ по сравнению с УЗИ следует отметить возможность получения изображения в любой плоскости и отсутствие «невидимых» зон, высокая разрешающая способность метода и отличный относительный контраст мягких тканей (особенно для биологических жидкостей), которым можно управлять в зависимости от диагностической задачи, используя различные импульсные последовательности и их параметры. Данные МРТ весьма наглядны и фактически представляют собой набор томограмм «пироговских срезов» в разных плоскостях, похожих на изображения в анатомических атласах. МРТ позволяет точно определить характер патологического образования, его локализацию, взаимосвязь с соседними органами, особенно это важно, например, при больших размерах матки, при которых в патологический процесс могут вовлекаться практически все органы и анатомические структуры малого таза.

Спиральная/мультиспиральная компьютерная томография

При СКТ с контрастным внутривенным усилением миома определяются в виде мягкотканного образования (рис.18), вызывающего деформацию и/или выпячивание за пределы наружного контура матки или деформирующего полость матки. Миомы матки имеют четко очерченную капсулу и однородную структуру с мягкотканной плотностью – 40-60 НУ.

При мультисрезовой спиральной КТ миом с введением рентгеноконтрастных средств можно получить данные о состоянии сосудов малого таза (рис. 19), что очень важ-

но для выявления основного питающего сосуда (рис.20) при планировании рентгенохирургического лечения миомы эмболизацией маточной артерии.

Множественная миома определяется в виде единого конгломерата мягкотканной плотности с ровными четкими контурами, овальной формы с гомогенной внутренней структурой. При больших миомах можно наблюдать сдавление и деформацию мочевого пузыря, мочеточников (рис. 21, 22).

При развитии дегенеративно-некротических изменений структура миомы становится неоднородной, с зонами пониженной плотности вследствие нарушения кровоснабжения.

При субмукозных миомах в центре матки определяют мягкотканное образование, повторяющее конфигурацию полости матки. Контур его ровные, четкие, окружены гиподенсивным ободком эндометрия, оттесненным узлом (рис. 23).

В паренхиматозную фазу контрастирования миоматозный узел четко выделяется на фоне окружающего миометрия. Нередко в миоматозных узлах образуются кальцинаты в виде единичных вкраплений и массивных участков (рис. 24).

Магнитно-резонансная томография.

Узловую форму аденомиоза, особенно с деформацией полости матки, необходимо дифференцировать от подслизистой локализации миоматозного узла. Определенные трудности на УЗИ возникают при диагностике миоматозных узлов, расположенных в области перешейка, ретроцервикально, интерлигаментарно, особенно при дегенеративных изменениях в данных узлах.

Миоматозные узлы на МР-томограммах представлены образованиями (рис. 25-29) с четкими границами, с ровными или слегка бугристыми контурами. Как правило, характерной особенностью миоматозных узлов на МРТ, в I фазе менструального цикла является низкая интен-

сивность МР-сигнала на T2ВИ, близкая к МР-сигналу от скелетных мышц. Реже миоматозные узлы выявляют в виде образований со средней интенсивностью МР-сигнала, изоинтенсивной миометрию, за счет выраженного содержания коллагена и особенностей кровоснабжения. Для небольших узлов более характерна их однородная структура. Минимальный диаметр выявляемых узлов около 0,3-0,4 см. За более мелкие образования, по МР-характеристике аналогичные миоматозным узлам, могут быть приняты маточные сосуды, попавшие в срез томографа в поперечном сечении. Характеристика миоматозных узлов может меняться за счет не только резкого изменения кровотока при менструациях, но и дегенеративных процессов в узле. Реже определяют кистозную трансформацию, а также кровоизлияния в миоматозный узел, более характерные для крупных узлов, которые, как правило, имеют гетерогенную структуру.

В целом при МРТ органов малого таза независимо от фазы цикла можно выявить 5 типов миоматозных узлов:

1 – с однородным гипоинтенсивным МР-сигналом, аналогичным скелетным мышцам;

2 – с неоднородной преимущественно гипоинтенсивной структурой, но с участками гиперинтенсивных включений за счет дегенерации с формированием отёка и гиалиноза;

3 – с изоинтенсивным МР-сигналом, аналогичным ткани миометрия, за счёт малого содержания коллагена;

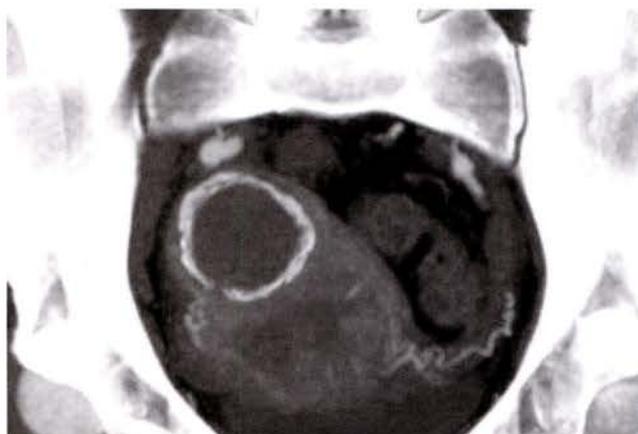
4 – с высоким МР-сигналом за счёт кистозной дегенерации;

5 – с варьирующим МР-сигналом на T2ВИ и высоким, с различной степенью интенсивности, на T1ВИ при дегенеративных изменениях с кровоизлиянием.

Миомы с дегенеративными изменениями (гиалиновые, кистозные) имеют характерный пятнистый или гомогенный вид с неоднородным по интенсивности сигналом. При кальцификации миома выглядит как образование с равномерно высокой интенсивностью сигнала, четко очерченное кольцом низкой интенсивности от окружающего миометрия.



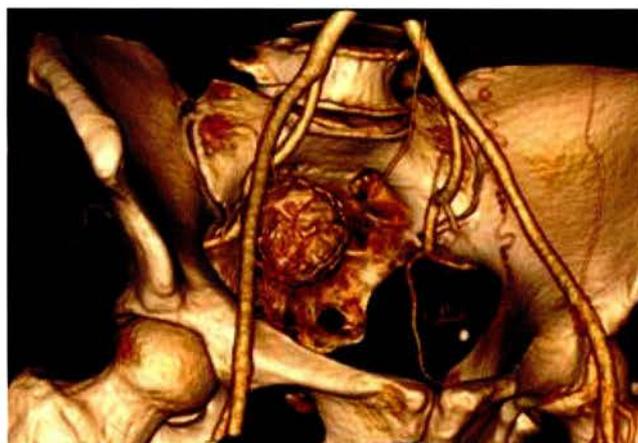
а)



б)



в)



г)

Рис. 24. МСКТ при обызвествлении миоматозных узлов после эмболизации маточных артерий: а – четко виден кальцинированный «ободок» по периферии двух миом; б, в – постепенное увеличение степени кальцинации в процессе дегенерации миоматозного узла после эмболизации артерии при введении рентгеноконтрастных средств; г – последующая трехмерная реконструкция позволяет более точно оценить взаимоотношения миомы и ее кальцинированной «оболочки» с окружающими сосудистыми структурами и органами.



Рис. 25. Сагиттальное T2ВИ МРТ субсерозной миомы матки и наботовой кисты задней стенки шейки.

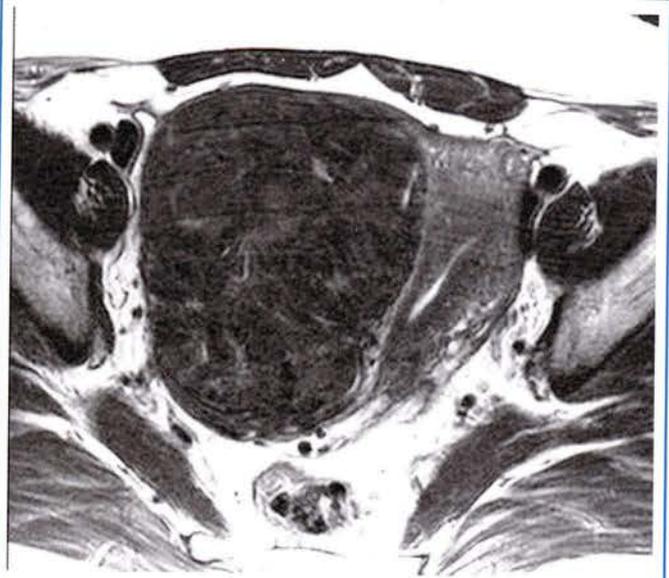


Рис. 26. Аксиальное T2ВИ МРТ интерстициальной миомы матки



Рис. 27. Сагиттальное T2ВИ МРТ субмукозной миомы матки.

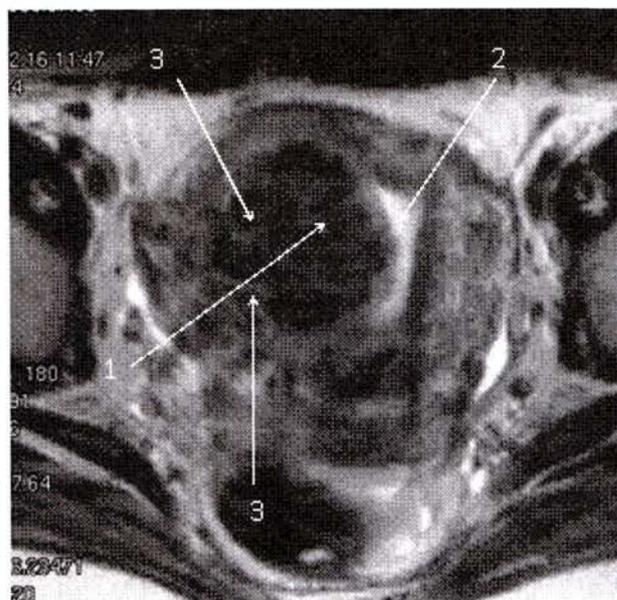
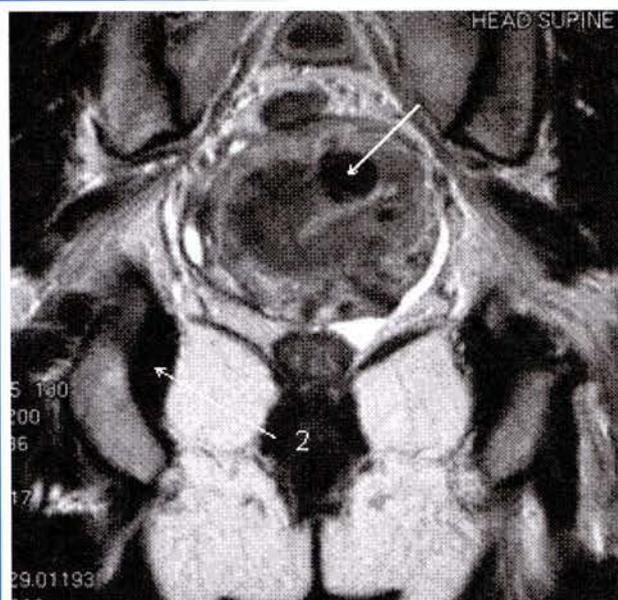


Рис.28. На коронарном T2-взвешенном изображении (а) по задней стенке матки, несколько слева, миоматозный узел (1) с четкими ровными контурами, имеющий гипоинтенсивный МР-сигнал на T2-взвешенном изображении, аналогичный сигналу скелетных мышц (2). На аксиальном T2-взвешенном изображении миоматозный узел крупных размеров (б), расположенный по правой боковой стенке (1), деформирующий полость матки (2). Структура узла особенная: гипоинтенсивный МР-сигнал на T2-взвешенном изображении, поперечная исчерченность (аналогичная скелетным мышцам), гиперинтенсивные включения за счёт участков гиалиноза (3).

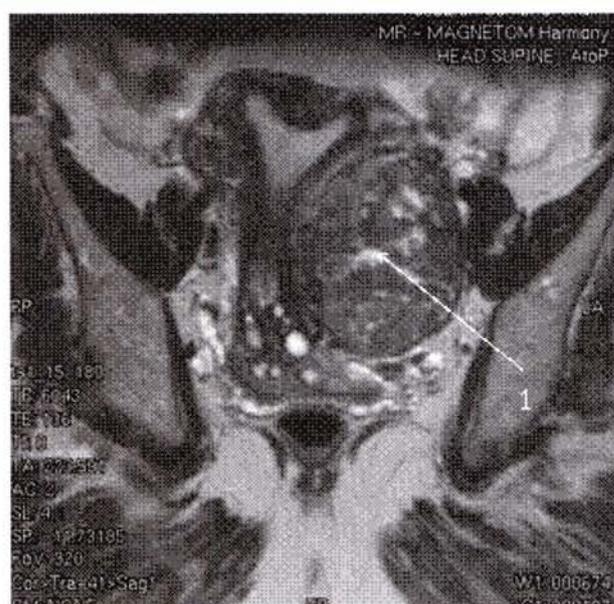
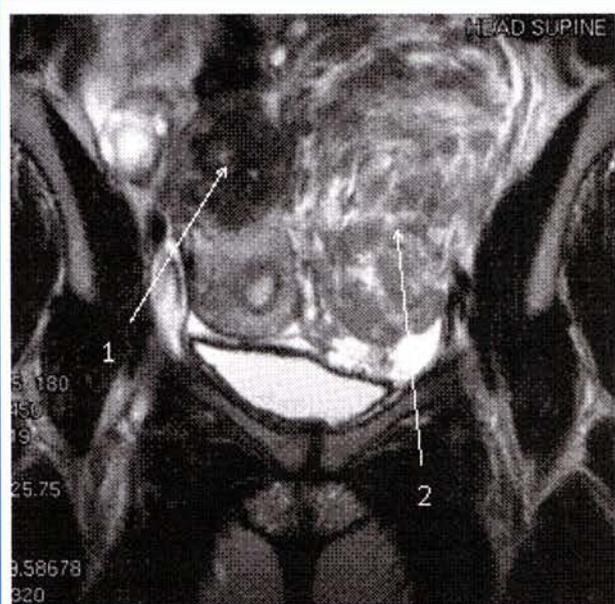


Рис.29. На коронарном T2-взвешенном изображении (а) по задней стенке тела матки интерстициально-субсерозный миоматозный узел с участками гипоинтенсивных включений за счёт наличия коллагена (1); по левой боковой стенке субсерозный миоматозный узел крупных размеров с неоднородным повышением МР-сигнала за счёт отёка и низкого содержания коллагена, с дегенеративными изменениями (2). На аксиальном T2-взвешенном изображении (б) интерстициально-субсерозный миоматозный узел с неоднородным МР-сигналом с малым содержанием коллагена (1).

Лечение

Несмотря на частоту распространения миомы матки, остаются неопределенность и, как следствие, споры среди врачей и женщин относительно лучшего способа лечения данного заболевания.

Варианты терапии: фармакологические, хирургические и рентгенологические вмешательства.

Тактика ведения больных с миомой матки включает наблюдение и мониторинг, медикаментозную терапию, различные методы хирургического воздействия и использование новых мини-инвазивных подходов. Возраст, количество родов, репродуктивные цели, степень и тяжесть симптомов, размеры, количество и расположение миоматозных узлов, риск малигнизации, близость менопаузы, стремление к сохранению матки являются одними из факторов, влияющих на выбор стратегии лечения. Для каждой пациентки разрабатывают индивидуальную тактику ведения, т.е. подход должен быть строго персонифицированным.

Хирургическое лечение

Показания к хирургическому лечению

Большинству больных с миомой матки необходимо хирургическое лечение. Показания к операции выявляют примерно у 15% больных. Общепринятыми показаниями к хирургическому лечению являются:

- обильные менструальные кровотечения, приводящие к возникновению анемии;
- хроническая тазовая боль, значительно снижающая качество жизни;
- нарушение нормального функционирования соседних с маткой внутренних органов (прямая кишка, мочевого пузыря, мочеточники);
- большой размер опухоли (более 12 нед беременной матки);
- быстрый рост опухоли (увеличение более чем на 4 нед беременности в течение 1 года);
- рост опухоли в постменопаузе;
- подслизистое расположение узла миомы;
- межсвязочное и низкое (шеечное и перешеечное) расположение узлов миомы;

- нарушение репродуктивной функции;
- бесплодие при отсутствии других причин.

В большинстве случаев у больной имеется несколько перечисленных выше показаний.

Как правило, хирургическое лечение выполняют в плановом порядке в I фазу менструального цикла (5-14-й день). Экстренная операция необходима при спонтанной экспульсии («рождении») подслизистого миоматозного узла, при дегенеративных изменениях в опухоли вследствие нарушения кровообращения, сопровождающихся признаками инфицирования и возникновением симптоматики «острого живота», а также при неэффективности проводимой антибактериальной и противовоспалительной терапии. Дегенеративные изменения в миоматозных узлах, закономерно возникающие в процессе развития опухоли, часто обнаруживаемые с помощью разнообразной визуализации дополнительных методов исследования (УЗИ, МРТ, КТ) и не имеющие указанной выше симптоматики, не являются показанием к хирургическому лечению. Множественная миома матки небольших размеров, не приводящая к возникновению симптоматики, также не является показанием к операции. В некоторых национальных рекомендациях (ACOG Pract.Bull. №96, 2008) оспаривается необходимость проведения хирургического лечения только на основании клинически диагностированного быстрого роста опухоли вне периода постменопаузы (В).

Предоперационное обследование

Данное обследование предусматривает сбор анамнеза, физикальный осмотр, включающий влагалищный и лабораторный. Наряду с общеклиническим обследованием (ЭКГ, рентген, УЗИ, общий анализ крови, биохимический анализ, коагулограмма и т.д.) по показаниям определение уровня онкомаркеров, проведение биопсии, цитологического или патоморфологического исследования эндометрия для исключения его злокачественной трансформации. При кровотечениях целесообразна дополнительная консультация гематолога.

Для определения числа и локализации миоматозных узлов, анатомических взаимоотношений матки с другими тазовыми органами, а также сопутствующей патологии миометрия и эндометрия у большинства больных используют трансвагинальное и трансабдоминальное УЗИ органов малого таза. Эхогистерографию (СIS) проводят для оценки состояния полости матки и подслизистого

расположения узла. При обнаружении крупных интралигаментарных, низко расположенных узлов, узлов, предположительно располагающихся забрюшинно, следует провести МРТ или КТ. Эти исследования позволяют получить более точные сведения о числе, анатомическом расположении и предполагаемом объеме или массе миоматозных узлов, состоянии соседних органов. Результаты обследования крайне важны для выбора оптимального оперативного доступа и объема операции.

Всем больным с большими размерами опухолей, межъяичечной и шейечной локализацией миом, вне зависимости от объема предстоящей операции следует оценить состояние мочевыделительной системы с помощью УЗИ и по показаниям провести экскреторную урографию, так как примерно у 60% этих пациенток имеются сдавление мочевыводящих путей и преклинический гидронефроз.

Объем хирургического лечения

Больная с миомой матки, которой показана операция, должна иметь полную информацию о преимуществах и недостатках радикального и органосохраняющего объема хирургического лечения. Окончательное решение об объеме операции и доступе должна принимать сама пациентка совместно с хирургом (лечащий врач), подписывая информированное согласие на операцию и осведомление о возможности осложнений.

Гистерэктомия

Единственным, приводящим к полному излечению (радикальным) способом хирургического лечения является операция в объеме тотальной гистерэктомии – экстирпация матки (*уровень доказательности IA*). Субтотальная гистерэктомия (надвлагалищная ампутация матки) не является полностью радикальным вмешательством, но ее можно выполнять после подтверждения состояния шейки матки (кольпоскопия, биопсия при показаниях) (*уровень доказательности IA*). При сочетании с аденомиозом, учитывая отсутствие четкой границы заболевания, надвлагалищная ампутация не рекомендуется, так как возможно неполное удаление указанных выше патологических процессов, что в дальнейшем может быть причиной ещё одной операции (удаление культи шейки матки), более сложное вмешательство в связи с развитием спаечно-рубцовых процессов с вовлечением мочевого пузыря и дистальных отделов мочеточника. Хотя рецидивы миомы в культе шейки матки возникают редко, у 15-20% больных после операции этого объема наблюдают циклические кровянистые выделения из половых путей, что указывает на неполное удаление патологических тканей. Тотальный объем гистерэктомии обеспечивает не только радикальное излечение при миоме матки, но и профилактику возникновения в будущем какого-либо заболевания шейки матки, в том числе злокачественного процесса. В странах, не имеющих сплошного цитологического скрининга, тотальную гистерэктомию следует

расценивать как одну из мер профилактики рака шейки матки. Гипотетические предположения о преимуществах субтотальной гистерэктомии по сравнению с тотальной в отношении отрицательного воздействия на функцию мочевыводящих путей, сексуальную функцию и влияние на качество жизни в целом не нашли подтверждения в многочисленных многоцентровых рандомизированных исследованиях. По мнению Американского конгресса акушеров-гинекологов (ACOG Comm.Opin.№388, 2007) субтотальный объем гистерэктомии не следует рекомендовать как наилучший при удалении матки при доброкачественных заболеваниях. Больную необходимо информировать об отсутствии научно доказанных различий между тотальной и субтотальной гистерэктомией в их влиянии на сексуальную функцию, а также о возможном рецидивировании миомы и возникновении других доброкачественных и злокачественных заболеваний в культе шейки матки, для лечения которых в будущем необходимо хирургическое лечение.

Предоперационная подготовка

Для выполнения гистерэктомии большинству больных не требуется специальной предоперационной подготовки. Исключение составляют пациентки с выраженной постгеморрагической анемией (Hb менее 80 г/л), которым перед операцией возможно назначение антианемической терапии, а также рекомендовать аГн-РГ в течение 2-3 мес, либо улипристала ацетатом в течение 3 мес. Оба варианта лечения приводят к аменорее. Отсутствие менструальных кровотечений позволяет достичь нормального уровня гемоглобина к моменту хирургического лечения. Уменьшение размеров опухоли и кровоснабжения матки, возникающие в процессе лечения, облегчают проведение влагалищных и лапароскопических гистерэктомий, как и других операций на матке, и снижают операционную кровопотерю.

Доступ операции

Данные современной доказательной медицины свидетельствуют о том, что наилучшим оперативным доступом для удаления матки является влагалищный доступ. Для влагалищной гистерэктомии характерны меньшая продолжительность, кровопотеря и частота интра- и послеоперационных осложнений. Однако для использования этого доступа при миоме матки необходим ряд условий: достаточная ёмкость влагалища и подвижность матки, небольшая величина и масса опухоли (менее 14 нед. или 700 г), отсутствие выраженного спаечного процесса в полости таза и необходимости сочетанных операций на придатках матки и/или органах брюшной полости. При отсутствии условий для выполнения влагалищной гистерэктомии следует проводить лапароскопическую гистерэктомию. Лапаротомическая гистерэктомия, не имеющая каких-либо преимуществ по сравнению с лапароскопическим и влагалищным аналогом, необходима лишь небольшому числу больных с опухолями чрезвычайно больших размеров (более 24 нед. или 1500 г) или при противопоказаниях проведения анестезиологиче-

ского пособия. Лапаротомическую гистерэктомию также можно проводить при отсутствии технических возможностей и условий для проведения эндоскопической операции (оснащения, хирургической бригады). Указанные выше границы величины и массы матки при ее удалении влагилищным или лапароскопическим доступом условны и зависят от опыта каждого конкретного хирурга. Вне зависимости от доступа при тотальной гистерэктомии следует использовать интрафасциальную технику, позволяющую максимально сохранить интеграцию между тазовой фасцией и поддерживающим связочным аппаратом матки.

Миомэктомия

Несмотря на то, что тотальная гистерэктомия является радикальной операцией, её не следует рекомендовать женщинам репродуктивного возраста, а также тем, кто желает сохранить матку и/или репродуктивную функцию. При наличии показаний к хирургическому лечению этим категориям больных выполняют органосохраняющую операцию – миомэктомию. Показанием к миомэктомии является также бесплодие или невынашивание беременности при отсутствии каких-либо других причин кроме миомы матки. Взаимосвязь между миомой матки и бесплодием точно не определена. Однако результаты ряда исследований с высоким уровнем доказательности показали, что миоматозные узлы, контактирующие с полостью матки, могут быть причиной бесплодия. Имеются сведения об улучшении результатов ВРТ после миомэктомии у женщин с неуточненным бесплодием. На сегодняшний день ни один из существующих методов диагностики не может выявить все микроскопические размеры миом ни до операции, ни в её процессе. Риск рецидивирования (возможно в большинстве случаев – персистенции) выше при наличии множественных миом. При единичном узле он составляет 27%, риск повторной операции, связанной с рецидивом, – 11%, а при множественных узлах – соответственно 59 и 26%.

Предоперационная подготовка

Пациенткам с выраженной постгеморрагической анемией (Hb менее 80 г/л) перед операцией рекомендуется наряду с антианемической терапией назначение аГн-РГ в течение 3 мес. либо улипристала ацетатом в течение 3 мес. для уменьшения кровопотерь и размеров матки. Перед проведением лапаротомической и лапароскопической миомэктомией оправдана заготовка аутологичной крови (при высоком риске кровотечения или сниженном показателе Hb). Предоперационная терапия перед гистероскопической миомэктомией позволяет уменьшить размер подслизистой миомы и достичь атрофического состояния эндометрия (аГн-РГ), что облегчает проведение операции.

Однако подготовка аГн-РГ перед лапароскопической и лапаротомической миомэктомией имеет и отрицательные моменты: во-первых, исчезает четкая граница (хирургический слой) между опухолью и окружающим ми-

ометрием, а во-вторых, уменьшаются размеры мелких миоматозных узлов, которые перестают быть доступны для визуального (лапароскопия) и пальпаторного (лапаротомия) поиска. Тем самым маскируются мелкие миоматозные узлы, что увеличивает риск рецидива и персистенции опухолей.

Доступ операции

Выбор доступа миомэктомии – достаточно сложная задача, зависящая не только от объективных факторов, таких как размеры опухоли, её локализация, множественность патологических изменений, но и от опыта оперирующего хирурга и бригады в целом.

Подслизистые миоматозные узлы (0-II типа ESGE), не превышающие 5-6 см в диаметре, удаляют гистероскопически с помощью моно- или биполярного резектоскопа или внутриматочного морцеллятора. При технической невозможности полного удаления узла II типа показана двухэтапная операция. В течение 3-месячного перерыва между этапами больной назначают терапию аГн-РГ, способствующую уменьшению размеров матки и миграции неудаленных остатков узла в полость матки. Гистероскопическая миомэктомия может быть альтернативой гистерэктомии у женщин в постменопаузе, у которых вследствие сокращения матки миоматозные узлы, расположенные рядом с полостью, мигрируют в неё. У женщин пременопаузального возраста, не заинтересованных в сохранении репродуктивной функции, гистероскопическую миомэктомию в ряде случаев целесообразно сочетать с резекцией эндометрия.

Больным с единичными миоматозными узлами субсерозной и субсерозно-интерстициальной локализациями, даже при значительных их размерах целесообразно проводить лапароскопическую миомэктомию. Указанный максимальный диаметр узла является условным пределом, особенно при его субсерозном расположении. Того же подхода к выбору доступа следует придерживаться при наличии множественных субсерозных миом. Во всех случаях рану на матке необходимо зашивать послойно, как при лапаротомической миомэктомии. Следует использовать экстракорпоральную технику завязывания узлов, которая обеспечивает достаточную степень натяжения нити и полноценное сопоставление краев раны. Лапароскопическую миомэктомию можно сочетать с гистероскопической у больных с ассоциацией субсерозных и субмукозных узлов. Очень тщательно следует подходить к лапароскопическому доступу для интрамуральных узлов, особенно с центропитальным ростом. В этих случаях используется лапаротомный доступ.

Следует принимать во внимание и тот факт, что лапароскопия – это лишь доступ к операции, а показания, техника должны быть ситуативны и выполняться высококвалифицированным хирургом, поэтому миомэктомия лапароскопическим доступом является высокотехнологичной. Неправильное использование лапароскопиче-

ской техники и постоперационной реабилитации могут привести к осложнениям во время беременности вплоть до разрыва матки. Протокол операции с локализацией узлов необходимо предоставить пациенту при выписке с конкретной программой реабилитации, контрацепции и ведения беременности и родов. Преимущественно речь идет о кесаревом сечении, особенно локализации миомы по задней стенке матки, неблагоприятных локализациях (с интрамуральным и низким расположением) и операции со вскрытием полости матки.

Недостатками лапароскопического доступа являются трудности пальпаторного поиска межмышечных узлов и их энуклеации. При множественных интерстициальных миомах или ассоциациях множественных узлов различных локализаций целесообразно проводить лапаротомическую миомэктомию.

Во всех случаях рождающихся или родившихся подслизистых опухолей миомэктомию проводят влагалищным доступом. При наличии единичных субсерозных и межмышечных узлов, располагающихся на задней стенке матки или в её дне, можно выполнить миомэктомию влагалищным доступом через заднее кольпотомное отверстие. Таким способом можно удалять миомы до 8-12 см в диаметре, используя технику фрагментации узлов. Влагалищный доступ является наиболее подходящим для миом, локализуемых частично или целиком во влагалищной части шейки матки.

Вспомогательные хирургические технологии

Одна из основных проблем миомэктомии – борьба с интраоперационным кровотечением. Для уменьшения кровопотери используют как сосудосуживающие агенты (вазопрессин), так и разнообразные способы механической окклюзии сосудов, снабжающих матку (жгуты, зажимы, перевязка, коагуляция или эмболизация маточных артерий). В некоторых странах сосудосуживающие средства запрещены вследствие имеющихся сведений о фатальных осложнениях сердечно-сосудистой системы после применения этих препаратов. При высоком риске интраоперационной кровопотери целесообразно использовать реинфузию. Отделение переливания крови должно быть заблаговременно предупреждено о предстоящей операции, и реинфузия должна быть подготовлена к операции.

Вторая важная проблема миомэктомии – возникновение послеоперационного спаечного процесса. На сегодняшний день наиболее успешными способами профилактики спаек считают барьерные способы (сетки, гели, растворы), обеспечивающие временное отграничение раны от прилежащих к ней анатомических структур.

Новым являются доказанное применение кондиционирования брюшной полости во время эндоскопической операции с контролируемым режимом температуры, влажности и дополнительное использование кислорода.

Послеоперационное ведение*

После тотальной гистерэктомии следует рекомендовать пациентке воздержаться от половой жизни в течение 1,5-2 мес. Больным после субтотальных гистерэктомий следует регулярно проводить цитологический скрининг шейки эпителия и по показаниям кольпоскопию.

Пациентки после миомэктомии должны предохраняться от беременности в течение 6-12 мес. в зависимости от глубины повреждения стенки матки при операции. После миомэктомии со вскрытием полости матки разрешается беременеть не ранее чем через 12 месяцев. Наиболее подходящим способом предохранения следует признать оральные контрацептивы.

Послеоперационное противорецидивное лечение аГн-РГ не показано, так как оно снижает кровоснабжение матки и, следовательно, ухудшает заживление раны.

В случае невозможности удаления всех узлов, сочетания миомы с аденомиозом и отсутствии готовности женщины к восстановлению репродуктивной функции возможно назначение аГн-РГ вместе с add-back терапией либо гестагенов.

Вопрос о несостоятельности рубца на матке после эндоскопических миомэктомий, поднимающийся в современной отечественной литературе, требует тщательного анализа. В зарубежной литературе существует только одна работа, в которой проанализированы 19 случаев разрыва матки в срок от 17 до 40 нед. беременности после миомэктомии с 1992 по 2004 г. Только в 3 случаях (18%) узлы миомы были больше 5 см в диаметре, а в 12 случаях (63%) не превышали 4 см в диаметре. Гемостаз раны только в 2 случаях (10%) осуществляли без коагуляции. В 7 (37%) – рану не зашивали. Ни одна из женщин не умерла, 3 плодов (18%) на 17-, 28- и 33-й неделе гестации погибли. В мировой литературе описано только в 2 сообщениях о случаях разрыва матки при беременности после гистероскопических миомэктомий.

Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки

Впервые эмболизацию маточных артерий и сосудистых коллатералей в акушерско-гинекологической практике применили во ВНИЦ ОЗМиР МЗ СССР в 1984 г. (Л.В. Адамьян) на базе института хирургии имени А.В. Вишневского, когда женщине с болезнью Виллебранта после родов удалось остановить кровотечение после 25 литров кровопотери.

С конца 70-х годов рентгенэндоваскулярную эмболизацию маточных артерий используют в акушерской и гинекологической практике:

* В послеоперационном периоде проводятся реабилитация с использованием физических методов.

- для остановки кровотечения в послеродовом периоде;
- при пузырном заносе;
- после кесарева сечения;
- для консервативной миомэктомии и гистерэктомии;
- для остановки кровотечений при неоперабельных злокачественных новообразованиях;
- для предоперационной деваскуляризации сосудистых опухолей и артевенозных аномалий с целью облегчения их хирургического удаления и уменьшения кровопотери.

В настоящее время перспективным рентгенохирургическим вмешательством при лечении миом является эндоваскулярная эмболизация маточных артерий.

В начале 90-х годов J.Ravina применил эмболизацию в качестве превентивного предоперационного лечения миомы для предупреждения интраоперационного кровотечения. Наблюдаемый клинический эффект позволил в дальнейшем использовать рентгенэндоваскулярную эмболизацию маточных артерий как альтернативу хирургическому лечению больных с высоким операционным риском, а в последующем и пациенток других категорий.

В последнее время в силу разных экологических, социальных, наследственных причин все чаще стали появляться пациентки с миомой матки и сочетанной соматической патологией, которым противопоказано традиционное медикаментозное лечение или оперативное вмешательство.

Многие больные в категоричной форме отказываются от хирургического или гормонального лечения, что обусловлено психоэмоциональным статусом пациентки или желанием сохранения собственной репродуктивной функции.

В течение последнего десятилетия эмболизация маточных артерий как самостоятельный метод лечения миомы матки вызывает особый интерес. Миниинвазивность эндоваскулярного вмешательства, проводимого под местной анестезией, эффективность метода, приводящего к уменьшению или исчезновению симптомов миомы матки, сохранение репродуктивной функции женщины, короткий срок госпитализации — важные и определяющие факторы для самих пациенток.

Протокол проведения эмболизации маточных артерий у больных с миомой матки

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящем протоколе использованы ссылки на следующие документы:

- Постановление Правительства Российской Федерации от 05.11.97 № 1387 «О мерах по стабилизации и развитию здравоохранения и медицинской науки в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 1997, № 46, ст. 5312).
- Постановление Правительства Российской Федерации от 26.10.99 № 1194 «О Программе государственных гарантий обеспечения граждан Российской Федерации бесплатной медицинской помощью» (Собрание законодательства Российской Федерации, 1999, № 44, ст. 5322).

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Протокол ведения больных «Миома матки» разработан для решения следующих задач:

- определение спектра диагностических и лечебных услуг, оказываемых больным с лейомиомой матки;
- определение алгоритмов диагностики и лечения;
- установление единых требований к порядку диагностики, лечения и реабилитации
- определение формулярных статей лекарственных средств, применяемых для лечения.

Область распространения настоящего протокола – лечебно-профилактические учреждения всех уровней, включая специализированные гинекологические учреждения (кабинеты, отделения).

В настоящем протоколе используют шкалу убедительности доказательств данных (см. приложение).

Общие подходы к выбору метода лечения – эмболизации маточных артерий

При обследовании пациентки с подозрением на миому матки необходимо ответить на следующие вопросы:

1. Имеется ли у больной миома матки (установить наличие этого заболевания и его осложнений по данным анамнеза, клинического осмотра и результатам лабораторных и инструментальных методов исследования, а также исключить другие заболевания, которые могут имитировать симптомы миомы матки)?
2. Имеются ли показания к эмболизации маточных артерий?
3. Каково состояние эндометрия при наличии миомы матки?

4. Имеются ли противопоказания к эмболизации маточных артерий и если да, то какую альтернативную тактику выбрать?

Показания к эмболизации маточных артерий: симптомная миома матки.

Эмболизация маточных артерий (ЭМА) является альтернативой хирургическому лечению (*уровень доказательности В*).

Противопоказания к проведению эмболизации маточных артерий: беременность, воспалительные заболевания органов малого таза в стадии обострения, аллергические реакции на контрастное вещество, артериовенозные пороки развития, недифференцированное опухолевидное образование в малом тазу, подозрение на лейомиосаркому.

Инструментальные и лабораторные исследования перед процедурой включают все те, которые приняты для планового хирургического лечения, в том числе:

- бактериоскопическое исследование микрофлоры влагалища (при выявлении воспалительных изменений необходимо провести антибактериальную терапию – возможно местное применение, с целью уменьшения воспалительных осложнений ЭМА) (*уровень доказательности В*);
- онкоцитологическое исследование эндо- и экзцервикса;
- ультразвуковое исследование органов и сосудов малого таза с определением скорости кровотока по маточным, яичниковым артериям и их ветвям. Для оценки параметров кровотока по сосудам матки используют ультразвуковое триплексное ангиосканирование (УЗАС), включающее сканирование сосудов в В-режиме, доплерографию и цветное доплеровское картирование кровотока;
- гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание, с последующим патогистологическим исследованием – при дисфункции яичников, увеличении срединного м-эха, не соответствующего дню менструального цикла;
- консультация гинеколога, интервенционного рентгенолога. ЭМА должны проводить опытные интервенционные рентгенологи, знакомые с тех-

никой проведения процедуры, а также особенностями кровоснабжения миоматозных узлов (*уровень доказательности С*);

- при выявлении опухоли яичника или одного из узлов при множественном характере роста субсерозного типа на тонком основании проводят оперативную лапароскопию – удаление образования яичника до ЭМА, с последующим патогистологическим исследованием, а удаление миоматозного узла – после ЭМА с целью снижения объема кровопотери и риска «отшнуровывания» узла в брюшную полость.

Особые случаи:

- При субмукозном расположении узла ЭМА показана в том случае, когда резектоскопия невозможна и нецелесообразна.
- При больших размерах интерстициальных и интерстициально-субсерозных узлах рекомендовано лечение миомы матки в 2 этапа: на первом этапе показана ЭМА с последующим хирургическим лечением, решение о проведении второго этапа принимают индивидуально (*уровень доказательности С*).

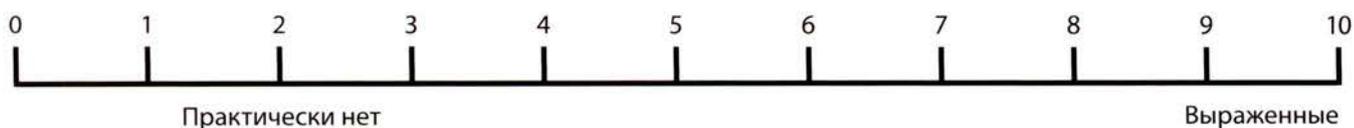
ЭМА необходимо проводить в условиях стационара, так как у 80-90% пациенток развивается постэмболизационный синдром (ПЭС).

Постэмболизационный синдром:

Пациенткам, перенесшим ЭМА, для самооценки болевого синдрома предлагается визуально-цифровая шкала (от 0 до 10 баллов).

В постэмболизационном периоде при I (легкой) степени выраженности (до 7 баллов) рекомендуются анальгетики и спазмолитики (анальгин 50% – 2,0, в/м; баралгин 5,0, в/м), неспецифические нестероидные противовоспалительные препараты (ортофен 3,0, в/м) однократно (*уровень доказательности С*).

При II (средней) степени выраженности (от 8 до 14 баллов) необходимы назначение обезболивающей терапии (трамал 2,0, в/м; кеторол 2,0, в/м); проведение инфузионной терапии кристаллоидами (изотонический раствор NaCl 0,9%-400,0, в/в; трисоль 400,0, в/в; раствор Хартмана 400,0, в/в – в объеме 800-1200 мл); внутримышечное вве-



0 – боли нет

1-3 балла – слабая

3-5 баллов – средней силы

5-7 баллов – сильная

7-9 баллов – очень сильная

10 баллов – боль «невыносимая»

Симптомы	Степень выраженности, баллы			
	0	I	II	III
Боли (в баллах по шкале самооценки)	Отсутствие	Незначительная до 3 баллов	Умеренная 4 – 7 баллов	Сильная, 8 – 10 баллов
Выделения из половых путей (объем, продолжительность)	То же	Скудные, до 1 недели	Умеренные, до 2 недель	Обильные, до 3-4 недель
Гипертермия	до 37,0°C	37,1-37,5°C	37,6-38,0° С	>38,1°C
Лейкоцитоз	<9x10 ⁹	9-11x10 ⁹	11-14x10 ⁹	>14x10 ⁹
Гиперфибриногенемия	Отсутствие	> 4 г/л	Отсутствие	> 4 г/л
АЧТВ	Не изменено	Не изменено	< 20 с	< 20 с
Дизурия	Отсутствие	Чувство тяжести в области мочевого пузыря	Нарушение мочеиспускания 1 сутки	Задержка мочи > 1суток
Нарушения функций ЖКТ	То же	Вздутие живота	Вздутие живота, тошнота	Парез кишечника, рвота
Нарушения функций ССС (тахикардия)	То же	90-100 уд/мин	100-110 уд/мин	>110 уд/мин

ление антибактериальных препаратов: цефалоспорины, фторхинолоны (цефазолин 1,0x2 р/д; ципрофлоксацин 1,0x3 р/д), противовоспалительных препаратов (ортофен 3,0, в/м); нормализация функции ЖКТ – церукал 2,0, в/м; катетеризация мочевого пузыря – при задержке мочеиспускания (уровень доказательности С).

При III степени (тяжелый ПЭС) (15-21 балл) необходимы неоднократное назначение наркотических анальгетиков опиоидного ряда (промедол 2%-1 мл, в/м; омнопон 2%-1 мл, в/м); курс инфузионной терапии (изотонический раствор NaCl 0,9%-400,0, в/в; трисоль 400,0, в/в; раствор Хартмана 400,0, в/в) и дезинтоксикационной терапии (гемодез 400,0) – в объеме 1200-2000 мл; внутривенное введение антибактериальных препаратов (ципрофлоксацин 100,0x2 р/д, метрогил 100,0x2 р/д); коррекция реологических свойств крови, гемостаза (реополиглюкин 400,0, в/в), препаратов, благоприятно воздействующих на перистальтику, нормализующих функцию кишечника; в/в назначение противорвотных препаратов; катетеризация мочевого пузыря катетером Foley (уровень доказательности С).

Сроки пребывания в стационаре составляют от 1 до 12 койко-дней, в среднем – 3-5 (уровень доказательности С).

Наблюдаемые изменения узлов после ЭМА (уровень доказательности С):

- уменьшение объема узлов на 50-60%
- миграция
- размягчение
- экспульсия узлов

В отдельных случаях необходимо удалить субмукозные или субсерозные узлы (второй этап – хирургическое), в таком случае прибегают к трансвагинальной или лапароскопической миомэктомии.

ЭМА малоэффективна при (уровень доказательности С):

- шеечно-перешеечном расположении узлов (необходимо проведение дополнительного ангиосканирования для выяснения всех источников кровоснабжения узлов);
- «бедном» кровоснабжении миом (ИР выше 0,6);
- сочетании миомы матки с диффузной формой аденомиоза

Репродуктивные функции и ЭМА:

проведение ЭМА для пациенток, которые желают впоследствии забеременеть и сохранить свою репродуктивную функцию возможно (уровень доказательности В).

По данным систематического обзора Кохрановского общества (2012 г.) при сравнении фертильности у больных с миомой матки после ЭМА и консервативной миомэктомии количество наступивших беременностей и родов сопоставимы – при ЭМА OR 0,33, 95% CI 0,11, миомэктомии OR 0,29, 95% CI 0,10 [Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids (Review) /2012/ The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley and Sons, Ltd].

Организация медицинской помощи больным миомой матки.

Медицинскую помощь больным с миомой матки оказывают врачи акушеры-гинекологи и медицинские сестры,

имеющие специальную подготовку, а также врачи ультразвуковой диагностики, анестезиологи-реаниматологи, интервенционные рентгенологи, патологоанатомы, лаборанты, а в отдельных случаях – общие хирурги.

Требования к стационарному лечению – эмболизации маточных артерий:

Код	Наименование	Кратность выполнения
01.001.02	Прием (осмотр, консультация) врача- гинеколога повторный	Согласно алгоритму
01.003.01	Осмотр (консультация) врача-анестезиолога	1
01.003.04	Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)	1
	Эмболизация маточных артерий	Согласно алгоритму

Осмотр врача-гинеколога проводят с целью подтверждения необходимости лечения.

В послеоперационном периоде регулярные повторные осмотры врача-гинеколога производятся в порядке комплексных реабилитационных мероприятий после вмешательства.

Осмотр (консультация) врач анестезиолог-реаниматолог осуществляет с целью проведения предоперационной подготовки.

Анестезиологическое пособие определяют на основании данных осмотра врачом-анестезиологом.

Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации.

После раздельного диагностического выскабливания эндометрия в течение 1-2 недель рекомендуется ограничить физические нагрузки, мыться стоя под душем, воздержаться от половой жизни.

После эмболизации маточных артерий режим зависит от особенностей течения послеоперационного периода.

Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам:

Код	Наименование	Кратность выполнения
02.001.01	Процедуры сестринского ухода при подготовке больной к эмболизации маточных артерий	1
02.003.03	Процедуры сестринского ухода у фиксированного больного	Согласно алгоритму
6.3.9.	Характеристика медицинских услуг по уходу за пациентом	

Подготовку к операции проводят накануне вечером и утром в день операции.

Уход за больными в раннем послеоперационном периоде определяется длительностью постельного режима (обычно в течение суток).

Требования к диетическим назначениям и ограничениям:

в день проведения инвазивных манипуляций не принимать пищу и воду, в дальнейшем ограничения в диете обусловлены течением послеоперационного периода.

Первые 2-3 дня после процедуры – щадящая диета. После восстановления моторики кишечника – общий стол.

Информированное добровольное согласие пациента при выполнении протокола:

информированное добровольное согласие пациентка дает в письменном виде.

Необходимо информировать о возможности гистерэктомии по жизненным показаниям, несмотря на то, что данный риск крайне низок (*уровень доказательности C*).

Техника выполнения ЭМА

Для эмболизации применяют частицы PVA (поливиниловый спирт) – суспензионное искусственное эмболизирующее вещество, используемое для окклюзии или снижения кровотока в гиперваскуляризованных или неопластических образованиях введением его в просвет сосуда при селективной и суперселективной катетеризации. Суспензионный поливиниловый спирт PVA — это частицы разного размера: 45–150, 250–355, 355–500, 500–710, 710–1000, 1000–1400, 1400–2000 мкм. Наиболее часто при ЭМА используют частицы PVA размером от 250 до 710 мкм.

Перед эмболизацией выполняют обзорную тазовую артериографию, селективную артериографию маточных артерий для определения ангиоархитектоники кровоснабжения миоматозного узла. По результатам исследования оценивают возможность проведения эмболизации и значимость коллатерального кровотока.

Через интродьюсер или проводниковый катетер 5–6 F по проводнику вводят микрокатетер 3 F с гибкой и уменьшенной до 2,4 F дистальной частью. Катетер проводят в дистальный сегмент маточной артерии. После выбора эмболизирующих частиц PVA соответствующего размера содержимое флакона с частицами разводят 3–5 мл рентгеноконтрастного вещества (омнипак 350, ультравист 370). После размешивания и встряхивания содержимого флакона шприцем быстро форсированно вводят растворенные частицы PVA с контрастным веществом через катетер за 1–3 с последующим подтягиванием конца катетера на себя для предупреждения фиксирования

катетера с эмболизирующим веществом и стенкой маточной артерии.

Через 3–5 мин проводят контрольную селективную артериографию через этот же катетер (рис. 30-37).

ЭМА на сегодняшний день — малоинвазивный метод лечения миомы матки. Эффективность данного рентгенохирургического вмешательства не вызывает сомнений, что позволяет более широко его использовать во всем мире. Особую актуальность ЭМА приобретает для лечения пациенток, категорически отказывающихся от любого вида хирургического лечения, и женщин с высоким риском традиционного или гормонального лечения.

При этом необходимо информировать больную о возможном развитии осложнений и рецидивов, а также

иметь ее информированное согласие на проведение рентгенохирургического вмешательства (эмболизация маточных артерий).

ЭМА ни в коем случае не исключает медикаментозное лечение или традиционное оперативное вмешательство (гистерэктомия, миомэктомия). Напротив, в некоторых случаях данные методы лечения дополняют друг друга, и ЭМА может быть первым этапом, значительно уменьшающим риск интраоперационной кровопотери и исключающим необходимость гемотрансфузий, перед традиционными оперативными вмешательствами.

Необходимо отметить, что с развитием новых технологий появилась возможность использовать опыт врачей других специальностей для лечения различных гинекологических заболеваний, в том числе и миомы матки.

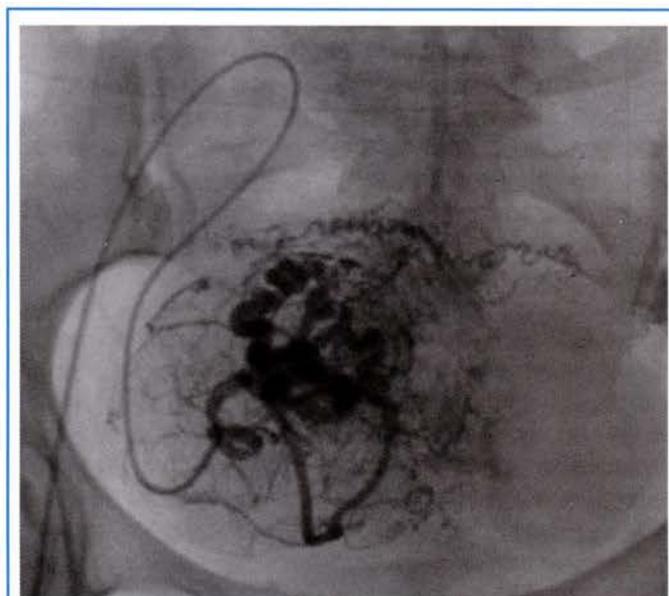


Рис. 30. Селективная катетеризация и артериография правой маточной артерии

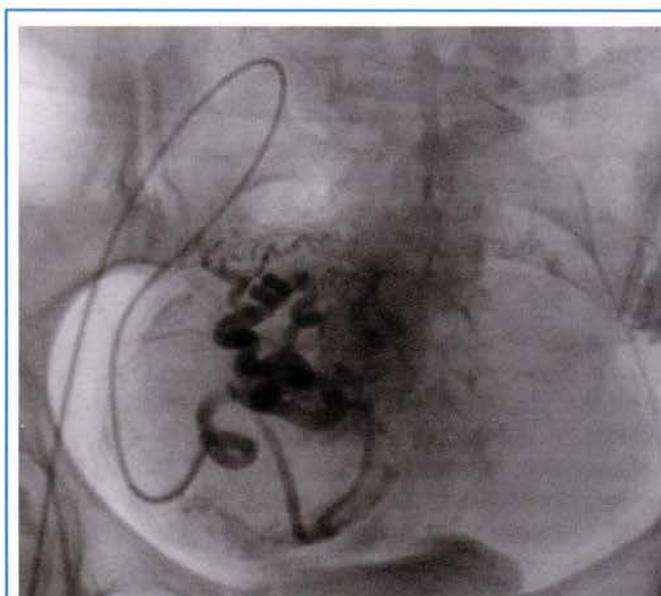


Рис. 31. Селективное введение эмболизирующего материала (PVA) в правую маточную артерию.

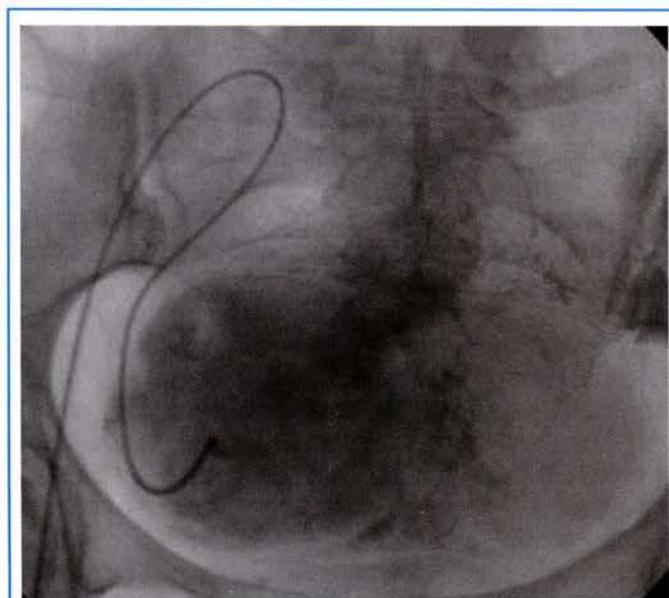


Рис. 32. Ангиографическая картина после эмболизации маточной артерии



Рис. 33. Селективная катетеризация и артериография левой маточной артерии

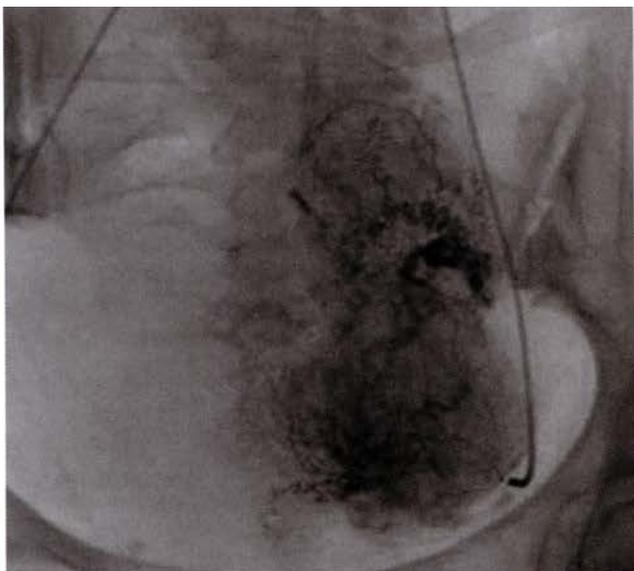


Рис. 34. Ангиографическая картина после эмболизации маточной артерии

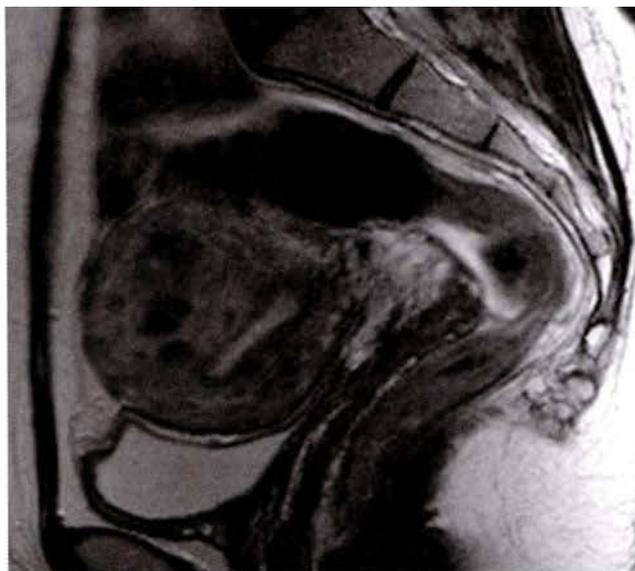
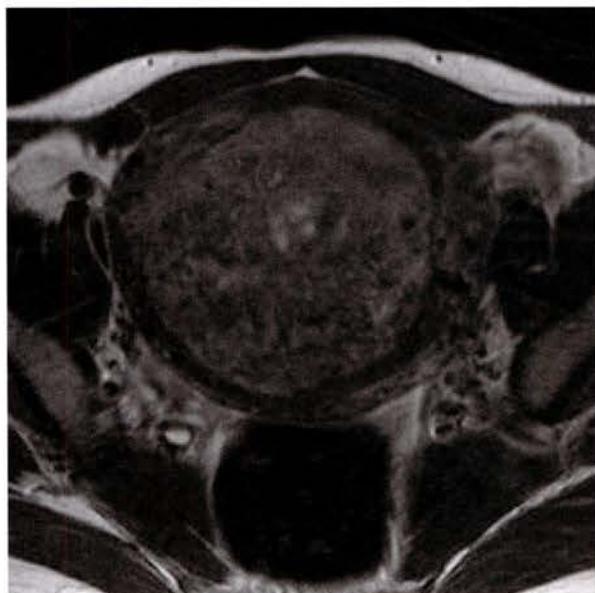
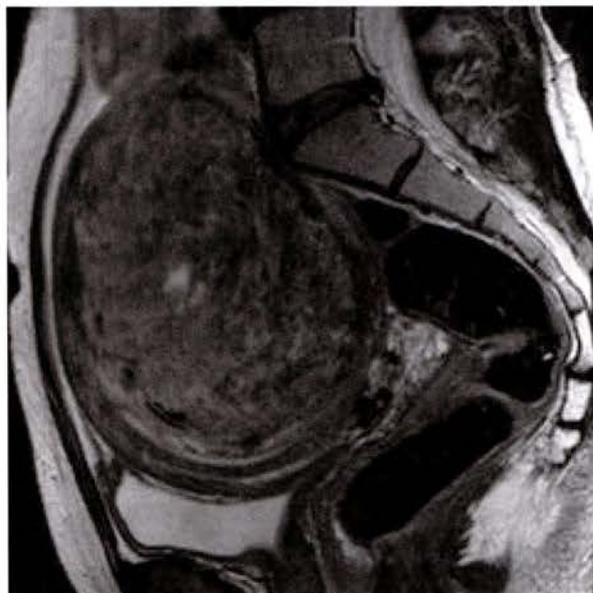


Рис. 36. Сагиттальное T2ВИ интерстициальной миомы после эмболизации маточных артерий через 6 месяцев



a)



б)

Рис. 35. МРТ миомы до эмболизации маточных артерий: а – аксиальное изображение миомы матки; б – сагиттальное T2ВИ миомы той же пациентки.

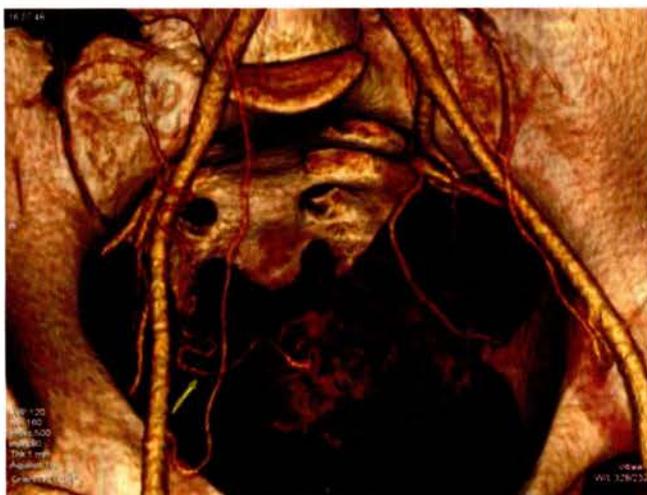


Рис. 37. МСКТ-ангиография матки позволяет выявить дополнительное коллатеральное кровоснабжение миомы из правой яичниковой артерии после неэффективной эмболизации (желтой стрелкой отмечена правая яичниковая артерия, через которую дополнительно кровоснабжается миома).

MRgFUS в лечении миомы матки

Технология MRgFUS имеет ряд преимуществ по сравнению с другими методами органосберегающего лечения миомы матки, поскольку является неинвазивной, не оказывает клинически значимого общего действия на организм, представляет собой амбулаторную процедуру, не требует периода реабилитации и временной нетрудоспособности. Однако метод имеет ряд ограничений, обусловленных гистологическим строением миом и топографо-анатомическими взаимоотношениями в зоне лечебного интереса. При этом технология MRgFUS, примененная в оптимальных условиях, демонстрирует в 85 – 90% случаях клинический эффект и длительную ремиссию. Метод эффективен при лечении типичных миом матки и неэффективен при «клеточных» миомах и узлах с деструктивными изменениями (*уровень доказательности B*).

Технология MRgFUS.

MRgFUS (или MRgHIFU) – это технология неинвазивной деструкции тканей высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком под контролем магнитно-резонансной томографии. Процедура выполняется на специальной установке, генерирующей высокоинтенсивный ультразвук, объединённой в единую систему с высокопольным магнитно-резонансным томографом. Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук является лечебным агентом. МР-томография служит средством контроля, навигации и термометрии в режиме реального времени. В результате короткого (несколько секунд) дистанционного воздействия энергии ультразвука, сфокусированного в прицельном, посредством МР-навигации, патологическом участке внутри организма, ткань, которая находится в фокусе US-луча, нагревается до температуры, необходимой для её термической деструкции, но при этом ткани, окружающие фокус, остаются интактными. По сути, технология MRgFUS удовлетворяет принципам идеального хирургического инструмента.

Первая система для клинического применения MRgFUS создана в 1999 году. В 2004 году, на основании многоцентрового исследования, получено одобрение FDA. Российской Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития система зарегистрирована в 2004 году (ФСН№2004/1389). В 2009 году в России зарегистрирована технология органосберегающего лечения миом матки сфокусированным ультразвуком (ФСН№2009/372).

Патогенез местных и клинических эффектов FUS-воздействия на миому.

Оптимальным гистологическим типом миомы матки MRgFUS терапии являются типичные миомы, т.е. миомы с преобладанием соединительно-тканного компонента, без или с минимальными вторичными изменениями. В ткани типичной миомы в результате MRgFUS терапии миоциты и строма «трансформируются» в ткань в состоянии тотального сухого коагуляционного некроза и,

впоследствии, развивается фиброз. В итоге, узел становится аваскулярным, останавливается рост, происходит постепенный регресс узла и соответственно симптомов миомы матки. Регресс симптомов в меньшей степени связан с уменьшением объёма узлов, в большей степени с изменением их тканевой структуры. Стабильность ремиссии определяется соотношением действительного объёма деструкции к объёму интактной зоны узла и типом некроза (сухой или влажный). В последующем рост узла может происходить в связи с продолженным ростом зон, не подвергшихся FUS воздействию.

В миомах с преобладанием клеточного компонента содержания соединительной ткани недостаточно для поддержания температуры (55-85°C) столько времени, сколько это необходимо для формирования тотального сухого коагуляционного некроза. Зоны «некроза» представляют собой кольцевидные геморрагические инсульты, локализованные в соединительно-тканной строме, внутри и вокруг которых неповрежденная ткань миомы. В последующем происходит либо полное восстановление, либо трансформация в зону влажного некроза.

При наличии в миоматозных узлах значительного отёка стромы не зависимо от их основного гистологического строения в ткани миомы нет субстрата, способного задерживать и поглощать энергию FUS.

При наличии выраженных спонтанных деструктивных изменений в миоме (более 30 %) не зависимо от их основного гистологического строения теряется клинический смысл процедуры MRgFUS деструкции.

Показания к проведению MRgFUS терапии миомы матки.

MRgFUS терапия рекомендуется: при наличии стандартных показаний к лечению симптомной миомы матки, с целью подготовки узлов к хирургическому удалению (особенно к трансцервикальной миомэктомии) и для профилактики клинических проявлений миомы матки. При этом обязательным условием является отсутствие противопоказаний к органосберегающему лечению, отсутствие противопоказаний к проведению МР-томографии, а также наличие условий для эффективного проведения MRgFUS терапии. В исключительных случаях процедура MRgFUS оправдана при необходимости временно отсрочить хирургическое лечение.

Противопоказания к проведению MRgFUS терапии миомы матки.

1. Противопоказания, обусловленные состоянием органов гениталий.
2. Противопоказания, обусловленные общим состоянием пациентки.
3. Противопоказания, обусловленные техническими ограничениями системы для проведения MRgFUS терапии.

Противопоказания, обусловленные состоянием органов гениталий:

- Абсолютные
 - Наличие противопоказаний к органосберегающему лечению.
 - Острый воспалительный процесс органов гениталий.
 - Беременность.
- Относительные
 - Миома матки не является основным заболеванием и основной причиной клинических симптомов.
 - Тубоовариальные воспалительные образования вне обострения.
 - Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников.

Противопоказания, обусловленные общим состоянием пациентки:

1. **Заболевания печени:** циррозы печени в активной фазе с мезенхимально-воспалительным или цитолитическим синдромом, явлениями портальной гипертензии; вирусные гепатиты с признаками репликативной активности; стеатогепатиты в активной фазе.
2. **Заболевания почек** с нарушением азотвыделительной функции.
3. **Заболевания сердечно-сосудистой системы,** сопровождающиеся нарушениями ритма и признаками недостаточности кровообращения.
4. **Аллергические заболевания:** бронхиальная астма; рецидивы отёка Квинке (крапивницы); поллинозы (аллергический ринит, конъюнктивит).

Противопоказания, обусловленные ограничениями системы MRgFUS.

- Противопоказания, обусловлены ограничениями метода МРТ:
 - Наличие металлических и магнитных имплантов.
 - Наличие кардиостимулятора.
 - Вес более 110 кг.
 - Окружность талии более 110 см.
 - Боязнь замкнутого пространства.
- Противопоказания, обусловлены ограничениями FUS:
 - Грубые и обширные рубцы передней брюшной стенки,
 - Липосакция области живота в анамнезе.
 - Пластика передней брюшной стенки полимерной сеткой в анамнезе.
 - Рентгеноэндоваскулярная окклюзия маточных сосудов в анамнезе.
 - Наличие внутриматочного контрацептива.

Условия, необходимые для эффективного проведения MRgFUS терапии:

1. Способность миомы адекватно поглощать энергию FUS.
2. Достаточные размеры лечебного акустического окна.
3. Доступность всех отделов миомы для луча FUS.

Оптимальным методом визуальной диагностики, позволяющим объективно оценить морфологические и топографо-анатомические условия, необходимые для эффективной MRgFUS терапии, является МР-томография.

Критерии миомы матки оптимальной для MRgFUS терапии:

- МР-тип «черная» (гистологический тип: типичная миома без отека стромы),
- размеры узлов от 20 см до 80 мм в диаметре,
- количество узлов менее трёх,
- интерстициальный компонент узла более 30%,
- доступность для FUS всех отделов узла.

Приемы, позволяющие улучшить условия проведения MRgFUS терапии при неполном соответствии миомы матки критериям «оптимальной»:

Методы дегидратации узлов миомы:

- неинвазивный лимфодренаж,
- в/м введение сульфата магния.

Методы обеспечения доступа FUS к узлам миомы:

- тугое тампонирование влагалища,
- использование МР-совместимого маточного манипулятора,
- наполнение мочевого пузыря,
- введение ректального баллона,
- висцеральный массаж снизу-вверх нижней половины живота,
- принятие на 10-15 мин колено-локтевого положения,
- плотное «замазывание» рубца УЗ-проводящим гелем.

Тактические варианты MRgFUS терапии миомы матки.

В зависимости от клинических задач, которые определяет врач-гинеколог, технология MRgFUS в лечении миомы матки может быть использована по четырем основным тактическим вариантам:

1. Профилактика клинических проявлений миомы матки.
2. Органосберегающее лечение симптомной миомы матки.
3. Подготовка узла миомы матки к трансцервикальному удалению.
4. Необходимость отсрочить оперативное лечение.

В зависимости от соответствия узлов миомы матки основным морфологическим и топографо-анатомическим условиям клинически эффективного проведения процедуры, которые определяются на основании визуальных данных комплексной МР-томографии, каждый из четырех вариантов тактического использования метода MRgFUS может быть выполнен по двум протоколам:

1. Стандартный протокол (без применения вспомогательных методик).
2. Нестандартный протокол (с применением вспомогательных методик, обеспечивающих морфологические и топографо-анатомические условия клинически эффективного проведения процедуры).

Алгоритм направления на MRgFUS терапию миомы матки.

Ответственным за выбор метода органосберегающего лечения, в частности, за выбор MRgFUS терапии, является врач гинеколог.

Задачи первого этапа:

Уточнить наличие показаний к лечению миомы матки, или проведению профилактики возможных ее осложнений, исключить наличие противопоказаний к органосберегающему лечению и MRgFUS терапии.

Задачи второго этапа:

Уточнить наличие морфологических и топографо-анатомических условий для клинически эффективного проведения MRgFUS терапии миомы матки.

Метод исследования:

Магнитно-резонансная томография в положении пациентки «лежа на животе», при необходимости с введением

контрастирующего агента, или использовании других режимов (в т.ч. МР-спектроскопии).

Задачи третьего этапа:

Уточнить целесообразность MRgFUS терапии, с какой целью, по какому тактическому варианту и протоколу может быть использована методика в данном клиническом случае.

Оформить результаты комплексной диагностики в виде письменного заключения. В заключении необходимо указать планируемый тактический вариант и протокол MRgFUS терапии, планируемые для FUS деструкции узлы, их МР-тип (гистологический тип), возможные технические трудности и рекомендуемые мероприятия.

Подготовка пациенток к MRgFUS терапии миомы матки.

Госпитализация для выполнения процедуры MRgFUS терапии миомы матки не требуется. В день процедуры, пациентка проводит **тест для исключения беременности**.

Оптимальное время проведения MRgFUS терапии миомы матки: середина менструального цикла.

Специальная подготовка накануне процедуры не проводится. Исключение составляют пациентки, которым необходима дегидратация узлов: в этих случаях в течение 2-5 дней проводится лимфодренаж в сочетании с в/м введением сульфата магния. Накануне не рекомендуется употреблять продукты, дающие усиление перистальтики и повышенное газообразование. В день процедуры пациентка может принять лёгкую пищу и питьё.

С целью профилактики ожога передней брюшной стенки: у пациентки должен быть побрит лобок.

Пациентка обязательно подписывает «Информированное согласие» на выполнение процедуры MRgFUS терапии миомы матки по конкретному тактическому варианту и протоколу.

MRgFUS терапия миомы матки проводится без наркоза. Для предотвращения произвольных движений тела во время длительной процедуры пациенткам могут быть назначены седативные препараты.

Возможные осложнения MRgFUS терапии миомы матки.

Системы для проведения MRgFUS терапии предполагают высокую безопасность при условии соблюдения соответствующих правил. На сегодняшний день выполнено более 10000 процедур MRgFUS терапии. Международный анализ свидетельствует, что осложнения при проведении MRgFUS терапии возникают крайне редко

и являются следствием невнимательности врача в ходе выполнения процедуры, нарушениями протоколов и несоблюдением критериев отбора пациенток. Отсутствие клинического эффекта от MRgFUS терапии – осложнением процедуры не считается.

Возможные осложнения MRgFUS терапии миомы матки:

1. Локальный ожог и локальный термический отек передней брюшной стенки.
2. Нейропатия седалищных нервов (и дискомфорт в указанной области).
3. Термическое повреждение органов малого таза.
4. Свищ между миоматозным узлом и полостью матки.

Локальный ожог передней брюшной стенки, как осложнение MRgFUS терапии, описан в исследовании для FDA (3 наблюдениях). Причины: нагрев послеоперационных рубцов, перепад акустических сред при наличии пузырьков воздуха на волосах на пути FUS, отражение FUS от кальцинатов в узле миомы. В результате были разработаны эффективные меры профилактики.

Нейропатия седалищных нервов, как осложнение MRgFUS терапии, которая потребовала медикаментозного лечения в течение 1.5 месяцев, также описана в исследовании для FDA (2 наблюдения). Причина: нагрев седалищных нервов и крестцового сплетения в ходе выполнения процедуры. Профилактика – соблюдение безопасного расстояния до крестца 4 см.

Временный дискомфорт в поясничной области, не требующий медикаментозной коррекции, возможен при проведении процедуры более 5-6 часов (при лечении многоузловых миом). Причина: длительное нахождение пациенток в вынужденном положении «лежа на животе».

Локальное термическое повреждение (диаметром 0,5 см) тонкой кишки при проведении MRgFUS терапии миомы матки (имеются сообщения о 3-х случаях). Причина: многократное прохождение FUS через один и тот же участок петли тонкой кишки. Меры профилактики: соблюдение правил выполнения процедуры.

Образование свища между узлом миомы и полостью матки с отхождением FUS-детрита может иметь место при MRgFUS терапии крупных миом, локализованных близко к подслизистому слою матки у пациенток с осложнёнными выскабливаниями в анамнезе и NPV 80-90% (1 наблюдение).

При возникновении подобного осложнения эффективно выполнение вакуум-аспирации некротических масс через свищевой ход под контролем гистероскопии в сочетании со стандартной антибактериальной, противовоспалительной и инфузионной терапией.

Ведение пациенток после MRgFUS терапии миомы матки.

В специальном наблюдении, после выполнения MRgFUS терапии миомы матки, пациентки не нуждаются, могут быть отпущены домой и вернуться к своей обычной профессиональной деятельности сразу после процедуры. Контроль показателей крови и температуры, использование обезболивающих препаратов, назначение специальной диеты и режима не требуется.

Для оценки клинической эффективности MRgFUS терапии пациенткам должен быть предложен план наблюдения, в который включаются исследования, на основании которых можно объективно судить о динамике основных симптомов миомы матки, изменении качества жизни и длительности ремиссии.

План наблюдения после MRgFUS терапии миомы матки:

1. Рекомендуемые визиты через 1, 3, 6, 12 и 24 месяцев.
2. Детализированное УЗ-исследование.
3. МР-исследование с контрастированием.
4. Оценка интенсивности маточных кровотечений (PBAC, Higham, Janssen).
5. Оценка интенсивности тазовой боли (Short-Form McGill Pain Questionnaire).
6. Оценка качества жизни (UFS-QoL).
7. Оценка длительности ремиссии.

Основная задача детализированного ультразвукового исследования – мониторинг последующих за MRgFUS терапией изменений в миоматозных узлах, подвергнутых FUS-деструкции, а также оценка состояния матки и придатков. В ходе исследования отмечаются: размеры матки в целом и размеры миоматозных узлов, подвергнутых FUS; структурные изменения миоматозных узлов после FUS-воздействия; кровоток в миоматозных узлах и его изменения после проведения MRgFUS терапии; кровоток вокруг миоматозных узлов, подвергнутых FUS; состояние миометрия и его кровоснабжение; состояние эндометрия, яичников и окружающих гениталии тканей.

Основная задача комплексного МР-исследования – объективная визуализация динамики тканевой структуры и объёма узлов, подвергнутых MRgFUS терапии, динамики объёма и «поведения» аваскулярной зоны (NPV), динамики объёма и тканевой структуры узлов, не подвергнутых MRgFUS терапии, а также выявление новых узлов.

Состояние и динамика основных симптомов миомы матки и качества жизни оцениваются на основании под-

счета баллов соответствующих анкет и шкал. При наступлении ремиссии – отмечается ее длительность.

Полученные результаты динамического наблюдения (МР-томограммы, данные УЗИ, количество баллов) анализирует и определяет дальнейшие рекомендации – врач акушер-гинеколог. Заключение оформляется в виде протокола контроля результатов MRgFUS терапии миомы матки. В протоколе кроме стандартных клинических данных (диагноз, дата выполнения MRgFUS терапии, МР-тип миомы, размеры миомы), указываются бальная оценка симптомов миомы, динамика объёма узлов, состояние кровотока в узлах по данным МРТ и детализированного УЗИ, факт появления новых узлов. При оценке результатов MRgFUS терапии и определении последующих рекомендаций обязательно учитывается тактический вариант процедуры.

При рецидивах роста миомы матки, возврате симптомов заболевания и при отсутствии соответствующих противопоказаний может быть проведена повторная MRgFUS терапии. Для лечения миомы матки ограничений в повторных процедурах MRgFUS нет. Необходимость очередной MRgFUS терапии определяется врачом гинекологом с позиций клинической целесообразности.

Медикаментозное лечение

Принимая во внимание, что точная природа возникновения миомы матки по-прежнему неизвестна, определенную роль в развитии этого заболевания играют эстрогены и различные изоформы прогестерона в сочетании с повышенным содержанием митогенных факторов роста, цитокинов, хемокинов и компонентов внеклеточного матрикса, которые стимулируют рост миоматозных узлов. При этом гормональная терапия занимает ведущее место в консервативном лечении данного заболевания. Несмотря на это, на сегодняшний день ни один из существующих методов медикаментозной терапии не способен полностью излечить больных, с миомой матки, т. е. не происходит ликвидации анатомического субстрата, он подвергается регрессии (уровень доказательности IA). При выборе тактики ведения необходимо выделять симптомное и бессимптомное течение этого заболевания.

Миому матки диагностируют у 77% женщин репродуктивного возраста, при этом разнообразные симптомы, сопряженные с этим заболеванием зафиксированы только в 25% случаев. Таким образом, при бессимптомном течении миомы, за исключением больших размеров опухолей, нет оснований для назначения лекарственных средств (уровень доказательности IA).

Наличие аномальных маточных кровотечений, анемии, боли в области малого таза и сопутствующих и гиперпластических процессов эндометрия является показанием к лечению – назначение медикаментозных средств либо хирургическое лечение. При этом следует понимать, что

единственная цель медикаментозного лечения – облегчение или ликвидация симптомов, связанных с миомой матки, регресс миоматозных узлов (уровень доказательности C). К первой линии терапии симптомных миом относят медикаментозное лечение.

Согласно рекомендациям FDA, агн-РГ признаны единственным лекарственным средством, способным не только уменьшить симптоматику, обусловленную миомой матки, но и временно воздействовать на объем миоматозных узлов, при этом, к сожалению, продолжительность лечения ограничена 6 мес. в связи побочными эффектами (гипоэстрогения, потеря минеральной плотности костной ткани) и в основном его используют как метод предоперационной подготовки. После отмены терапии через 2-3 мес. объемы миоматозных узлов приближаются к исходным параметрам [<http://www.fda.gov>].

Из новых медикаментозных средств следует обратить внимание на улипристала ацетат который в связи с химическими изоформами влияет на размер миоматозного узла (уменьшает), не оказывая при этом побочных гипоэстрогеновых эффектов. Большое положительное значение имеет остановка кровотечения, что особенно важно при анемии в связи с менометроррагией.

При выборе варианта медикаментозной терапии следует оценивать не только его эффективность, но и безопасность, переносимость, а также принимать во внимание экономическую рентабельность лечения. Проводимую медикаментозную терапию необходимо оценивать каждые 3 месяца, и при ее неэффективности следует назначать другие препараты.

Нестероидные противовоспалительные препараты

Существующие в настоящее время нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) относят к различным группам в зависимости от химической структуры, но они имеют единый механизм действия и сходный терапевтический эффект. В настоящее время наиболее широко используют ацетилсалициловую кислоту, диклофенак, ибупрофен, флурбипрофен, кетопрофен, напроксен, тиапрофеновую кислоту, индометацин, фенилбутазон, пироксикам, мелоксикам, целекоксиб.

В исследовании 2013 г. установлено, что экспрессия ЦОГ-2 значительно выше в миоме матки, чем в здоровых гладкомышечных клетках матки. НПВС снижают активность ЦОГ-2 и уровень простагландинов, содержание которых повышено у женщин с избыточной менструальной кровопотерей. Кроме того, они эффективны при дисменорее.

В систематическом обзоре Ассоциации Кохрана 2013 г. показано, что при миоме матки данные препараты могут уменьшить значительную менструальную кровопотерю, но менее эффективно, чем транексамовая кислота, даназол или ЛНГ-ВМС (уровень доказательности Ia). Установлено, что нет статистически значимых различий между

эффективностью НПВС и другими препаратами (пероральные прогестагены, этамзилат, предыдущее поколение прогестерон-выделяющих ВМС, комбинированные оральные контрацептивы), однако большинство исследований имели низкую мощность. Нет данных о различиях между отдельными НПВС (напроксен и мефенамовая кислота) в снижении менструальной кровопотери.

НПВС эффективны при боли, связанной с асептическим некрозом лейомиомы (*уровень доказательности IIa*). У 2% беременных выявляют миому матки, из них 10% имеют осложнения, связанные с миомой во время беременности, такие как боль во II и начале III триместра и периодические кровянистые выделения. Короткие курсы ибупрофена успешно контролировали болевые ощущения в данных группах пациенток. Доказано, что индометацин может быть также эффективен в лечении боли, связанной с дегенерацией миомы матки во время беременности.

Таким образом, НПВС следует рекомендовать для лечения симптомов, связанных с миомой матки (*уровень доказательности B*).

Транексамовая кислота

Основные патогенетические механизмы развития обильных менструальных кровотечений при миомах матки заключаются в увеличении площади поверхности эндометрия, усилении кровотока матки, нарушении сократительной способности матки, изменении эндометрия субмукозным миоматозным узлом, компрессии венозного сплетения в миометрии, приводящей к эктазии венул эндометрия, что способствует застою крови в мио- и эндометрии.

В качестве негормональных препаратов 1-й линии при аномальных маточных кровотечениях применяют антифибринолитики, в частности транексамовую кислоту.

Транексамовая кислота – транексам – относят к синтетическим ингибиторам фибринолиза и вследствие структурного сходства с лизином способна по конкурентному типу блокировать процесс активации плазминогена, предупреждая лизис тромба в зоне повреждения сосуда, угнетать фибринолиз, оказывать системный гемостатический эффект при повышенной активности плазмы. Транексамовая кислота, являясь мощным фибринолитическим агентом, связывается с плазминогеном, тем самым предотвращая формирование плазмينا и активацию фибринолиза.

По механизму действия транексамовая кислота подобна ϵ -аминокапроновой кислоте, но превосходит ее по эффективности в 20–30 раз. Согласно рекомендациям FDA, оптимальная суточная доза составляет 3,9 – 4,0 г, длительность приема до 5 дней. Частота побочных эффектов при приеме транексамовой кислоты минимальна и они в основном проявляются легкой тошнотой, головной болью, заложенностью носа и болью в спине. Транекса-

мовая кислота способствует снижению менструальной кровопотери на 40,4%.

Данные последнего плацебо-контролируемого исследования (III фаза) свидетельствуют о значительном снижении обильных менструальных кровотечений под действием транексамовой кислоты при миоме матки.

В систематическом обзоре Cochrane (2009) имеются данные о значительном снижении объема кровопотери при миомэктомии.

Учитывая основные механизмы действия, антифибринолитические препараты могут быть использованы для уменьшения объема кровопотери при миомах матки (*уровень доказательности B*).

Прогестагены

Прогестагены относят к стероидным гормонам. Их биологические эффекты обусловлены взаимодействием со стероидными рецепторами. Прогестагены оказывают как центральное действие, блокируя гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось, уменьшая при этом секрецию стероидных гормонов яичниками, так и непосредственное влияние на эндометрий, вызывая его децидуализацию и секреторную трансформацию эпителиальных клеток, приводя в конечном счете к его атрофии при использовании в непрерывном режиме. Прогестагены активируют фермент 17β -гидростероид-дегидрогеназу типа 2, преобразующий эстрадиол в менее активный эстрон. Прогестагены оказывают ингибирующее влияние на синтез простагландина E₂.

Внутриматочный способ лечения прогестагенами

Непосредственная внутриматочная доставка прогестагенов – широко применяемый удобный метод, обеспечивающий высокую комплаентность и позволяющий избежать эффекта первичного прохождения стероида через печень. Внутриматочная рилизинг-система (ЛНГ-ВМС) содержит 52 мг левоноргестрела (ЛНГ), который ежедневно высвобождается в дозе 20 мкг/сут в течение первых 5 лет ее использования. Максимальный сывороточный уровень ЛНГ, составляющий 150–200 пг/л, обычно достигается в течение нескольких часов. Впервые ЛНГ-ВМС была одобрена FDA в 2000 г. в качестве метода контрацепции, а в 2007 г. эта внутриматочная система Национальным Центром женского и детского здоровья Великобритании была внесена в английские Клинические рекомендации. В 2009 г. FDA также одобрил эту рилизинг-систему для дополнительного лечения обильных менструальных кровотечений у пользователей ВМС. Известно, что ЛНГ-ВМС снижает кровопотерю и восстанавливает уровень гемоглобина при миоме матки с эффективностью до 74–97%, не оказывая воздействия на динамику миоматозных узлов. Снижение объема теряемой менструальной крови обусловлено антипролиферативным действием прогестагена на эндометрий, при этом модулирующие эффек-

ты ЛНГ-ВМС не затрагивают функцию гипофиза и яичников. В исследованиях Q.Ху и соавт. (2010) установлено, что высокие концентрации ЛНГ подавляют пролиферацию клеток лейомиомы матки за счет активации процесса апоптоза. Г.Сайед и соавт. (2010) по результатам рандомизированного клинического исследования, сравнивая эффективность лечения кровоточений, связанных с миомой матки ЛНГ-ВМС и низкодозированными КОК, подтвердили больший эффект внутриматочного пути введения левоноргестрела (снижение обильности и продолжительности меноррагии до 1 дня, повышение уровня гемоглобина). А.Kriplani и соавт. (2011) опубликовали данные об уменьшении размеров миомы матки при использовании ЛНГ-ВМС, а R.V.Machado и соавт. (2013) приводят данные о снижении числа гистерэктомий у 89,5% женщин в перименопаузе при применении ЛНГ-ВМС.

В 2013 г. S.Islam и соавт. опубликовали большой обобщающий систематический обзор по терапевтическим эффектам внутриматочного введения левоноргестрела при миоме матки. Хотя этот препарат официально не зарегистрирован для лечения миомы матки, продолжительность его воздействия в течение месяца ограничена для внутриматочного введения (деформация полости матки, субмукозный узел миомы).

Таким образом, прогестагены не оказывают влияния на стабилизацию или уменьшение роста миоматозных узлов, но их используют на протяжении непродолжительного времени в качестве лекарственных средств для уменьшения объема аномальных маточных кровоточений и повышения уровня гемоглобина, а также для профилактики гиперпластических процессов эндометрия, сопряженных с миомой матки (*уровень доказательности В*).

Перорально назначаемые прогестагены уменьшают соответствующие симптомы. Эффективность лечения прогестагенами зависит от режима их назначения. При циклическом режиме (с 14-го по 26-й день цикла) эффективность составляет 0-20%, при 21-дневном режиме (с 5-го по 26-й день цикла) – 30-50%.

Однако согласно рекомендациям CNGOF 2008 г., эффективность лечения не зависит от схемы их приема, составляя 25-50% (*уровень доказательности В*).

Использование прогестагенов в составе низкодозированных КОК снижает симптоматику на 40-50% (*уровень доказательности В*). К сожалению, нет данных о преимуществах и эффективности непрерывного режима применения прогестагенов.

При наличии субмукозной миомы матки терапия прогестагенами нецелесообразна (*уровень доказательности В*).

Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона

аГн-РГ – это синтетические пептиды, структурно похожие на нативный Гн-РГ. Как и Гн-РГ, аГн-РГ способны взаимо-

действовать с рецепторами Гн-РГ для достижения их биологического эффекта. аГн-РГ обладают более мощным биологическим эффектом и более длительным периодом полувыведения по сравнению с нативным Гн-РГ. аГн-РГ стимулирует рецептор, и таким образом его пролонгированное воздействие ведет к эффекту даун-регуляции, что индуцирует гипоэстрогенное состояние, обусловленное подавлением гипофизарно-яичниковой функции, что и было использовано для лечения миомы матки. Лейпролида ацетат (аГн-РГ) был одобрен FDA в 1999 г. как медикаментозное средство первой линии для лечения миомы матки. Такие же показания зарегистрированы в Европе и России у аГн-РГ трипторелина и гозерелина.

аГн-РГ являются эффективным средством для уменьшения размера миомы (около 50% от их первоначального объема). Несколько рандомизированных плацебо-контролируемых исследований свидетельствуют о том, что лейпролида ацетат значительно снижает не только объем матки и миоматозных узлов, но и выраженность симптомов, связанных с миомой, а также способствует улучшению самочувствия. Систематический обзор 26 рандомизированных контролируемых испытаний подтвердил, что использование аГн-РГ в течение 3-4 мес. до хирургического лечения миомы матки уменьшает объем как матки, так и миоматозных узлов. Использование аГн-РГ в предоперационном лечении при железодефицитной анемии эффективно снижает интраоперационную кровопотерю. Тем не менее, это лечение ограничено 3-6-месячным курсом, и когда лечение прекращали, через 2-3 мес. узлы миомы приобретали первоначальные размеры. Кроме того, лечение аГн-РГ связано с побочными эффектами, включая гипоэстрогению, менопаузальные симптомы, такие как приливы и вагинит, а также снижение минеральной плотности кости. Установлено, что если для уменьшения размера миоматозного узла необходим продольный разрез, применение аГн-РГ до операции позволяло избежать такого решения у большинства женщин. Пациенткам, которым планировали гистерэктомию, использование перед операцией аГн-РГ позволяло ее выполнить влагалищным доступом.

Кроме того, предоперационное лечение аГн-РГ сокращает продолжительность пребывания в стационаре. В сравнительном рандомизированном контролируемом исследовании, где выполняли абдоминальную миомэктомию с предоперационной аГн-РГ-терапией (трипторелином) в течение 2 мес. и без нее, объем миомы в группе, получавшей трипторелин, уменьшился на 22%, тем не менее, во время операции объем кровопотери существенно не различался.

аГн-РГ могут быть использованы в предоперационном лечении миомы матки, но только короткими курсами в связи с их побочными эффектами. аГн-РГ снижают кровопотерю и до операции восстанавливают гемоглобин практически до нормальных значений. Терапия аГн-РГ в течение 2-3 мес. перед оперативным вмешательством является достаточной. Add-back терапия (терапия поддержки) эстрогенами в адекватных дозах не оказывает

значимого влияния на симптомы, связанные с миомой, и ее объем на фоне терапии агн-РГ.

агн-РГ являются эффективным средством предоперационного лечения пациенток с миомой матки и анемией (гемоглобин < 80 г/л) либо для уменьшения размеров миомы для облегчения выполнения оперативного вмешательства или при невозможности выполнения операции эндоскопически или трансвагинально (*уровень доказательности А*). Длительность предоперационного лечения ограничивается 3 мес. (*уровень доказательности В*).

Антагонисты ГТ-РГ

Антагонисты Гн-РГ через 28 дней в эффективной дозе снижают объем матки, не влияя на объем миомы. Хотя через 28 дней лечения не отмечено влияния на уровень гемоглобина, но их применение ведет к уменьшению меноррагии/дисменореи. Препараты данной группы не являются лекарственными средствами для лечения миомы матки. Антагонисты Гн-РГ не противопоказаны при использовании вспомогательных репродуктивных технологий при миоме матки (*уровень доказательности С*).

Ингибиторы ароматазы

В настоящее время ингибиторы ароматазы могут быть:

- стероидного типа (эксеместран);
- нестероидного типа (летрозол, анастразол).

Ингибиторы ароматазы не применяют для лечения миомы матки. Фармакологическое действие данных препаратов – противоопухолевое, ингибирующее синтез эстрогенов.

Механизм действия связан с ингибированием ароматазы в периферических тканях, в том числе жировой, что приводит к снижению синтеза эстрона, а затем эстрадиола из андрогенов (андростендион).

Показаниями к применению ингибиторов ароматазы являются:

- ранние стадии рака молочной железы, экспрессирующего рецепторы эстрогенов, у женщин в постменопаузе – в адъювантной терапии;
- ранние стадии рака молочной железы у женщин в постменопаузе после завершения стандартной адъювантной терапии тамоксифеном – в продленной адъювантной терапии;
- распространенные гормонозависимые формы рака молочной железы у женщин в постменопаузе – терапия первой линии;

- распространенные формы рака молочной железы у женщин в постменопаузе (естественной или вызванной искусственно), получавших предшествующую терапию антиэстрогенами.

В настоящее время единичные исследования оценивали эффективность ингибиторов ароматазы в лечении миомы матки.

В исследовании N.Duhan и соавт. (2013) были включены 30 пациенток в перименопаузе с множественной миомой матки (размеры узлов более 4 см), которые получали летрозол 2.5 мг в сутки в течение 12 нед. Установлено, что размеры миоматозных узлов уменьшились с $5,4 \pm 1,3$ до $4,3 \pm 0,9$ см ($p < 0,05$) и объем миомы в целом уменьшился на 52,45% ($p = 0,00$).

В другом исследовании (Cochrane Database Syst Rev., 2013) 70 пациенток в постменопаузе получали ингибиторы ароматазы для лечения рака молочной железы. Действие летрозола на миому матки оценивали в разделе «побочные эффекты». Доказано, что объем миоматозных узлов через 12 нед. терапии сократился на 46 %.

Заключение: ингибиторы ароматазы быстро и эффективно уменьшают размеры миоматозных узлов, однако в связи с возможностью развития тяжелых побочных эффектов (приливы «жара», остеопороз, повышение АД, тромбоемболии, артралгии и т.д.) данные препараты не показаны для лечения миомы матки и не являются официально зарегистрированным средством медикаментозного лечения миомы матки.

Модуляторы рецепторов прогестерона

Лейомиома матки, являясь прогестерон-зависимым патологическим процессом, развивается, как правило, при овуляторном менструальном цикле, а прогестерон – сильный индуктор ее роста. Опухолевые миоциты лейомиом отличаются от неизмененного миометрия более высокой экспрессией рецепторов как эстрогенов, так и прогестерона. Так, около 90% клеток лейомиомы экспрессируют рецепторы прогестерона (обе изоформы – RP-A и RP-B и их мРНК), который стимулирует в ее клетках выработку факторов роста и ингибитора апоптоза протоонкогена bcl-2. В результате в секреторную фазу цикла экспрессия маркеров пролиферации в клетках лейомиомы матки повышается, а активность апоптоза – снижается. Различные модуляторы рецепторов прогестерона подавляют рост лейомиомы матки и могут приводить к ее регрессии.

Семейство модуляторов РГ, представленное их различными лигандами, включает:

- агонисты прогестерона (прогестерон и прогестины),
- антагонисты прогестерона (антипрогестины или антигестагены – мифепристон),

- вещества со смешанным действием агонистов и антагонистов прогестерона (селективные модуляторы РП – СМРП: улипристала ацетат, азоприснил).

В некоторых классификациях все 3 группы веществ объединены в одно семейство СМРП. С этим трудно согласиться, так как принципиально важно различать СМРП и антагонисты прогестерона. Антигестагены даже в очень низких дозах способны прерывать беременность. СМРП не прерывают беременности вследствие их тканеспецифического смешанного эффекта как антагонистов и агонистов прогестерона.

Антагонисты прогестерона (мифепристон) блокируют рецепторы прогестерона и глюкокортикостероидов, вследствие чего снижают тяжесть менометроррагии, уменьшают объем матки и незначительно сокращают размеры миоматозных узлов. В связи с усилением сократительной способности миометрия, повышением его чувствительности к простагландинам, стимуляции выработки ИЛ-8 в хориальной и децидуальной тканях мифепристон применяют для прерывания маточной беременности ранних сроков [Кондриков Н.И., 2008; Chabbert-Buffet N., et al., 2005]. Он обладает антипролиферативным и проапоптотическим эффектом в отношении лейомиом, причем после прекращения лечения возобновление роста миоматозных узлов выражено слабее, чем после терапии агн-РГ. В эндометрии в зависимости от дозы и длительности приема мифепристон оказывает главным образом пролиферативный эффект, вызывая обратимое утолщение эндометрия с развитием его изменений, сходных с простой гиперплазией. Для миомы матки зарегистрирована доза мифепристона 50,0 мг. Однако данная доза, которую, согласно инструкции по применению препарата надо принимать ежедневно, длительно, часто приводит к гиперплазии эндометрия и вызывает менометроррагию. Кроме того, уменьшение размеров узлов миомы матки незначительно, что вместе с гиперпластическим процессом и кровотечениями в настоящее время ограничивает использование данного препарата. Несмотря на довольно продолжительный срок применения мифепристона на рынке, широкого распространения для консервативного лечения миомы матки он не получил.

В настоящее время эффекты перечисленных выше препаратов для лечения миомы матки, дозировка, схемы их применения подробно описаны как в зарубежной, так и отечественной литературе.

Селективные модуляторы рецепторов прогестерона (СМРП). Улипристала ацетат является новым препаратом, разрешенным к применению при лечении миомы матки, в том числе и в нашей стране. В связи с этим мы считаем необходимым привести соответствующие данные литературы. СМРП – это новая и перспективная группа лекарственных препаратов, преимущественно стероидов, предназначенных для таргетной терапии патологических процессов, развивающихся в прогестерончувствительных тканях [Attardi B.J. et al., 2004; Chabbert-

Buffet N. et al., 2005; Chwalisz K. et al., 2005; Brenner A.M. et al., 2010; Donnez J. et al., 2012].

Препарат улипристала ацетат, (зарегистрированный в 2012-2013 гг. в Европе и России) – это пероральный синтетический СМРП, характеризующийся тканеспецифическим смешанным эффектом антагониста и агониста прогестерона [Chabbert-Buffet N. et al., 2005; Chwalisz K. et al. 2005; Brenner A.M. et al. 2010; Donnez J. et al., 2012].

In vivo улипристала ацетат в течение 12 нед. у женщин с миомой матки приводил к апоптозу, достоверно более значимому, чем при использовании агн-РГ [Horak et al., 2012]. Клинические эффекты улипристала ацетата оценивали в двух исследованиях, причем при наличии не менее одного миоматозного узла ≥ 3 см, ≤ 10 см и размерах матки ≤ 16 нед. беременности, при всевозможных локализациях миомы матки. Рандомизированное с параллельными группами двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы PEARL I [Donnez J et al., 2012] отслеживало эффекты двух (5 и 10 мг) доз улипристала ацетата.

Согласно результатам исследования, маточное кровотечение прекращалось у 91 и 92% женщин, принимавших по 5 и 10 мг улипристала ацетата соответственно по сравнению с 19% женщин, принимавших плацебо ($P < 0,001$). Аменорея наступила у 73, 82 и 6% пациенток соответственно, причем у большинства женщин, принимавших улипристала ацетат, аменорея наступала в течение 10 дней. Среднее изменение общего объема миомы составило -21, -12 и +3% ($P < 0,01$ в обеих группах по сравнению с плацебо). По сравнению с плацебо обе дозировки улипристала ацетата уменьшали боль при оценке с помощью Краткого опросника боли Мак-Гилла.

Улипристала ацетат индуцировал доброкачественные гистологические изменения эндометрия, которые исчезали через 6 мес. после окончания терапии. Значимых изменений в частоте развития нежелательных явлений в 3 группах терапии не выявлено. Наиболее распространенными побочными реакциями при приеме улипристала ацетата были головная боль и болезненность молочных желез. В двойном слепом исследовании, контролируемом с помощью плацебо, III фазы PEARL II [Donnez J et al., 2012] сравнивали улипристала ацетат с агн-РГ (лейпролида ацетатом). Маточное кровотечение прекращалось с сопоставимой частотой у пациенток, принимавших улипристала ацетат и лейпролида ацетат, но прекращение обильного кровотечения статистически чаще наблюдали при приеме улипристала ацетата. Среднее время до наступления аменореи составляло 7 и 5 дней у пациенток, принимавших по 5 и 10 мг улипристала ацетата соответственно, и 21 день – у принимавших лейпролида ацетат. При всех видах терапии уменьшался объем трех самых больших миом на 36, 42 и 53% соответственно, но эффект улипристала ацетата, отслеженный в течение 6 мес. последующего наблюдения у пациенток, не подвергавшихся гистерэктомии или мио-

мэктомии, оказался более устойчивым. Приливы жара наблюдали у 11 и 10% пациенток, принимавших по 5 и 10 мг улипристала ацетата соответственно, и у 40% принимавших лейпролида ацетат ($p < 0,001$). Значимых отличий в отношении других нежелательных явлений не было.

В 2014 году Donnez J с соавт. опубликовал результаты клинического исследования PEARL III, где применялись повторные курсы улипристала ацетата (максимально 4 курса) с последующей рандомизацией в группу норэтистерона ацетат (НЭТА) или плацебо двойным слепым методом. Было выявлено, что уже после первого курса улипристала ацетата аменорея наблюдается у 79% женщин (начало через 2-6 (в среднем через 4) дней после начала лечения), а уменьшение узлов миомы матки составило от -66% до -25% (в среднем, на 45%). Показатели аменореи составили 89%, 88%, и 90% для 131,119 и 107 женщин, которые получали курсы лечения 2, 3 и 4, соответственно. Средние периоды до возникновения аменореи составляли 2, 3 и 3 дня для 2, 3, 4 курсов, соответственно. Средние изменения объема узлов миомы матки в сравнении с исходным уровнем составляли -63%, -67% и -72% после курсов лечения 2, 3 и 4 соответственно. Гистологические исследования показали отсутствие гиперпластических процессов на фоне повторных курсов приема улипристала ацетата, а также на фоне приема НЭТА или плацебо.

Таким образом, таблетки улипристала ацетата 5 мг, являются первым в своем классе препаратом СМРП для перорального применения. Прием этого препарата 1 раз в день в течение 12 нед. (по сравнению с инъекциями аГн-РГ) способствует остановке маточного кровотечения, коррекции анемии и уменьшению объема миомы. Улипристала ацетат улучшает качество жизни и не оказывает гипоэстрогенных побочных эффектов в отличие от аГн-РГ. Сегодня он рекомендован для предоперационной терапии умеренных и тяжелых симптомов лейомиомы матки (прежде всего маточных кровотечений) у женщин репродуктивного возраста старше 18 лет (перорально 5 мг 1 раз в сутки в течение 3 мес). Появились данные о лечении больных 4 курсами по 3мес. с отсутствием побочных эффектов, что свидетельствует о том, что этот препарат может занять самостоятельную терапевтическую нишу и лечь в основу персонифицированного и органосохраняющего лечения лейомиомы матки, а также, возможно, других гормонозависимых заболеваний органов женской репродуктивной системы [Тихомиров А.Л., 2012; Donnez J. et al., 2012, 2014]. Эффективность и безопасность лечения улипристала ацетатом подтверждены в многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях больных пременопаузального возраста (в возрасте от 18 до 50 лет) с крупными лейомиомами матки и обильными маточными кровотечениями [Donnez J. et al., 2012]. У больных с лейомиомами матки доказана эффективность улипри-

стала ацетата в плане уменьшения размеров миоматозных узлов и в контроле маточных кровотечений. Лечение улипристала ацетатом приводит к уменьшению менометроррагий и нередко аменорея уже в течение первых 7-10 дней терапии. Возобновление нормально-го менструального цикла происходит, как правило, в течение 4 нед. после завершения курса лечения. Прекращение маточных кровотечений отмечено более чем у 90% больных с лейомиомой матки, при этом аменорея (до 82% больных) развивалась быстрее, чем при лечении аГн-РГ (соответственно на 7-е и 21-е сутки). Это способствовало скорейшему восстановлению показателей уровней гемоглобина и железа в крови, что особенно важно в предоперационной подготовке этого контингента больных. Полагают, что при лечении улипристала ацетатом прекращение менометроррагии и развитие аменореи связаны со специфическими и обратимыми изменениями эндометрия (названным РАЕС), хотя патогенез аменореи остается дискутабельным [Donnez J. et al., 2012] (см. соответствующую главу Рекомендаций). Кроме того, улипристала ацетат даже после 3-месячного курса терапии оказывал более пролонгированный эффект в плане уменьшения размеров лейомиомы матки по сравнению с быстрым возобновлением роста миоматозных узлов после окончания применения аГн-РГ [Donnez J. et al., 2012]. Улипристала ацетат уменьшает также болевой синдром, способствует повышению качества жизни и вызывает существенно меньшее количество побочных реакций (приливы, остеопороз, депрессия и т.д.), по сравнению с аГн-РГ, что обусловлено, как полагают, главным образом сохранением продукции эстрогенов на уровне средней стадии фолликулярной фазы менструального цикла [Chabbert-Buffet N. et al., 2005; Chwalisz K. et al., 2005; Brenner A.M. et al., 2010; Donnez J. et al., 2012].

Соответствующий российский опыт использования улипристала ацетата в течение последнего года различными учеными подтвердил совпадающие данные с приведенными выше по использованию препарата при лечении перед операцией, особенно менометроррагии и анемии. Клинические эффекты: остановка кровотечения к 3-6-му дню, уменьшение размеров матки на 20-30% через 3 мес. Приведенные результаты свидетельствуют о целесообразности применения улипристала ацетата для медикаментозного лечения миомы матки, особенно в целях подготовки к операциям у анемизированных больных. Данные обнадеживающие, однако, накапливается опыт лечения.

Таким образом, СМРП в настоящее время можно применять для контроля маточных кровотечений при миоме матки в предоперационной подготовке. Вероятно, они могут стать альтернативой хирургическому вмешательству у женщин в период перименопаузы с симптомной миомой. Дальнейшие исследования должны продемонстрировать эффекты длительной терапии улипристала ацетатом у больных с миомой матки.

Специальные вопросы

Миома матки и бесплодие

Миома матки является одним из наиболее часто встречающихся гинекологических заболеваний, приводящих к нарушению репродуктивной функции у женщин. По данным различных исследований, частота развития миомы матки среди женщин репродуктивного возраста варьирует от 30 до 35%. У пациенток моложе 20-30 лет миому матки диагностируют в 0,9-1,5% случаев. По обобщенным данным, частота развития миомы матки у женщин репродуктивного возраста может достигать 40-48%.

Отдельного внимания заслуживает вопрос о влиянии миомы матки на бесплодие. Однако до настоящего времени сама проблема роли миомы матки в генезе бесплодия и неудачных попыток ЭКО является предметом многочисленных исследований и дискуссий. Это можно объяснить тем обстоятельством, что в большинстве случаев бесплодие имеет мультифакториальный генез, при этом у данной категории больных не так часто миома матки является единственным заболеванием репродуктивной системы. Важен тот факт, что в настоящее время возраст планирования первой беременности сдвигается к более позднему репродуктивному периоду. Это увеличивает частоту обнаружения миомы у планирующих беременность женщин, наряду с физиологическим снижением фертильности после 35 лет. Известны данные, что у 10-15% женщин миома матки является единственной причиной бесплодия, а в 15-20% случаев – ее невынашивания. Известно, что число случаев первичного бесплодия у больных с миомой матки составляет 18-24%, вторичного – 25-56%. По другим данным, изолированно миома матки может быть причиной бесплодия в 2-3% случаев. Столь различающиеся цифры можно объяснить развитием современных медицинских технологий и появлением больших возможностей для диагностики бесплодия, методов хирургического и медикаментозного лечения миомы матки.

В одном из исследований было установлено, что среди женщин с бесплодием и миомой матки, являющейся единственной патологией репродуктивной системы, спонтанная беременность после миомэктомии наступила у 42% пациенток, по сравнению с 11% случаев беременности, наступившей без хирургического лечения миомы матки. Известно, что на частоту наступления беременности оказывает влияние не только локализация опухоли, но и её размеры: имеется прямая взаимосвязь между величиной миоматозного узла и частотой нарушения имплантации эмбриона.

При этом влияние самой миомы матки на репродукцию остается спорным.

Выделяют следующие основные механизмы влияния миомы матки на фертильность:

- деформация шейки матки и цервикального канала, что препятствует попаданию сперматозоидов в полость матки при перешеечных локализациях фибромиомы. Установлено, что наличие перешеечно-располагающихся миоматозных узлов, диаметр которых не превышал 4 см, не влияло на частоту наступления беременности в цикле ЭКО; а у пациенток, имеющих фибромиому, диаметр которой был более 4 см, эффективность ЭКО была достоверно меньше;
- увеличение площади и деформация полости матки, которые могут препятствовать миграции и транспорту сперматозоидов;
- обструкция проксимальных отделов маточных труб при субмукозном расположении миоматозных узлов в области трубных углов матки и при их интрамуральной локализации. При этом миоматозный узел сдавливает интерстициальную часть маточной трубы и нарушает ее проходимость;
- нарушение нормальной тубоовариальной анатомии, что приводит к невозможности попадания яйцеклетки в маточную трубу. Крупные интрамуральные, интрамурально-субсерозные, субсерозные миоматозные узлы могут влиять на анатомическое взаиморасположение маточных труб и яичников и препятствовать транспорту яйцеклетки в маточные трубы;
- повышенная или нарушенная сократительная активность миометрия, приводящая к экспульсии сперматозоидов и нарушению транспорта эмбриона и его имплантации;
- продукция эндометрием миоматозно-измененной матки вазоактивных провоспалительных цитокинов, которые препятствуют транспорту сперматозоидов и имплантации эмбриона. Определенную роль в нарушении имплантации могут играть воспалительные изменения эндометрия, в большей степени при субмукозной локализации узла. Так, некоторые авторы рассматривают в качестве возможной причины нарушения имплантации и раннего развития эмбриона у больных с миомой

матки изменение содержания в эндометрии вазоактивных веществ, а также нарушение экспрессии в опухолевой ткани генов, участвующих в этих процессах (инсулиноподобный фактор роста; фактор, регулирующий синтез ретиноидов, и др.);

- изменение кровотока в миометрии. В ряде исследований доказано, что у больных миомой матки меняется васкуляризация мио- и эндометрия. Выявлено, что при данном заболевании изменяется активность ангиогенеза и нарушается микроциркуляция в интактном миометрии и опухолевой ткани, что сопровождается снижением резистентности кровотока в артериях миометрия и маточных артериях.

Субмукозное расположение миомы матки вызывает нарушение сократительной способности миометрия и влияет на внутриматочное давление в матке. Большое значение имеют маточные кровотечения, наблюдаемые при миоме матки. Этот симптом отрицательно влияет на качество эндометрия, что в свою очередь снижает частоту наступления беременности.

Все исследователи признают необходимость удаления субмукозной миомы до планирования беременности и как этап лечения бесплодия. У пациенток с субмукозной миомой матки втрое снижена частота имплантации в естественном цикле по сравнению с группой пациенток без патологии матки. В 2 раза увеличивается частота самопроизвольного прерывания беременности. Кроме того, при субмукозном расположении узла любых размеров достоверно чаще наблюдают осложнения беременности, связанные с неправильным расположением плаценты или ее преждевременной отслойкой, а также фетоплацентарную недостаточность.

Не доказана целесообразность выполнения миомэктомии при интрамуральных и субсерозных миомах матки менее 5 см у пациенток, планирующих спонтанную беременность. В каждом конкретном случае в формировании показаний к миомэктомии играют роль близость расположения миомы к эндометрию, наличие симптомов нарушения кровообращения, скорость роста узла и сдавления смежных органов.

Самым спорным остается вопрос о целесообразности миомэктомии при интрамурально- и субсерозно расположенных миомах небольших размеров (менее 4-5 см). В пользу систематического удаления таких миом данные отсутствуют, так как не доказано влияние на частоту наступления спонтанной беременности. Только в некоторых исследованиях указано незначительное увеличение риска самопроизвольного прерывания беременности в группе больных с миомой менее 4-5 см.

Перед операцией у пациенток с миомой матки и бесплодием следует выявить все дополнительные факторы, которые могут обусловить сочетанные формы бесплодия (аномалии развития, эндометриоз, трубно – перитоне-

альное бесплодие, поликистозные яичники, гиперпластические процессы эндометрия). Это позволит выбрать наиболее адекватный доступ оперативного вмешательства и по возможности одновременно устранить все выявленные причины бесплодия.

Скорее всего миома матки малых размеров (до 4-5 см) интерстициальной и субсерозной локализации не является причиной бесплодия как основная патология, но установлены более длительный период наступления беременности у таких пациенток, снижение эффективности ЭКО, незначительное увеличение числа самопроизвольных выкидышей. Доказано, что вышеперечисленные показатели фертильности приближаются к таковым у женщин без патологии тела матки, если все же миома матки малых размеров удалена.

Миома матки и ЭКО

Имеются убедительные данные о негативном влиянии миомы матки с субмукозным расположением узла на исходы экстракорпорального оплодотворения. Так, частота наступления беременности у этих больных снижена почти в 4 раза по сравнению с пациентками, у которых нет миомы, частота имплантации снижена соответственно в 2 раза, а частота самопроизвольных абортов чаще бывает при субмукозной миоме более чем в 4 раза.

Однако при интрамуральной локализации миомы получены противоречивые данные о снижении частоты не только имплантации, но и наступления беременности после ЭКО. Доказано снижение частоты наступления беременности (на 40%), родов (на 49%) в 3 попытках ЭКО/ИКСИ у больных с интрамуральной формой миомы матки (322 больных) по сравнению с больными, у которых нет миомы матки (112 больных). Существует и противоположное мнение, согласно которому частота беременности и родов после ЭКО у больных с интрамуральной и субсерозной формой миомы матки (средний диаметр узлов в исследовании составил не более 5 см) не отличается от частоты беременности у пациенток, у которых нет миомы матки.

Интрамуральные миомы больших размеров (более 4-5 см) негативно влияют на частоту наступления беременности и должны быть удалены перед ЭКО. Однако если удаление миомы более 5 см перед ЭКО признано, то у женщин, ожидающих наступление спонтанной беременности, систематически удалять такие миомы не следует, так как существует риск формирования спаек после миомэктомии и, как следствие, развитие трубно-перитонеального бесплодия.

Беременность после миомэктомии

Частота наступления самопроизвольной беременности у пациенток, перенесших миомэктомию, варьирует от 45 до 61%. Данные показатели зависят от размеров, количества и локализации узлов, а также от выбранного доступа оперативного вмешательства.

Нет убедительных доказательств в пользу того, что миомэктомия увеличивает риск прерывания беременности. Наоборот, некоторые исследователи указывают на тот факт, что частота самопроизвольных выкидышей после миомэктомии снижается с 41 до 19%.

Течение беременности и родов после миомэктомии сравнимо с течением беременности и родов у пациенток, не имеющих заболевания матки.

Такие осложнения как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, предлежание плаценты, фетоплацентарная недостаточность диагностируют одинаково часто. Однако при беременности необходимо специальное наблюдение в связи с высоким риском осложнений, а при родах – тщательное обсуждение. Преимущественно следует рассматривать вопрос об оперативном родоразрешении независимо от доступа операции, особенно при вскрытии полости матки и расположении узла по задней стенке.

ЭКО после миомэктомии

Влияние предшествующей миомэктомии на результативность ЭКО спорно. Если даже миома матки напрямую не влияет на беременность (по данным многих исследователей), но само по себе наличие миомы может негативно воздействовать на вынашивание и роды в связи с разнообразием вызываемых осложнений.

Безусловно, если у пациентки проведена миомэктомия субмукозного узла перед ЭКО, это благоприятно сказывается на имплантацию эмбриона, течение беременности и родов.

Если же у пациентки, планирующей ЭКО, диагностирована миома интерстициальной или субсерозной локализации, то, с одной стороны, удаление миомы будет способствовать неизбежному формированию рубца в миометрии, что может привести к самопроизвольному выкидышу. С другой стороны, отсутствие опухолевидных образований в матке при беременности снижает риск осложнений беременности и родов. Таким образом, показания к миомэктомии интрамуральных и субсерозных узлов у пациенток, планирующих ЭКО, должны быть расширены.

Заключение

Симптомная миома матки любой локализации и размеров должна быть удалена на этапе планирования беременности.

Миоматозные узлы более 4-5 см, независимо от локализации и клинических симптомов должны быть удалены на этапе хирургического лечения бесплодия или планирования ЭКО, а также у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе.

Субмукозная миома значительно снижает частоту наступления спонтанной беременности, беременности после

ЭКО и рождения живых детей (*Уровень доказательности 2C*). Миомэктомия повышает данные показатели. При отсутствии противопоказаний миомэктомия при резектоскопии является «золотым стандартом».

Субсерозная миома менее 4-5 см, как правило, не влияет на частоту наступления как спонтанной беременности, так и беременности при ЭКО. Кроме того не зафиксировано увеличение частоты спонтанных аборт при данной локализации миомы.

Интрамуральная миома (как деформирующая полость матки, так и без нее) может служить причиной бесплодия и повышать риск самопроизвольных выкидышей. Операцию нельзя выполнять рутинно. В каждом конкретном случае показания к миомэктомии, преимущества и риск этого вмешательства необходимо обсудить с больной после исключения других факторов бесплодия (*Уровень доказательности 2C*). Так же, как и выбор доступа операции. Кроме того, нужно информированное согласие пациентки перед оперативным вмешательством любой сложности.

Миомэктомия предпочтительнее ЭМА, ФУЗ-аблации миомы и медикаментозной терапии у женщин, планирующих беременность (*Уровень доказательности 2C*).

Миома матки и беременность

Миома матки – одна из самых распространенных опухолей матки, встречающихся у женщин репродуктивного возраста. Поскольку у большинства женщин, имеющих миому матки, фертильность сохранена, а у кого она нарушена – успешно корректируют, то абсолютное число женщин, имеющих беременность при миоме матки, постоянно возрастает.

Диагноз миомы во время беременности не прост и однозначен. Только 42% крупных узлов миомы (>5 см) и 12,5% более мелких миоматозных узлов (3-5 см) можно диагностировать при функциональном осмотре. Диагностическая значимость УЗИ для обнаружения мелких миоматозных узлов во время беременности ограничена (1,4-2,7%), в первую очередь в связи с трудностью дифференциации миомы от физиологического утолщения миометрия.

В связи с этим распространенность миомы матки во время беременности занижена. Заболеваемость миомой матки у женщин пожилого возраста, которые лечатся от бесплодия, составляет от 12 до 25%.

Проспективные исследования размеров миомы матки в течение всей беременности с помощью ультразвука свидетельствуют о том, что в большинстве наблюдений (60-78%) не происходит существенного

изменения размеров узлов во время беременности. В 22-32% наблюдений диагностировали увеличение размеров миомы матки во время беременности, но рост был ограничен почти исключительно I триместром, особенно в первые 10 нед. беременности. Среднее увеличение размеров миоматозных узлов составило $12 \pm 6\%$, максимальный рост был на 25%. Исследования подтвердили, что мелкие и крупные (≥ 6 см) миоматозные узлы имеют разные модели роста во II триместре (небольшие миомы растут, в то время как миомы больших размеров остаются неизменными или даже уменьшаются), в III триместре не изменяется не только размер миом, но и большинство миом матки в течение послеродового периода.

Осложнение беременности

Большинство миом матки протекает бессимптомно.

В I триместре возможно развитие следующих осложнений:

- рост миомы;
- угрожающий выкидыш;
- неразвивающаяся беременность;
- кровотечение;
- гипоплазия хориона.

Во II триместре:

- быстрый рост и нарушение питания миомы;
- низкая плацентация;
- истмико-цервикальная недостаточность;
- плацентарная недостаточность;
- ПОНРП;
- развитие преэклампсии.

В III триместре:

- неправильное предлежание и положение плода;
- угрожающие преждевременные роды;
- плацентарная недостаточность;
- гипоксия и гипотрофия плода;
- преэклампсия.

Развитие осложнений зависит от размеров миоматозных узлов, их количества, локализации относительно

слоев матки, экзогенности структуры, а гестационные осложнения – от особенности локализации узлов миомы относительно не только плаценты, но и нижнего маточного сегмента.

Боль является наиболее частым осложнением миомы во время беременности и чаще всего бывает у женщин во II и III триместрах при размере миомы более 5 см. Сильная локализованная боль в животе возможна при «красной дегенерации», сдавлении миомы или перекруте ножки субсерозной миомы. В исследовании 113 беременных женщин, в 9% наблюдений на УЗИ были установлены гетерогенные и кистозные изменения, указывающие на развитие «красной дегенерации». Из этих 10 женщин у 7 была сильная боль в животе. Предложено 3 основные теории для объяснения сильной боли, связанной с «красной дегенерацией».

При быстром росте миомы рост ткани миоматозного узла перерастает её кровоснабжение, что приводит к аноксии ткани и некрозу. Рост матки по мере развития беременности приводит к изменению её архитектуры, формированию перегибов сосудов, что может вызвать ишемию и некроз даже при отсутствии роста миомы матки. Боль может возникать вследствие выхода простагландинов из клеточных повреждений в стенке матки. Роль простагландинов в развитии боли подтверждает наблюдение, что ибупрофен и другие ингибиторы простагландин-синтетазы эффективны и быстро снимают боль.

Ранние сроки беременности

Самопроизвольное прерывание беременности чаще наблюдают у беременных с миомой по сравнению с контрольной группой без миомы матки (14 и 7,6% соответственно). В исследованиях установлено, что размер миомы не влияет на частоту самопроизвольного прерывания беременности, но множественные миомы матки увеличивают процент выкидышей по сравнению с наличием одного узла (23,6 и 8,0% соответственно).

Расположение миоматозных узлов имеет большое значение, так как выкидыши чаще бывают у женщин с миомой матки, расположенной в теле матки, реже прерывание беременности диагностируют при расположении миомы в области нижнего сегмента матки.

Механизм, с помощью которого миома матки вызывает самопроизвольный выкидыш, не ясен.

Кровотечение на ранних сроках беременности

От расположения миомы матки зависит риск развития кровотечения, которое на ранних сроках беременности бывает значительно чаще, если плацента формируется под узлом или близко к нему, по сравнению с беременностью, в которой нет контакта между плацентой и миоматозным узлом (60 и 9% соответственно).

Поздние сроки беременности

Преждевременные роды и преждевременный разрыв плодных оболочек.

Риск развития преждевременных родов и преждевременного излития вод значительно выше у беременных женщин с миомой матки, чем у женщин без миомы матки (16,1 и 8,7; 16 и 10,8% соответственно). Расположение плаценты на миоматозном узле представляется независимым фактором риска преждевременных родов, и не является фактором риска преждевременного излития вод.

Отслойка плаценты

Сообщения противоречивы, риск отслойки плаценты увеличивается в 3 раза у женщин с миомой матки. Подслизистые миомы, ретроплацентарные миомы и миомы объемом > 200 см³ рассматривают независимыми факторами риска отслойки плаценты. Одним из возможных механизмов отслойки плаценты может быть снижение притока крови к миоме и прилегающим тканям, что вызывает частичную ишемию и децидуальный некроз в плацентарных тканях, прилегающих к миоме.

Предлежание плаценты

Отношения между миомой матки и предлежанием плаценты были рассмотрены только в 2 исследованиях, в которых отмечено, что миома матки в 2 раза увеличивает риск предлежания плаценты.

Задержка роста плода и аномалии плода

Задержка роста плода не зафиксирована в исследованиях, так как они не учитывали возраст матери и гестационный возраст при миоме матки у беременных. Высказано предположение, что миома матки оказывает повышенный риск на формирование маловесного плода.

Редко миомы матки больших размеров могут деформировать внутриматочную полость и сжимать части плода, способствовать формированию деформаций и уродств. Ряд аномалий развития плода был зарегистрирован у женщин с большими подслизистыми миомами: долихоцефалия (боковое сжатие черепа плода), кривошея (аномальное скручивание шеи), укорочение конечностей плода.

Роды и родоразрешение.

Основные осложнения:

- аномалии родовой деятельности;
- острая интранатальная гипоксия плода;
- разрыв матки, ПОНРП;
- плотное прикрепление плаценты;

- раннее послеродовое кровотечение;
- нарушение кровообращения узла миомы.

В процессе родов миома может вызывать слабость родовой деятельности, неправильное предлежание плода или создавать препятствие для прохождения плода по родовым путям. Обычно по мере развития беременности миома выходит за пределы таза и может осложнять роды через естественные родовые пути. Большая шеечная или истмическая миома чаще бывает неподвижной, поэтому необходимо кесарево сечение.

Большие размеры матки, множественная миома матки и миомы нижнего маточного сегмента рассматривают как независимые факторы риска развития аномалий родовой деятельности.

Многочисленные исследования подтвердили, что миомы матки являются фактором риска для родоразрешения кесаревым сечением. В систематическом обзоре женщины с миомой матки были с 3,7-кратным увеличением риска кесарева сечения (48,8 и 13,3% соответственно). Это связано с патологическими родами, которых в 2 раза больше у беременных с миомой матки, неправильным предлежанием, большими размерами, множественной миомой, подслизистой локализацией узлов, локализацией миомы в нижнем сегменте матки. Несмотря на увеличение риска кесарева сечения, наличие миомы матки, даже большой миомы (>5 см), не следует рассматривать как противопоказание к родам. Способ родоразрешения заранее обсуждается с пациенткой и составляется информированное согласие.

Послеродовое кровотечение

Исследования о связи между миомой и послеродовым кровотечением противоречивы. Послеродовое кровотечение наблюдают чаще у женщин с миомой матки (2,5 и 1,4% соответственно). Миома может исказить архитектуру матки и нарушить сократительную способность миометрия, что может привести к атонии матки и послеродовому кровотечению.

Задержка плаценты

Задержка плаценты чаще бывает у женщин с миомой, расположенной в нижнем маточном сегменте. Кумулятивные данные свидетельствуют о том, что задержка плаценты чаще наблюдают у всех женщин с миомой матки по сравнению с контрольной группой независимо от расположения миомы (1,4 и 0,6% соответственно).

Разрыв матки после миомэктомии

В ретроспективном исследовании 120 женщин, которым была выполнена консервативная миомэктомия лапароскопическим доступом без вскрытия полости матки,

Специальные вопросы

роды протекали через естественные родовые пути при доношенной беременности, разрывов матки не было ни в одном случае.

Имеются многочисленные сообщения, описывающие разрывы матки в родах после лапароскопических миомэктомий. Исследования подтверждают, что разрывы матки происходят до начала родовой деятельности на месте предварительной лапароскопической миомэктомии, абсолютный риск разрыва матки после лапароскопической миомэктомии составляет 0,5-1,0%. Однако в имеющихся данных отсутствуют указания о характере вмешательства, локализации узлов, технике зашивания, хирургических энергиях и прочих нюансах (течение послеоперационного периода, реабилитации, сроки наступления беременности и т.д.).

Очевидно, при ведении беременности у женщин с миомой матки в анамнезе необходимо получить информацию об особенностях техники операции, узлах и прочих деталях, указанных выше, для формирования тактики ведения.

В любом случае беременную после миомэктомии любым доступом следует рассматривать как с повышенным риском осложнений и высоким процентом готовности к оперативному родоразрешению в плановом порядке, а возможно и к досрочному родоразрешению.

Ведение во время беременности

Во II триместре беременности миома матки может быстро увеличиваться, вследствие чего нарушается кровоснабжение опухоли, и развиваются дегенеративные изменения, которые проявляются болью и локальным напряжением мышц живота.

Во время боли лечение, как правило, консервативное: постельный режим, гидратация, анальгетики. Ингибиторы простагландин-синтетазы (НПВС) следует использовать с осторожностью, особенно в III триместре. При сильной боли необходимы дополнительное назначение обезболивающих препаратов, эпидуральная анестезия или хирургическое лечение (миомэктомия).

Во время беременности при миоме матки целесообразно проводить регулярно УЗИ для оценки состояния не только плода, но и миомы матки, каждые 4 нед до срока родов.

При локализации миомы в задней стенке матки беременность чаще осложняется выкидышами, кровотечениями на ранних сроках беременности. Расположенные узлы в задней стенке матки связаны с более выраженной тазовой болью.

Миомэктомия во время беременности

Миомэктомия может быть относительно безопасна для плода и матери в I и II триместрах беременности.

Показания к миомэктомии во время беременности:

- большие размеры опухоли;
- перекрут ножки узла миомы;
- ущемление опухоли в малом тазу;
- быстрый рост опухоли, вызывающий дискомфорт;
- некроз миоматозного узла, боли в животе, отсутствие эффекта от консервативного лечения;
- расстояние между миомой и полостью матки более 5 мм, во избежание вскрытия полости матки во время оперативного вмешательства.

Обязательным является подписание формы согласия на оперативное вмешательство после информирования о рисках миомэктомии.

Требования при проведении миомэктомии:

- срок беременности между 15 и 19-ой неделями беременности;
- нижнесрединная лапаротомия или срединный разрез над пупком;
- вертикальный надрез над миомой, выделение миомы тупым и острым путем;
- после удаления миомы тщательный гемостаз, миометрий закрывать двумя слоями узловых швов викриловой нитью номер 2/0;
- по показаниям дренирование брюшной полости;
- контроль УЗИ сразу после операции для оценки жизнеспособности плода;
- обезболивание – эпидуральная анестезия или эндотрахеальный наркоз.

Ведение послеоперационного периода:

- профилактика гнойно-септических осложнений;
- токолитическая терапия в течение 4 дней послеоперационного периода;
- контроль УЗИ на 4-е сутки послеоперационного периода, в дальнейшем через 2 нед;
- выписка на 7-й день послеоперационного периода.

Во всех исследованиях после консервативной миомэктомии во время беременности родоразрешение проводят путем кесарева сечения. Контроль гемостаза и при необходимости профилактика осложнений.

Миома матки в пери- и постменопаузе

Миома матки в перименопаузе

Частота возникновения миомы матки у женщин в перименопаузальном периоде составляет 30–35%. Гормональные и нейрообменные изменения в перименопаузальном периоде способствуют развитию миомы матки, аденомиоза, опухолей яичников, гиперпластических процессов эндометрия. В постменопаузе перечисленные заболевания органов-мишеней половых гормонов (кроме опухолей яичников), как правило, подвергаются обратному развитию, вместе с тем на этот период приходится пик заболеваемости злокачественными опухолями половых органов, поэтому у пациенток в постменопаузе необходима особая онкологическая настороженность.

В перименопаузе основную роль в патогенезе роста миомы матки играют снижение апоптоза и наличие новых очагов пролиферации.

Клинические проявления при миоме матки связаны с возрастными функциональными изменениями репродуктивной системы женщины. При отчетливой тенденции к обратному развитию опухоли после угасания функции яичников течение климактерического периода у данного контингента женщин приобретает ряд особенностей. К ним следует отнести:

- склонность к более длительному сохранению стабильного овуляторного менструального цикла у части женщин, особенно у пациенток с быстрым ростом опухоли в переходном возрасте,
- более позднее наступление менопаузы.

Кроме того, почти у 50 % больных с миомой к 45-летнему возрасту нарушается ритм менструаций и с течением времени прогрессивно возрастает частота нарушений менструальной функции.

Ряд авторов отмечают настойчивое желание современных женщин с миомой матки, даже находящихся в позднем репродуктивном периоде и перименопаузе, выполнить им органосберегающую операцию – миомэктомию. Следует отметить, что у больных перименопаузального возраста миомэктомия целесообразна только при нереализованной репродуктивной функции женщины и категорическом отказе пациентки от гистерэктомии.

В перименопаузальном возрастном периоде основными показаниями к хирургическому лечению миомы матки являются нарушения менструального цикла, сопровождающиеся анемизацией, миома в сочетании с аденомиозом, субмукозная локализация узла. Миома матки, требующая хирургического лечения, у больных этого возраста характеризуется наиболее длительным и клинически выраженным течением (нарушение менструального цикла в виде обильных, болезненных мен-

струаций продолжительный период времени), а также значительной анемизацией. По количеству показаний к хирургическому лечению миома в перименопаузе наиболее «симптомная», так как у большинства больных выявляют 3 и более показаний к оперативному вмешательству. Как правило, для больных этой возрастной группы характерно большое количество внутриматочных вмешательств (искусственные аборты, отдельные диагностические выскабливания полости матки и цервикального канала) и операций на матке (кесарево сечение, миомэктоми и др.).

Кроме того, пациентки перименопаузального возраста часто имеют такие сопутствующие заболевания как аденомиоз, гиперпластические процессы эндометрия, инфекционно-воспалительные болезни женских половых органов. Морфометрический анализ операционного материала подтвердил, что у пациенток в возрасте перименопаузы миома матки, требующая хирургического лечения, представлена множественными узлами, расположенными по передней, задней стенкам, в дне матки, а у каждой пятой пациентки – с субмукозной локализацией одного из узлов. У пациенток перименопаузального возраста выявлены наибольшая интенсивность пролиферации гладкомышечных клеток миоматозных узлов, а также значительное замедление апоптоза при наличии сравнимых показателей в других возрастных периодах.

В связи с изложенным выше некоторые авторы полагают, что в перименопаузе триггерными факторами для появления неблагоприятной симптоматики, требующей хирургического лечения миомы матки, являются аденомиоз в сочетании с травматическим повреждением и хроническим воспалением эндо- и миометрия.

У пациенток перименопаузального возраста медикаментозную терапию миомы матки можно рассматривать как предпочтительный вариант терапии при отсутствии строгих показаний к хирургическому лечению заболевания. Наиболее эффективными гормональными препаратами для лечения миомы матки являются агН-РГ.

На протяжении довольно длительного времени использовали **различные прогестагены**. В настоящее время применение гестагенов оправдано только при сочетании миомы матки (небольшие размеры) с гиперпластическими процессами эндометрия и аденомиозом у женщин перименопаузального периода при постоянном динамическом наблюдении.

Сегодня также используют антипрогестин – **мифепристон**. Благодаря своим тканеселективным свойствам (избирательное действие на РП в тканях-мишенях), мифепристон применяют в качестве адъювантной терапии больных с миомой матки.

В последние годы появились работы, указывающие на определенную эффективность применения **СМРП** для консервативной терапии миомы матки. Наиболее эф-

фективными из этой группы препаратов являются азоприснил и улипристал.

В качестве монотерапии миомы матки у женщин перименопаузального возраста из числа препаратов с преимущественно антигонадотропными свойствами также можно применять **даназол** и **гестринон**.

Существуют исследования, достоверно доказывающие уменьшение размеров миомы матки после применения ингибитора ароматазы летрозолола у женщин в пременопаузе, а также работы, направленные на сравнение эффективности применения агН-РГ и ингибитора ароматазы, летрозолола, показывающие большую эффективность последнего у больных с миомой матки. Также описано успешное лечение симптомной миомы матки в перименопаузе с применением нестероидного ингибитора ароматазы фадрозолола.

Антагонисты Гн-РГ. Одним из главных ограничений для широкого использования антагонистов Гн-РГ в лечении лейомиомы является короткий период полураспада этих препаратов и отсутствие депо-форм. Одним из исследуемых и перспективных препаратов этой группы является элаголикс, терапевтические дозы которого до сих пор не определены.

Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов: а именно, ралоксифен мало влияет на биосинтез коллагена в клетках здорового миометрия, однако значительно ингибирует биосинтез коллагена в клетках лейомиомы. Тем не менее, в одной из работ сообщалось, что размер миомы у женщин в пременопаузе оставался без изменений на фоне применения ралоксифена в течение 2 лет.

Аналоги соматостатина. Выявлено, что при высоком уровне гормона роста у больных с акромегалией распространенность миомы матки по сравнению с этим заболеванием среди населения в целом более высокая. Ланреотид – аналог соматостатина- индуцировал уменьшение объема матки на 42 % в результате его 3-месячного применения. Эти данные свидетельствуют о том, что аналоги соматостатина могут быть потенциально новым направлением в терапии миомы матки. В настоящее время недостаточно данных о безопасности долгосрочного использования препаратов данной группы.

Существуют исследования о применении витамина D в терапии миомы матки.

Миома матки в постменопаузе

Для миомы матки в постменопаузе характерны некоторые особенности морфологического строения, свидетельствующие об их меньшей пролиферативной активности по сравнению с миомой матки у женщин более молодого возраста. Это выражается в гипотро-

фии мышечных клеток, разрастании соединительной ткани и возрастании количества дистрофических изменений. В постменопаузе узлы миомы, возникшие еще в пременопаузе, так же, как и матка, подвергаются инволюции – уменьшается их диаметр, причем узлы, имевшие повышенную эхоплотность (фибромиома), претерпевают наименьшие изменения, а узлы средней или повышенной эхогенности (лейомиома) уменьшаются наиболее заметно. Наряду с этим повышается эхоплотность, особенно капсулы миоматозных узлов, что может приводить к ослаблению эхосигнала и затруднять визуализацию внутренней структуры миоматозных узлов. Редко встречается кистозная дегенерация узла миомы (субсерозная локализация) с множеством полостей и гипозоногенным содержимым. При исследовании кровотока в миоматозных узлах после атрофии, интранодулярная регистрация цветовых эхосигналов нехарактерна, перинодулярный кровоток скудный. При интерстициальных узлах атрофические процессы в матке в постменопаузе могут приводить к усилению центрипетальных тенденций и появлению субмукозного компонента миоматозного узла. Субмукозное расположение миоматозных узлов в постменопаузе может способствовать появлению кровотечения.

В период постменопаузы показатели уровня экспрессии рецепторов к половым стероидным гормонам в клетках миомы достоверно ниже, чем в других возрастных группах, что связывают с развитием инволютивных процессов в половой системе женщин. Регресс миомы матки в постменопаузе обусловлен повышением уровня апоптоза при снижении пролиферативной активности, что проявляется достоверным снижением значений белка Bc1-2 в тканях по отношению к данным больных с нерегрессирующей миомой матки и здоровых женщин в постменопаузе.

Определение экспрессии ароматазы в клетках миомы является важным с точки зрения выявления патогенеза опухолей и потенциальных направлений терапии. Заметно возрастает число исследований, которые предполагают, что у женщин в постменопаузе эстрогены, локализованные в опухолевых клетках, происходят из ароматизации *in situ* в патологически нарушенной ткани и что они действуют локально как митогенный фактор, способствующий росту опухоли независимо от концентрации эстрогенов в сыворотке крови.

У женщин в постменопаузе циркулирующие эстрогены происходят главным образом из периферической конверсии андрогенов. Такая конверсия имеет место в основном в периферических тканях, но, как подтверждено результатами исследований экспрессии гена ароматазы, локальный синтез андрогенов в карциноме эндометрия проявляется также, если количество продуцируемых гормонов недостаточно для увеличения пула эстрогенов в периферической крови. В эксперименте доказано, что клетки миомы способны синтезировать достаточное количество эстрогенов для поддержания собственного роста.

Увеличение матки и/или миоматозных узлов в постменопаузе, если оно не стимулировано МГТ, всегда требует исключения гормонпродуцирующей опухоли яичников или саркомы матки. Рост миомы в постменопаузе является показанием к хирургическому лечению – гистерэктомии.

Макроскопические характеристики миомы матки, лечение которой хирургическое, в возрасте постменопаузы различаются преимущественно единичными, но небольшими по морфометрическим параметрам опухолевыми узлами. В постменопаузальном периоде миома матки, требующая хирургического лечения, сочетается у каждой третьей пациентки с хроническим эндометритом, гиперпластическими процессами эндометрия, аденомиозом. Таким образом, у пациенток постменопаузального возрастного периода имеет место сочетание нескольких триггерных факторов, дополняющих друг друга, которые приводят к необходимости оперативного вмешательства при миоме матки: метаболические нарушения (ожирение), хронические заболевания печени, гиперплазия тека-ткани и кисты яичников в сочетании с хроническим воспалением матки и придатков, аденомиозом и гиперпластическими процессами эндометрия.

Эхографически при субмукозной форме миомы матки диагноз основывается на визуализации округлого или овоидного образования среднего уровня звукопроводимости (близко к миометрию) в проекции полости матки. Однако в постменопаузе нередко невозможно определить соотношение интерстициального и субмукозного компонентов, поскольку М-эхо тонкое, сливается с капсулой узла и не позволяет четко определить границы полости матки. Диагностические трудности можно решить с помощью гидросонографии и гистероскопии. Гидросонография благодаря контрастированию полости матки дает возможность четко определить не только локализацию узла, соотношение интерстициального и субмукозного компонентов, но и состояние эндометрия.

При единичной субмукозной миоме матки небольших размеров в постменопаузе показана миомэктомия трансцервикальным доступом (гистерорезектоскопия) при наличии условий для проведения операции. Интерстициально-подслизистые узлы миомы в постменопаузе не являются показанием к хирургическому лечению при отсутствии патологических изменений эндометрия и яичников.

Существуют данные о применении в постменопаузе СМЭР – ралоксифена – синтетического нестероидного препарата. Исследования подтвердили, что ралоксифен значительно уменьшает размеры миомы у женщин в постменопаузе. Кроме того, у женщин, получающих агн-РГ, ралоксифен значительно уменьшает размеры лейомиомы и этот эффект поддерживается в течение 2 лет после окончания лечения [Palomba S. et al., 2005].

Влияние менопаузальной гормональной терапии (МГТ)

Очевидно, что фибромиома после менопаузы должна регрессировать, но МГТ может остановить этот процесс и даже стимулировать рост узлов. При этом добавление прогестагенного компонента не уменьшает этот риск. Несколько различных клинических исследований свидетельствовали о росте фибромиомы на фоне трансдермального применения эстрогенного в сочетании с прогестагенным компонентом МГТ. Точно также инъекционные формы эстрогенов в сочетании с прогестенами способствовали увеличению размеров и числа узлов миомы. Кроме того, в ряде работ было установлено, что назначение пероральной МГТ не вызывало значимого изменения размеров опухоли. В некоторых исследованиях по изучению влияния пероральной МГТ на миоматозные узлы не было представлено репрезентативной группы сравнения (женщины постменопаузального возраста, которые бы не получали МГТ). Однако в двух работах, которые включали такие группы сравнения, объем миомы незначительно уменьшился у женщин, не получавших МГТ в течение длительного времени. И только в двух исследованиях с включением контрольных групп высказано предположение, что назначение пероральной МГТ может замедлять нормальный менопаузальный регресс миомы матки.

Влияние МГТ на рост узлов миомы матки у женщин после менопаузы – сложная проблема, разрешимая только на основании дальнейших исследований. Яркой иллюстрацией этого является утверждение Polatti и соавт. (2000) о том, что увеличение объема или числа фибромиом матки во время приема МГТ в постменопаузе, вероятно, не связано исключительно с дозой и путем введения эстрогенного компонента, а возможно зависит от дозы и типа применяемого прогестагенного компонента. Для постменопаузы характерно снижение лигандопосредованного апоптоза, что установлено при исследовании соотношения циркулирующих Fas/FasL у женщин в постменопаузе, получающих МГТ. Половые стероидные гормоны оказывают влияние на рост лейомиомы, стимулируя клеточную пролиферацию в большей степени, чем механизмы апоптоза. Частота клеточной пролиферации ниже в постменопаузе, чем в репродуктивном возрасте, кроме того, она усиливается под действием прогестерона.

Однако миома матки – не противопоказание для МГТ. Препараты МГТ у больных миомой матки можно назначать, если у женщины имеется не более 2-3 узлов не более 3 см. Исключение – субмукозное расположение узла. При этом необходимо динамическое ультразвуковое исследование органов малого таза с доплеромерией 1 раз в 6 мес. При появлении интенсивного кровотока в узлах лечение должно быть отменено и врач решает вопрос о тактике дальнейшего ведения. На практике, большинство женщин с узлами небольших размеров или после оперативного лечения (гистерэктомия или надвлагалищная ампутация матки

как с придатками, так и без) могут получать МГТ по показаниям, длительно без какого-либо увеличения миомы матки.

Как альтернатива, в ряде случаев для лечения климактерического синдрома у женщин с миомой матки в постменопаузе возможно применение фитоэстрогенов (соевые изофлавоны), которые не приводят к увеличению размеров миоматозных узлов.

Миома матки и рак

Лейомиома матки является эстрогенчувствительной опухолью и на ее возникновение оказывают влияние длительность эстрогенного воздействия (раннее менархе, избыточная масса тела). У женщин с ожирением повышено содержание эстрогенов благодаря их внегональному синтезу ароматизацией в жировой ткани андрогенов в эстрогены, а также снижению в печени синтезу основного транспортирующего стероиды белка – ГСПГ.

Аналогичные факторы риска относят и к возникновению злокачественных опухолей гениталий. У курящих женщин частота возникновения миомы матки и рака эндометрия меньше по сравнению с таковым показателем у некурящих.

Злокачественные заболевания женских половых органов являются частой причиной смерти женщин во всем мире. Среди всех злокачественных опухолей гениталий рак яичника доминирует как причина смертности после рака эндометрия и шейки матки.

К факторам, связанным с повышенным риском развития рака яичника и эндометрия, относят гормональные нарушения, воспалительные заболевания, семейную предрасположенность, повреждение генома, повышенную экспрессию ростовых факторов, особенности питания, нарушения иммунной системы, вредные факторы окружающей среды, оксидативный стресс. Кроме того, в патогенезе рака этих локализаций могут участвовать и такие факторы, как раннее менархе, малое число родов, позднее наступление менопаузы, бесплодие.

В клетках большинства узлов лейомиомы обнаруживают нарушения кариотипа. В 20% этих нарушений отмечают транслокацию между хромосомами 12 и 14. Поврежденные участки 12 хромосомы выявляют также при других типах солидных опухолей. На аномальных участках хромосом 12 и 7 повреждается экспрессия генов, регулирующих ростовые факторы и цитокины, включая трансформирующий ростовой фактор- β , эпидермальный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста 1 и 2 типа, тромбоцитарный ростовой фактор. Большинство этих цитокинов экспрессируются в повышенном количестве в миоме по сравнению с окружающим миометрием.

Две трети всех узлов миомы подвергаются различной степени дегенерации: в 65% – это гиалиноз, в 15% – миксоматоз, а в 10% – кальциноз. Злокачественную дегенерацию или трансформацию лейомиомы в лейомиосаркому оценивают в пределах от 0,3 до 0,7%. В больших сериях исследований из 1429 гистерэктомий, выполненных по поводу миомы матки, лейомиосаркома была выявлена при гистологическом исследовании удаленной матки в 0,49% случаев. При наличии миомы матки вероятность лейомиосаркомы в 10 раз выше у женщины старше 60 лет, чем у женщины 40 лет.

Лейомиосаркома, которую относят к числу наиболее часто встречающихся сарком, может развиваться на фоне лейомиомы матки в 0,1-0,3% случаев. Патогенез лейомиосаркомы не изучен и не ясно, развивается эта опухоль из имеющейся лейомиомы или возникает как первичное новообразование. Принято считать, что лейомиома крайне редко трансформируется в лейомиосаркому и, как правило, возникает *de novo*. Эти данные подтверждает тот факт, что профили экспрессии микро-РНК в лейомиоме и лейомиосаркоме различаются.

Однако описаны подтвержденные гистологически, иммуногистохимически и цитогенетически случаи развития лейомиосаркомы в лейомиоме, когда в злокачественной опухоли обнаруживают элементы предшествующей доброкачественной. При цитогенетических исследованиях выявлены схожие изменения в хромосоме 10 как при клеточной миоме, так и при лейомиосаркоме.

Кроме того, потерю короткого плеча хромосомы 1 в клеточной миоме можно расценивать как этап злокачественной трансформации опухоли в лейомиосаркому. Почти все генетические aberrации в клетках миомы матки совпадают с таковыми в клетках лейомиосаркомы. Повышенная экспрессия плюрипотентного фактора роста акрогранина в гладкомышечных клетках может сопровождаться их злокачественной трансформацией.

В литературе имеются единичные сообщения о выявлении лейомиосаркомы после ЭМА по поводу лейомиомы матки.

Клиническая симптоматика миомы и лейомиосаркомы матки практически не различается: периодическая тянущая боль внизу живота различной интенсивности, меноррагии. Степень выраженности симптомов зависит от количества опухолевых узлов, их размеров, локализации и темпов роста опухоли.

В настоящее время нет ни одного имиджевого метода неинвазивной диагностики, который бы позволял с высокой степенью достоверности дифференцировать лейомиосаркому от миомы матки. Только гистологическое исследование, зачастую с использованием иммуногистохимического метода, позволяет установить диагноз лейомиосаркомы. Отмеченный быстрый рост

узла миомы повышает вероятность наличия злокачественной опухоли.

По мнению некоторых ученых, само наличие миомы матки связано с повышенным риском развития рака эндометрия. Особенно этот риск увеличивается при выявлении миомы матки после 30 лет и длительном существовании опухоли, а также у женщин с ожирением в перименопаузе. Однако при изучении гормонобусловленных факторов риска развития рака эндометрия не было выявлено связи этого заболевания с миомой матки. Ожирение при индексе массы тела, превышающем 25, особенно в молодом возрасте, расценивают как одно из ключевых составляющих развития рака эндометрия.

Таким образом, особое внимание за состоянием эндометрия у больных с миомой матки следует уделять в перименопаузальном периоде. Регулярное УЗИ органов малого таза с оценкой толщины и эхоструктуры эндометрия следует проводить не реже 1 раза в год. При подозрении на гиперпластический процесс эндометрия должна быть выполнена гистероскопия с прицельной биопсией эндометрия или в сочетании с отдельным диагностическим выскабливанием слизистой оболочки цервикального канала и полости матки.

Одновременно с миомой матки у женщины может быть доброкачественная, но обладающая инфильтративным ростом гладкомышечная опухоль, растущая за пределами матки. Это состояние классифицируют как лейомиоматоз, и необходима дифференциальная диагностика с метастазами лейомиосаркомы.

Внутристенный лейомиоматоз является редким заболеванием, когда доброкачественная гладкомышечная опухоль врастает в просвет сосуда и серповидно охватывает маточные и другие тазовые вены, нижнюю полую вену и даже полости сердца. Вопреки доброкачественному характеру опухоли она может приводить к смерти из-за сдавления просвета вен и полостей сердца. Внутристенный лейомиоматоз при поражении предсердий служит показанием к операции на сердце.

Доброкачественная метастазирующая лейомиома представляет собой миому матки, распространяющуюся гематогенным путем в легкие, органы желудочно-кишечного тракта, спинной и головной мозг. Обычно это состояние диагностируют у женщин после операции на тазовых органах.

Диссеминированный лейомиоматоз брюшины проявляется мелкими множественными узелками на поверхности как париетальной, так и висцеральной брюшины, в большом сальнике. Заболевание развивается у женщин репродуктивного возраста, в 70% случаев оно связано с приемом контрацептивов или беременностью, кроме того может сопровождаться образованием асцита.

Лечение этих диссеминированных доброкачественных лейомиом хирургическое, в объеме экстирпации матки с придатками, максимальном удалении опухолевых узлов за пределами матки, в сочетании с медикаментозной терапией агН-РГ, ингибиторами ароматазы или СМЭР.

Миома матки может быть одной из составляющих синдрома наследственного рака. Таким синдромом является наследственный лейомиоматоз в сочетании с раковой опухолью почки (синдром HLRCC), который наследуется по аутосомно-доминантному типу, проявляется развитием лейомиомы кожи, миомы матки и рано возникающего рака почки с крайне агрессивным течением.

Другой наследственный синдром, наследуемый также по аутосомно-доминантному типу и сцепленный с X-хромосомой, – отокулоренальный синдром Альпорта, проявляющийся гематурией, протеинурией, лейкоцитурией, тугоухостью, иногда катарактой, кроме того может сопровождаться диффузным лейомиоматозом с поражением матки.

Таким образом, у гинеколога, наблюдающего женщин с миомой матки, должна быть адекватная онкологическая настороженность для своевременного выявления случаев, подозрительных как на наличие лейомиосаркомы, так и рака эндометрия, особенно при наличии наследственного отягощения по злокачественным заболеваниям.

Заключение

Миома (фиброма) или лейомиома матки является доброкачественной гладкомышечной моноклональной опухолью, растущей преимущественно из миометрия. Считают, что частота этой опухоли среди женщин репродуктивного возраста варьирует от 20 до 25%. Однако, по данным ультразвукового и гистологического исследований, может достигать 70-80%.

В основном, миома проявляется после менархе, растет во время репродуктивного периода, стабилизируется или регрессирует после менопаузы. Установлено, что если опухоль растет в репродуктивном возрасте, то ее рост зависит от циклических гормональных изменений в организме женщины. Рост миомы матки ассоциирован с генетической предрасположенностью (семейные формы), гормональными влияниями и факторами роста. Большое значение имеют стрессы и иммунодефицит. Варианты лечения включают фармакологические, оперативные и рентгенологические вмешательства.

У большинства бессимптомных миом постепенно прогрессируют рост и, как следствие, развитие симптомов. Различные диагностические и терапевтические достижения (УЗИ, КТ, МРТ, эндоскопия и др.), доступные сегодня, позволяют проявить большую гибкость при выборе тактики лечения, которая должна быть адаптирована к требованиям отдельной пациентки и зависит от симптомов заболевания, возраста больной, локализации и размеров узлов, состояния репродуктивной системы, а также наличия экстрагенитальных заболеваний.

Несмотря на частоту распространения миомы матки, имеется значительная неопределенность и остаются споры среди врачей и больных относительно лучшего способа ее лечения.

Тактика ведения больных миомой матки включает наблюдение и мониторинг, медикаментозную терапию, различные методы хирургического воздействия и использование новых миниинвазивных подходов. Возраст, количество родов, репродуктивные цели, степень и тяжесть симптомов, размеры, количество и расположение миоматозных узлов, риск малигнизации, близость менопаузы, стремление к сохранению матки являются одними из факторов, влияющих на выбор стратегии лечения. Для каждой пациентки разрабатывают индивидуальную тактику ведения, т.е. подход должен быть строго персонифицированным.

Тактика ведения больных с миомой матки при бессимптомном течении и при размерах узлов до 5-6 см или мелких узлов общими размерами до 8-10 нед. беременности: при отсутствии субмукозной миомы проводят наблюдение, УЗИ-мониторинг, цитологический скрининг шейки матки, по показаниям кольпоскопию, пайпельбиопсию 1 раз в 6 мес, определение онкомаркера СА-125. При субмукоз-

ной локализации узла или бесплодии (в случае отсутствия других причин) требуется хирургическое лечение – гистерорезектоскопическая миомэктомия и лапароскопическая миомэктомия, соответственно.

При наличии симптомной миомы матки (кровотечение, боль внизу живота, пояснице, симптомы нарушения функции соседних органов, рост опухоли, нарушение кровообращения в узле) показано хирургическое лечение.

При менометроррагии со снижением гемоглобина (постгеморрагическая анемия) и больших размерах узлов с целью оптимизации техники (возможность применения эндоскопического удаления опухоли) операций и снижения риска кровотечения, целесообразно использовать перед операцией наряду с антианемической терапией улипристала ацетат, который в течение первой недели блокирует менструальный цикл, приводит к аменорее и уменьшению размеров миоматозных узлов в течение 3-6 мес. или агн-РГ. После чего провести хирургическое лечение или при эффективном медикаментозном лечении на время отказаться от него с последующим динамическим контролем над течением заболевания, состоянием эндометрия и т.д.

При отсутствии таких возможностей или необходимости экстренного лечения по согласованию с больной выполняют адекватный объем операции, желателен лапароскопическим доступом. У больных перименопаузального периода целесообразен радикальный объем операции – гистерэктомия, с предварительной оценкой состояния эндометрия. При сочетании с аденомиозом (в 30-40% случаев), патологическим процессом эндометрия и эндоцервикса оптимальным объемом является тотальная гистерэктомия лапароскопическим доступом с сохранением яичников. При отсутствии изменений и желании женщины сохранить шейку матки – надвлагалищная ампутация матки с иссечением цервикального канала. Предпочтителен лапароскопический доступ с морцелляцией измененной матки, а при тенденции к пролапсу или сопутствующей дисплазии соединительной ткани с укреплением подвешивающего, поддерживающего и фиксирующего связочного аппарата.

Возможна влагалищная гистерэктомия, которая является предпочтительным объемом и доступом при необходимости удаления матки, а также региональная анестезия.

При необходимости сохранения матки (нереализованная репродуктивная функция, отказ больной от гистерэктомии) по возможности выполнение миомэктомии – лапароскопическим или гистероскопическим доступом – считаем операцией выбора с последующей реабилитацией после операции и программой восстановительного лечения (физиотерапевтическое), слежением за состоянием эндометрия и стенок мат-

ки, контрацепцией препаратами с преимущественным гестагенным компонентом. Через 6 мес, а после миомэтомии со вскрытием полости матки любым из доступов (лапароскопия, лапаротомия) через 12 мес прекращают контрацепцию и применяют средства для восстановления функции репродуктивной системы естественным путем или методами ВРТ.

Наступившую беременность считают высокого риска и необходимо наблюдение акушера с оценкой состояния рубца на матке согласно протоколу операции с подробным указанием локализации узлов и техники удаления, использования энергий (лазер, электро) и специфики наложенных швов.

Родоразрешение проводят согласно клинической ситуации и после обсуждения с больной и подготовки плана ведения беременности и родов, с оценкой возможных осложнений у матери и плода. Преимущественно – оперативное родоразрешение кесаревым сечением, учитывая риски несостоятельности рубца и разрыва матки желателно на 38-й – 39-й неделе беременности. Операцию лапароскопическим доступом и ведение родов после лапароскопической миомэтомии считают высокотехнологичными, и поэтому должно быть хорошее техническое обеспечение.

Новым в лечении миомы матки следует считать метод лечения улипристала ацетатом, характеризующимся тканеспецифическим смешанным эффектом антагониста и агониста прогестерона, что в ряде случаев позволяет избежать оперативных вмешательств или обеспечивает снижение осложнений (анемия), профилактику кровотечений и возможность выполнения операции при необходимости миниинвазивным доступом с учетом значимого уменьшения размеров узлов.

Это лечение сравнимо с предоперационным ведением с агН-РГ, но оно не влияет на костную ткань и не вызывает выраженного гипоэстрогенного эффекта. Для окончательного определения не только роли улипристала ацетата, но и места данного медикаментозного лечения в тактике ведения больных с миомой матки, необходимо дальнейшее наблюдение, несмотря на то, что имеются обнадеживающие научные и практические данные в течение 3 лет за рубежом и 1 года в России.

Доступ операции, как и объем, согласовывается с пациенткой, которая осведомляется о возможных осложнениях и рецидиве миомы (при сохранении матки), что подтверждается информированным согласием больной. При кровотечениях, анемизирующей больную, и/или больших размерах опухоли, целесообразно проводить подготовку к операции, наряду с антианемической терапией, по согласованию с больной назначить лечение улипристалом или агН-РГ на 3 мес (гормонотерапия назначается под контролем показателей Hb, биохимии, коагулограммы), что оптимизирует технику проведения операции и результаты. При миомэтомии с высоким риском кровотечения необходимо предусмотреть интраоперационную реинфузию. Необходимо помнить, что миомэтомия чревата рецидивами и несостоятельностью рубца на матке в родах. Послеоперационная реабилитация должна проводиться индивидуально и приносить положительные результаты.

Важным является сохранение принципа целесообразности. Миома – доброкачественная опухоль, риск малигнизации, развития саркомы имеется, но низкий. Показания к операции – большие размеры опухоли или ее рост, кровотечения, нарушение функции соседних органов, бесплодие и невынашивание при отсутствии других причин или подготовка к ЭКО. Стандартным доступом является чревосечение или влагалищный. Учитывая положительные результаты, в том числе качество жизни после лапароскопических операций, доступом выбора в клиниках высоких медицинских технологий (III и IV уровень) является лапароскопический. Собственный опыт авторов рекомендаций подтверждает данное заключение.

Альтернативные хирургические методики – ЭМА и фузаблация, используемые в клинической практике, описаны в литературе и проводятся нами. Однако имеют ограничения, побочные эффекты и осложнения, с чем необходимо считаться.

Следует признать, что все консервативные варианты лечения при отмене могут стимулировать развитие новых лейомиом и вести к самопроизвольным рецидивам, а также стимулировать рост существовавших ранее небольших или незамеченных лейомиом. Риск рецидива и применение органосохраняющих методов лечения должны быть сбалансированы, нацелены на снижение заболеваемости и при необходимости на сохранение фертильности. Сегодня внимание ученых направлено на молекулярную медицину. В свою очередь последняя положила начало новым направлениям медицинской науки, одним из которых является предиктивная медицина.

Миома матки имеет гетерогенный молекулярный механизм развития. Исследования в этом направлении смогут раскрыть ряд общих молекулярных механизмов для фенотипически различных заболеваний, таких как лейомиомы, аденомиоз и полипы эндометрия. Мы можем предположить, что в будущем эти болезни могут быть классифицированы на основе молекулярных дефектов, а не микроскопического исследования. Определение генотип-фенотипа миомы матки позволит нам ответить на нерешенные вопросы: например, почему у одних женщин это заболевание осложняется обильными кровотечениями, а у других протекает бессимптомно. Понимание новых элементов биологии этих заболеваний приведет к созданию совершенно нового терапевтического подхода [Zaraq Khan et al., 2014]. Непонимание молекулярной физиологии и патофизиологии делает хирургический метод основным в лечении данной патологии. Несмотря на то, что мы усовершенствовали наши хирургические подходы в лечении миомы матки, возникновение рецидивов заболевания, следующих за консервативными операциями, указывает на то, что понимание основного механизма развития изучено недостаточно.

Именно молекулярная медицина и ее основные направления (предиктивная медицина, генная терапия, фармакогеномика и др.), фундамент которых составляет геном человека, и будет определять все многообразие фундаментальных и прикладных наук о человеке в следующем столетии, а, возможно, и тысячелетии.

Список рекомендуемой литературы

- Адамян Л.В. «Состояние репродуктивной системы больных доброкачественными опухолями внутренних половых органов и принципы ее восстановления после реконструктивно-пластических операций» Диссертация на соискание уч. степени доктора мед. наук, Москва, 1985.
- Адамян Л.В., Спицын В.А., Андреева Е.Н. Генетические аспекты гинекологических заболеваний /Рук. Для врачей/. –М. Гэотар-Медиа, 2008. – С. 182.
- Адамян Л.В., Обельчак И.С., Мышенкова С.А., Мурватов К.Д., Осипов Н.Г., Сахаутдинова И.В. Лечение миомы матки путем рентгенэндоваскулярной эмболизации маточных артерий. Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». – М., 2004.– С. 277.
- Адамян Л.В., Киселев С.И., Зурабиани З.Р. Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки. М., 1997. – Т. 1. – С. 200–204.
- Адамян Л.В., Мурватов К. Д. Магнитно-резонансная томография в диагностике патологии матки и придатков /Материалы/ Международный Конгресс по Эндометриозу: Москва, 22-26 апреля 1996. -М., 1996. С. 190 – 191.
- Атлас. Магнитно-резонансная томография в гинекологии.— Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мурватов К.Д. М.: Антидор, 1999. — С.193.
- Атлас. Спиральная компьютерная томография в гинекологии. Кулаков В.И., Адамян Л.В, Макаренко В.Н., Муратов К.Д. — М. Медицина — Антидор, 2001. — С. 321.
- Аревадзе И. Э. Особенности функционального состояния и апоптоза иммунокомпетентных клеток периферической крови и перитонеальной жидкости у женщин с лейомиомой матки: автореф. дис. канд. мед. наук – Иваново, 2003. – С. 24.
- Баранов В.С. Программа «Геном человека» как научная основа профилактической медицины.// Вестн. РАМН. — 2000. — № 10. — С. 27-37.
- Беженарь В.Ф. Особенности комплексного воздействия неблагоприятных эколого-профессиональных факторов на репродуктивное здоровье женщин: автореф. диссертации докт. мед. наук. – СПб., 2002.
- Беженарь В.Ф., Цыпурдеева А.А., Долинский А.К. Опыт применения стандартизированной методики лапароскопической миомэктомии / Ж. акушерства и женских болезней. – Т. XI – вып. 4. – 2012. – С. 23 – 33.
- Беженарь В.Ф., Медведева Н.С., Айламазян Э.К. Современная стратегия и хирургическая техника при лапароскопической миомэктомии //Ж. Здоровье женщины/. – N. 4. – 2008. – С. 22 – 27.
- Беженарь В.Ф., Цыпурдеева А.А., Долинский А.К., Бочоришвили Р.Г. Лапароскопическая гистерэктомия – семилетний опыт.// Ж. акушерства и женских болезней . – 2011 –. N.4. – С.12 – 19.
- Беженарь В.Ф., Павлова Н.Г., Прохорова В.С., Медведева Н.С. Возможности применения Гинестрила при неоадьювантной терапии больших репродуктивного возраста с миомой матки. //Здоровье женщины. – 2008. – т. 4(36) – С.18 – 21.
- Бойко О. М. Роль регуляторных Т-клеток и Т-хелперов в механизмах развития и роста лейомиомы матки у женщин : автореф. дис. канд. мед. Наук. – Иваново. – 2009 – С. 24.
- Бреусенко В.Г., Голова Ю.А., Капушева Л.М., Шилина Е.А., Климова И.В. Внутриматочная патология в постменопаузе. Диагностика и лечение.// Акушерство и гинекология. – 2003. – N 2. – С. 36 – 40.
- Вихляева Е.М. Молекулярно-генетические детерминанты опухолевого роста и обоснование современной стратегии ведения больных лейомиомой матки.//Вопросы онкологии.– 2001. – Том 47. – №2. – С. 200 – 204.
- Внутриматочная патология. Клиника, гистероскопическая диагностика и лечение. Учебно-методическое пособие, 2-е изд. Рудакова Е.Б., Куриленко Т.Ю., Давыдов В.В., Давыдов П.В. -М. МЕДпресс-информ.- 2012.
- Гинекология: Учебник под ред. Г. М. Савельевой, В. Г., Бреусенко. – ГЭОТАР-МЕД, 2007. –С. 480.
- Гинекология от пубертата до постменопаузы. Айламазян Э.К. и соавт. М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 2-е изд., доп.
- Гунин А.Г., Осипова А.А. , Самойлова А.В. , Винокур К.Л, Капитова И.Н. Инсулинозависимая система в реализации пролиферативного и морфогенетического действия эстрадиола на матку.// Проблемы репродукции. – 2008. – Том 14. – № 1. – С. 46-51.
- Гуриев Т.Д., Сидорова И.С., Унанян А.Л. Сочетание миомы матки и аденомиоза. М: МИА. – 2012. – С. 256.
- Давыдов А.И., Панкратов В.В., Ягудаева И.П. Восстановительное лечение после органосберегающих операций у больных подслизистой миомой матки и аденомиозом // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – N10 (6). – С. 13 – 21.
- Джемлиханова Л.Х., Смирнова М.Ю., Ниаури Д.А., Кветной М.И. Экспрессия рецепторов половых стероидных гормонов и факторов роста в миометрии при миоме матки и аденомиозе.// Вестник Санкт-Петербургского Университета.- 2009.- Серия 11.- Медицина. Вып. 4.
- Дикке Г.Б. Карагулян О.Р. Силантьева Е.С. Курчишвилли В.И. Особенности репродуктивной функции женщин с фиброзно-кистозной болезнью и миомой матки. //Планирование семьи. – 2010. – № 1-2. – С. 15-18
- Долинский А.К. Эффективность лечения бесплодия при выполнении миомэктомии различными хирургическими доступами. автореф. дис. к.м.н., СПб. – 2013. – С.23.
- Дьячук А.В., Беженарь В.Ф., Чмаро М.Г., Шулико Л.А. Опыт оценки приемлемости и переносимости комбинированных контрацептивов регулона и новинета.//Ж. Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. Проблемы и решения / Тез. докл. науч.-практич. конф. – 2004. – С.80-84.
- Дюжева Е.В., Коган Е.А., Калинина Е.А., Кузьмичев Л.Н «Принципы индивидуальной гормональной подготовки эндометрия у пациенток с неэффективными попытками ЭКО»// Акушерство и гинекология. – 2011. – №7. – С. 6-11
- Егорова О.В., Бермишева М.А., Хуснутдинова Э.К., Глебова Н.Н. Современные представления о молекулярно-генетических основах миомы.//Ж. Генетика. – 2007. – т.6. – №10. – С.11-15.
- Егунян А. Ш. Клинико-морфологические особенности миомы матки, требующей хирургического лечения, в возрастном аспекте: автореф. дис. канд. мед. наук. – Челябинск.- 2008. – С. 143.

- Емельянов В.Ю., Осипова А.А., Самойлова А.В., Матвеева В.А. и др. Влияние хронического воздействия экзогенных и эндогенных глюкокортикоидов на экспрессию эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в матке. // Проблемы репродукции. 2008. – Том 14. – № 2. – С. 36-40.
- Зайратьянц О.В., Сидорова И.С., Леваков С.А., Левин Е.М., Опаленко К.В. Особенности морфогенеза и ангиогенеза лейомиом матки. // Архив патологии. – 2005. – № 3. – С.29–31.
- Зайратьянц О.В. PAEC (Progesterone receptor modulator Associated Endometrial Changes). Изменения эндометрия, ассоциированные с модулятором рецепторов прогестерона. Новый вид обратимых морфологических изменений эндометрия при терапии лейомиом матки препаратом Эсмия® (улипристала ацетат, фармацевтическая компания «Геден Рихтер»). Руководство для врачей-патологоанатомов и акушеров-гинекологов. – М., 2013. – С. 30.
- Зенин В. В. и др. Поверхностная экспрессия CD25 у лимфоцитов человека на разных стадиях запуска пролиферативного ответа. Роль L-тирозинкиназ семейств JAK и SRC по данным ингибиторного анализа. // Цитология. – 2011. – № 8. – С. 645–651.
- Зуева Е. Е. [и др.] Иммунокомпетентные клетки периферической крови и аспирата эндометрия у больных эндометриозом и миомой матки // Проблемы репродукции. – 2008. – № 2. – С. 59–61.
- Камалян М. К. Клинико-морфологические особенности миомы матки в постменопаузе, роль апоптоза в регрессе опухоли: автореф. дис. канд. мед. наук. – Москва. – 2003.
- Караваяв Ю.Е., Аскольская С.И., Коган Е.А., Арсланян К.Н., Бурьякина П.Н. Прогностические критерии рецидива лейомиомы матки после реконструктивно-пластических операций. // Акушерство и гинекология. –2013–№ 5. – С. 54–57.
- Киселев С.И. Гистерэктомия (исторический экскурс) Онкогинекология. – 2012. – №1. – С. 5–17.
- Коган И.Ю., Беженарь В.Ф., Долинский А.К., Чмаро М.Г. Эффективность вспомогательных методов репродукции у больных с миомой матки. // Ж. Акушерства и женских болезней–2012. –N 4.– С.113–118.
- Коган Е. А., Ганзен Т. Н., Серов В. В. Склероз и канцерогенез. // Архив патологии – 1992. –Т.54. –N8. – С.5–11.
- Коган Е.А., Унанян А.Л., Демура Т.А. и др. Клинико-морфологические параллели и молекулярные аспекты морфогенеза аденомиоза. // Архив патологии. – 2008. – Т. 70.– № 5. – С. 8-12.
- Кондриков Н.И. Патология матки (иллюстрированное руководство). М. Практическая медицина, 2008. – С. 344. – ил.
- Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Петрова В.Д., Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Беженарь В.Ф. Ж. Золадекс в комплексном лечении больных с миомой матки (многоцентровое исследование). //Вестник российской ассоциации акушеров и гинекологов. –1998. – №3. – С.52-58.
- Красильникова А. К. Клиническое значение определения эпидермального фактора роста у женщин с миомой матки : автореф. дис. канд. мед. наук. – Иваново. – 2003. – С. 20.
- Кулаков В.И., Адамян Л.В., Аскольская С.И. Гистерэктомия и здоровье женщины. – М.: Медицина. – 1999. – С. 311.
- Кулаков В.И., Адамян Л.В. Эндоскопия в гинекологии. Руководство для врачей. М. «Медицина». – 2000. – С. 384.
- Кулаков В.И., Шилова М.Н. Применение а-ГнРГ для лечения миомы матки. // Акушерство и гинекология. – 1998. – №6. – С.3-6.
- Кулагина Н. В. Миома матки: иммунологическая и психосоматическая концепция развития, индивидуальный прогноз и тактика ведения: автореф. дис. док. мед. наук СПб. – 2008. – С. 48.
- Курбанова М.Х., Королева А.Г. Генетический анализ структуры предрасположения к миоме матки. Распространенность и заболеваемость. //Генетика. – 1989 – № 6. – С. 1122 – 1124.
- Лебедев В. А., Давыдов А.И., Пашков В. М. Спорные и нерешенные вопросы лечения и профилактики миомы матки у больших репродуктивного периода. //Трудный пациент. – 2013. – N 8 – 9. – С. 14 – 19.
- Лицова, А.О. Роль естественных киллеров в патогенезе быстрого роста миомы матки, влияние агонистов гонадотропных рилизинг-гормонов на их содержание и функциональное состояние: автореф. дис. канд. мед. наук. – Иваново. – 2013. – С.24.
- Малышкина, А. И. Значение иммунной системы в патогенезе быстрого роста миомы матки. Всероссийская научная конференция «Молодые женщины в науке»: тез. докл. – Иваново. – 2004. – С. 240–246.
- Малышкина, А. И. Иммунные механизмы быстрого роста миомы матки : автореф. дис. док. мед. наук. –Москва. – 2006. – С.48.
- Мартынова А.Е., Смольникова В.Ю., Демура Т.А., Коган Е.А.
- Эффективность программы ЭКО у женщин с миомой матки в зависимости от морфофункционального состояния эндометрия. //Акушерство и гинекология. – 2013–2– С.57-61.
- Миома матки. Под ред. Сидоровой И.С. Москва. МИА. – 2002. –С.256.
- Национальное руководство. Гинекология. Кулаков В.И., Савельева Г.М., Манухин И.Б. –Москва.– 2009.
- Национальное руководство. Гинекология Под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2011. –С. 1088.
- Национальные руководства по лучевой диагностике и терапии» / гл. ред. серии С.К. Терновой. Глава: Лучевая диагностика и терапия в акушерстве и гинекологии: Национальное руководство / гл. ред. тома Л.В. Адамян, В.Н. Демидов, А.И. Гус, И.С. Обельчак. – М. : ГЭОТАР-Медиа– 2012. –С. 656.
- Национальное руководство по медицинской генетике. Гл. Генетика раннего эмбрионального развития человека. Баранов В.С., Кузнецова Т.В. – М. –ГЭОТАР-Медиа–2012. –С.81-126.
- Неоперативная гинекология. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. – МИА, 2006.
- Новикова Е. Н. и др. Особенности гормонального статуса и показателей иммунитета у женщин с миомой матки. // Рос. иммунологический журн. – 2008. – № 2. – С. 312.
- Оперативная гинекология (2-е издание, переработанное) Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А., Попов А.А. – Москва, Изд-во МЕДпресс –информ– 2013. – С.320
- Патент № 2236684. Российская Федерация. Способ прогнозирования роста лейомиомы матки / Л.В. Посисеева, А.И. Малышкина, Н.Ю. Сотникова и др. // Изобретения. Полезные модели. – 2004.- №26, Ч. 3. – С. 544.
- Патент № 2258222. Российская Федерация. Способ дифференциальной диагностики быстрорастущей лейомиомы матки / Л.В. Посисеева, А.И. Малышкина, А.К. Красильникова и др. // Изобретения. Полезные модели. – 2005. – № 22
- Патент № 2340897. Российская Федерация. Способ прогнозирования роста лейомиомы матки / Сотникова Н.Ю., Соснина А.Е., Бойко О.М и др. // Изобретения. Полезные модели. – 2008. – №34.
- Патент № 2361216. Российская Федерация. Способ дифференциальной диагностики типа роста лейомиомы матки / Сотникова Н.Ю., Посисеева Л.В., Бойко О.М. и др. // Изобретения. Полезные модели. – 2009.
- Посисеева Л. В. и др. Взаимосвязь быстрого темпа роста лейомиомы матки с активностью локальных иммунорегуляторных процессов // Иммунология. – 2008. – № 2. – С. 109–112.

- Лосенцева Л. В. [и др.] Взаимосвязь быстрого темпа роста лейомиомы матки с активностью локальных иммунорегуляторных процессов. // Иммунология. – 2008. – № 2. – С. 109–112.
- Протопопова Н.В., Сафонова О.М., Портнягина Т.В., Кравчук Н.В. Тактика ведения беременных с миомой матки. // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2002-№5. -т. 2.-С.149-150.
 - Протопопова Н.В., Сафонова О.М. Особенности метаболизма и гормонального фона у беременных с миомой матки. Материалы IV Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы перинатальной патологии». Иркутск-Гренобль-Улан-Батор, 14-15 октября 2003 г. – Иркутск – 2003. – С. 88-92.
 - Протопопова Н.В., Сафонова О.М. Гормональный метаболизм у беременных с миомой матки и в отдаленном периоде после родов. Материалы Всероссийского конгресса «Человек и здоровье», Иркутск, 9-10 сентября 2004 г. – Иркутск, – 2004 – С. 205-206.
 - Протопопова Н.В., Сафонова О.М. Особенности гормональной адаптации и метаболизма при миоме матки у беременных и в послеродовом периоде. //Сибирский медицинский журнал. – 2004. – № 7. – С. 31-32.
 - Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. Руководство для практикующих врачей / В.И. Кулаков, В.Н. Серов, П.Р. Адакаров, А.Г. Антонов и др. Под общ. ред. В.И. Кулакова, В.Н. Серова. – М.: Литера. – 2005.– С.1152.
 - Руководство по эндокринной гинекологии. – Вихляева Е.М., Железнов Б.И., Запорожан В.Н. и др. –М.:МИА. –1997– С.768.
 - Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Вихляевой Е. М. – 3-е изд., доп. –М.: МИА. –2006.– С.784.
 - Руководство по диагностике и лечению лейомиом матки. Под ред. Вихляева Е.М. – Москва.– МЕД-прессинформ. – 2004
 - Рыжова О.В. Миома матки у женщин перименопаузального возраста (клинико-морфогистохимическая характеристика): автореф. дис. канд. мед. наук. – Москва – 2002. – С. 143.
 - Савельева Г.М., Краснова И.А., Бреусенко В.Г. Современные подходы к ведению больных с миомой матки //Международный медицинский журнал. – 2001. – Т7. – № 4. – С.22– 28.
 - Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки: проблемы патогенеза и патогенетической терапии. – СПб. ЭЛБИ-СПб. 2000.- 236 с.
 - Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии) издание 3-е. – СПб. ЭЛБИ-СПб, 2003.- С. 236.
 - Савицкий А.Г., Абрамченко В.В., Аржанова О.Н. Течение беременности и родов у женщин с миомой матки//Современные методы диагностики и лечения в акушерстве и гинекологии. Сбор. науч. трудов. – Саратов– 1999.– С. 143-144.
 - Самойлова Т. Е. Неоперативные методы лечения миомы матки // Лечащий врач. – 2010. – N 3. – С.53– 60.
 - Серов В.В., Василевская Л.Н. Некоторые вопросы морфогенеза миомы матки. // Миома матки. Некоторые вопросы патогенеза, клиники и лечения. – М., Мед.,1970. – С. 11-18.
 - Серов В.Н. Современные подходы к лечению воспалительных заболеваний женских половых органов. Метод. материалы. – Москва, 2003.
 - Серова О.Ф., Титченко Л.И. Новые лекарственные препараты в лечении больных с миомой матки.// Гинекология.- 1999.- №1.- т.1.- С.29-30.
 - Сидорова И.С. и др. Состояние шейки матки при сочетанной патологии матки (миома матки, аденомиоз, гиперплазия эндометрия).// Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012.–№3. –С.55-57.
 - Сидорова И.С., Коган Е.А., Унанян А.Л./Глава 4./ Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения) под ред. Сидоровой И.С.– М: МИА. – 2002.- С.113-127.
 - Сидорова И. С. Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения) //Под ред. И. С. Сидоровой. –М.: МИА. –2002.– С.256.
 - Соснина, А. Е. Роль клеток фагоцитарного ряда в патогенезе миомы матки : автореф. дис. канд. мед. наук– Москва. – 2008. – С.24
 - Соломатина А.А., Капушева Л.М., Тюменцева М.Ю., Савельева Г.М. аГнРГ в подготовке к консервативной миомэктомии. Журн. Вестник акушерства и гинекологии.– 2001. –№3. – С.72-76.
 - Стилиди И.С., Паяниди Ю.Г., Бохян В.Ю., Захарова Т.И., Жордания К.И. Внутривенный лейомиоматоз клиническое наблюдение. //Онкогинекология. –2012–№1–С.47-50.
 - Суворкина Е. Е. Значение иммунологических факторов в патогенезе быстрорастущей лейомиомы матки: автореф. дис. канд. мед. наук. – Иваново–2003. – С. 24.
 - Сухих Г.Т., Becker-Kojić Z., Коган Е.А., Демура Т.А., Файзуллина Н.М., Низяева Н.В., Schott A., U'reña-Peralta J., Аскольская С.И., Попов Ю.В. Особенности экспрессии и внутриклеточной локализации АСА и TRA-1-81 в гладкомышечных опухолях матки. // Клеточные технологии в биологии и медицине. –2013. – № 2–С. 63-68.
 - Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Пашков В.М., Бахтияров К.Р. Органосберегающее хирургическое лечение доброкачественных заболеваний матки.//Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – N 2 (3). – С.5– 9.
 - Тихомиров А.Л. Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения. – М., 2013–С.319. ил.
 - Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Миома матки. – М.: МИА. – 2006. –С.176.
 - Тихомиров А.Л. Рациональное использование современных возможностей в лечении миомы матки. Брошюра практического гинеколога. – М. 2007.
 - Тотолян А. А. [и др.] Представленность различных популяций лимфоцитов в периферической крови больных миомой матки.// Медицинская иммунология. – 2005. – № 5–6. – С. 535-542.
 - Учебно-методическое пособие. Применение аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона при гормонально зависимых заболеваниях. Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. – М. – 2005.
 - Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. – СПб.: СОТИС, 1999.- С. 272-274.
 - Ярмолинская М. И., Тарасова М. А. Эффективность фитострогенов в лечении климактерического синдрома у женщин с миомой матки // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т.LVIII.–N 1.– С 71 – 77.
 - Янченко О. С., Новиков В. В. Сравнительный анализ субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови больных миомой матки и раком эндометрия // Рос. иммунологический журн. – 2008. – № 2 (11). – № 2–3. – С. 318.
 - AAGL Practice Report: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Submucous Leiomyomas.- 2012
 - Abramowicz M. Phytoestrogens. Med Lett. –2000. – 42– 17–18.
 - Adlercreutz H., Mazur W. Phytoestrogens and Western diseases. Ann. Med.- 1997. – 29. –95–120,
 - Alam N.A., Bevan S., Churchman M., et al. Localization of a gene (MCUL1) for multiple cutaneous leiomyomata and uterine fibroids to chromosome 1q42.3-q43 // Am. J. Hum. Genet. – 2001.- 68-1264–1269
 - Albala J.S., Thelen M.P., Prange C., Fan W., Christensen M., Thompson L.H., et al. Identification of a novel human RAD51 homolog, RAD51B //Genomics. – 1997. – 46.–P.476–479.

- Alka Kriplani, Divya Awasthi, Vidushi Kulshrestha, Nutan Agarwal Efficacy of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in uterine leiomyoma// *Int.J. Gynecol.Obstet.* –2012.–116 (1) –P.35-8.
- Anania C.A., Stewart E.A., Quade B.J., Hill J.A., Nowak R.A. Expression of the fibroblast growth factor receptor in women with leiomyomas and abnormal uterine bleeding.// *Mol. Hum. Reprod.*–1997.– 3.– 685–691.
- Andersen J. Comparing regulation of the connexin43 gene by estrogen in uterine leiomyoma and pregnancy myometrium.// *Environ Health Perspect.* 108(suppl 5).- 2000.- 811–815.
- Andersen J. Factors in fibroid growth.// *Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol.* 1998. –Jun – 12(2).–P.225–243.
- Andersen J., Barbieri R.L. Abnormal gene expression in uterine leiomyomas. // *J. Soc. Gynecol. Investig.* – 1995. – 2–663–672.
- Arici A., Sozen I. Transforming growth factor-beta3 is expressed at high levels in leiomyoma where it stimulates fibronectin expression and cell proliferation.// *Fertil. Steril.* –2000. – 73(5). –P.1006–1011.
- Arslan A.A., Gold L.I., Mittal K. Gene expression studies provide clues to the pathogenesis of uterine leiomyomata: new evidence and a systematic review // *Hum. Reprod.* – 2005. – 20 (4) – P.852-863.
- Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence.// *Am. J. Obstet.Gynecol.*–2003.–188(1).–P.100-7.
- Baird D.D., Schectman J.M., Dixon D., Sandler D.P., Hill M.C. African Americans at higher risk than whites for uterine fibroids: ultrasound evidence.// *Am. J. Epidemiol.* – 1998.– 147:90.
- Banas T, Klimek M, Fugiel A, Skotniczny K. Spontaneous uterine rupture at 35 weeks' gestation, 3 years after laparoscopic myomectomy, without signs of fetal distress.// *J.Obstet. Gynaecol. Res.* 2005.–31(6).–P.527-530.
- Benson CB, Chow JS, Chang-Lee W, et al. Outcome of pregnancies in women with uterine leiomyomas identified by sonography in the first trimester.// *J Clin Ultrasound.* –2001.– 29(5).– P.261-264.
- Benassayag C., Leroy MJ., Rigourd V., Robert B., Honore JC., Mignot TM., et al. Estrogen receptors (ERalpha/ERbeta) in normal and pathological growth of the human myometrium: pregnancy and leiomyoma. // *Am. J. Physiol.*–1999.–276.–P.1112–1118.
- Bulun SE. Uterine fibroids.// *N Engl J Med.*– 013.–369(14).– P.1344-55.
- Burton CA, Grimes DA, March CM. Surgical management of leiomyomata uring pregnancy.// *Obstet Gynecol.*–1989.–74–P.707-709.
- Brady, J. The Interactions of Multiple Cytokines Control NK Cell Maturation / J. Brady, Carotta S., Thong R.. // *J. Immunol.* – 2010.– Vol.185.– P.6679–6688.
- Brandon D.D., Erickson T.E., Keenan E.J., Strawn E.Y., Novy M.J., Burry K.A., et al. Estrogen receptor gene expression in human uterine leiomyomata. *J. Clin. Endocrinol Metab.*//1995. –80(6).– P.1876–1881
- Blithe DL, Nieman LK, Blye RP, Stratton P, Passaro M. Development of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914 for clinical indications.// *Steroids* –2003.– 68–P.1013–1017.
- Brown D, Fletcher HM, Myrie MO, Reid M. Caesarean myomectomy-a safe procedure. A retrospective case controlled study.// *J Obstet Gynaecol.*–1999.–19. – P.139-141.
- Brosens I., Deprest J., Dal Cin P., Van den Berghe H. Clinical significance of cytogenetic abnormalities in uterine myomas.// *Fertil. Steril.*–1998.– 69.– P.232–235,
- Buchi K.A., Keller P.J. Cytoplasmic progesterone receptors in myomal and myometrial tissues. Concentrations and hormonal dependency.// *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*–1983.–62. – P.487–492.
- Cardozo ER, Clark AD, Banks NK, Henne MB, Stegmann BJ, Segars JH. The estimated annual cost of uterine leiomyomata in the United States.// *Am J Obstet. Gynecol.*–2012.–206(3).–211.1-211.9.
- Carr B.R., Marshburn P.B., Weatherall P.T. et al. An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyomata volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1993. –76. –P.1217–1223.
- Cassidenti D.L., Pike M.C., Vijod A.G., Stanczyk F.Z., Lobo R.A. A reevaluation of estrogen status in postmenopausal women who smoke.// *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1992. –166. –P.1444–1448.
- Catherino WH, Parrott E, Segars J. Proceedings from the National Institute of Child Health and Human Development conference on the Uterine Fibroid Research Update Workshop. // *Fertil. Steril*– 2011.– 95. – P.9-12.
- Celik C, Acar A, Cicek N, et al. Can myomectomy be performed during pregnancy? // *Gynecol Obstet Invest.* –2002.–53.–P.79-83.
- Ciavattini A et al. Uterine Fibroids: Pathogenesis and Interactions with Endometrium and Endomyometrial Junction.// *Obstet Gynecol Int.* 2013; 173:184. Epub 2013 Sep 12. (источник верен)
- Chabbert-Buffet N., Mesuri G., Bouchard P., Spitz M. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications.// *Hum. Reprod. Update.* 2005; 11: P.293-307.(не поняла правку)
- Chabbert-Buffet N, Pintiaux-Kairis A, Bouchard P. Effects of the progesterone receptor modulator VA2914 in a continuous low dose on the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and endometrium in normal women: a prospective, randomized, placebo-controlled trial.// *J Clin Endocrinol Metab.*–2007.–92(9). –P.3582–2816.
- Chauchereau A, Amazit L, Quesne M, Guiochon-Mantel A, Milgrom E. Stimulation of the progesterone receptor and of the steroid receptor coactivator SRC-1.// *J Biol Chem.*– 2003. –278. – P.12335–12343.
- Chen W.J, Yoshida S., Ohara N. et al. Gonadotropin-releasing hormone antagonist cetrorelix down-regulates proliferating cell nuclear antigen and epidermal growth factor expression and up-regulates apoptosis in association with enhanced poly(adenosine 5'-diphosphate-ribose) polymerase expression in cultured human leiomyoma cells // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2005. – N 90(2). – P.884 – 892.
- Chen W. J. et al. Conversion of Peripheral CD4+CD25-Naive T Cells to CD4+CD25+ Regulatory T Cells by TGF-β Induction of Transcription Factor Foxp3 // *The J. of Experimental Medicine.*–2003.– Vol.198–№ 12.– P.1875–1886.
- Chew S-B., Carmalt H., Gillett D. Leiomyosarcoma of the uterus in a woman on adjuvant tamoxifen therapy.// *Breast.*–1992.– 5.– 429–431.
- Chrisman C. et al. The levonorgestrel-releasing Intrauterine System: An Updated Review of the Contraceptive and Noncontraceptive Users // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2007.–Vol. 50.–N4.– P.886-897.
- Chrobak A. et al. The influence of extracellular matrix proteins on T-cell proliferation and apoptosis in women with endometriosis or uterine leiomyoma // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2004. – Vol. 51, № 2. – P.123–129.
- Chuang J, Tsai HW, Hwang JL. Fetal compression syndrome caused by myoma in pregnancy: a case report. // *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001.–80.–P.472-473.
- Clark B.M., Johnson J.V. Advising postmenopausal women with fibroids on HRT options // *Contemp. Ob. Gyn.* – 2000. –N 45. – P.86–100.
- Colacurci N., De Francis P., Cobellis L. et al. Effects of hormone replacement therapy on postmenopausal uterine myoma // *Maturitas.* – 2000. – N 35.– P.167 – 173.

- ...gen, H., Fendegust J., Ledian M. The histopathology of uterine leiomyomas following treatment with gonadotropin-releasing hormone analogues. // *Hum. Pathol.*–1993. – 24. –P.1073–1077
- Coronado GD, Marshall LM, Schwartz SM. Complications in pregnancy, labor, and delivery with uterine leiomyomas: a population-based study.// *Obstet Gynecol.* – 2000. – 95. –P.764-760.
 - Cooper NP, Okolo S. Fibroids in pregnancy common but poorly understood. // *Obstet Gynecol Surv.*–2005.–60. – P.132-138.
 - Croxtall J.D. Ulipristal acetate: in uterine fibroids.// *Drugs.* – 2012. – Vol.72N8. – P.1075–1085.
 - Dawood M.Y., Khan-Dawood F.S. Plasma insulin-like growth factor-I, CA-125, estrogen, and progesterone in women with leiomyomas.// *Fertil. Steril.*– 1994. – 61. –P.617–621.
 - Debodinance P. Hysterectomy for benign lesions in the north of France: epidemiology and postoperative events.// *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).*–2001.– 30.–P.151–159.
 - Deligdisch L. Hormonal pathology of the endometrium.// *Mod Pathol.* – 2000.–13.– P.285–294.
 - De Aloysio D., Altieri P., Penacchioni P. et al. Bleeding patterns in recent postmenopausal outpatients with uterine myomas: comparison between two regimens of HRT.// *Maturitas.* – 1998. – Vol. 29.– P. 261–264.
 - De Aloysio D., Altieri P., Penacchioni P., Salgarello M., Ventura V. Maturitas 29Body fat distribution and uterine leiomyomas. Bleeding patterns in recent postmenopausal outpatients with uterine myomas: comparison between two regimens of HRT.// *Maturitas.*– 1998.– 17;29(3). –P.261–264.
 - Dildy GA, Moise KJ, Smith LG et al. Indomethacin for the treatment of symptomatic leiomyoma uteri during pregnancy.// *Am.J. Perinatol.*1992.–9(3).–P.185–187.
 - Dixon D., Flake G.P., Moore A.B., He H., et al. Cell proliferation and apoptosis in human uterine leiomyomas and myometria. *Virchows Arch.*–2002.– 441.–P.53–62.
 - Dixon D., He H., Haseman J.K. Immunohistochemical localization of growth factors and their receptors in uterine leiomyomas and matched myometrium. *Environ Health Perspect.* –2000.– 108(suppl 5).–P.795–802.
 - Dockeray C.J., Sheppard B.L., Daly L., Bonnar J. The fibrinolytic enzyme system in normal menstruation and excessive uterine bleeding and the effect of tranexamic acid. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1987.– 24(4)–P. 309–318.
 - Donnez J., Tatarchuk T.F., Bouchard P. et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. // *N. Engl. J. Med.* 2012.– 366(5) –P.409–420.
 - Donnez J. What are the implications of myomas on fertility? // *Hum. Reprod.* – 2002. – Vol. 17. – P. 1424–1430
 - Donnez J, Pirard C, Smets M. et al. Unusual growth of a myoma during pregnancy. // *Fertil. Steril* 2002.–78. – P.632–633.
 - Dubuisson JB, Fauconnier A, Babaki-Fard K, Chapron C. Laparoscopic myomectomy: a current view. *Hum Reprod Update.*–2000.– 6.– P.588–594.
 - Duhan N., Madaan S, Sen J. Role of the aromatase inhibitor letrozole in the management of uterine leiomyomas in premenopausal women. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2013. – Vol. 171, N 2. – P. 329 – 332.
 - Duhan N, Sirohriwal D. Uterine myomas revisited. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2010.–152.– P.119–125.
 - Enmark E., Pelto-Huikko M., Grandien K., Lagercrantz S., Lagercrantz J., Fried G. et al. Human estrogen receptor beta-gene structure, chromosomal localization, and expression pattern. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997.–82.–P.4258–4265.
 - Eisinger SH, Meldrum S, Fiscella K, le Roux HD, Guzick DS. Low-dose mifepristone for uterine leiomyomata.// *Obstet Gynecol.* – 2003.– 101.–P 243–250.
 - Eder S, Baker J, Gersten J, Mabey RG, Adomako TL. Efficacy and safety of oral tranexamic acid in women with heavy menstrual bleeding and fibroids. // *Womens Health.* – 2013.– Jul;9(4).–P. 397-403.
 - Ehigiegba AE, Ande AB, Ojobo SI. Myomectomy during cesarean section. *Int J Gynaecol Obstet.* –2001. – P. 75:21-25.
 - Emans S.J., Laufer M.R., Goldstein D.P. *Pediatric and Adolescent Gynecology.* Philadelphia:Williams and Wilkins, 1998.
 - Englund K., Blanck A., Gustavsson I., Lundkvist U., Sjoblom P., Norgren A., et al. Sex steroid receptors in human myometrium and fibroids: changes during the menstrual cycle and gonadotropin-releasing hormone treatment.// *J. Clin. Endocrinol. Metab.* –1998.– 83-P. 4092–4096
 - Flake GP., Andersen J., Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review // *Environ Health Perspect.* – 2003. – Vol. 11 (8). – P. 1037–1054.
 - Fedele L., Bianchi S., Raffaelli R. et al. A randomized study of the effects of tibolone and transdermal estrogen replacement therapy in postmenopausal women with uterine myomas // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2000. – Vol. 88. – P. 91 – 94.
 - Folkerd E.J., Newton C.J., Davidson K., Anderson M.C., James V.H. J. Aromatase activity in uterine leiomyomata.// *Steroid. Biochem.* 1984.–20– P. 1195–1200.
 - Flegal K.M., Carroll M.D., Kuczmarski R.J., Johnson C.L. Overweight and obesity in the United States: prevalence and review // *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998. –22(1) – P.39-47.
 - Friedman A.J., Barbieri R.L., Doubilet P.M., Fine C., Schiff I. A randomized, double-blind trial of a gonadotropin releasing-hormone agonist (leuprolide) with or without medroxyprogesterone acetate in the treatment of leiomyomata uteri. // *Fertil. Steril.* 1988.–49.–P.404–409.
 - Friedman A.J., Harrison-Atlas D., Barbieri R.L., Benacerraf B., Gleason R., Schiff I. A randomized, placebo-controlled, double-blind study evaluating the efficacy of leuprolide acetate depot in the treatment of uterine leiomyomata.// *Fertil. Steril.*–1989. – 51.–P.251–256.
 - Friedman A.J., Lobel S.M., Rein M.S., Barbieri R.L. Efficacy and safety considerations in women with uterine leiomyomas treated with gonadotropin-releasing hormone agonists: the estrogen threshold hypothesis. // *Am. J. Obstet. Gynecol.*–1990.– 163.–P.1114–1119.
 - Frigo P., Eppel W., Asseryanis E. et al. The effects of hormone substitution in depot form on the uterus in a group of 50 perimenopausal women—a vaginasonographic study // *Maturitas.*–1995. – Vol. 21. – P.221–225.
 - Fuchs-Young R., Howe S., Hale L., Miles R., Walker C. Inhibition of estrogen-stimulated growth of uterine leiomyomas by selective estrogen receptor modulators. // *Mol. Carcinog.*– 1996.–17–P.151–159.
 - Gattas G.J., Quade B.J., Nowak R.A., Morton C. C. HMGIC expression in human adult and fetal tissues and in uterine leiomyomata. *Genes Chromosomes Cancer*–1999.– 25.–P.316–322.
 - Gellersen B, Brosens J. Cyclic AMP and progesterone receptor cross-talk in human endometrium: a decidualizing affair.// *J Endocrinol.* –2003–178.– P.357–372.
 - Georgieva B., Milev I., Minkov I. et al. Characterisation of the uterine leiomyoma microRNAome by deep sequencing.// *Genomics.* –2012.–V.99– P.275–281.
 - Giraudet G., Lucot J.P. et al. Except fertility, place of myomectomy in perimenopause and after menopause // *Gynecol Obstet Biol Reprod.*–2011.– Vol. 40.–N 8.– P.902–917.
 - Ginsburg J., Prelevic G.M. Lack of significant hormonal effects and controlled trials of phyto-oestrogens.// *Lancet*–2000.– 355– P.163–164

- Gordts S. Effect of inner myometrium fibroid on reproductive outcome after IVF.// Reproductive Biomedicine Online, 2005 Vol 10, Issue 4.
- Guidelines for the Management of Uterine Leiomyoma HKCOG GUIDELINES NUMBER 13 (November 2009)
- Gunes M, Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, Haberal A, Kaplan M. The effect of levonorgestrel intrauterine system on uterine myomas: a 1-year follow-up study.// J Minim Invasive Gynecol. -2008- 15.-P. 735-738.
- Gross K.L., Morton C.C. Genetics and the development of fibroids.// Clin. Obstet. Gynecol., 2001.-44.- P. 335-349.
- Hall JM., Couse JF., Korach KS. The multifaceted mechanisms of estradiol and estrogen receptor signaling.// J. Biol. Chem. 2001. 276.-P.36869-36872.
- Haney A.F. Clinical decision making regarding leiomyomata: what we need in the next millennium.// Environ Health Perspect 2000.- 108 (suppl 5) P. 835-839.
- Havre P.A., Rice M., Ramos R., Kmiec E.B. HsRec2/Rad51L1, a protein influencing cell cycle progression, has protein kinase activity.// Exp. Cell. Res. -2000. - 254. - P.33-44
- Havre P.A., Rice M.C., Noe M., Kmiec E.B. The human REC2/RAD51B gene acts as a DNA damage sensor by inducing G1 delay and hypersensitivity to ultraviolet irradiation.//Cancer Res. -1998. - 58. - P.4733-4739
- Healy DL Impact of uterine fibroids on ART outcome. Source Department of Obstetrics and Gynaecology, Monash Medical Centre, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia // Environ Health Perspect. -2000.- Oct.- 108 Suppl 5-P.845-7.
- Henri Marret, Xavier Fritel, Lobna Ouldamer et al. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines//European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. -2012.-165.-P.156-164.
- Higashijima T., Kataoka A., Nishida T., Yakushiji M. Gonadotropin-releasing hormone agonist therapy induces apoptosis in uterine leiomyoma.// Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. -1996. -68. - P.169-173.
- Horak P., Mara M., Dundr P. et al. Effect of a Selective Progesterone Receptor Modulator on Induction of Apoptosis in Uterine Fibroids In Vivo. International Journal of Endocrinology. - 2012. -Article ID 436174, 6 pages doi:10.1155/2012/436174.
- Hodges L.C., Bergerson J.S., Hunter D.S., Walker C.L. Estrogenic effects of organochlorine pesticides on uterine leiomyoma cells in vitro. //Toxicol. Sci. 2000. -54. -P.355-364.
- Houston K.D., Hunter D.S., Hodges L.C., Walker C.L. Uterine leiomyomas: mechanisms of tumorigenesis.//Toxicol. Pathol. - 2001. -29. - P.100-104.
- Hunter D.S., Hodges L.C., Eagon P.K. et al. Influence of exogenous estrogen receptor ligands on uterine leiomyoma: evidence from an in vitro /in vivo animal model for uterine fibroids.// Environ Health Perspect. - 2000.-108(suppl 5). -P.829-834
- Hyder S.M., Huang J.C., Nawaz Z., Boettger-Tong H., Makela S., Chiappetta C. et al. Regulation of vascular endothelial growth factor expression by estrogens and progestins.// Environ Health Perspect. -2000. -108(suppl 5).-P.785-790.
- Hyder S.M., Stancel G.M., Chiappetta C., Murthy L., Boettger-Tong H.L., Makela S. Uterine expression of vascular Endothelial growth factor is increased by estradiol and tamoxifen.//Cancer Res.-1996. - 56. - P.3954-3960.
- Ioffe OB, Zaino RJ, Mutter GL. Endometrial changes from short-term therapy with CDB-4124, a selective progesterone receptor modulator.// Mod Pathol 2009.-22(3). -P.450-459.
- Ingraham S.E., Lynch R.A., Kathiresan S., Buckler A.J., Menon A.G. hREC2, a RAD51-like gene, is disrupted by t(12;14) (q15;q24.1) in a uterine leiomyoma.//Cancer Genet. Cytogenet.-1999. -115. - P.56-61,
- Jonca F., Ortega N., Gleizes P.E., Bertrand N., Piouet J. J. Cell release of bioactive fibroblast growth factor 2 by exon 6-encoded sequence of vascular endothelial growth factor.// Biol. Chem. -1997. - 272(39). - P.24203-24209.
- Katz VL, Dotters DJ, Droegemeuller W. Complications of uterine leiomyomas in pregnancy.//Obstet Gynecol. -1989. -73(4). - P.593-596
- Kennedy MM., Baigrie CF., Manek S. Tamoxifen and the endometrium: review of 102 cases and comparison with HRT-related and non-HRT-related endometrial pathology. Int. J. Gynecol. Pathol. 1999.-18.-P.130-137
- Kiuru M., Launonen V., Hietala M., Aittomaki K., Vierimaa O., Salovaara R. et al. Familial cutaneous leiomyomatosis is a two-hit condition associated with renal cell cancer of characteristic histopathology. //Am. J. Pathol. - 2001. -159(3). -P. 825-829
- Khalaf Y., Cross C. The effect of small intramural uterine fibroids on the cumulative outcome of assisted conception // Hum. Reprod. - 2006. - 21(10). -P.2640-2644
- Khan KN1, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Sekine I, Ishimaru T, Masuzaki H. Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy // Human Reproduction.- 2010.- Vol.25.- N3.-P.642-653.
- Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery.// Am J Obstet Gynecol. -2008. - 198. - P.357-366.
- Kongnyuy EJ, Wiysonge CS. Interventions to reduce haemorrhage during myomectomy for fibroids. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8(3).
- Kriplani A, Awasthi D, Kulshrestha V, Agarwal N. Efficacy of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in uterine leiomyoma // Int J Gynaecol Obstet. -2012. - 116(1) -P. 35-38.
- Kwawukume EY. Caesarean myomectomy. Afr J Reprod Health. 2002.-6(3).- P.38-43.
- Launonen V., Vierimaa O., Kiuru M., Isola J., Roth S., Pukkala E. et al. Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer.// Proc. Natl. Acad. Sci. USA-2001. - 98. - P.3387-3392.
- Lethaby Anne E., Vollenhoven Beverley J. An evidence-based approach to hormonal therapies for premenopausal women with fibroids Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. -2008. - Vol. 22- N. 2- p. 307-331.
- Lessl M., Klotzbuecher M., Schoen S., Reles A., Stockemann K., Fuhrmann U. Comparative messenger ribonucleic acid analysis of immediate early genes and sex steroid receptors in human leiomyoma and healthy myometrium.// J. Clin. Endocrinol. Metab.-1997. -82(2) -P. 2596-2600.
- Le Bouedec G., de Latour M., Dauplat J. Expansive uterine myoma during tamoxifen therapy. 11 cases. //Presse Med. - 1995. -24(36). -P.1694-1696.
- Levy B., Mukherjee T., Hirschhorn K. Molecular cytogenetic analysis of uterine leiomyoma and leiomyosarcoma by comparative genomic hybridization.// Cancer Genet. Cytogenet. 2000. - 121(1). -P.1-8.
- Lieng M, Istre O, Langebrenne A. Uterine rupture after laparoscopic myomectomy. //J Am Assoc Gynecol Laparosc. - 2004.-11(1). -P.92-93.
- Ligon AH., Morton CC. Genetics of uterine leiomyomata.// Genes Chromosomes Cancer. - 2000. - 28(3). - P.235-245.
- Liu WM, Wang PH, Tang WL, et al. Uterine artery ligation for treatment of pregnant women with uterine leiomyomas who are undergoing cesarean section.//Fertil Steril. - 2006. -86(2). - P.423-428.
- Liehr JG., Ricci MJ., Jefcoate CR., Hannigan EV., Hokanson J.A., Zhu B.T. Hydroxylation of estradiol by human uterine myometrium and myoma microsomes: implications for the

- mechanism of uterine tumorigenesis.// *PROC. NATL. Acad. Sci. USA.* – 1995. – 92(20). –P.9220–9224.
- Longcope C., Johnston C.C. Jr. Androgen and estrogen dynamics in pre- and postmenopausal women: a comparison between smokers and nonsmokers. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998.- 67.- P.379–383.
 - Lukes AS, Freeman EW, Van Drie D, Baker J, Adomako TL. Safety of tranexamic acid in women with heavy menstrual bleeding: an open-label extension study.// *Womens Health (LondEngl).* – 2011. – Sep; 7(5). –P.591-8.
 - Luoto R., Kaprio J., Rutanen E.M., Taipale P., Perola M., Koskenvuo M. Maturitas Heritability and risk factors of uterine fibroids – the Finnish Twin Cohort study. Luoto R., Kaprio J., Rutanen E.M., Taipale P., Perola M., Koskenvuo M. // *Maturitas.* – 2000. – 37.- P.15–26.
 - Lyons R.M., Moses H.L. Transforming growth factors and the regulation of cell proliferation.// *Eur. J. Biochem.* 1990. – 187. – P.467–473.
 - Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age.// *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* – 2011 – 113(1).- P 3–13.
 - Madej P., Plewka A., Plewka D. et al. The aromatase expression in myomas and myometriums of women in reproduction and perimenopausal age // *Folia Histochem Cytobiol.*–2009.–47(3).– P.497-504.
 - MacMahon B., Trichopoulos D., Cole P. et al. Cigarette smoking and urinary estrogens // *N. Engl. J. Med.* – 1982. – Vol. 307. – P. 1062 – 1065.
 - Mangrulkar R.S., Ono M., Ishikawa M., Takashima S., Klagsbrun M., Nowak R.A. Isolation and characterization of heparin-binding growth factors in human leiomyomas and normal myometrium.//*Biol. Reprod.* – 1995. – 53 – P.636–646.
 - Marret H., Fritel X., Ouldamer L., Bendifallah S., Brun JL., De Jesus I., Derrien J., Giraudet G., Kahn V., Koskas M., Legendre G., Lucot JP., Niro J, Panel P., Pelage JP, Fernandez H. CNGOF (French College of Gynecology and Obstetrics). Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines.// *Eur J Obstet. Gynecol. Reprod Biol.* – 2012 – Dec. – 165(2). – P.156-64.
 - Maruo T, Matsuo H, Shimomura Y, Kurachi O, Gao Z, Nakago S, Yamada T, Chen W, Wang J. Effects of progesterone on growth factor expression in human uterine leiomyoma.// *Steroids.* – 2003. – 68.– P.817–824.
 - Maruo T. Translational research in women's health: from bedside to bench and from bench to bedside.// *Int J Gynecol Obstet.*– 2010.– 109(2).–P.83-4.
 - Marugo M., Centonze M., Bernasconi D., Fazzuoli L., Berta S., Giordano G. Estrogen and progesterone receptors in uterine leiomyomas. // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* –1989. – 68.– P.731–735.
 - Marshall L.M., Spiegelman D., Goldman M.B., Manson J.E., Colditz G.A., Barbieri R.L., et al. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata.// *Fertil Steril* , 1998.– 70.– P.432–439
 - Markowski D.N., Bartnizke S., Loning Th., et al. MSD12 mutation in uterine fibroids-the irrelatship to cytogenetic subgroups.// *Intern. J. Cancer*, 2012. –131(7) –P.1528-36.
 - Martucci C.P., Fishman J. P450 enzymes of estrogen metabolism.// *Pharmacol. Ther.* – 1993. – 57–P.7–257.
 - Marshall L.M., Spiegelman D., Barbieri R.L., Goldman M.B., Manson J.E., Colditz G.A., et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race.// *Obstet. Gynecol.* 1997. 90:967–973.
 - Mäkinen N., Mehine M., Tolvanen J., Kaasinen E., Li Y., Lehtonen H.J., Gentile M., Yan J., Enge M., Taipale M., Aavikko M., Katainen R., Virolainen E., Böhling T., Koski T.A., Launonen V., Sjöberg J., Taipale J., Vahteristo P., Aaltonen L.A. MED12, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas. *Science.* – 2011–334(6053) –P.252-5
 - McBride G. Benign but no longer forgotten-fibroids get their own conference.//*Lancet.* –1999. –354(9188):1450.
 - Massague J. TGF-beta signal transduction.//*Annu. Rev. Biochem.* –1998.– 67–753–791.
 - Mashal R.D., Fejzo M.L.S., Friedman A.J., Mitchner N., Nowak R.A., Rein M.S., et al. Analysis of androgen receptor DNA reveals the independent clonal origins of uterine leiomyomata and the secondary nature of cytogenetic aberrations in the development of leiomyomata. // *Genes Chromosomes Cancer* 1994. –11–P.1–6
 - Matsuo H., Samoto T., Shimomura Y., Kurachi O., Gao Z., et al. Effects of progesterone on uterine leiomyoma growth and apoptosis.// *Steroids.* –2000 65(10-11) –P.585-92.
 - Md. Soriful Islam, Olga Protic, Stefano Raffaele Giannubilo, Paolo Toti, Andrea Luigi Tranquilli, Felice Petraglia, Mario Castellucci, and Pasquapina Ciarmela. Uterine Leiomyoma: Available Medical Treatments and New Possible Therapeutic Options.// *J Clin Endocrinol Metab*, March 2013.- 98(3).- P. 921–934
 - Miyazono K. Positive and negative regulation of TGF-beta signaling.// *J. Cell. Sci.* –2000– 113 (Pt 7) –P.1101-9.
 - Mougialakos D. [et al.] // Regulatory T cells in cancer / *Advances in Cancer Research.* – 2010. – Vol. 107. – P. 97–117.
 - Muse K., Lukes AS., Gersten J., Waldbaum A., Mabey RG., Trott E. Long-term valuation of safety and health-related quality of life in women with heavy menstrual bleeding treated with oral tranexamic acid. // *Womens Health (LondEngl).* 2011.–7(6). – P.699-707.
 - Murat Naki M., Tekcan C., Ozcan N., Cebi M. Levonorgestrel-releasing intrauterine device insertion ameliorates leiomyoma-dependent menorrhagia among women of reproductive age without a significant regression in the uterine and leiomyoma volumes.// *FertilSteril.* 2010–94– P.371–374.
 - Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L, et al. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators.// *Mod Pathol* 2008– 21– P.591-8.
 - National Guideline Clearinghouse ACR Appropriateness Criteria® radiologic management of uterine leiomyomas. 2012
 - Newbold R.R., DiAugustine R.P., Risinger J.I., Everitt J.I., Walmer D.K., Parrott E.C. et al. Advances in uterine leiomyoma research: conference overview, summary, and future research recommendations.// *Environ Health Perspect.* – 2000. – 108(suppl 5). –P.769–773.
 - Newbold R., Moore A.B., Dixon D. Characterization of uterine leiomyomas in CD-1 mice following developmental exposure to diethylstilbestrol (DES).// *Toxicol. Pathol.* – 2002– 30:611–616.
 - Ng E.H., Ho P.C. Doppler ultrasound examination of uterine arteries on the day of oocyte retrieval in patients with uterine fibroids undergoing IVF // *Hum. Reprod.* –2002–17:765-770.
 - Nikov G.N., Hopkins N.E., Boue S., Alworth W.L. Interactions of dietary estrogens with human estrogen receptors and the effect on estrogen receptor-estrogen response element complex formation. // *Environ Health Perspect*– 2000. –108:867–872.
 - Nirmala Duhan. Current and emerging treatments for uterine myoma – an update. // *Int J Womens Health.* –2011.– 3–P. 231–241.
 - Nisolle M., Gillerot S., Casanas-Roux F., Squifflet J., Berliere M., Donnez J.

- Nowak R.A. Fibroids: pathophysiology and current medical treatment. //Baillieres Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 1999. – 13:223–238.
- Immunohistochemical study of the proliferation index, oestrogen receptors and progesterone receptors A and B in leiomyomata and normal myometrium during the menstrual cycle and under gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy. //Hum. Reprod. – 1999. – 14:2844–2850.
- Oliveira F.G., Abdelmassih V.C. Impact of subserosal and intramural uterine fibroids that do not distort the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection // Fertil. Steril. – 2004–81–P.582-587.
- Otsuka H., Shinohara M., Kashimura M., Yoshida K., Okamura Y. A comparative study of the estrogen receptor ratio in myometrium and uterine leiomyomas. //Int. J. Gynaecol. Obstet. – 1989. – 29:189–194.
- Ozisik Y.Y., Meloni A.M., Powell M., Surti U., Sandberg A.A. Chromosome 7 biconicality in uterine leiomyoma. // Cancer Genet. Cytogenet. – 1993. – 67:59–64.
- Parazzini F., La Vecchia C., Chatenoud L., Di Cintio E., Marsico S. Diet and uterine myomas. // Chiaffarino Obstet Gynecol 1999. 94:395–398.
- Packenham J.P., du Manoir S., Schrock E., Risinger J.I., Dixon D., Denz D.N., et al. Analysis of genetic alterations in uterine leiomyomas and leiomyosarcomas by comparative genomic hybridization. // Mol. Carcinog. 1997–19:273–279.
- Parazzini F., Chiaffarino F. The epidemiology of uterine leiomyomata. Uterine leiomyomata pathogenesis and management Ed. by Ivo Brosens. Taylor and Francis: London; New York. – 2006. – P.3-9.
- Parazzini F., Negri E., La Vecchia C., Rabaiotti M., Luchini L., Villa A., et al. Uterine myomas and smoking. Results from an Italian study // J. Reprod. Med. – 1996. – 41:316–320.
- Parazzini F., Negri E., La Vecchia C., Chatenoud L., Ricci E., Guarnerio P. Reproductive factors and risk of uterine fibroids. // Epidemiology 1996- 7:440–442.
- Parsanezhad M.E., Azmoon M., Alborzi S. A randomized, controlled clinical trial comparing the effects of aromatase inhibitor (letrozole) and gonadotropin-releasing hormone agonist (triptorelin) on uterine leiomyoma volume and hormonal status // Fertil Steril. – 2010. – Vol. 93, N 1. – P. 192 – 198.
- Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. // Fertil Steril. 2007– 87:725-736.
- Palomba S., Orio F., Jr., Russo et al. Antiproliferative and proapoptotic effects of raloxifene on uterine leiomyomas in postmenopausal women //Fertil Steril. – 2005. – Vol. 84, N. 1. – P. 154 – 161.
- Pedeutour F., Quade B.J., Weremowicz S., Dal Cin P., Ali S., Morton C.C. Localization and expression of the human estrogen receptor beta gene in uterine leiomyomata. // Genes Chromosomes Cancer – 1998. – 23:361–366.
- Polatti F., Viazzo F., Colleoni R. et al. Uterine myoma in postmenopause: a comparison between two therapeutic schedules of HRT / Maturitas. – 2000. – Vol. 37. – P. 27 – 32.
- Premkumar A., Venzon D.J., Avila N. et al. Gynecologic and hormonal effects of raloxifene in premenopausal women // Fertil Steril. – 2007. – Vol. 88– N 6. – P 1637 – 1644.
- Prentice R., Thompson D., Clifford C., Gorbach S., Goldin B., Byar D. Dietary fat reduction and plasma estradiol concentration in healthy postmenopausal women. The Women's Health Trial Study Group. // J. Natl. Cancer Inst. – 1990. – 82:129–134.
- Pron G, Mocarski E, Bennett J, et al. Pregnancy after uterine artery embolization for leiomyomata: the Ontario multicenter trial. //Obstet Gynecol. 2005–105:67-76.
- Qidwai GI, Caughey AB, Jacoby AF. Obstetric outcomes in women with sonographically identified uterine leiomyomata. // Obstet Gynecol. 2006–107:376-382.
- Radiologic Management of Uterine Leiomyomas American College of Radiology 2012.
- Radosa M.P., Winzer H. et al. Laparoscopic myomectomy in peri- and post-menopausal women is safe, efficacious and associated with long-term patient satisfaction // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2012. – Vol.162–N 2. – P. 192 – 196.
- Rein M.S., Powell W.L., Walters F.C., Weremowicz S., Cantor R.M., Barbieri R.L., et al Cytogenetic abnormalities in uterine myomas are associated with myoma size. // Mol. Hum. Reprod. – 1998. – 4–P.83-86.
- Rein M.S. Advances in uterine leiomyoma research: the progesterone hypothesis. // Environ Health Perspect. – 2000. – 108(suppl 5):791–793.
- Reeves R. Structure and function of the HMGI(Y) family of architectural transcription factors. // Environ Health Perspect. – 2000. – 108(suppl 5) –P.803–809.
- Rice JP, Kay HH, Mahony BS. The clinical significance of uterine leiomyomas in pregnancy. // Am J Obstet Gynecol. – 1989–160. – P.1212-1216.
- Rice M.C., Smith S.T., Bullrich F., Havre P., Kmiec E.B. Isolation of human and mouse genes based on homology to REC2, a recombinational repair gene from the fungus Ustilago maydis. //Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1997. – 94. –P.7417–7422.
- Robboy S.J., Bentley R.C., Butnor K., Anderson M.C. Pathology and pathophysiology of uterine smooth-muscle tumors. // Environ Health Perspect. 2000. – 108(suppl 5) –P.779–784.
- Romagnani C. et al. CD56 bright CD16-killer Ig-like receptor-NK cells display longer telomeres and acquire features of CD56dim NK cells upon activation / J. Immunol. – 2007. – Vol. 178. – P. 4947–4955.
- Romero R, Chervenak FA, DeVore G, et al. Fetal head deformation and congenital torticollis associated with a uterine tumor. //Am J Obstet Gynecol. 1981–141–P.839-840.
- Roger rio Bonassi Machado, Isadora Matias de Souza, Amanda Beltrame, Carine Rejane Bernardes, Mariana Spagnuolo Morimoto, and Narayana Santana The levonorgestrel-releasing intrauterine system: its effect on the number of hysterectomies performed in perimenopausal women with uterine fibroids. // Gynecol Endocrinol. – 2013–29(5) –P.492–495.
- Rustin P., Bourgeron T., Parfait B., Chretien D., Munnich A., Rotig A. Inborn errors of the Krebs cycle: a group of unusual mitochondrial diseases in human. // Biochim. Biophys. Acta. – 1997. – 1361. –P.185–197.
- S. Islam, O. Protic, S. R. Giannubilo, P.Toti, A. Luigi Tranquilli, F. Petraglia, M. Castellucci, P. Ciarmela Uterine leiomyoma: available medical treatments and new possible therapeutic options. // J Clin Endocrinol Metab, 013– 98(3). –P.921–934.
- Sato F., Miyake H., Nishi M., Mori M., Kudo R. Early normal menstrual cycle pattern and the development of uterine leiomyomas. // J. Womens Health Gend Based Med. – 2009– 9:299–302.
- Sayed G.Y. et al. A Randomized Clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a low dose combined oral contraceptive for fegroid-related menorrhagia // Int J Gynaecol Obstet. – 2011–112(2):126-30.
- Sabry M. Al-Hendy A., Schwartz L.B. et al. Innovative oral treatments of uterine leiomyoma // Obstetrics and Gynecology International Volume. – 2012:943635. doi: 10.1155/2012/943635.
- Sangkomkarnhang US, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids. Cochrane Database Syst Rev. – 2013– Feb 28;2:CD008994. – doi: 10.1002/14651858.CD008994.pub2.(ис-точник указ. C pubmeda)

- Segars JH et al. Proceedings from the Third National Institutes of Health International Congress on Advances in Uterine Leiomyoma Research: comprehensive review, conference summary and future recommendations.// Hum Reprod Update. 2014
- Sener A.B., Seckin N.C., Ozmen S. et al. The effects of hormone replacement therapy on uterine fibroids in postmenopausal women // Fertil. Steril. – 1996. – Vol. 65. – P. 54 – 357.
- Seki H, Takizawa Y, Sodemoto T. Epidural analgesia for painful myomas refractory to medical therapy during pregnancy.// Int J Gynaecol Obstet. 2003–83–P.303-304.
- Schwartz S.M., Voigt L., Tickman E. et al. Familial aggregation of uterine leiomyomata // Am. J. Epidemiol. – 2000. – P. 151-10.
- Schwartz L.B., Lazer S., Mark M., Nachtigall L.E., Horan C., Goldstein S.R. Does the use of postmenopausal hormone replacement therapy influence the size of uterine leiomyomata? A preliminary report.// Menopause – 1996. – Vol. 3. – P. 38 – 43.
- Schneider J., Bradlow H.L., Strain G., Levin J., Anderson K., Fishman J. Effects of obesity on estradiol metabolism: decreased formation of nonuterotropic metabolites.// J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1983. – 56–P.973-978.
- Schoenmakers E.F., Huysmans C., Van de Ven W.J. Allelic knockout of novel splice variants of human recombination repair gene RAD51B in t(12;14) uterine leiomyomas.// Cancer Res. – 1999. –59–P.19-23.
- Shen Y et al. Role of single nucleotide polymorphisms in estrogen-metabolizing enzymes and susceptibility to uterine leiomyoma in Han Chinese: A case-control study.// J Obstet Gynaecol Res. – 2013– doi: 10.1111/jog.12275.(источник верен pubmed)
- Shozu M., Murakami K., Segawa T. et al. Successful treatment of a symptomatic uterine leiomyoma in a perimenopausal woman with a nonsteroidal aromatase inhibitor // Fertil Steril. – 2003. – Vol.79–N.3. – P. 628 – 631.
- Sinclair DC, Mastroyannis A, Taylor HS. Leiomyoma simultaneously impair endometrial BMP-2-mediated decidualization and anticoagulant expression through secretion of TGF-beta3.//J Clin Endocrinol Metab. –2011–96–P.412-21.
- Smith C, O'Malley BW. Coregulator functions: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators. Endocr Rev –2004– 25–P.45–71.
- Spitz AM. Clinical utility of progesterone receptor modulators and their effect on the endometrium. //Curr Opin Obstet Gynecol– 2009. – 21–P.318–324.
- Strawn E.Y., Jr., Novy M.J., Burry K.A., Bethea C.L. Insulin-like growth factor I promotes leiomyoma cell growth in vitro. // Am. J. Obstet. Gynecol. –1995. – 172(6) –P.1837-43.
- Steinauer J, Pritts EA, Jackson R, Jacoby AF. Systematic review of mifepristone for the treatment of uterine leiomyomata.// Obstet Gynecol 2004–103–P.1331-1336.
- Stovall T.G., Ling F.W., Henry L.C., Woodruff M.R. A randomized trial evaluating leuprolide acetate before hysterectomy as treatment for leiomyomas.// Am. J. Obstet. Gynecol. –1991. – 64(6 Pt 1) –P.1420-3; discussion 1423-5.
- Somigliana E. et al. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence.//Human Reproduction– 2007. –Vol.13–No.5–P.465-76.
- Somigliana E., De Benedictis S., Vercellini P., Nicolosi AE., Benaglia L., Scarduelli C., Ragni G., Fedele L. // Hum. Reprod. – 2011–26(4) –P.834-839.
- Song H, Lu D, Navaratnam K, Shi G. Aromatase inhibitors for uterine fibroids// Cochrane Database Syst Rev. 2013 Oct 23. 10:CD009505. doi: 10.1002/14651858.CD009505.pub2.(источник pubmed)
- Soysal S, Soysal ME. The efficacy of levonorgestrel-releasing intrauterine device in selected cases of myoma-related menorrhagia: a prospective controlled trial.// Gynecol Obstet Invest. – 2005.–59–P.29 –35.
- Society of Interventional Radiology National Guideline Clearinghouse –2009.
- Spitz IM. Clinical utility of progesterone receptor modulators and their effect on the endometrium. //Curr Opin Obstet Gynecol 2009–21–P.318-24.
- Surrey E.S. Impact of intramural leiomyomata on in-vitro fertilisation-embryo transfer cycle outcome // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. –2003. – 15–P.239-242.
- Sumitani H., Shozu M., Segawa T., Murakami K., Yang H.J., Shimada K., et al. In situ estrogen synthesized by aromatase P450 in uterine leiomyoma cells promotes cell growth probably via an autocrine/intracrine mechanism//Endocrinology– 2000. – 141–P.3852-3861.
- Taioli E., Garte S.J., Trachman J., Garbers S., Sepkovic D.W., Osborne M.P., et al. Ethnic differences in estrogen metabolism in healthy women [correspondence].// J. Natl. Cancer. Inst. –1996. – 88– P.617.
- Takahashi T., Nagai N., Oda H., Ohama K., Kamada N., Miyagawa K. Evidence for RAD51L1/HMGIC fusion in the pathogenesis of uterine leiomyoma.// Genes Chromosomes Cancer –2001. –30. – P.196–201.
- Tamura K., Hara T. Expression and the biological activities of insulin-like growth factor-binding protein related protein 1 in rat uterus during the periimplantation period // Endocrinology; 145:5243-5251, 2004
- Tang X.M., Dou Q., Zhao Y., McLean F., Davis J., Chegini N. The expression of transforming growth factor-betas and TGF-beta receptor mRNA and protein and the effect of TGF-betas on human myometrial smooth muscle cells in vitro.// Mol. Hum. Reprod. 1997. –3.– P.233-240.
- Tavassoli F.A., Devilee P. World Health Organisation Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press: Lyon 2003.
- Taylor A.H., Al-Azzawi F. Immunolocalisation of oestrogen receptor beta in human tissues.// J. Mol. Endocrinol. 24:145-155, 2000.
- Tomas E., Kauppila A., Blanco G., Apaja-Sarkkinen M., Laatikainen T. Comparison between the effects of tamoxifen and toremifene on the uterus in postmenopausal breast cancer patients.// Gynecol. Oncol. –1995. –59– P.261-266.
- Tomlinson I.P., Alam N.A., Rowan A.J., Barclay E., Jaeger E.E., Kelsell D., et al. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer.// Nat. Genet. – 2002. – 30– P.406-410.
- Troiano R.P., Flegal K.M. Overweight prevalence among youth in the United States: why so many different numbers?// Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 1999. – 23.–P.22-27.
- Tulandi T. Reproductive issues in women with uterine leiomyomas. UpToDate 2013.
- Van der Ven L.T., Roholl P.J., Gloudemans T., Van Buul-Offers S.C., Welters M.J. Bladergroen B.A. et al. Expression of insulin-like growth factors (IGFs), their receptors and IGF binding protein-3 in normal, benign and malignant smooth muscle tissues.// Br. J. Cancer. –1997. –75–P.1631-1640.
- Van der Heijden O., Chiu H.C., Park T.C., Takahashi Livolsi V.A. et al. Mol. Carcinog. Allelotyping analysis of uterine leiomyoma; localization of a potential tumor suppressor gene to a 4 cM region of chromosome 7q. //Mol. Carcinog. 1998. – 23(4). – P. 243-247
- Vollenhoven BJ, Lawrence AS, Healy DL. Uterine fibroids. – 1997– 97–P.285-98

- Vergani P, Locatelli A, Ghidini A, et al. Large uterine leiomyomata and risk of cesarean delivery. // *Obstet Gynecol.*-2007. – 109.-P.410-414.
- Viville B., Charnock-Jones D.S., Sharkey A.M., Wetzka B., Smith S.K. Distribution of the A and B forms of the progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein in uterine leiomyomata and adjacent myometrium. // *Hum.Reprod.*-1997.– 12–P.815–822.
- Vu K., Greenspan D.L., Wu T.C., Zacur H.A., Kurman R.J. Cellular proliferation, estrogen receptor, progesterone receptor, and bcl-2 expression in GnRH agonist-treated uterine leiomyomas. // *Hum. Pathol.* –1998. –29–P.359–363.
- Walker WJ, McDowell SJ. Pregnancy after uterine artery embolization for leiomyomata: a series of 56 completed pregnancies. // *Am J Obstet Gynecol.* 2006.-195.-P.1266-1271.
- Wallach EE. Myomectomy. In: Thompson JD, Rock JA et al. *Te Linde's Operative Gynecol.* 7th edn. London: JB Lippincott. – 1992– P. 647–62.
- Wallach EE, Vu KK. Myomata uteri and infertility. // *Obstet Gynecol Clin North Am.* –1995. –22. –P.791-799.
- Wamsteker K, Emanuel MH, deKruif JH. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. // *Obstet Gynecol*–1993. – 82–P.736.
- Wang Y., Matsuo H., Kurachi et al. Down-regulation of proliferation and up-regulation of apoptosis by gonadotropin-releasing hormone agonist in cultured uterine leiomyoma cells // *European Journal of Endocrinology.* – 2002. – Vol. 146. – P.447 – 456.
- Westhoff C., Gentile G., Lee J., Zacur H., Helbig D. Predictors of ovarian steroid secretion in reproductive age women. // *Am. J. Epidemiol.*-1996.- 144.- P.381–388
- Williams A., Glant M. PRM-Associated Endometrial Changes (PAEC). ESMYA® (ulipristal acetate). Pathologist's guide. Medical Information Service Preglem S.A. Geneva. Switzerland. 2012.
- Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, et al. Reproductive factors, hormonal contraception, and risk of uterine leiomyomata in African-American women: a prospective study. // *Am J Epidemiol.* – 2004. – 159.-P.113-16.
- Wittich AC, Salminen ER, Yancey MK, Markenson GK. Myomectomy during early pregnancy. // *Mil Med.*- 2000.-165.- P. 162-164.
- Wu X., Blanck A., Olovsson M. et al. Apoptosis, cellular proliferation and expression of p53 in human uterine leiomyomas and myometrium during the menstrual cycle and after menopause // *Acta Obstet Gynecol Scand.*– 2000. – Vol. 79, N 5. – P. 397– 404.
- Xiaoping K, Fangfang D, Zhongping C et al. High expression of cyclooxygenase-2 in uterine fibroids and its correlation with cell proliferation. // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.*–2013. –168.–P.199–203.
- Xu Q, Qiu L, Zhu L, Luo L, Xu C. Levonorgestrel inhibits proliferation and induces apoptosis in uterine leiomyoma cells. *Contraception.* – 2010.–82.–P.301–308.
- Xu Q, Ohara N, Liu J, et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 induces extracellular matrix metalloproteinase inducer in cultured human uterine leiomyoma cells. // *Mol Hum Reprod.* – 2008.–14.–P.181–191.
- Ylostalo P., Granberg S., Backstrom A.C. et al. Uterine findings by transvaginal sonography during percutaneous estrogen treatment in postmenopausal women // *Maturitas.* –1996.–Vol. 23. – P. 313– 317.
- Yoshida S., Ohara N., Xu Q. et al. Cell-type specific actions of progesterone receptor modulators in the regulation of uterine leiomyoma growth // *Semin Reprod Med.*– 2010.– Vol.28.–N 3.– P.260 –273.
- Yu Hu, Berkel H. Insulin-like growth factors and cancer. *J. La. State. Med. Soc.* –1999. – 151. –P.218–223.
- Zaraq Khan, Elizabeth A., Stewart. *Benign Uterine Diseases.* Yen & Jaffe's *Reproductive Endocrinology (Seventh Edition).*–2014. – P.586–603.
- Zeng W.R., Scherer S.W., Koutsilieris M. et al. Loss of heterozygosity and reduced expression of the CUTL1 gene in uterine leiomyomas // *Oncogene.* – 1997.-Vol. 14.- P. 2355-2365.
- Zhu B.T., Conney A.H. Functional role of estrogen metabolism in target cells: review and perspectives. // *Carcinogenesis.* –1998. – 19. –P.1–27.

Классификация доказательств и рекомендаций (Canadian Task Force on the Periodic Health Examination)

Классификация убедительности доказательств

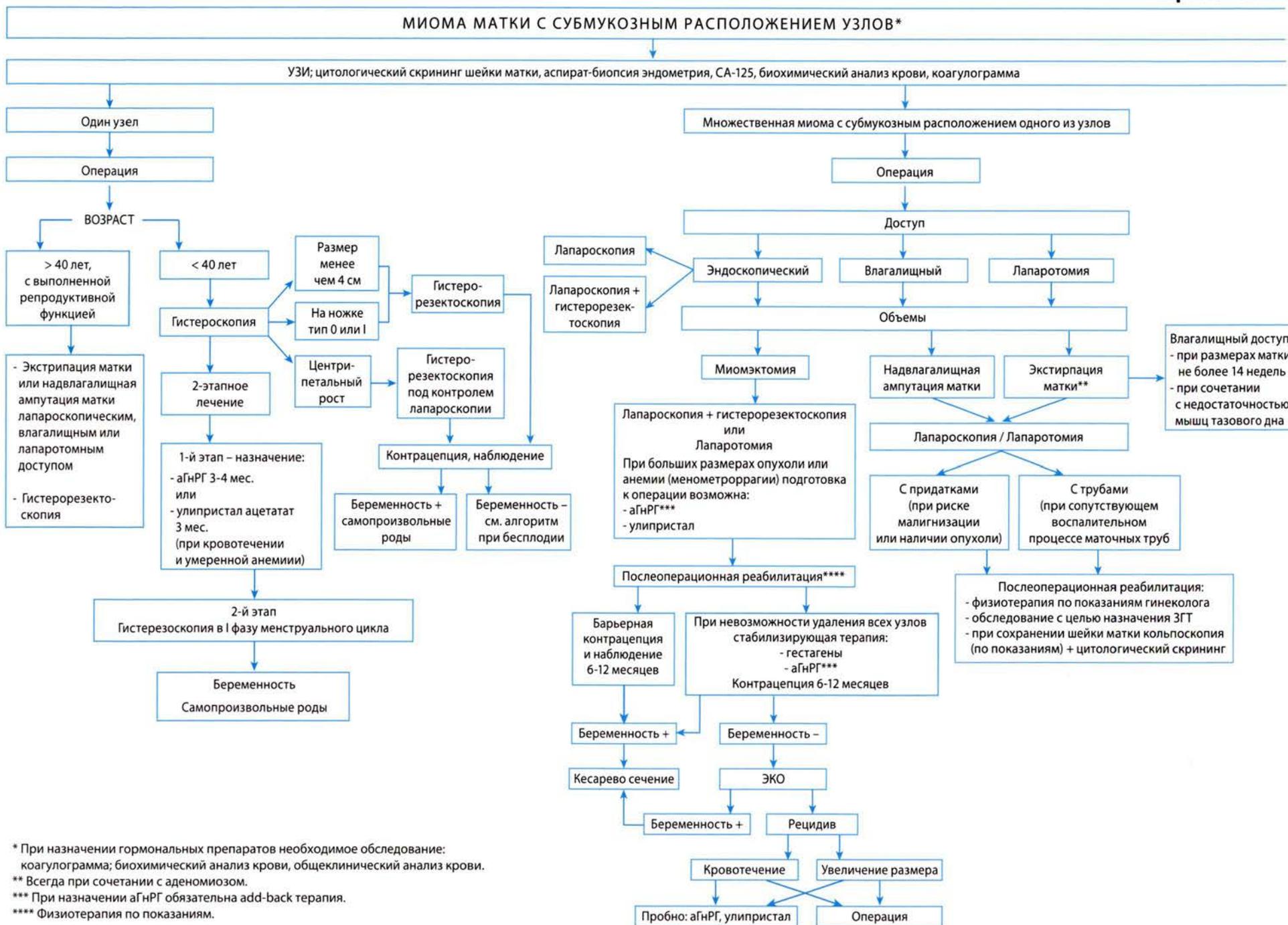
- I Доказательства получены как минимум в одном хорошего качества рандомизированном исследовании
- II Доказательства получены в нерандомизированном клиническом исследовании
 - II-1 Доказательства получены в контролируемом исследовании хорошего дизайна без рандомизации
 - II-2 Доказательства получены в аналитических исследованиях: когортном или случай-контроль с хорошим дизайном более, чем одном исследовательском центре
 - II-3 Доказательства получены в разных по времени серий исследований с интервенцией или без. Существенные результаты в неконтролируемых экспериментах тоже могут рассматриваться как этот тип доказательств.
- III Мнение уважаемых авторитетов, основанное на клиническом опыте, описательных исследованиях, отчетах экспертных комитетов.

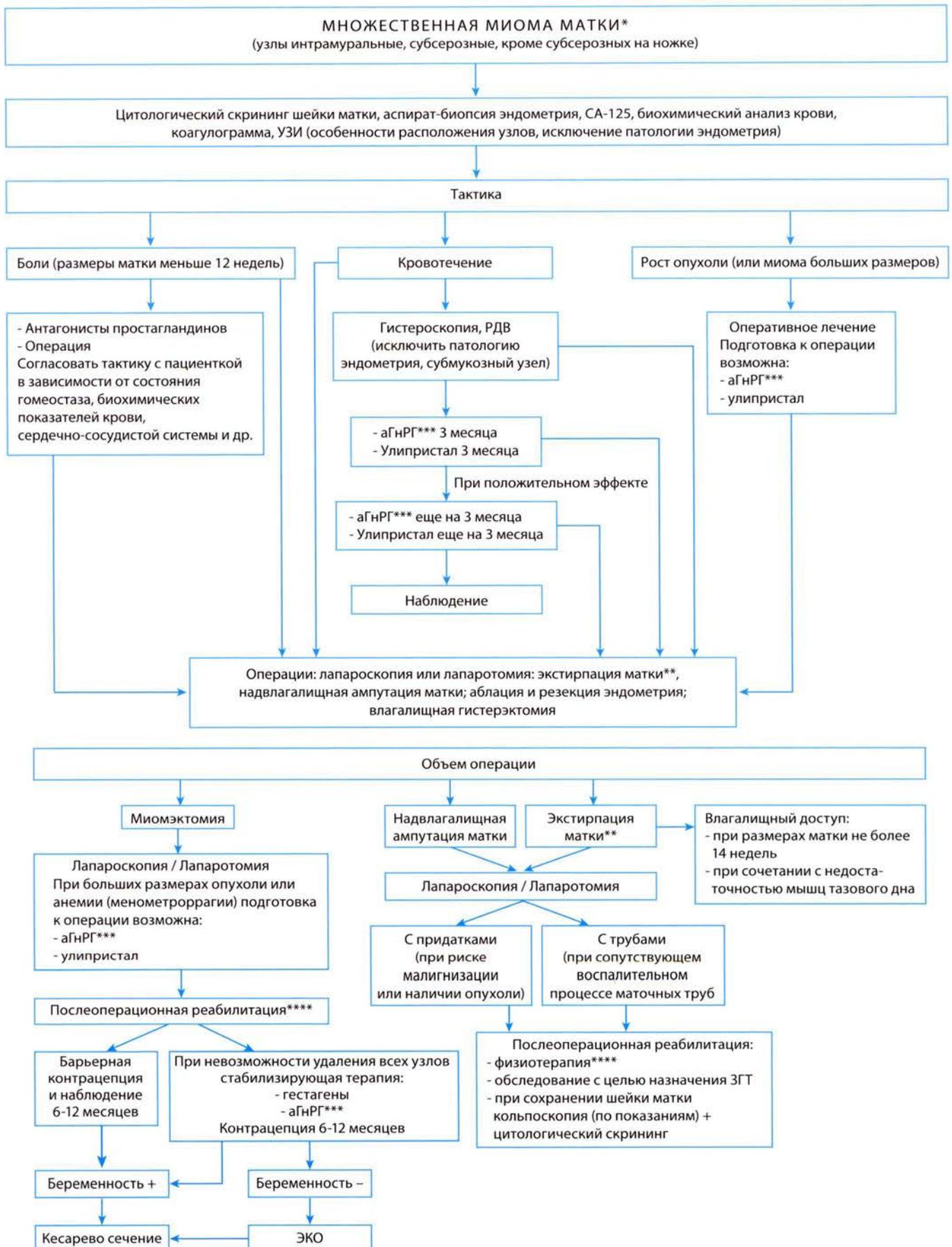
Градации достоверности рекомендаций в зависимости от уровня доказательств.

- Уровень А – рекомендации основаны на хороших и последовательных научных доказательствах.
- Уровень В – рекомендации основаны на ограниченных и противоречивых научных доказательствах.
- Уровень С – рекомендации в основном базируются на консенсусе и мнении эксперта.



* Трактовка алгоритма в зависимости от возраста пациентки



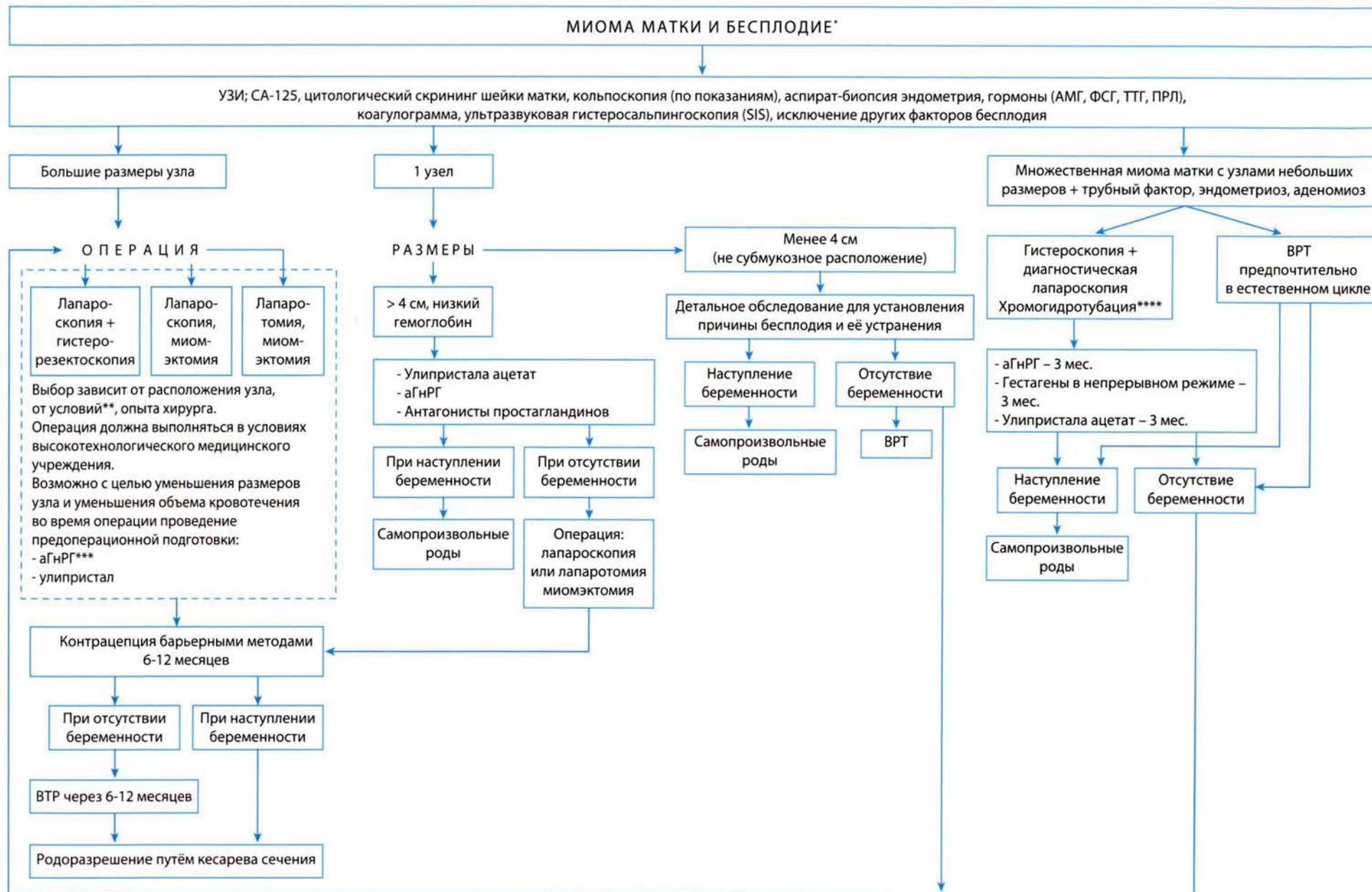


* При назначении гормональных препаратов необходимо обследование: коагулограмма; биохимический анализ крови, общеклинический анализ крови.

** Всегда при сочетании с аденомиозом.

*** При назначении аГнРГ обязательна add-back терапия.

**** Физиотерапия – после всех оперативных вмешательств по назначению гинеколога.



* При назначении гормональных препаратов необходимо обследование: коагулограмма; биохимический анализ крови, общеклинический анализ крови. Физиотерапия – при любых объемах операции по назначению гинеколога.

** Техническое обеспечение операции (оборудование и т.д.), наличие высококвалифицированного специалиста

*** При назначении аГнРГ обязательна add-back терапия.

**** При выявлении причин, не связанных с миомой, по возможности, их устранение (разделение спаек, коагуляция, иссечение очагов эндометриоза и т.д.).