

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный
университет»
Медицинский факультет
Лечебное дело
Кафедра Акушерства, Гинекологии и Репродуктологии СПбГУ

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

на тему

**Разработка подходов к персонализированной тактике ведения
женщин с миомой матки**

Выполнил студент
Корнилов Ростислав Николаевич
604 группы

Научный руководитель
к.м.н., доцент кафедры Акушерства, Гинекологии и Репродуктологии
СПбГУ Цыпурдеева А.А.

Оглавление

Введение	3
Перечень условных обозначений и символов	6
Глава 1. Обзор литературы	7
1.1. Эпидемиология, патогенез и факторы развития развития миомы матки.....	7
1.2. Классификация, особенности клинических проявлений и современные методы диагностики миомы матки.....	9
1.3. Инновационные хирургические, гормональные и перспективные методы лечения.....	10
1.4. Особенности восстановления фертильности у женщин с миомой матки.....	20
Глава 2. Описание использованного материала и применяемых методик исследования.....	33
Глава 3. Результаты исследования.....	36
Глава 4. Обсуждение и выводы	48
Заключение.....	74
Список литературы.....	77

Введение

По данным многочисленных исследований, миома матки занимает второе место по частоте встречаемости среди гинекологических заболеваний (Краснопольский В.И., 2010). Помимо высокой распространенности, особенностью заболевания является развитие в большинстве случаев в течение репродуктивного возраста. По данным литературы, кумулятивная встречаемость миомы матки к 50 годам достигает 70-80% (Baird D. et al., 2003).

Несмотря на высокую распространенность заболевания, до последних лет сравнительно немного фундаментальных исследований было направлено на выявление причинной обусловленности и патогенеза ММ из-за редкости ее злокачественного преобразования. Однако, несмотря на доброкачественное течение, миома зачастую приводит к снижению качества жизни и возникновению вторичного бесплодия у значительной части женского населения.

Вышеуказанные факторы подтверждают актуальность выбранной темы для анализа современных подходов к выбору персонализированных методов лечения этой часто встречающейся патологии.

В клинической практике подходы к диагностике и лечению миомы матки определяются формой заболевания. По данным литературы, наиболее часто диагностируют субсерозные и интрамуральные узлы, количество и размеры которых индивидуально. Послизистое расположение миоматозных узлов диагностируют реже, однако они протекают с более выраженной клинической симптоматикой.

Разнообразное расположение миоматозных узлов обуславливает необходимость индивидуального подхода в диагностике и лечении. Важным фактором для выбора персонализированного подхода к лечению

миомы матки являются дальнейшие репродуктивные планы пациентки и возможные риски.

В современной клинической практике все шире выполняются органосохраняющие хирургические вмешательства (лапаро- и гистероскопическая консервативная миомэктомия, эмболизация маточных артерий) и совершенствуется медикаментозное лечение, что в совокупности снижает риск возможных осложнений, связанных с радикальным хирургическим лечением, а также позволяет сохранить и/или повысить вероятность дальнейшей реализации репродуктивной функции.

Целью настоящего ретроспективного когортного исследования является сравнение факторов риска, клинической картины миомы матки в зависимости от расположения узлов, результатов оперативного лечения путем лапароскопической миомэктомии группы 159 пациенток с данными литературы.

Для достижения цели работы проведена оценка современного состояния решаемой проблемы по данным отечественной и зарубежной литературы, а также рассмотрены следующие задачи:

Для рамках проведенного анализа группы исследования были поставлены следующие задачи:

- ✓ Изучить доступные в рамках данного ретроспективного исследования факторы риска возникновения и прогрессирования миомы матки: возраст наступления менархе, возраст пациенток на момент консервативной миомэктомии, реализованность репродуктивной функции до оперативного вмешательства, ИМТ на момент госпитализации для миомэктомии. Сравнить полученные данные с данными литературы. Провести анализ литературы по другим факторам возникновения миомы матки: роль диеты, физической активности, курения, применения КОК и тамоксифена, а также влияние расовых различий на распространенность, клиническую картину и подходам к лечению миомы матки в популяции.

- ✓ Проанализировать наиболее типичные жалобы пациенток, которые привели к выявлению заболевания и принятию решения о необходимости оперативного лечения путем консервативной миомэктомии. Установить наиболее часто встречающиеся формы миомы матки в исследуемой когорте пациенток, подвергнутых консервативной миомэктомии, и их взаимосвязь с клинической картиной ММ.
- ✓ Сравнить среднюю продолжительности хирургического вмешательства и дальнейшей госпитализации пациенток с данными литературы. Проанализировать частоту сопутствующих гинекологических заболеваний и послеоперационных осложнений в исследуемой когорте пациенток. Изучить наличие зависимости между объемом операционной кровопотери и продолжительностью оперативного вмешательства.
- ✓ Изучить репродуктивные исходы выполненного оперативного вмешательства. Проанализировать данные литературы о современных тенденциях нехирургического ведения больных с ММ и возможностями вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с ММ.

Практическое значение обусловлено широкой распространенностью заболевания и доминированием в течение последних лет врачебной тактики органосохраняющих операций при миоме матки для дальнейшей реализации репродуктивных функций.

Новизна выбранного исследования определяется сравнением полученных данных о консервативной миомэктомии в группе 159 женщин с самостоятельным анализом современной литературы по этой проблеме.

Перечень условных обозначений и символов

аГнРГ – агонист гонадотропин-релизинг гормона

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ИГХ - иммуногистохимический анализ эндометрия

ИМТ – индекс массы тела

КОК – комбинированная оральная контрацепция

КТ – компьютерная томография

ММ – миома матки

МРТ – магнитно-резонансная томография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭМА – эмболизация маточных артерий

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология, патогенез и факторы развития миомы матки

Миома матки (ММ) – доброкачественная, моноклональная, хорошо отграниченная, капсулированная опухоль, происходящая из гладкомышечных клеток тела или шейки матки - одна из наиболее часто встречающихся опухолей у женщин репродуктивного возраста в большинстве стран мира. Миома развивается из одной единственной аномальной клетки, которая в результате хромосомных aberrаций и/или определенных генных мутаций приобрела способность нерегулируемого роста (Maruo I.T. и др., 2004). Ключевую роль в развитии и росте этой опухоли играют гормональные факторы, процессы неоангиогенеза и цитогенетические нарушения (Bulun S.E., 2013). Однако механизмы, которые служат толчком к началу роста и вовлечены в ее развитие на этом этапе, остаются предметом дискуссий (Islam S. и др., 2013).

Миома матки в настоящее время занимает второе место в структуре гинекологической заболеваемости (Краснопольский В.И., 2010). Распространенность ММ различается в отдельных исследованиях, поскольку во многом зависит от возраста, расовой принадлежности и диагностических возможностей медицины (Perez-Lopez, и др., 2014), но в среднем возникает у 20-40% женщин репродуктивного возраста (Duhan N., 2011, Donnez J., 2012, Кулаков В.И. и др., 2009). Сложность в определении истинной распространенности ММ в популяции связана с бессимптомным течением заболевания в более чем 70% случаев.

Симптомная ММ остается главной причиной проведения гистерэктомии в большинстве стран мира. В Европе ежегодно проводится более 300 тыс. оперативных вмешательств, связанных с ММ (Duhan N., 2011). В США ежегодно выполняется примерно 400 тыс. гистерэктомий, при этом 1 из 3х женщин подвергается ей в возрасте до 60 лет (Wright J, 2013; Wu JM, 2007). В России, по разным данным, ММ служит причиной

гистерэктомии в 50-70% случаев от общего числа заболеваний матки (Кулаков В.И., 2009).

Научная литература содержит большой объем информации относительно эпидемиологии, генетики, гормональных аспектов и молекулярной биологии этой опухоли. Факторы, потенциально связанные с генезом опухоли, можно условно разделить на четыре группы: факторы риска, инициаторы, промоутеры, эффекторы (Адамян Л.В. и соавт., 2019).

К общеизвестным факторам риска развития ММ относят возраст пациентки, раннее менархе, снижение фертильности и отсутствие родов, что может быть связано с более длительным воздействием эстрогенов, а также старший возраст во время первой беременности, ожирение, сахарный диабет, артериальную гипертензию и неблагоприятный семейный анамнез в отношении ММ.

Несмотря на то, что рассматриваются факторы риска изолированно, чаще всего у пациенток встречается сочетание сразу нескольких. Воздействие многих факторов ранее приписывали их влиянию на уровень или метаболизм эстрогенов и прогестерона, однако сейчас доказано, что эта связь чрезвычайно сложна, и скорее всего, существуют иные механизмы, вовлеченные в процесс образования опухоли.

Несмотря на широкую распространенность, самый важный аспект этиологии миомы матки - инициатор роста опухоли - остается неизвестным. Согласно наиболее популярной теории туморогенеза миомы, первопричиной возникновения являются хромосомные aberrации и/или определенные генные мутации, а ключевая роль в развитии и росте этой опухоли отводится гормональным факторам, процессам неоангиогенеза и цитогенетическим нарушениям. Наличие генетической предрасположенности к миоме матки косвенно свидетельствует об этническом и семейном характере заболевания.

1.2 Классификация, особенности клинических проявлений и современные методы диагностики миомы матки

Общеизвестно, что локализация ММ разнообразна - наиболее часто диагностируются субсерозное и интрамуральное расположение миоматозных узлов, количество и размеры которых индивидуальны для каждой пациентки. В соответствии с этим, на сегодняшний день существует несколько вариантов классификаций ММ.

Клинико-анатомическая классификация основана на принципах локализации в различных отделах матки и росте опухоли по отношению к мышечному слою матки. Она включает в себя: интрамуральные, субмукозные, субсерозные, межсвязочные, шейечные и паразитарные формы. В 95% наблюдений опухоль располагается в теле матки и в 5% она расположена в ее шейке.

В 1995 г. ESGE (Европейская ассоциация гинекологов эндоскопистов) приняла гистероскопическую классификацию субмукозной миомы матки, которая была предложена Wamsteker К. и соавт. В ней выделялись типы узлов в зависимости от наличия и выраженности интрамурального компонента и деформации полости матки. Международная федерация акушеров-гинекологов (FIGO) в 2011 г. предложила свою классификацию ММ, которая включает в себя 8 вариантов локализации миомы, исходя из которых можно четко определить дальнейшую тактику лечения. В современной отечественной медицине применяется Международная классификация болезней десятого пересмотра (МКБ 10).

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 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.

У некоторых женщин с ММ может наблюдаться меноррагия, ведущая к анемизации больной. Считается, что ее этиология включает расширение венул матки в результате ее сдавления миоматозным узлом или выброс вазоактивных факторов роста, производимых миомой (Farrer-Brown G., и др., 1971). Наличие ММ не обязательно является этиологическим фактором меноррагии, необходимо исключить и другие вероятные причины, в том числе коагулопатии (Munro M.G., и др., 2005). Причинами обильных менструальных кровотечений, кроме названных выше, могут быть образование сосудов эндотелиального типа в процессе образования миомы, венозный застой при опущении матки, нарушение кровообращения в сочетании с усилением артериального кровоснабжения, появление гиперплазии эндометрия, вторичные изменения системы гемостаза и субмукозная локализация узла.

Исследования, включавшие женщин в общей популяции, т.е. не предъявляющих какие-либо жалоб, показали, что выявляемые при трансабдоминальном или трансвагинальном УЗИ ММ не обязательно сопровождаются меноррагиями (Marino J.L. и др., 2004). В другом исследовании Wegienka G. и соавт. (2003) выявили, что обильность кровотечения и длительность менструальных выделений коррелируют с размером ММ, но не особенностью локализации или их количеством. Обильные менструальные выделения наиболее характерны для быстрорастущей миомы и требуют особенного внимания.

1.3 Инновационные хирургические, гормональные и перспективные методы лечения

Гистерэктомия, ранее рассматриваемая как ведущий метод лечения миомы матки, сегодня считается чрезмерно радикальным и не обоснованным вследствие крайне низкого риска малигнизации ММ (Davidson B, и др., 2014). В настоящее время нет доказательств, что отказ

от лечения миомы матки наносит вред пациентке. Исключением являются случаи тяжелой анемизации больной вследствие меноррагии и выраженного гидронефроза, возникшего в результате обструкции мочеточника(ов) миомой. Нерандомизированное исследование пациенток с миомой матки и размером матки равным восьми неделям и более показало, что среди пациенток выбравших динамическое наблюдение, более трех четвертей не отмечали существенных изменений в тяжести симптомов, состояния психического здоровья, индекса активности в течение одного года. Тем не менее одна четверть пациенток за указанное время наблюдения приняли решение о проведении гистерэктомии. (Carlson K. J. и др., 1994).

Как правило, хирургическое лечение выполняют в плановом порядке в I фазу менструального цикла (5-14-й день). Экстренная операция необходима при спонтанной экспульсии 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 узлах по данным 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. N 96, 2008) оспаривается необходимость проведения хирургического лечения только на основании клинически диагностированного быстрого роста опухоли вне периода постменопаузы.

Единственным радикальным, приводящим к полному излечению способом хирургического лечения, является операция в объеме тотальной гистерэктомии - экстирпация матки. По мнению Американского конгресса акушеров-гинекологов (ACOG Comm. Opin. N 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.

Данные современной доказательной медицины свидетельствуют о том, что наилучшим оперативным доступом для удаления матки является влагалищный доступ. Для влагалищной гистерэктомии характерны меньшая длительность, кровопотеря и частота интра- и послеоперационных осложнений. Однако для использования этого доступа при миоме матки необходим ряд условий: достаточная емкость влагалища и подвижность матки, небольшая величина и масса опухоли (менее 16 нед. и 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 вариантом, необходима лишь небольшому числу больных с опухолями чрезвычайно больших размеров (более 24 нед. и 1500 г) или при противопоказаниях проведения анестезиологического 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 влагалищным 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.

Несмотря на то, что тотальная гистерэктомия является радикальной операцией, она не может быть рекомендована женщинам молодого возраста, а также тем, кто желает сохранить матку и/или репродуктивную функцию. При наличии показаний к хирургическому лечению этим категориям больных выполняют органосохраняющие операции - миомэктомии. Показанием к миомэктомии является также бесплодие или невынашивание беременности при отсутствии каких-либо других причин кроме миомы матки.

Выбор доступа миомэктомии - достаточно сложная задача, зависящая не только от объективных факторов, таких как размеры опухоли, ее локализация, множественность патологических изменений, но и от опыта конкретного хирурга.

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 матки и миграции не удаленных 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 нее. У женщин пременопаузального возраста, не заинтересованных в сохранении репродуктивной функции, гистероскопическую миомэктомию целесообразно сочетать с резекцией эндометрия.

Больным с единичными миоматозными узлами субсерозной и интерстициальной локализации, даже при значительных их размерах (до 20

см) 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, так же как при влагалищной или 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.

Недостатками лапароскопического доступа являются отсутствие возможности пальпаторного поиска межмышечных узлов и их энуклеации с помощью дополнительных разрезов миометрия в ложе основного узла. 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 ее 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, локализующихся частично или целиком во влагалищной части шейки матки.

После тотальной гистерэктомии единственным ограничением для пациентки является отказ от половой жизни в течение 1,5-2 мес. Больным после субтотальных гистерэктомии следует регулярно проводить цитологическое исследование шеечного эпителия.

Пациентки после миомэктомии должны предохраняться от беременности в течение 6-12 мес. в зависимости от глубины повреждения стенки матки при операции. Наиболее подходящим способом предохранения следует признать оральные контрацептивы. Беременеть разрешается через 1 год.

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

Перспективным рентгенохирургическим вмешательством при лечении миом является эндоваскулярная эмболизация маточных артерий. Некоторые 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. Основным показанием к эмболизации маточных артерий на данном этапе является - симптомная субмукозная миома матки, когда проведение резектоскопии невозможно и/или нецелесообразно.

Противопоказания к 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. ЭМА малоэффективна при шеечно-перешеечном расположении узлов (необходимо проведение

дополнительного ангиосканирования для выяснения всех источников кровоснабжения узлов), слабом кровоснабжении миом и сочетании миомы матки с диффузной формой аденомиоза.

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

Проведение ЭМА для пациенток, которые желают впоследствии забеременеть и сохранить свою репродуктивную функцию возможно. По данным систематического обзора Кохрановского сообщества (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).

При недавнем проспективном исследовании установлено, что ЭМА, проведенная сразу после кесарева сечения, у женщин с миомой матки может быть эффективной мерой в снижении послеродовой кровопотери и сводить к минимуму риск миомэктомии или гистерэктомии.

Инновационные методы лечения миомы матки также включают в себя MRgFUS (или MRgHIFU) - это технология неинвазивной деструкции тканей высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком под контролем магнитно-резонансной томографии. Процедура выполняется на специальной установке, генерирующей высокоинтенсивный ультразвук, объединенной 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 дистанционного воздействия энергии ультразвука, сфокусированного посредством МР-навигации, ткань нагревается до температуры, необходимой для ее термической деструкции. 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 (ФС N 2004/1389). В 2009 году в России зарегистрирована технология органосберегающего лечения миом матки сфокусированным ультразвуком (ФС N 2009/372).

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.

Помимо хирургического и малоинвазивного лечения широко обсуждается вопрос назначения медикаментозного лечения. 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 миом, за исключением больших размеров опухолей, нет оснований для назначения лекарственных средств.

Наличие аномальных маточных кровотечений, анемии, боли в области малого таза и сопутствующих гиперпластических процессов эндометрия является показанием к лечению - назначению медикаментозных средств, либо хирургическое лечение. По нашему мнению единственная цель медикаментозного лечения - облегчение или ликвидация симптомов, связанных с миомой матки, регресс миоматозных узлов. 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, 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.

Из альтернативных медикаментозных средств возможно применение улипристала ацетата, который в связи с химическими изоформами влияет на размер миоматозного узла (уменьшает), не оказывая при этом побочных гипоэстрогеновых эффектов.

При выборе варианта медикаментозной терапии важна оценка не только ее эффективности, но и безопасность, переносимость, а также экономическая рентабельность лечения. Проводимую медикаментозную терапию необходимо оценивать каждые 3 месяца, и при ее неэффективности следует назначать другие препараты.

Как было сказано выше, тактика ведения пациенток зависит от наличия и выраженности сопутствующих симптомов и пожеланий пациентки, в том числе касающихся сохранения репродуктивной функции. Рассмотрим некоторые клинические варианты:

У пациенток с бессимптомным течением миомы матки, планирующих в дальнейшем беременность, следует провести исследование полости матки путем гидросонографии, гистероскопии или МРТ, что позволит оценить возможное влияние миомы на фертильность. Если полость не деформирована, необходимости в лечении миомы матки нет, у пациентки нет относительных противопоказаний к беременности. Если полость деформирована, предпочтителен вариант проведения миомэктомии (гистероскопической или лапароскопической). При асимптомном течении миомы матки у пациенток, не планирующих в дальнейшем беременность, допустимо проведение тщательного динамического наблюдения. При наличии опасений на сдавление близлежащих органов (мочеточника в частности), проводят УЗИ почек или внутривенную пиелографию для исключения гидронефроза.

У пациенток с тяжелыми маточными кровотечениями, желающих сохранить фертильность, тактика ведения будет зависеть от состояния полости матки, оцениваемой при гидросонографии, гистероскопии или МРТ. При наличии субмукозных узлов следует провести их гистероскопическое иссечение. В случае деформации полости матки необходимо рассмотреть вариант с лапароскопической миомэктомией. Если пациентка не настроена на сохранение фертильности, возможно лечение с применением левоноргестрел-содержащей ВМС, выполнение гистероскопической миомэктомии и/или абляции эндометрия. Кроме того, будет актуально рассмотреть целесообразность гистерэктомии (влагалищным, лапаротомическим или лапароскопическим способом) или ЭМА. Если пациентка выбирает гистерэктомию, то при отсутствии высокого риска рака яичников придатки сохраняют.

В ситуациях, когда ведущим симптомом является боль и пациентка настроена на сохранение фертильности, показано хирургическое лечение (лапаротомическая/лапароскопическая миомэктомия). У пациенток, не планирующих беременность и не желающих проведения хирургического

лечения в данный момент, возможна выжидательная тактика под регулярным контролем темпов роста и симптомов миомы. Женщины в перименопаузе, возможно, пожелают проводить динамическое наблюдение до наступления менопаузы, после которой тяжесть симптомов в большинстве случаев уменьшается. Если врач и пациентка соглашаются, что инвазивное лечение необходимо, то рассматриваются варианты миомэктомии, гистерэктомии, ЭМА и ФУЗ-абляции. При наличии симптомов, указывающих на вероятность саркомы матки (нерегулярные кровотечения, тазовые боли, быстрый рост узла), необходима диагностика в объеме МРТ с гадолинием и определение уровня ЛДГ.

1.4 Особенности восстановления фертильности у женщин с миомой матки

ММ является одной из наиболее частых гинекологических патологий, коррелирующих с нарушениями репродуктивной функции, со средней частотой развития у женщин репродуктивного возраста в районе 30-35%. Однако роль ММ в генезе бесплодия и неудачных попытках ЭКО до сих пор является предметом исследований и дискуссий. Это объясняется и мультифакторностью бесплодия и, зачастую, наличием нескольких сочетанных патологий репродуктивной системы.

Большинство молодых женщин с этой патологией остаются фертильными, однако расположение опухоли может оказывать негативное влияние на их репродуктивный потенциал. У пациенток с субмукозной формой ММ втрое снижена частота наступления клинической беременности в естественном цикле по сравнению с пациентками без этой патологии. Помимо этого взаимосвязь между этой опухолью и бесплодием повышается с возрастом. Так, к 40 годам, когда частота бесплодия и ММ достигают «пика» (60% и 40% соответственно), их сочетание может увеличиться до 24%. Кроме того, при наличии ММ достоверно выше частота самопроизвольных выкидышей и различных осложнений

беременности, связанных с фетоплацентарной недостаточностью или преждевременной отслойкой плаценты (Jaslow CR., 2014).

Тем не менее, систематический обзор Metwally и соавт., показал отсутствие корреляции при сравнении различных клинических форм ММ и бесплодия, в зависимости от проведенной миомэктомии (вне зависимости от локализации ММ) и отсутствием вмешательства на наступление беременности в первом исследовании. Во втором исследовании схожие результаты получились при сравнении исходов беременности у пациенток после миомэктомии и без нее (Metwally M, и др., 2012). Следовательно, результаты данного исследования могут объясняться многофакторностью снижения фертильности при ММ, а не только морфологическими изменениями.

Актуален факт смещения возраста планирования первой беременности к более позднему репродуктивному периоду. Так, у пациенток моложе 20-30 лет миому матки диагностируют в 0,9-1,5%, что существенно ниже чем в более позднем репродуктивном возрасте.

Изолированно ММ может быть причиной бесплодия в 18-24% случаев. В ходе исследований женщин с бесплодием и ММ, являющейся единственной патологией репродуктивной системы, спонтанная беременность после миомэктомии наступила у 42% пациенток, по сравнению с 11% случаев беременности в группе без хирургического лечения. Определено, что на частоту наступления беременности оказывает влияние не только локализация доброкачественной опухоли, но и ее размеры.

Специалисты выделяют несколько основных механизмов влияния ММ на фертильность:

- Деформирует шейку матки и цервикальный канал, что препятствует попаданию сперматозоидов в полость матки при перешеечных локализациях миомы. Наличие перешеечно-расположенных узлов диаметром не более 4 см не влияет на частоту

наступления беременности в цикле ЭКО; у пациенток с диаметром узла более 4 см, эффективность ЭКО достоверно меньше;

- Деформирует полость и увеличивает площадь полости матки, препятствуя миграции и транспорту сперматозоидов;

- Создает обструкцию проксимальных отделов маточных труб при субмукозном или интрамуральном расположении миоматозных узлов в области трубных углов матки. Сдавливает интерстициальную часть маточной трубы и нарушают проходимость;

- Нарушает нормальную тубоовариальную анатомию при крупных узлах субсерозного, интрамурального и интрамурально-субсерозного расположения; препятствует нормальному продвижению яйцеклетки в маточные трубы;

- Повышает и/или нарушает сократительную активность миометрия, приводя к экспульсии сперматозоидов, нарушению транспорта эмбриона и его плацентации;

- Негативно влияет на процесс плацентации путем выработки миоматозно-измененным эндометрием провоспалительных цитокинов;

- Нарушает микроциркуляцию мио- и эндометрия;

Субмукозное расположение ММ вызывает нарушение сократительной способности миометрия и влияет на внутриполостное давление в матке. Повышается частота встречаемости маточных кровотечений, что в свою очередь негативно влияет на качество эндометрия, снижая частоту наступления беременности. Подавляющее большинство исследователей признают необходимость удаления субмукозной миомы до планирования беременности и как этап лечения бесплодия. У пациенток с субмукозной локализацией ММ втрое снижена частота плацентации в естественном цикле по сравнению с группой пациенток без патологии матки. Аналогично, у этих пациенток в два раза выше частота

самопроизвольного прерывания беременности. Помимо этого, у данной группы пациенток, достоверно чаще наблюдают осложнения беременности, связанные с неправильным расположением плаценты, ее преждевременной отстройкой, а также фетоплацентарную недостаточность.

Метаанализ (Pritts E.A., 2001) выявил, что резекция или удаление миом субмукозной локализации улучшает фертильность и приводит ее показатель к среднему в популяции; однако целесообразность удаления миом интрамуральной или субсерозной локализаций (особенно менее 5 см) не доказана в этом исследовании. В каждом индивидуальном случае показания к миомэктомии должны определяться близостью миоматозного узла к эндометрию, наличием симптомов нарушения кровообращения, скоростью роста узла и симптомами сдавления смежных органов.

Миома матки малых размеров (до 4-5 см) интерстициальной и субсерозной локализации зачастую не является первопричиной бесплодия, однако у таких пациенток установлен более длительный период наступления беременности, снижена эффективность программ ЭКО и незначительно увеличено число самопроизвольных выкидышей.

Перед операцией у пациенток с ММ и бесплодием следует выявить все дополнительные факторы, которые могут обусловить сочетанные формы бесплодия (аномалии развития, эндометриоз, трубно-перитонеальные факторы бесплодия, поликистозные яичники, гиперпластические процессы эндометрия). Это позволяет выбрать наиболее адекватный доступ оперативного вмешательства и, по возможности, одномоментное устранение выявленных причин бесплодия.

Большие интрамурально расположенные или субмукозные опухоли, деформирующие полость матки, отрицательно воздействуют на результаты ЭКО, и, следовательно, таким женщинам следует рекомендовано хирургическое лечение перед проведением этих процедур.

Однако возможное влияние небольших интрамурально расположенных миоматозных узлов на успех процедур ВРТ остается

неясным. Donnez и Jadoul провели метаанализ результатов шести исследований и обнаружили: уровень наступления беременности у женщин с опухолями, деформирующими или не деформирующими полость матки, составил 9 и 33,5% соответственно по сравнению с показателем 40% у женщин контрольной группы Donnez J, Jadoul P., 2002. По данным Check и соавт., показатели имплантации и наступившей в результате ЭКО клинической беременности были сходны у пациенток с наличием или отсутствием миоматозных узлов размером < 5 см, однако в первом случае выявлена тенденция к более высокому уровню выкидышей и снижению показателя живорождения (Check JH, et al., 2002). Эти авторы показали также статистически незначимое снижение уровня наступления беременности по мере увеличения числа миоматозных узлов (от одного до семи), однако неясно, связано ли это негативное влияние просто с увеличением совокупного объема матки. Вопрос о необходимости проведения миомэктомии перед ЭКО при небольших интрамурально расположенных миоматозных узлах продолжает обсуждаться. Oliveira и соавт. в своей работе пришли к заключению, что у пациенток с интрамуральными опухолями < 4 см в диаметре, не деформирующими полость матки, отсутствует отрицательное влияние на уровень имплантации или частоту выкидышей при проведении одного цикла ЭКО/ИКСИ (Oliveira FG, et al., 2004). Khalaf и соавт. в исследовании, включавшем 606 циклов лечения, оценивали кумулятивное влияние небольших интрамуральных узлов (< 5 см), не деформирующих полость матки, на имплантацию, дальнейшее течение беременности и показатель живорождения в течение трех успешных циклов лечения (Khalaf Y, et al., 2006) и получили следующие показатели: 23,6, 18,8 и 14,8% у пациенток с миомой матки по сравнению с 32,9, 28,5 и 24% в контрольной группе женщин соответственно. В целом было показано снижение уровня успешной беременности примерно на 40% ($p < 0,05$). Авторы пришли к заключению, что влияние небольших опухолей на репродуктивные показатели может не выявляться при

проведении одного цикла ЭКО, но оно может стать значимым при рассмотрении совокупных результатов в нескольких циклах. Sunkara и соавт. в метаанализе результатов 19 работ, включающих 6087 циклов ЭКО, обнаружили значимое снижение показателя живорождения (ОР 0,79) и клинической беременности (ОР 0,85) (Sunkara SK, et al., 2010). С другой стороны, некоторые исследователи продолжают настаивать на том, что миома матки небольшого размера, не деформирующая полость матки, по видимому, не оказывает негативного влияния на результаты ЭКО (Somigliana E, et al., 2011).

Отличия между результатами отдельных исследований, вероятно, определяются трудностями в оценке истинной локализации опухоли и ее взаимосвязи с полостью матки, а не только с ее размерами. Большинство из перечисленных в работе исследователей считают, что вряд ли опухоль размером 5 см при толщине стенки матки, составляющей 2 см, не будет деформировать полость матки.

В неясных случаях особую важность приобретает оценка взаимоотношения между опухолью и полостью матки с помощью таких инструментов, как трехмерное УЗИ, гистеросонография, представляющая собой УЗИ с введением в полость матки стерильной жидкости, или МРТ.

Имеются данные о негативном влиянии ММ с субмукозным расположением узла на исходы экстракорпорального оплодотворения. Так, частота наступления беременности у пациенток с ММ снижена в 4 раза, по сравнению с группой пациенток без данной патологии; частота плацентации соответственно ниже в 2 раза, а частота самопроизвольных абортвов чаще более в 4 раза. Проведение миомэктомии благоприятно сказывается на имплантации эмбриона, течении беременности и родов.

Интрамуральные узлы больших размеров (более 5 см) также негативно влияют на частоту наступления беременности и должны быть удалены перед ЭКО. Однако, если удаление крупных узлов перед ЭКО

признано, то у женщин, планирующих спонтанную беременность, систематически удалять такие миомы не показано - есть риск формирования спаек и развития трубно-перитонеального бесплодия.

Удаление миоматозных узлов интрамуральной и субсерозной локализации с одной стороны приводит к формированию рубца в эндометрии, однако с другой снижает риск осложнений беременности и родов. Показания к миомэктомии узлов таких локализаций должны быть определены в индивидуальном порядке.

При субмукозном расположении миомы, наличии симптомов (боли, кровотечения и др.) и деформации полости матки необходимость в миомэктомии не вызывает сомнений. Интрамуральные миомы больших размеров ($> 4-5$ см) также негативно влияют на частоту наступления беременности и должны быть удалены перед ЭКО. Однако у женщин, ожидающих наступление спонтанной беременности, рутинно удалять такие опухоли не рекомендуется вследствие возможных хирургических осложнений (формирование спаек, развитие трубно-перитонеального бесплодия). Тем более что роль миомэктомии в восстановлении фертильности у пациенток с бесплодием остается неоднозначной. Во исследованиях польза лапароскопической миомэктомии в отношении уровней беременности после ЭКО зависела прежде всего от возраста женщин, продолжительности бесплодия до проведения операции и наличия дополнительных факторов бесплодия (Surrey ES, et al., 2001), или результаты ЭКО были сходными с женщинами контрольной группы (Surrey ES, et al., 2005).

Casini и соавт., изучавшие возможное влияние миомэктомии на беременность в естественном цикле, показали, что операция достоверно повышала уровень наступления беременности при субмукозной миоме (43 против 27%), а также у женщин с комбинацией субмукозной и интерстициальной миом (36 против 15%) (Casini ML, et al., 2006). Однако у женщин, имевших только интерстициальные узлы, отмечалась лишь

статистически незначимая тенденция к улучшению этого показателя по сравнению с женщинами контрольной группы (56,5 и 41% соответственно). У женщин после миомэктомии при интерстициальном расположении миомы (хотя бы один узел размером > 5 см) без деформации полости матки Bulletti и соавт. показали статистически значимое повышение уровня наступления беременности (34 против 15% соответственно) и родов (25 против 12% соответственно) в циклах ЭКО/ИКСИ по сравнению с женщинами без операции (Bulletti C, et al., 2004).

Возможная взаимосвязь миомы матки со снижением фертильности не означает, что миомэктомия обязательно приведет к решению проблемы бесплодия. Эта операция не лишена риска, поэтому в каждом конкретном случае надо определить, приведет ли она к улучшению фертильности. Важно перед операцией выявить все возможные дополнительные факторы, которые могут обусловить сочетанные формы бесплодия (эндометриоз, трубно-перитонеальное бесплодие, синдром поликистозных яичников, гиперпластические процессы эндометрия и др.), что поможет выбрать оптимальный метод хирургического лечения, позволяющий по возможности их устранить.

Частота наступления самопроизвольной беременности, после консервативной миомэктомии, варьирует от 45 до 61%. Показатели будут зависеть от размеров, количества и локализации узлов, а также от оперативного доступа. Нет убедительных доказательств, что миомэктомия увеличивает риск прерывания беременности. Наоборот, некоторые исследования показывают, что частота самопроизвольных абортос после миомэктомии снижается с 41% до 19%.

Течение самой беременности и родов после консервативной миомэктомии сравнимо с течением беременности и родов у пациенток, без данной патологии. Такие осложнения как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, фетоплацентарная недостаточность и

предлежание плаценты диагностируют с одинаковой частотой у этих двух групп пациенток. Однако пациенткам, перенесшим миомэктомию, необходимо специальное наблюдение в связи с риском осложнений, а при родах - тщательное обсуждение тактики ведения. Предпочтительнее родоразрешение оперативным путем, в особенности при вскрытиях полости матки в прошлом.

Два исследования включали большие группы беременных, которым проводили рутинное УЗИ во втором триместре беременности с последующим наблюдением и родоразрешением в том же клиническом учреждении. В первом исследовании (Vergani P. et al., 1994) не было выявлено никаких существенных различий между двумя группами пациенток: с наличием ММ и контрольной. В обеих группах отмечалась сходная тактика ведения, частота преждевременных родов, преждевременного излития вод, задержки роста плода, предлежания плаценты, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, послеродового кровотечения и задержки частей последа в матке. Разница отмечалась в частоте проведения кесарева сечения, которая была выше в группе пациенток с ММ. Другое исследование (Qidwai G.I. et al., 2006) не выявило повышения частоты преждевременного излития околоплодных вод, оперативного влагалищного родоразрешения, хориоамнионита и эндомиометрита, однако было выявлен повышенный риск преждевременных родов (19,2% против 12,7%), предлежания плаценты (3,5% против 1,8%), кровотечения в послеродовом периоде (8,3% против 2,9%) и кесарева сечения. В данном исследовании исходы беременности после миомэктомии не подвергались сравнению с таковыми у пациенток с нелеченными миомами.

Систематический обзор и метаанализ данных, касающихся риска разрыва матки после миомэктомии во время беременности или родов, с 1970 по 2013 г. показал, что это серьезное осложнение встречается крайне редко (0,75%) (Claeys J, et al., 2014). По сравнению с абдоминальным доступом,

лапароскопическая миомэктомия не отличалась существенным повышением риска ($p = 0,119$), однако в последнем случае чаще проводилось родоразрешение путем кесарева сечения ($p = 0,001$). Pistofidis и соавт. в своей работе проанализировали 7 случаев разрыва матки после лапароскопической миомэктомии с 1998 по 2011 г. (Pistofidis G, et al., 2012). Чаще всего определялся единичный узел миомы матки (85,7%), субсерозный или на ножке, размером ≤ 5 см (71,4%). Биполярная диатермия в качестве единственного метода гемостаза во время операции выполнялась у 28,6%, при этом ретроспективный анализ показал, что в 85,7% случаев применение метода, возможно, было чрезмерным. Средний промежуток времени от момента операции до беременности составил 1,4 (0,5) года. Разрыв матки произошел на ≥ 34 -й неделе беременности в 85,7% случаев и в родах — в 14,3% случаев.

Выводы Pistofidis G. и соавт. сообщают нам о том, что лапароскопическая миомэктомия должна быть выполнена опытным хирургом. Следует избегать чрезмерного использования биполярной диатермии для гемостаза во время миомэктомии и применять многоуровневый шов для восстановления дефекта миометрия, особенно в случае интрамурально расположенной миомы и при субсерозном расположении узла со значительным интрамуральным компонентом.

Заболевание не наблюдают у девочек до менархе. В литературе описаны единичные случаи обнаружения миомы матки с появлением менструаций. У таких пациенток прослеживается отягощенный анамнез по наличию миомы матки у близких родственников.

Для современной миомы матки характерно выявление в более молодом возрасте. За 40 лет частота возникновения ММ 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 (30-35 лет) 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 соединительно тканными волокнами.

С 35 лет снижается функциональная активность яичников и продукция стероидных гормонов. По принципу отрицательной обратной связи, гипоталамус усиливает не только выброс гонадотропных гормонов, но и гонадотропную стимуляцию яичников, формируются ановуляторные циклы.

Узлы, имеющие размеры до 15мм, 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 репресслируемую периферическую часть. В возрасте 25-35 лет миоматозные узлы обнаруживают при УЗИ, наступившей беременности или профилактическом осмотре.

Репродуктивный потенциал больных ММ: на каждую приходится 4-5 беременностей, вместе с тем, большинство из них заканчивается абортами (3-4). Чем больше продолжительность заболевания, тем чаще выявляют нарушения репродуктивной функции. Нейроэндокринные изменения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой и надпочечниковой системах приводят к прогрессии ММ и бесплодию.

Быстрый рост миоматозного узла в репродуктивном возрасте зарегистрирован у 48-60% больных. Фоном для этого является преждевременное прекращение репродуктивной функции или запоздалая ее реализация, а также 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 высокой концентрации эстрадиола и низких прогестерона, а также активации урогенитальной инфекции. Истинный быстрый рост миомы - пролиферативная опухоль - чаще наблюдают у женщин в пре- и постменопаузе (8,4% случаев).

В перименопаузальном 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 эстрадила, способствует возникновению гиперпластических процессов в гормонзависимых тканях. Частота патологических кровотечений у больных с миомой матки в возрасте 40-50 лет составляет 48-58%.

Повышается частота сочетания ММ с аденомиозом, что отчасти связано с возрастным изменением структуры эндометрия. С возрастом базальный слой эндометрия глубже проникает в миометрий, создавая условия для развития аденомиоза. Существует мнение, 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.

Менопауза наступает на 1-3 года позже у больных с ММ, 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 уменьшиться в силу строгального компонента. Отсутствие регресса ММ или даже увеличение 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 ММ 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 5-8мм и более в сочетании с ММ; патология яичников; хроническая анемия, не обусловленная другими причинами.

Онкологическую настроенность должны вызывать женщины, вступающие в менопаузу с большими размерами опухоли, узлами субмукозной локализации или с центрипетальным ростом, с рецидивирующей и атипической гиперплазией эндометрия, при сочетании миомы 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 и требуют особого внимания специалистов (17).

Глава 2. ОПИСАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАННОГО МАТЕРИАЛА И ПРИМЕНЯЕМЫХ МЕТОДИК ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в гинекологическом отделении с операционным блоком ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» (заведующая отделением – к.м.н., Цыпурдеева А.А.).

Метод исследования- ретроспективное когортное. В исследовании были включены 159 пациенток с миомой матки, прошедших хирургическое лечение миомы матки путем консервативной миомэктомии лапароскопическим доступом в период 2013-2015 гг.

Критерии включения в исследование: наличие у пациенток миомы матки (до 3х узлов, максимальными размерами до 20 см), возраст от 25 до 50 лет, проходимость маточных труб по данным гистеросальпингографии или лапароскопической хромгидротубации, отсутствие гормонально-обусловленных причин бесплодия.

Критерии исключения: размеры узла миомы более 20 см, спаечная болезнь органов малого таза III и IV стадии (по пересмотренной классификации Американского общества фертильности R-AFS), наличие гидросальпинкса (-ов), мужской фактор бесплодия.

Перед операцией все пациенты проходили стандартное обследование перед лапароскопической операцией. Размеры и локализация узлов миомы определялась при ультразвуковом исследовании. Использовался аппарат GE Voluson 730E (Австрия), с мультислотными датчиками -конвексным (трансабдоминальным), с диапазоном частот 2-7 МГц, и внутрислотной (трансвагинальный), с диапазоном частот 5-9 МГц,

Лапароскопическая миомэктомия выполнялась с помощью комплекта оборудования «Karl Storz» (Германия), который включал интегрированный операционный комплекс с SCB управлением и HD эндо-камерой. Выполнялись следующие основные этапы операции:

1. **Гидропрепаровка миометрия в области разреза.** Для гидропрепаровки использовали 40–100 мл раствора адреналина (на 400 мл физиологического раствора, 1 мл 0,1% адреналина гидрохлорида).
2. **Разрез миометрия.** Для выполнения разреза на матке использовался ультразвуковой скальпель Ultracision (ETHICON).
3. **Энуклеация миоматозного узла.** Во всех случаях миоматозный узел удаляли интракапсулярно, с оставлением псевдокапсулы лейомиомы.
4. **Ушивание дефекта миометрия** – применяли отдельные мышечно-мышечные эндошвы с использованием техники экстракорпорального завязывания хирургических узлов при помощи толкателя нитей (пушера). Использовали синтетический рассасывающийся материал (Vicryl+ 2-0 и/или Monocryl+ 2-0). При глубоком интрамуральном расположении фибромиомы, с целью профилактики образования гематом в области ложа удаленного миоматозного узла, дефект миометрия ушивали послойно с наложением нескольких рядов эндошвов.
5. **Морцелляция миоматозного узла.** Для данного этапа использовали морцеллятор Rotocut G1 (Karl Storz, Германия).
6. **Хромогидротубацию (ХГТ)** выполняли по стандартной методике с целью исключения фактора трубно-перитонеального бесплодия.
7. **Ревизия и санация органов малого таза и брюшной полости.**
8. **Применение противоспаечного барьера.** Использовались следующие барьеры: Interceed® (Ethicon), КолГАРА® (Syntacoll)

Все пациентки с целью профилактики рецидива миомы матки и контрацепции с 1 дня очередной менструации в течение 6 последующих циклов послеоперационного периода принимали комбинированные оральные контрацептивы.

Через 6 месяцев после хирургического лечения всем пациенткам была выполнена МРТ органов малого таза на томографе Philips Intera 1.5T или УЗИ по вышеописанной методике. Оценивали толщину миометрия в

области рубцовых изменений на матке, толщину интактного миометрия стенки матки, где был удален миоматозный узел.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Обработка материала выполнялась на персональном компьютере с помощью стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 13.0). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Возраст пациенток в исследуемой когорте на момент проведения оперативного вмешательства варьировал от 22 до 50 лет. Средний возраст пациенток, которым проведена консервативная миомэктомия, составил 36,2 +/- 5,1 год. Для подсчета использовался метод среднего арифметического вычисления со стандартным отклонением.

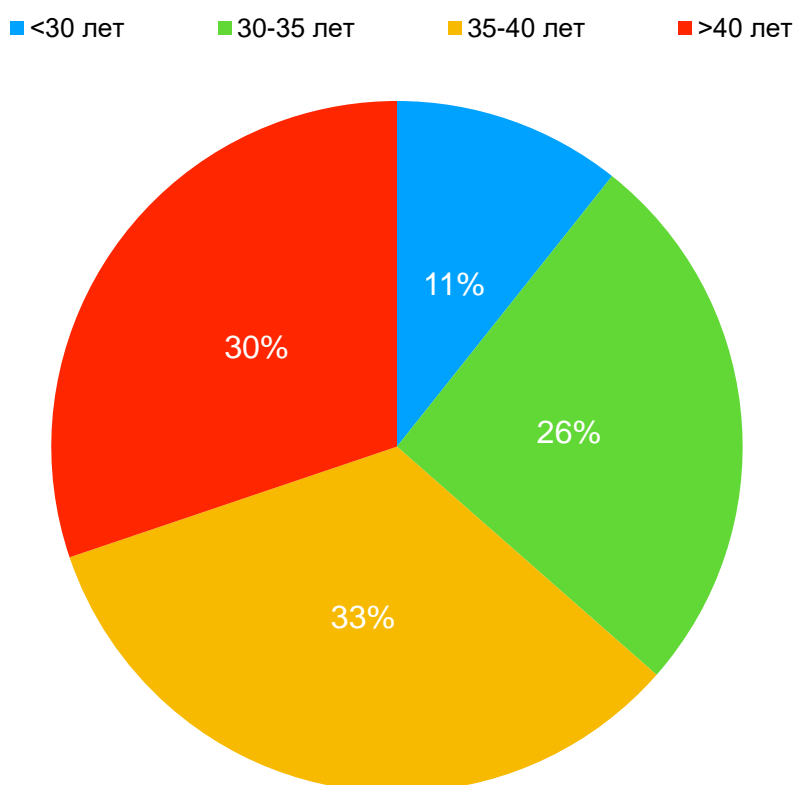


График 1. Распределение исследуемой группы пациенток по возрасту

Как представлено на графике 1, наиболее многочисленной среди пациенток стала возрастная группа от 35 до 40 лет. Следом за ней, с 30% от общего числа, шла возрастная группа старше 40 лет. Лишь 17 пациенток (11% от общего числа) были прооперированы в возрасте до 30 лет.

Возраст наступления менархе в исследуемой когорте варьировал от 9 лет (2 пациентки) до 17 лет (2 пациентки) и в среднем составил 13,0 +/- 1,4

лет. Для подсчета использовался метод среднего арифметического вычисления со стандартным отклонением.

Наиболее распространенным (итого 79,2%) было наступление менархе в возрасте от 12 до 14 лет. Полученные данные отражены в табл.1:

Возраст	Количество пациенток	% от общего количества в исследуемой группе
9	2	1,2%
10	2	1,3%
11	14	8,8%
12	45	28,3%
13	41	25,8%
14	40	25,1%
15	9	5,7%
16	4	2,6%
17	2	1,2%

Таблица 1. Возраст наступления менархе в исследуемой когорте пациенток с миомой матки

Индекс массы тела в исследуемой когорте пациенток на момент поступления в стационар для оперативного лечения ММ был рассчитан по общеизвестной формуле, предложенной Адольфом Кетле: ИМТ равен массе тела в кг, разделенной на рост в метрах в квадрате. Интерпретация результатов проводилась с учетом возрастных особенностей женского организма до и после 30 лет (табл.2).

В исследуемой группе пациенток с ММ индекс массы тела варьировал от 16,6 до 50,3. Среднее значение ИМТ у пациенток, которым была проведена консервативная миомэктомия, составил 24,5 +/- 4,6.

Таблица 2. Индекс массы тела по формуле Кетле в зависимости от возраста

ИМТ	Возраст 18-30 лет	Возраст старше 30 лет
Дефицит массы тела	Менее 19,5	Менее 20,0
Норма	19,5 – 22,9	20,0 – 25,9
Избыток массы тела	23,0 – 27,4	26,0 – 27,9
Ожирение 1-й степени	27,5 – 29,9	28,0 – 30,9
Ожирение 2-й степени	30,0 – 34,9	31,0 – 35,9
Ожирение 3-й степени	35,0 – 39,9	36,0 – 40,9
Ожирение 4-й степени	40,0 и выше	41,0 и выше

При этом 10 пациенток (6.2% группы) имели избыточную массу тела и 31 пациентки (19,5% группы) страдали ожирением. Из них первая степень ожирения отмечена у 10 пациенток, вторая степень – у 16 пациенток, третья степень – у четырех пациенток и одна пациентка имела ожирение четвертой степени. Также в настоящей когорте было 19 пациенток с недостаточной массой тела.

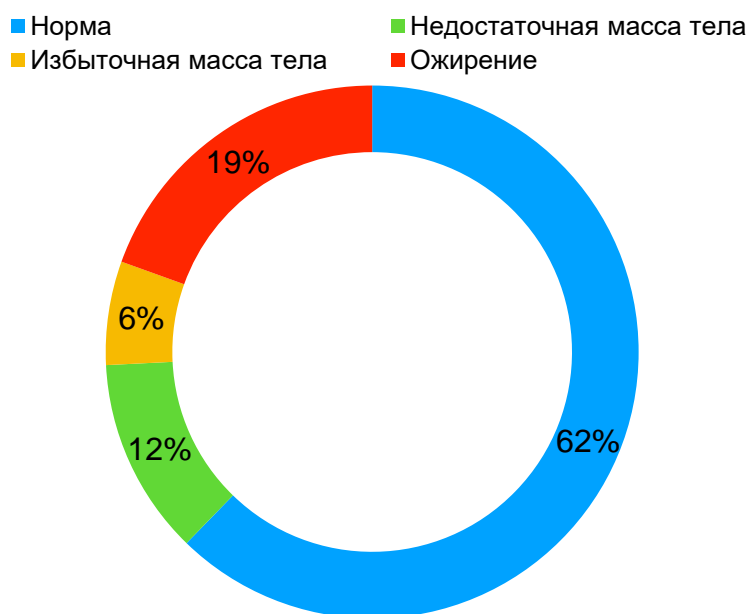


График 2. Распределение исследуемой группы пациенток ИМТ

Реализованная репродуктивная функция.

Среди исследованной когорты 179 пациенток роды в анамнезе имели 74 женщины (41,3% группы). В том числе двое родов в анамнезе отмечено у 12 женщин (6,7% группы). При этом преждевременные роды (в срок от 22 до 37 недель) были в анамнезе у 5 пациенток исследованной группы, то есть в 6,7% всех случаев родов.

По данным ретроспективного анализа историй болезни, первичное бесплодие было диагностировано у 11 пациенток, что составило 10,5% от всех пациенток, не имевших родов в анамнезе.

Клиническая картина ММ в исследованной когорте пациенток

При обращении пациентки предъявляли **жалобы** на тянущие боли внизу живота, гиперменорею, нарушения менструального цикла, диспареунию, бесплодие, мажущие межменструальные выделения, учащенное мочеиспускание, запоры и привычное невынашивание. Анемия наблюдалась у 47,1% пациенток. В 20,1% случаев пациентки отмечали несколько ведущих жалоб. Частота встречаемости жалоб представлена на граф.3:

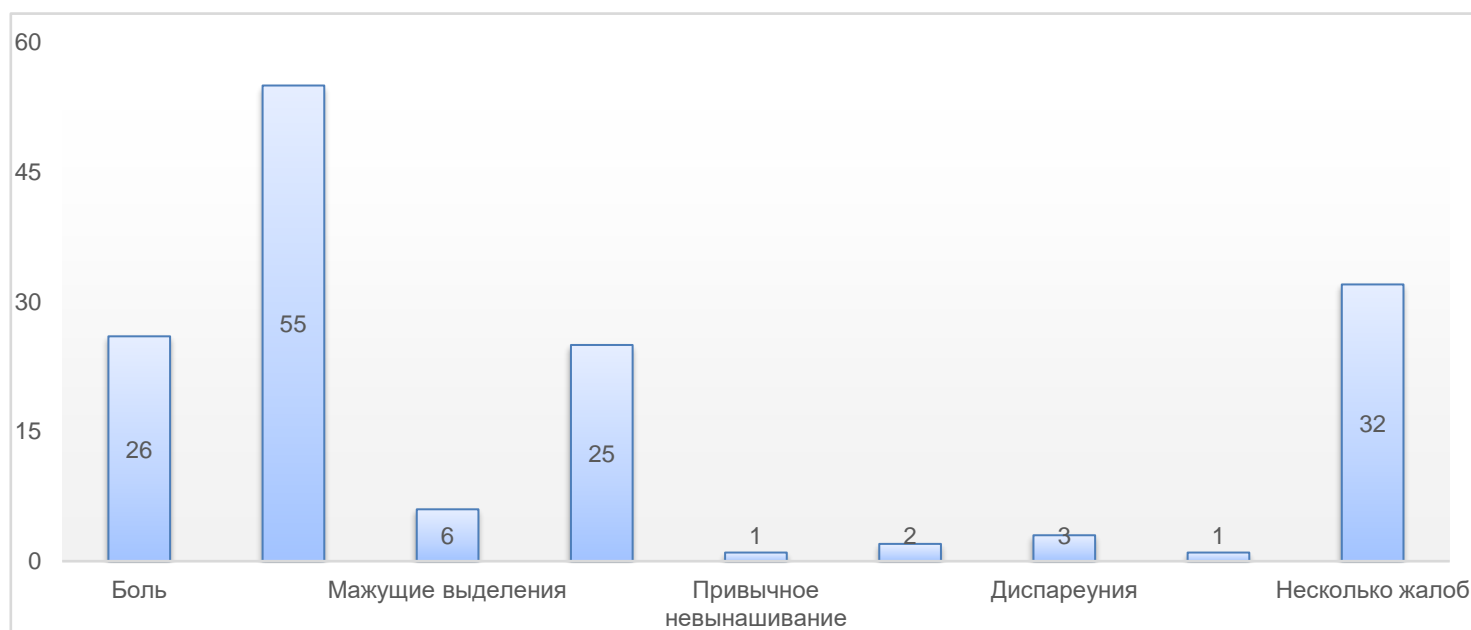


График 3. Частота встречаемости жалоб пациенток

Согласно граф.3, наиболее типичными жалобами среди исследуемой группы была гиперменорея (43,4%), боли внизу живота (18,2%) и бесплодие (18,9%). Принято считать, что клиническая картина миомы матки зависит от ряда факторов, в особенности от размеров, локализации и отношения к мышечной стенке (субсерозная, интрамуральная, субмукозная).

Наиболее часто встречающиеся форм миомы матки в исследуемой когорте пациенток. В изучаемой группе были выявлены как одиночные миоматозные узлы, так и группы миом с разным расположением относительно мышечной стенки. Наиболее часто отмечена интрамурально-субсерозная локализация (57,5% случаев). Субсерозные миомы встречались в 41,3% наблюдений, интрамуральные - в 24,4% и интрамурально-субмукозные формы в 10% случаев. Данное исследование не включало пациенток с субмукозным расположением миом, так как лечение этой формы на базе НИИ АГиР им Д.О. Отта проводится гистероскопически.

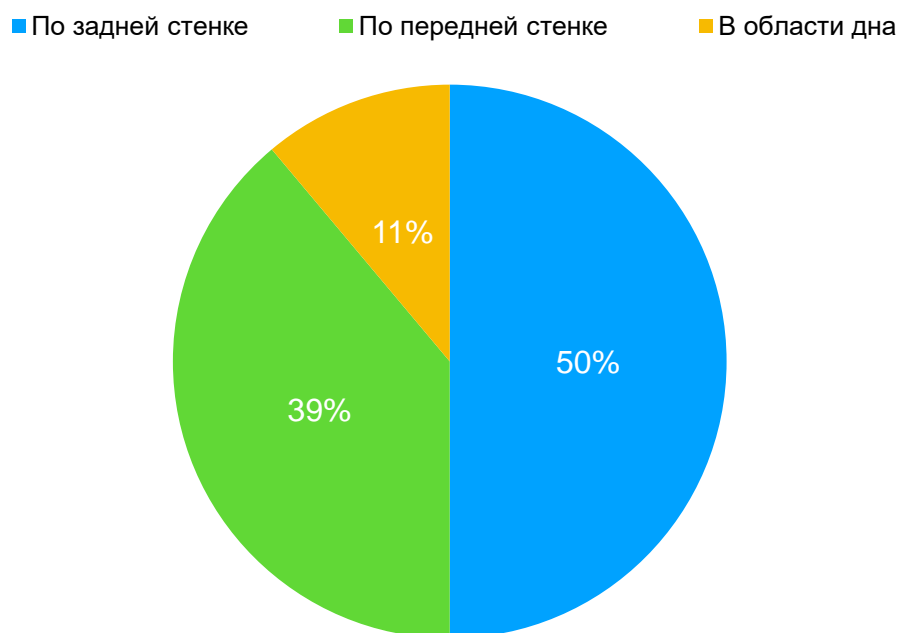


График 4. Расположение интрамурально-субмукозных узлов в исследованной группе

Как продемонстрировано на граф.4, размеры *интрамурально-субмукозных* узлов варьировали от 2 см до 12 см. При этом среднее арифметическое значение составило $5,5 \pm 2,5$ см. Из них 9 узлов исходили из задней стенки, 7 узлов – из передней стенки, и два узла находились в области дна матки.

Размеры *интрамуральных* узлов у отдельных пациенток отличались от 1 до 20 см, при среднем значении $5,3 \pm 3,8$ см. Из них 16 узлов исходили из задней стенки, 21 узел - из передней стенки, 9 узлов в области дна, а также было выявлено три узла шеечно-перешеечной локализации, два узла из правого трубного угла и один узел по левому маточному ребру. Это отражено на граф.5:

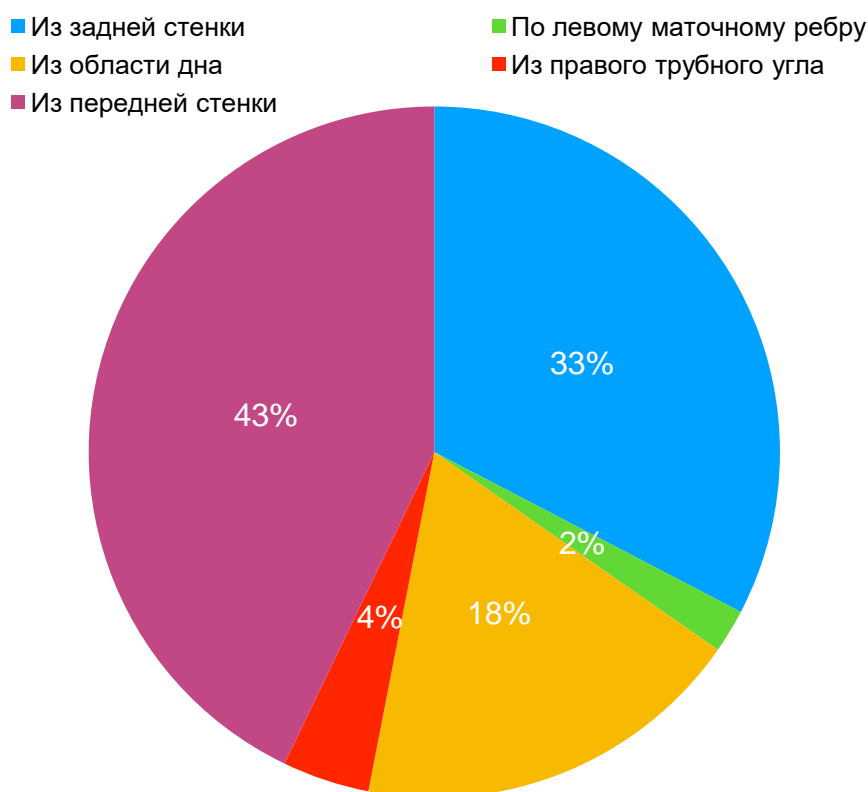


График 5. Расположение интрамуральных узлов в исследованной группе

Субсерозные узлы варьировали в размерах от 0,5 см до 20 см, при этом среднее арифметическое значение составило $3,0 \pm 2,9$ см.

Из них 7 узлов были перешеечной локализации, 30 узлов исходили из передней стенки, 28 из задней стенки, 18 из области дна, и по одному узлу располагались интралигаментарно и по правому маточному ребру. Это отражено на граф.6:



График 6. Расположение субсерозных узлов в исследованной группе

Интрамурально-субсерозные узлы различались размерами от 1 см до 15 см. Средний арифметический размер таких узлов в исследованной группе составил $5,3 \pm 3,0$ см.

Из них 11 узлов были перешеечной локализации, 40 узлов исходили из передней стенки, 45 – из задней стенки, 19 – из области дна матки и четыре узла располагались по левому маточному ребру (граф.7).



График 7. Расположение интрамурально- субсерозных узлов в исследованной группе

Показания к миомэктомии. Структура показаний к выполненному оперативному вмешательству в исследуемой когорте пациенток с ММ представлена на табл.3. Наиболее частым показанием была гиперполименорея (43,4%), бесплодие (18,9%) и болевой синдром (18,2%). Кроме того, показанием к выполнению консервативной миомэктомии у 13 пациенток (8,2%) стали метроррагии, в 10 случаях (6,2%) – привычное невынашивание беременности, в пяти случаях (3,1%) – быстрый рост миоматозного узла, в трех случаях (1,9%) – нарушение функции соседних органов.

Показания к консервативной миомэктомии	Количество случаев (n=159)	Относительное значение в группе, %
Гиперполименоррея	69	43,4
Метроррагии	13	8,2
Бесплодие	30	18,9
Привычное невынашивание	10	6,2
Болевой синдром	29	18,2
Нарушение функции соседних органов	3	1,9
Рост узла	5	3,1

Таблица 3. Показания к консервативной миомэктомии

Частота сопутствующих гинекологических заболеваний и послеоперационных осложнений в исследуемой когорте пациенток.

Миома матки сопровождалась аденомиозом в 24,5% случаев, эндометриозом в 27,7% случаев, что зачастую вело к усложнению хода операции и увеличению длительности срока восстановления после нее.

Продолжительность оперативного вмешательства в исследуемой когорте составила от 25 минут до 325 минут (5 часов 25 минут), средняя продолжительность операции - соответственно 124,6 +/- 50,7 минут. Для подсчета использовался метод среднего арифметического вычисления со стандартным отклонением.

Интраоперационно ИГХ выполнена в 31 из 159 случаев (19,5% группы), дренирование малого таза осуществляли в 21 случае (13,2% группы).

Объем кровопотери пациенток во время операции составил от 50мл до 1л. Средний объем кровопотери во время операции составил 140,1 +/- 174,2 мл. Для подсчета использовался метод среднего арифметического вычисления со стандартным отклонением.

Был проведен анализ зависимости объема кровопотери и продолжительности операции, который представлен на граф.8. Полученный коэффициент корреляции составил 0,7.

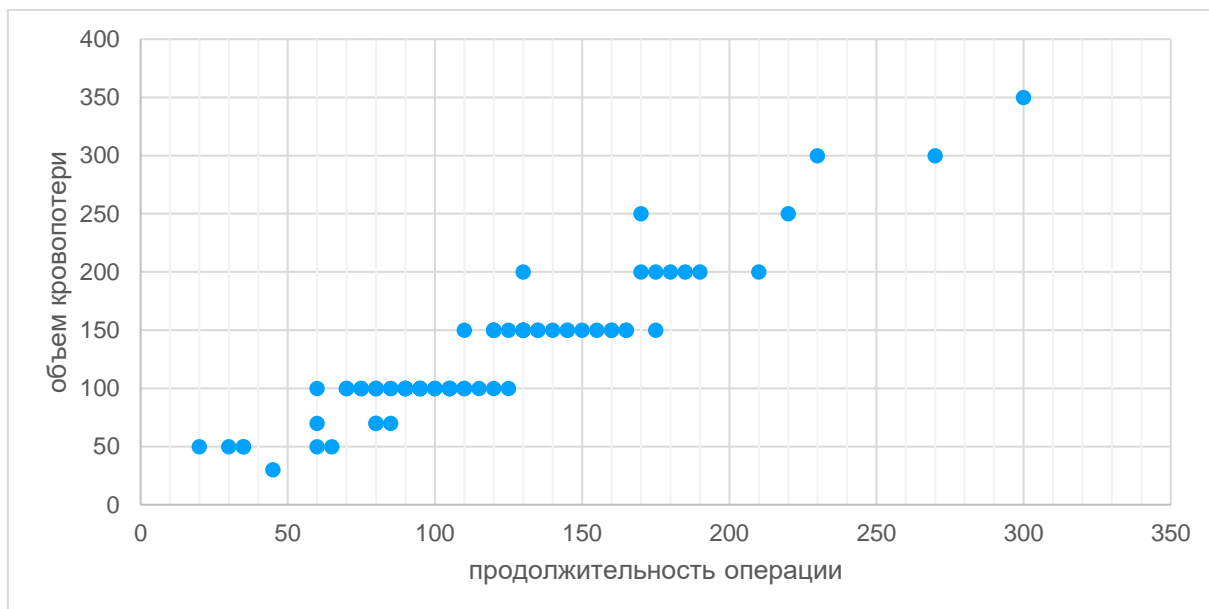


График 8. Зависимость объема кровопотери и продолжительности оперативного вмешательства при лапароскопической миомэктомии

Во всех возможных случаях интраоперационно проведена оценка проходимости маточных труб, наложен противовоспалительный барьер Interseed. После операции назначен прием пероральной контрацепции.

Предоперационная подготовка в виде медикаментозной гормональной терапии в течение трех месяцев до оперативного вмешательства проводилась у 30 из 159 пациенток (18,9% группы). Как показано на граф.9, наиболее часто назначали эсмию (15 случаев),

бусерелин назначали в 7 случаях, диферелин – у 5 пациенток и визанну – у одной пациентки.

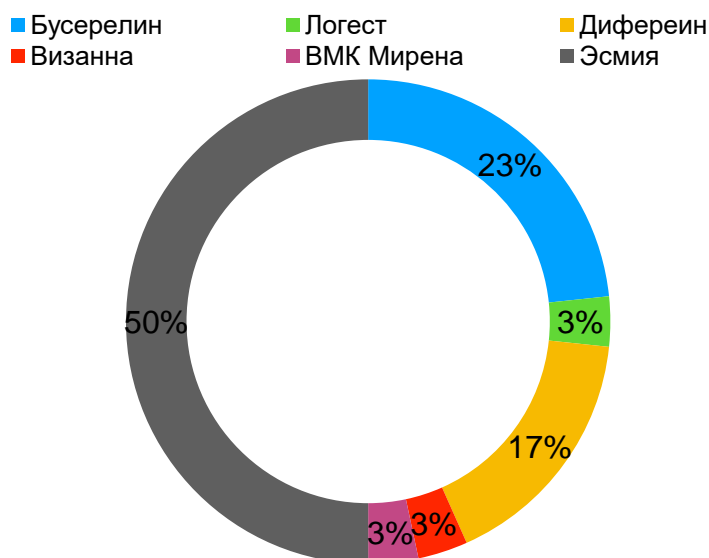


График 9. Применение предоперационной гормональной терапии у 30 пациенток группы исследования

Длительность госпитализации пациенток в исследовании варьировала от 4 до 25 дней. Средняя продолжительность госпитализации пациенток в исследуемой когорте составила $7,9 \pm 3,5$ дня. Для подсчета использовался метод среднего арифметического вычисления со стандартным отклонением.

После оперативного вмешательства, проведенного в период 2013-2015 гг., беременность в дальнейшем наступила у 60 участниц исследования. **Исходы беременности после миомэктомии** в рамках настоящего исследования представлены в таблице 4. Самопроизвольное прерывание беременности в первом триместре (самопроизвольный аборт, неразвивающаяся беременность) отмечена в 5 случаях (8,3% от группы, в которой наступила беременность). Родоразрешение путем планового кесарева сечения проведено в срок у 33 пациенток (55,0%), при наступлении

преждевременных родов – у 4 участниц исследования (6,7%). При этом признаки несостоятельности рубцов при кесаревом сечении в виде наличия «ниш», признаков истончения миометрия выявлены в ходе оперативного родоразрешения у 6 участниц исследования (10,0% случаев). Успешное родоразрешение через естественные родовые пути проведено у 10 участниц исследования (16,7%). У двух пациенток (3,3%) на момент окончания исследования наступившая беременность прогрессировала.

Исходы беременности	Количество случаев (n=60)	Относительное значение в группе, %
Аборт в 1-м триместре (неразвивающаяся беременность, самопроизвольный аборт)	5	8,3
Преждевременные роды (кесарево сечение)	4	6,7
Кесарево сечение	33	55,0
Роды через естественные родовые пути	10	16,7
Прогрессирование беременности	2	3,3
Несостоятельные рубцы при кесаревом сечении	6	10,0

Таблица 4. Исходы беременности после миомэктомии

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

В настоящем исследовании проведен ретроспективный анализ историй болезни и протоколов оперативных вмешательств у 159 пациенток с миомой матки, прошедших хирургическое лечение миомы матки путем лапароскопической миомэктомии в период 2013-2015 гг. Полученные данные в основной группе исследования были подвергнуты сравнению с результатами анализа литературы по указанной проблеме.

Несмотря на многообразие факторов риска возникновения и прогрессирования заболевания, в рамках настоящего исследования мы ограничились только возрастом наступления менархе, возрастом пациенток исследуемой когорты, реализованностью репродуктивной функции до оперативного вмешательства и ИМТ на момент оперативного вмешательства. Полученные в основной группе исследования показатели сравнены с данными литературы. Остальные факторы (роль диеты, физической активности, курения, применения КОК и тамоксифена, а также влияние расовых различий на возникновение и прогрессирование миомы матки) рассмотрены в настоящей работе по данным анализа доступной литературы.

Рассмотрим в отдельности основные факторы риска развития миомы матки:

Раннее менархе. В литературе имеются данные об увеличении риска ММ, связанном с ранним менархе, хотя статистическая значимость этого фактора подвергается сомнению. Исследования L. M. Marshall и др. (1998) показали, что ранняя регулярная менструальная функция связана с увеличением риска роста узлов у молодых женщин. Согласно этой работе, у женщин с менархе, наступившим в возрасте менее 10 лет, риск миомы матки выше, чем у пациенток с менархе в возрасте 12 лет. У женщин с возрастом менархе более 16 лет риск заболеть ММ существенно снижен.

Автор объясняет это повышением клеточных делений миометрия в течение удлиненного репродуктивного периода, что, в свою очередь, увеличивает риск мутации в генах, управляющих процессами пролиферации.

В настоящем исследовании (табл.1.) менархе до 12 лет отмечено в целом у 18 женщин, что составило 11,3% когорты пациенток. Наиболее распространенным (итого 79,2%) было наступление менархе в возрасте от 12 до 14 лет. Средний возраст менархе составил $13,0 \pm 1,4$ лет.

По данным L. M. Marshall и др. (1998), у женщин с возрастом менархе более 16 лет риск заболеть ММ существенно снижен. В нашем исследовании таких пациенток оказалось только двое, что составило 1,2% от группы.

Возраст.

В настоящем исследовании наиболее многочисленной среди пациенток была возрастная группа от 35 до 40 лет, вторая по значимости - старше 40 лет (граф.1).

Полученные данные о среднем возрасте на момент проведения консервативной миомэктомии ($36,2 \pm 5,1$ год) соответствуют данным обзора литературы.

Принято считать, что причиной развития миомы матки и ее развития в течение последних лет репродуктивного периода могут быть обусловлены кумулятивным 20-30-летним гормональным воздействием на миометрий. Повышение риска ММ, связанное с увеличением репродуктивного возраста, было продемонстрировано во многих эпидемиологических исследованиях (Segars J.H. Et al., 2014).

По данным многочисленных авторов, среди пациенток, оперированных по поводу ММ, преобладают женщины в возрасте 40-50 лет. Это можно объяснить более выраженным ростом опухоли в вышеуказанном возрастном периоде, а также моральной готовностью женщин позднего репродуктивного возраста к гинекологической операции. Если признать, что вероятность развития ММ и ее роста фактически увеличиваются в

течение последних лет репродуктивного периода, то гормональные факторы, связанные с перименопаузой, могут считаться важными модуляторами возникновения и роста миомы. Многими исследователями подтвержден тот факт, что в период постменопаузы наблюдается уменьшение размера опухоли. Это объясняют отсутствием гормональной стимуляции дальнейшего роста ММ.

Ожирение. В настоящее время имеются публикации (Ross et al, 1986) о взаимосвязи между ожирением и увеличением заболеваемости ММ. По данным проспективного исследования (Bulun S.E., 2013(2)) риск миомы увеличивается приблизительно на 21% на каждые 10% прибавки массы тела. Подобные результаты были получены после анализа индекса массы тела, а не веса пациенток.

В исследуемой группе пациенток с ММ индекс массы тела варьировал от 16,6 до 50,3. Среднее значение ИМТ у пациенток, которым была проведена консервативная миомэктомия, составил 24,5 +/- 4,6. Как проиллюстрировано на граф.2, 10 пациенток (6.2% группы) имели избыточную массу тела и 31 пациентки (19,5% группы) страдали ожирением. Из них первая степень ожирения отмечена у 10 пациенток, вторая степень – у 16 пациенток, третья степень – у четырех пациенток и одна пациентка имела ожирение четвертой степени. Также в настоящей когорте было 19 пациенток с недостаточной массой тела.

Принято считать, что корреляция между ожирением и увеличением риска ММ опосредована гормональными факторами, связанными с ожирением. По данным литературы, одним из таких факторов может быть снижение синтеза глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), что приводит к увеличению фракции свободных эстрогенов.

Многие авторы уделяют отдельное внимание инсулинорезистентности и повышенной конверсии андрогенов в эстрогены в этиопатогенезе ММ. Эти факторы имеют большее влияние в

постменопаузе, чем в пременопаузе. Считается, что в пременопаузе у женщин с ожирением ферментные системы, экспрессированные в жировой ткани, обуславливают изменение метаболизма эстрогенов с накоплением активных производных эстрадиола и эстрона.

Диета. Потенциальная роль диеты в генезе ММ в литературе освещена мало, однако в работе Wise L.A. и соавт. (2014) была обнаружена корреляция между риском возникновения ММ и потреблением красного мяса, молочных продуктов и омега-3 жирных кислот. При этом потребление зеленых овощей приводило к обратному эффекту. Авторы объяснили этот факт высоким потреблением жиров в первой группе. Диета с высоким содержанием пищевых волокон и низким содержанием жиров снижает уровни эстрогенов в плазме, что вероятно связано с изменениями кишечной флоры и уменьшением количества эстрогенов в кишечное-печеночном кровообращении. Таким образом, диета с низким содержанием жиров влияет на метаболизм эстрогенов у женщин пременопаузального возраста, что в свою очередь снижает риск развития ММ.

Также существуют исследования, в которых подтверждается корреляция между частым потреблением кофе, дефицитом витамина D, чрезмерным потреблением некоторых пищевых добавок (например подсластителей) и увеличивающейся частотой встречаемости ММ (Baird DD, et al., 2013).

В последние годы достаточно широко обсуждается роль фитоэстрогенов. Преимущественно человек их получает с соей. Эти растительные гормоны проявляют свою биологическую активность после агликинования флорой желудочно-кишечного тракта, действуя как селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов. Они проявляют слабые эстрогенные или антиэстрогенные свойства в зависимости от концентрации эндогенных эстрогенов и представительства разных типов эстрогеновых рецепторов в тканях. Ряд авторов предлагают рассматривать роль

фитоэстрогенов в развитии ММ с позиций увеличения риска или протекции в зависимости от сопутствующих факторов заболевания ММ.

К сожалению, в рамках настоящего ретроспективного анализа историй болезни и протоколов оперативных вмешательств не возникло возможности достоверно проанализировать роль диеты в возникновении и прогрессировании ММ.

Курение. В работах некоторых исследователей было показано, что риск миомы снижается у курящих женщин, причем этот феномен не характерен для женщин, куривших в прошлом. Так, в одном из таких исследований было продемонстрировано снижение до 50% риска миомы матки, требующей хирургического лечения.

В другом исследовании была выявлена прямая зависимость сокращения риска ММ 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 на 33% ниже, чем у некурящих.

Обратная зависимость между курением и возникновением ММ скорее всего свидетельствует об антиэстрогенном эффекте табакокурения. 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 повешенного уровня метаболизма.

Более низкая масса тела может быть еще одним косвенным механизмом, снижающим риск развития миомы. Однако, учитывая неблагоприятное воздействие никотина на организм в целом, курение, несомненно, нельзя рекомендовать как метод профилактики миомы.

В связи с ограниченностью информации в рамках настоящего ретроспективного анализа историй болезни, роль курения в возникновении и прогрессировании ММ автор не рассматривал.

Физическая активность. Связь между физической активностью и возникновением ММ может быть рассмотрена в совокупности с ИМТ и диетой.

По данным литературы, в одном исследовании авторы изучали распространенность ММ среди бывших атлетов колледжа по сравнению с женщинами, не занимавшимися спортом. Было установлено, что риск заболеть ММ у женщин, не занимавшихся спортом в 1,4 раза выше, чем у бывших спортсменов. Следует отметить, что исследованные группы в данной работе отличались не только степенью физической активности, но и образом жизни, диетами, жировой массой, что, в свою очередь, вело к снижению конверсии андрогенов в эстрогены в жировой ткани.

В рамках настоящего исследования изучение возможной связи между физической активностью и возникновением ММ не выполнялось.

Реализованная репродуктивная функция.

Среди исследованной когорты 179 пациенток роды в анамнезе имели 74 женщины (41,3% группы). В том числе двое родов в анамнезе отмечено у 12 женщин (6,7% группы).

Ряд исследований (Parazzini et al, 1996) подтвердил обратную связь между количеством родов и риском развития ММ. Относительный риск миомы среди рожавших женщин ниже, чем у нерожавших, и прогрессивно снижается относительно возрастающего числа родов. Результаты принято интерпретировать как уменьшение свободного эстрогенного воздействия на миометрий.

Расовые различия. Многочисленные научные исследования сообщают, что ММ более распространена у темнокожих по сравнению с женщинами белой расы (Baird et al., 1998). В рамках настоящего исследования подобное сравнение не представлялось возможным из-за доминирования в обследуемой когорте представительниц одной расы.

В случайной выборке женщин (США) в возрасте 35-49 лет кумулятивная встречаемость ММ к 50-летнему возрасту составила более 80% для афроамериканок и приближалась к 70% для женщин европеоидной расы, что было определено методами исследования образцов, полученных в ходе хирургической операции и/или УЗИ (Baird D. et al., 2003).

В трех европейских когортных исследованиях распространенность лейомиом оказалась ниже, чем в описываемой популяции США. Когортное исследование, проведенное в Германии (Heinemann K. et al., 2003) выявило 10,7% женщин в возрасте 40 лет, у которых была диагностирована ММ. В когортном исследовании, проведенном в Италии, ультрасонографически определяемые фиброиды матки диагностированы у 21,4% женщин в возрасте 30-60 лет (Marino J. et al., 2004), в то время как исследование в Швеции показало, что только 7,8% женщин в возрасте 33-40 лет имели выявленные лейомиомы при помощи УЗИ (Borgfeldt C. et al., 2000).

По данным литературы, причиной более высокой распространенности ММ среди женщин негроидной расы связывают с этническими различиями в циркулирующих уровнях эстрогенов.

В исследовании заболеваемости ММ среди медсестер пременопаузального возраста в США, частота случаев ММ у женщин азиатского и латиноамериканского происхождения не различалась от представительниц белой расы (частота на 1 тыс. женщин в год: латиноамериканки - 14,5%; азиатки - 10,4%; белые - 12,5%); в отличии от женщин негроидной расы (37,9%). Кроме того, в этом исследовании пациентки афроамериканского происхождения момент диагностики ММ были моложе, у них отмечались более крупные размеры узлов и чаще встречались многочисленные опухоли. Также в этой группе продемонстрирована большая выраженность клинической симптоматики ММ и высокая частота гистерэктомии (Faerstein E. et al., 2001).

В связи с этническим и семейным характером заболевания в настоящее время активно изучают различные аспекты **генетической предрасположенности** к миоме матки. Это не было предметом настоящей работы, но для полноты картины проанализированы доступные литературные источники по этой проблеме.

Принято считать, что первичной клеткой, из которой в результате происшедших в ней хромосомных aberrаций и генных мутаций начинает расти генетически аномальный клон клеток, может стать мезенхимальная недифференцированная клетка или гладкомышечная клетка миометрия (Perez-Lopez и др., 2014). Многие исследования показали, что примерно в 40% опухолей обнаруживаются различные хромосомные нарушения, наиболее распространенные — транслокация хромосом 12 и 14 (Ciavattini A. и др., 2013).

Происхождение миомы матки также может быть связано с изменениями в пролиферации клеток мезенхимального происхождения, поскольку для пролиферирующих гладкомышечных клеток этой опухоли характерна повышенная экспрессия гена HMGA2 (Markowski DN, et al., 2011; Bertsch E, et al., 2014). Активная экспрессия гена HMGA2 отмечена только в лейомиоматозных узлах и не выявлена в нормальном миометрии.

Другим геном-кандидатом на хромосоме 14 может быть ген RAD51L1, относящийся к семейству репаративных генов рекомбинации, продукт которого взаимодействует с белком HMGA2 и, вероятно, играет роль в регулировании клеточного цикла. Высказано предположение, что нарушение нормального расположения или взаимодействия генов RAD51L1/HMGA2 может быть причиной нарушения регуляции роста клеток миомы.

По данным Ciavattini A и др., (2013) делеция 22-32 в длинном плече 7ой хромосомы встречается приблизительно в 17% случаев и является вторым по частоте в клетках ММ. Деления и транслокации в длинном плече 7ой хромосомы встречается также и при других доброкачественных

опухолях, таких как липомы и полипы эндометрия, но особенно характерны для миом. Несколько других генетических локусов и генных продуктов, такие как STE-20-like-kinase, AKAP13 и MED12, также включены в механизмы развития и роста миомы матки (Ciavattini A и др., 2013).

Принято считать, что при наличии генетической предрасположенности многие другие биохимические и гормональные факторы играют существенную роль развитию ММ. Среди них ряд работ посвящено изучению роли **хемокинов, цитокинов, внеклеточных матричных компонентов (коллагены, фибронектины) и факторов роста.**

Например, трансформирующий фактор роста β , особенно его субъединица $\beta 3$, которая экспрессируется в повышенном количестве в этих опухолях. Эти биохимические компоненты изучались с целью разработки потенциальных лечебных средств. Повышенные уровни некоторых нейропептидов, включая субстанцию Р, нейрональный маркер PGP9,5 (protein gene product 9,5), нейротензин, тирозина нейропептид и вазоактивный интестинальный пептид, были обнаружены в большем количестве в псевдокапсуле миоматозных опухолей по сравнению с нормальным миометрием (Malvasi A. и др., 2011). Многие из них вовлечены в процессы, связанные с заживлением ран и сократительной способностью/перистальтикой матки.

В целом принято считать, что развитие и рост опухоли происходит в результате появления клона опухолевых клеток на фоне сложных взаимодействий половых гормонов и их рецепторов в опухолевой ткани и в окружающем миометрии, ангиогенных факторов роста и цитокинов, влияющих на состояние внеклеточного матрикса и дисбаланс между двумя процессами — клеточной пролиферацией и апоптозом (Bulun SE., 2013; Segars JH. и др., 2014). Для миомы матки характерна обратно

пропорциональная зависимость между плотностью микроваскулярной сети и процентным содержанием коллагенового матрикса, повышение которого ведет к интерстициальной ишемии и атрофии гладкомышечных клеток.

Достаточно давно и широко обсуждается роль половых гормонов в патогенезе миомы матки. Эстрогены и прогестерон тесно вовлечены в регуляцию роста, хотя роль каждого из этих гормонов до конца не ясна (Mauro T. и др., 2004). Традиционно эстрогены считаются основным митогенным фактором, поскольку в многочисленных экспериментальных и клинических наблюдательных исследованиях было подтверждено, что миома матки является эстроген-зависимой опухолью. Роль прогестерона сложна и неоднозначна, однако в исследованиях последних лет показано, что он также играет ключевую роль в регуляции роста миомы матки (Molly B, et al., 2015). Прогестерон и прогестины способны повышать митотическую активность клеток, а значит, и ускорять рост опухоли (Islam MS, et al., 2013(3)).

В отличие от нормального миометрия миома матки содержит гораздо больше эстрогеновых рецепторов на единицу объема ткани, и их число значимо возрастает в фолликулиновую фазу менструального цикла. Maia и соавт. (2007) обнаружили, что при субмукозной/интрамуральной миомах матки происходит повышение экспрессии ароматазы в эндометрии в фолликулиновую (пролиферативную) фазу как в стромальных (в основном), так и в эпителиальных клетках по сравнению с лютеиновой фазой менструального цикла, в то время как у пациенток с субсерозной миомой матки, не страдающих меноррагиями, она практически не выявлялась вне зависимости от фазы менструального цикла (58,7 vs 0%, $p < 0,0018$) (Maia H. и др., 2007). Кроме того, миома матки экспрессирует гены, кодирующие фермент ароматазу, с помощью которого андрогенные предшественники превращаются в эстрогены. Локальная продукция эстрогенов в миоме матки и/или в эутопическом эндометрии этих женщин может быть более важным фактором, потенцирующим рост опухоли, чем воздействие системных

эстрогенов, а также индуцировать развитие гиперплазии эндометрия и аденомиоз. В пользу этого свидетельствует тот факт, что при назначении экзогенных эстрогенов в качестве поддерживающей терапии (add-back-терапии) при длительном использовании агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) не наблюдается роста опухоли, поскольку известно, что последние подавляют ароматазную активность наряду с другими эффектами.

В последнее время растет число достаточно убедительных данных, свидетельствующих о ключевой роли прогестерона в иницировании каскада молекулярно-генетических нарушений, возникающих в процессе роста опухоли (Bulun SE, 2013; Ono M, 2013). В течение лютеиновой фазы цикла в ткани миомы матки одновременно возрастает митотическая активность и число обеих изоформ прогестероновых рецепторов А и В по сравнению с нормальным миометрием. Содержание маркера пролиферативной активности клеток Ki67 достигает максимума в лютеиновую фазу цикла, когда уровень прогестерона наиболее высок. В пользу повышения пролиферативной активности клеток миомы матки под влиянием прогестерона свидетельствует усиление экспрессии мРНК эпидермального фактора роста только в лютеиновую фазу цикла. В фармакологических исследованиях было показано, что прогестины обладают дополнительным митогенным воздействием на миому матки.

Например, более быстрое увеличение размеров опухоли наблюдается у женщин в постменопаузе при назначении комбинированных препаратов для заместительной гормональной терапии в перименопаузе, а не на фоне монотерапии эстрогенами (Palomba S, et al., 2002). При этом влияние прогестина медроксипрогестерона ацетата является дозозависимым — более высоким при назначении 5 мг/сут по сравнению с 2,5 мг/сут. Самым убедительным доказательством возможного митогенного влияния прогестерона на миому матки служат результаты многочисленных клинических исследований, в которых различные антипрогестины

последовательно и значимо уменьшают размер опухоли (Steinauer J, et al., 2004).

Полагают, что прогестерон стимулирует рост миомы матки посредством трех механизмов: 1) повышения пролиферации гладкомышечных клеток; 2) увеличения объема экстрацеллюлярного матрикса и 3) гипертрофии гладкомышечных клеток. Эти эффекты значительно отличаются от влияния прогестерона, поддерживающего «покой» миометрия во время беременности. Эстрогены играют «разрешающую» роль, повышая экспрессию рецепторов прогестерона, и тем самым усиливают роль прогестерона в генезе опухоли. Таким образом, усиление пролиферативного потенциала клеток миомы матки происходит в результате сочетанного действия эстрадиола и прогестерона.

Модулирующее действие половых гормонов на рост миоматозных узлов реализуется посредством ключевых ростовых факторов: инсулиноподобного фактора роста, эпидермального фактора роста и трансформирующего фактора роста β (Bulun SE, 2013). Безусловно, в развитии гиперпластических и опухолевых заболеваний важная роль принадлежит нарушениям апоптоза, в регуляции которого принимают участие такие биологические маркеры этого процесса, как протоонкоген *bcl-2* и ген, кодирующий опухоль- супрессивный белок *p53*.

Недавно в ткани миомы матки были обнаружены клетки, обладающие характеристиками стволовых-прогениторных клеток, которые могут быть ответственны за гормонозависимый рост этой опухоли (Ono M, et al., 2013(34); Molly B., et al., 2015). В самих стволовых-прогениторных клетках отмечается дефицит ЭР- α и ПР, однако в окружающих их дифференцированных клетках выявляется чрезвычайно высокая экспрессия этих рецепторов, поэтому влияние гормонов может осуществляться паракринным путем. Главный недостаток ингибиторной терапии — рост миомы, он, как правило, возобновляется после ее прекращения. Открытие

стволовых клеток и паракринных взаимоотношений между ними и популяцией дифференцированных клеток в пределах лейомиомы, возможно, послужит толчком для разработки новых методов терапии, которая будет не только временно сдерживать рост лейомиомы, но и излечивать пациенток с этой патологией.

Гормональная контрацепция. Сообщения в литературе о влиянии комбинированных оральных контрацептивов (КОК) на рост ММ чрезвычайно противоречивы (Marshall et al, 1998). Эта роль особенно интересна в связи с современными механизмами гормонального влияния, описанного выше.

В ранних работах высказывалось предположение, что КОК могут играть роль в развитии или росте миомы. Однако далее не было выявлено связи между возникновением ММ и использованием КОК, более того, доказано, что риск развития миомы матки прогрессивно уменьшается в зависимости от продолжительности приема КОК (приблизительно, 17% сокращения риска на каждые 5 лет использования). Этот защитный эффект был объяснен снижением выделения свободных эстрогенов, обусловленным действием прогестагенов.

Существуют данные (Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013) о снижении риска развития ММ при приеме прогестагенов в депо-форме, а также при использовании внутриматочных систем с левоноргестрелом.

Противоречивые результаты различных исследований относительно эффекта КОК можно объяснить различными видами и дозами эстрогенов и прогестагенов в различных препаратах КОК.

Возможности всестороннего анализа влияния КОК на возникновение ММ в исследованной когорте пациенток в рамках ретроспективного анализа историй болезни было ограничено и в связи с этим не проводилось.

Тамоксифен. Ряд клинических исследований выявили рост миомы матки у больных раком молочной железы, получавших терапию

тамоксифеном, вплоть до появлений показаний к гистерэктомии. В связи с этим в литературе принято рассматривать этот частичный агонист эстрогенов в рамках этиопатогенеза ММ. Поскольку тамоксифен является эффективной адьювантной терапией эстрогенчувствительного рака молочной железы, можно ожидать, что данный препарат приведет к регрессу чувствительных к эстрогенам ММ.

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 появлений показаний к гистерэктомии.

Считается, что эффект тамоксифена дозозависим. Кроме того, стимулирование роста миомы или отсутствие такового влияния связано с совокупностью дополнительных факторов. Известно, что тамоксифен, применяемый для лечения рака молочной железы, в 20% оказал агонистическое эстрогенное влияние, увеличивая пролиферативную активность. У этих больных были выявлены полипы эндометрия, железистая гиперплазия эндометрия, аденомиоз и/или миоматозные узлы.

В исследованиях Адамян Л.В. (2015) описано несколько случаев лейомиосаркомы матки, диагностированные у больных, получавших тамоксифен. Таким образом, по мнению вышеупомянутого автора, разные эффекты тамоксифена в молочной железе и матке подтверждают действие данного препарата как селективного модулятора эстрогеновых рецепторов, проявляющего свойства агониста или антагониста в зависимости от клетки-эффектора и соотношения типов эстрогеновых рецепторов.

В рамках настоящей работы исследование влияния тамоксифена не проводилось.

Клиническая симптоматика в исследуемой когорте характеризовалась многообразием симптомов, из которых наиболее

типичными проявлениями была гиперменорея (34,5%), болевой синдром внизу живота (16,3%) и бесплодие (15,7%).

Согласно данным литературы, симптомы миомы матки могут быть изолированными или в различных сочетаниях, включая маточные кровотечения, боль, ощущения вздутия живота, нарушения функции смежных органов, бесплодие, диспареунию, гиперплазию эндометрия, мелкокистозные изменения яичников, дисгормональные заболевания молочных желез.

Широко известно, что клиническая картина зависит от локализации процесса. Так, при субмукозной локализации ММ, деформирующей полость матки, наиболее частыми проявлениями будут нерегулярные кровотечения, бесплодие и привычное невынашивание беременности. Важную роль играет расположение узлов по отношению к оси матки: шеечная, перешеечная и корпоральная.

Субсерозные узлы, растущие в брюшную полость при достижении определенного размера, могут оказывать давление на соседние органы, нарушая их функцию (Sinclair D.C. et al., 2011). По данным литературы, такие пациентки часто предъявляют жалобы на ощущение давления, тяжести или дискомфорта в малом тазу, метеоризм, боли в области поясницы/крестца, дисхезию и диспареунию. В исследуемой когорте таких пациенток не было, так как лечение субмукозной миомы матки на базе НИИ АГиР им Д.О. Отта проводится гистероскопически.

В изучаемой группе были выявлены как одиночные миоматозные узлы, так и группы миом с разным расположением относительно мышечной стенки. Наиболее часто отмечена интрамурально-субсерозная локализация (57,5% случаев). Субсерозные миомы встречались в 41,3% наблюдений, интрамуральные - в 24,4% и интрамурально-субмукозные формы в 10% случаев.

Обзор литературы позволяет выделить взаимосвязь следующих наиболее частых случаев локализации (и отношения к оси матки) с клинической картиной ММ:

- 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. Например, шеечно-перешеечная локализация миоматозного узла визуализируется при влагалищном исследовании сглаживанием передней или задней губы, либо всей шейки со смещением наружного зева к противоположной стороне от локализации узла.

- Расположение субсерозного или интрамурального узла в области перешейка (антецервикальная локализация) обусловлено нарушениями функции мочеиспускания за счет 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 брюшину от задней поверхности передней брюшной стенки, диагностируют очень редко. Возможен конфликт с мочевым пузырем при вхождении в брюшную полость. Функция мочеиспускания может восстанавливаться до нескольких месяцев после операции.

- Ретроцервикальная локализация - узел исходит из задней поверхности шейки матки, растет в сторону прямой кишки с симптомами давления ее, появления запоров, изредка - лентообразного кала.

- При развитии подброшенного 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 - вторичный ишиас.

- Параметральный рост миомы матки 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 будет являться ноющая боль в кресте и позвоночнике.

- Межмышечные миомы нарушают сократительную способность миометрия, увеличивают и деформируют полость матки и площадь эндометрия. При этом утолщается средний слой миометрия, нарушается микроциркуляция и как результат - длительные и обильные маточные кровотечения. Они же и будут являться наиболее частой клинической причиной для оперативного вмешательства (наблюдаются у 70% больных) при миоме матки.

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

Болевой синдром в нашем исследовании встречался с частотой 16,3%. По данным литературы, он описывается у каждой третьей больной ММ и проявляется в виде вторичной дисменореи, схваткообразной боли при

субмукозном расположении узла, ноющей боли при быстром росте, больших размерах, межсвязочном расположении опухоли, давлении соседних органов, дегенеративных изменениях в узле и сопутствующих воспалительных заболеваниях гениталий.

Популяционное исследование Lippmann S.A. и др. (2003) показало, что женщины с ММ лишь немного чаще указывают на наличие умеренной или тяжелой диспареунии или нециклической тазовой боли, а частота умеренной или тяжелой дисменореи была не выше, чем в популяции женщин, не страдающих данным заболеванием. После выполнения эмболизации маточных артерий и уменьшения объема матки на 35% частота мочеиспускания и наличия императивных позывов снизилась у 68%, несколько снизились у 18%, остались неизменным или ухудшились только у 14%. Эти данные позволяют предполагать, что увеличение объема матки, наблюдаемое при миоме, ассоциировано с наличием симптомов со стороны мочевыделительной системы (Pron G. и др., 2003).

При перекруте ножки субсерозного узла развивается 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 данной клинической картине необходима дифференциальная диагностика с перекручиванием кисты яичника, острым аднекситом, аппендицитом, внематочной беременностью.

Грозным, но редким осложнением является разрыв кровеносного сосуда миомы с кровотечением в брюшную полость. Иногда прослеживается причинная связь данного осложнения с травмой или подъемом тяжестей, иногда причина остается неизвестной. Предрасполагающим фактором иногда служит беременность. Для клинической картины данного осложнения характерны резкая боль кинжального характера и признаки внутрибрюшного кровотечения с развитием шока, коллапса. Диагноз устанавливается интраоперационно.

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

В нашем исследовании мы уделили особое внимание анализу сочетания ММ с сопутствующей гинекологической патологией. При этом в исследованной группе пациенток миома матки сопровождалась аденомиозом в 24,5% случаев, эндометриозом в 27,7% случаев, что зачастую вело к усложнению хода операции и увеличению длительности срока восстановления после нее.

Миома матки также может стать причиной бесплодия. В исследуемой группе частота бесплодия составила 15,7%. Принято считать, что бесплодие может возникать при деформации узлами опухоли стенок цервикального канала и/или полости матки, окклюзии проксимальных отделов маточных труб, нарушении нормальной тубоовариальной анатомии, повышенной или патологической сократимости миометрия, изменениях в эндо- и миометрии (Oliveira F., 2004; Краснопольский В.И., 2005; Donnez J., 2002).

По данным работы Долинского А.К. (2013), ведущими факторами возникновения бесплодия при миоме матки являются размеры миоматозного узла более 5 см при его интрамуральной локализации, а также деформация полости матки вне зависимости от размеров узла, перешеечная и интерстициальная локализация узлов миомы. Выполнение миомэктомии по указанным показаниям позволяет эффективно преодолеть бесплодие в 20,4-34% случаев.

Общепринятая тактика ведения больных с миомой матки включает наблюдение и мониторинг, медикаментозную терапию, стандартные методы хирургического лечения и использование новых мини-инвазивных подходов. Для каждой пациентки разрабатывают индивидуальную тактику ведения, то есть подход должен быть строго персонифицированным. В современных условиях это приобретает особое значение, так как значительная часть пациенток может быть заинтересована в сохранении репродуктивной функции.

Считается, что 15% больных с миомой матки в репродуктивном возрасте необходимо хирургическое лечение. 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, мочевой пузырь, 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 исследованной группе пациенток структура показаний к выполненному оперативному вмешательству (табл.3) была представлена следующим образом. Наиболее частыми показаниями стали гиперполименорея (43,4%), бесплодие (18,9%) и болевой синдром (18,2%). Кроме того, показанием к выполнению консервативной миомэктомии у 13 пациенток (8,2%) стали метроррагии, в 10 случаях (6,2%) – привычное невынашивание беременности, в пяти случаях (3,1%) – быстрый рост миоматозного узла, в трех случаях (1,9%) – нарушение функции соседних органов.

В настоящее время выделяют четыре принципиальных подхода к комплексному лечению миомы матки (Кулаков В.И. и др., 2004).

1. Радикальный: гистерэктомия (тотальная или субтотальная). Такой подход ограничивает дальнейшую репродуктивную функцию пациенток, так как для вынашивания беременности им придется прибегнуть к вспомогательным репродуктивным технологиям с заместительным вынашиванием беременности. В современной классификации лечебных подходов гистерэктомия у пациенток репродуктивного возраста рекомендована только при наличии больших узлов и невозможности использования других методов лечения симптомной миомы.

2. Временно-регрессионный: использование медикаментозной терапии (агонисты гонадотропин-релизинг гормона, антипрогестагены и др.). Принято считать, что их роль оправдана в лечении небольших миоматозных узлов у части больных перименопаузального возраста, а также с целью неoadьювантной терапии, направленной на компенсацию анемии и снижение интраоперационной кровопотери при миомэктомии.

3. Стабильно-регрессионный: эмболизация маточных артерий (ЭМА), лапароскопическая окклюзия маточных артерий. Эти методы позволяют нивелировать симптомы заболевания, уменьшить в размере миоматозные узлы, а в ряде случаев вызвать их экспульсию из матки. Однако в настоящее время широко обсуждается вопрос о целесообразности и безопасности выполнения ЭМА у женщин репродуктивного возраста, планирующих беременность. Так, по некоторым данным ЭМА в ряде случаев осложняется нарушением менструальной функции и гипофункцией яичников вплоть до развития аменореи (Бреусенко В.Г., 2011).

4. Консервативно-пластический: миомэктомия. Целью этого метода является восстановление менструальной и репродуктивной функции. При этом число консервативно-пластических операций на матке остается довольно низким: на протяжении последних 30-40 лет оно не превышает 10-

12% (Вихляева Е.М., 2004). Ограничением к использованию этого метода является отсутствие технической возможности выполнить подобную операцию. Миомэктомия может быть выполнена лапаротомным, лапароскопическим, роботическим или влагалищным доступами.

Известно, что после выполнения миомэктомии лапаротомным доступом спонтанная беременность наступает, по различным данным, только у 10-30 % женщин с бесплодием (Li T.C. et al., 1999). При этом показано, что хирургический доступ для выполнения оперативного вмешательства достоверно не влияет на эффективность преодоления бесплодия (Долинский А.К., 2013).

Частота наступления беременности у женщин с бесплодием и миомой матки после лапароскопической миомэктомии, факторы, влияющие на частоту наступления беременности после миомэктомии в последнее десятилетие активно изучаются.

Многие авторы подтверждают, что главными факторами влияния на морфо-функциональное состояние миометрия после миомэктомии являются размеры и количество удаленных узлов, их локализация, техника оперативного вмешательства, качество шовного материала и вид применяемой хирургической энергии (Айламазян Э.К., Беженарь В.Ф., 2008). Так, по некоторым данным, электрокоагуляционное вмешательство вызывает значительную операционную термическую травму и отсроченный некроз интактного миометрия (Kunde D. et al., 2003). Между тем, в настоящее время миомэктомия лапаротомным доступом остается наиболее часто используемой технологией при выполнении данной операции (Долинский А.К., 2013).

Вторым, но не менее важным показателем результатов миомэктомии является риск такого осложнения дальнейшей беременности и родов, как несостоятельность послеоперационного рубца на матке (Kelly B.A., et al., 2008). Кроме того, возможны другие акушерские осложнения:

- прерывание беременности при различных сроках,

- несвоевременное излитие околоплодных вод,
- патология расположения и прикрепления плаценты, и
- неправильное предлежание и положение плода,
- плацентарная недостаточность,
- риск хирургического вмешательства во время беременности в связи с нарушением питания миоматозных узлов.

Вопрос о несостоятельности рубца на матке после эндоскопических миомэктомий, поднимающийся в современной отечественной литературе, требует тщательного анализа. В зарубежной литературе существует работа, в которой проанализированы 19 случаев разрыва матки в срок от 17 до 40 нед. беременности после миомэктомий 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 случаях (37%) рану не зашивали. Ни одна из женщин не умерла, три плода (18%) погибли на 17-й, 28-й и 33-й неделе беременности. В рамках литературного поиска мною обнаружены только два сообщения о случаях разрывах матки при беременности после гистероскопических миомэктомий.

Тем не менее, больная с ММ, которой показана операция, должна иметь полную информацию о преимуществах и недостатках радикального и органосохраняющего объема хирургического лечения. В современных условиях окончательное решение об объеме операции и доступе должна принимать сама пациентка совместно с хирургом, подписывая информированное согласие на операцию и осведомление о возможности осложнений.

Результаты проведенного хирургического лечения принято оценивать по следующим параметрам: количество, размер и локализация удаленных миоматозных узлов, количество наложенных швов и рядов швов на ложе удаленных узлов, интраоперационная кровопотеря, продолжительность

операции, послеоперационные осложнения, применение антибиотикотерапии в послеоперационном периоде, длительность госпитализации.

В исследуемой группе пациенток применяли только стандартизированную методику лапароскопической миомэктомии, которая с современных позиций является более безопасной и эффективной альтернативой лапаротомного аналога (Долинский А.К., 2013). По данным этого автора, биометрические, морфологические и иммуногистохимические признаки репаративного процесса в области рубца на матке после выполнения миомэктомии лапароскопическим доступом характеризуются достоверно более выраженным мио- и неоангиогенезом в сравнении с лапаротомным доступом.

В настоящем исследовании у в виде медикаментозной гормональной терапии в течение трех месяцев до оперативного вмешательства проводилась у 30 из 159 пациенток (18,9% группы). Как показано на граф.8, наиболее часто назначали эсмию (15 случаев), бусерелин назначали в 7 случаях, диферелин – у 5 пациенток и визанну – у одной пациентки.

Часто в литературе приводят данные по применению для этих целей агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). До операции их назначают с целью для профилактики патологических маточных кровотечений, уменьшения размеров матки и миоматозных узлов. Максимальные изменения размеров наблюдают через 12 недель лечения.

Однако не во всех случаях их предоперационное применение оправдано. Ряд исследований показали, что лечение агонистами увеличивает риск перехода на лапаротомию из-за трудности в выявлении границы между лейомиомой и ее псевдокапсулой. Кроме того, во время операции труднее обнаружить небольшие интрамуральные миомы, что повышает риск их персистенции и возможной повторной операции. (Fedele L., и др. 1990).

Продолжительность оперативного вмешательства в исследуемой варьировала от 25 минут до 5 часов 25 минут, что было обусловлено индивидуальными особенностями расположения миоматозных узлов. Важным фактором увеличения продолжительности вмешательства и срока восстановления после операции было сочетание с другой гинекологической патологией - аденомиозом в 24,5% случаев и эндометриозом в 27,7% случаев.

По данным литературы, одна из основных проблем миомэктомии - борьба с интраоперационным кровотечением. Для уменьшения кровопотери используют как сосудосуживающие агенты (вазопрессин), так и методы превентивной сосудистой окклюзии, например путем наложения клипс, на маточные артерии в паравезикальном пространстве. Электрокоагуляцию рекомендуют использовать как можно реже, только для достижения гемостаза по краю разреза на матке.

В исследуемой когорте объем кровопотери пациенток во время операции составил от 50 мл до 1л. Средний объем кровопотери во время операции составил 140,1 +/- 174,2 мл. В рамках настоящего исследования проведен анализ зависимости объема кровопотери и продолжительности операции, который представлен на граф.8. Полученный коэффициент корреляции составил 0,7.

С учетом заинтересованности в дальнейшем сохранении репродуктивной функции во всех возможных случаях интраоперационно проводили оценку проходимости маточных труб. Для профилактики послеоперационного спаечного процесса применялось наложение противоспаечный барьер Interceed и послеоперационное назначение пероральной контрацепции. Такой подход подтверждается данными литературы, так как на сегодняшний день наиболее успешными способами профилактики спаек считают барьерные способы (сетки, гели, растворы), обеспечивающие временное отграничение раны от прилежащих к ней

анатомических структур. Некоторые авторы считают перспективным направлением применение кондиционирования брюшной полости во время эндоскопической операции с контролируемым режимом температуры, влажности и дополнительное использование кислорода.

Длительность госпитализации пациенток в исследовании варьировала от 4 до 25 дней. Средняя продолжительность госпитализации пациенток в исследуемой когорте составила $7,9 \pm 3,5$ дня. По данным литературы, сроки госпитализации в отечественных и зарубежных клиниках варьируют и обусловлены местными стандартами диагностики и послеоперационного наблюдения подобных пациенток.

После оперативного вмешательства, проведенного в период 2013-2015 гг., беременность в дальнейшем наступила у 60 (37,7%) участниц исследования, в 47 случаях беременность завершилась родами (в том числе в 4 случаях преждевременно), в 5 случаях – самопроизвольным абортom первого триместра и в двух случаях беременность прогрессирует на момент окончания исследования. Родоразрешение путем планового кесарева сечения проведено в срок у 33 пациенток (55,0%), при наступлении преждевременных родов – у 4 участниц исследования (6,7%). При этом признаки несостоятельности рубцов при кесаревом сечении в виде наличия «ниш», признаков истончения миометрия выявлены в ходе оперативного родоразрешения у 6 участниц исследования (10,0% случаев). Успешное родоразрешение через естественные родовые пути проведено у 10 участниц исследования (16,7%).

Перспективы дальнейшего развития персонифицированного подхода к лечению пациенток с миомой матки в репродуктивном и позднем репродуктивном возрасте тесно связаны с возможностями развития нехирургических методов лечения и вспомогательных репродуктивных технологий, о чем было подробно рассказано в литературном обзоре.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным Е.М. Вихляевой (1998), средний возраст выявления миомы матки составляет 33-35 лет. Через 10 лет у большинства больных (40-65%) заболевание прогрессирует, и хирургическое лечение становится необходимостью. В связи с высокой заинтересованностью в сохранении репродуктивной функций у значительного числа таких пациенток, в современных условиях принимает особое значение персонализированный подход к их лечению.

В настоящей работе на основании собственного анализа данных литературы и историй болезни 159 пациенток с миомой матки, прошедших хирургическое лечение путем консервативной миомэктомии в период 2013-2015 гг. в НИИ АиГ им.Д.О.Отта, были рассмотрены следующие аспекты:

- ✓ Проведена оценка современного состояния проблемы по данным отечественной и зарубежной литературы
- ✓ Проанализированы факторы риска возникновения и прогрессирования миомы матки: возраст наступления менархе, возраст пациенток на момент консервативной миомэктомии, реализованность репродуктивной функции до оперативного вмешательства, ИМТ на момент госпитализации для миомэктомии. Полученные данные сопоставимы с результатами исследований других авторов. Проведен анализ литературы по другим факторам возникновения миомы матки: роль диеты, физической активности, курения, применения КОК и тамоксифена, а также влияние расовых различий на распространенность, клиническую картину и подходам к лечению миомы матки в популяции.
- ✓ Осуществлен анализ наиболее типичных жалоб пациенток, которые привели к выявлению заболевания и принятию решения о необходимости оперативного лечения путем консервативной миомэктомии. Наиболее типичными жалобами среди исследуемой

группы была гиперменорея (34,5%), боли внизу живота (16,3%) и бесплодие (15,7%).

- ✓ Проанализированы наиболее часто встречающиеся локализации миомы матки. Подтверждено соответствие данным литературы о том, что клиническая картина миомы матки зависит от локализации, размеров, количества узлов и сопутствующей гинекологической патологии
- ✓ Проанализирована предоперационная подготовка больных к плановой гистероскопической миомэктомии
- ✓ Уточнена средняя продолжительность хирургического вмешательства и дальнейшей госпитализации пациенток в рамках изученной когорты и временного периода
- ✓ Выявлена зависимость между продолжительностью оперативного вмешательства и объемом кровопотери во время миомэктомии.
- ✓ Проанализирована частоты сопутствующих гинекологических заболеваний и послеоперационных осложнений в исследуемой когорте пациенток.
- ✓ Проанализированы исходы беременностей, наступивших в течение нескольких лет после проведения миомэктомии.

В результате работы получены следующие **выводы**:

- ✓ Возраст пациенток с миомой матки, которым было проведено хирургическое лечение, составляет 36,2 +/- 5,1 год. Большинство участниц исследования (70,0%) находились в репродуктивном возрасте.
- ✓ Наиболее типичными жалобами среди исследуемой группы была гиперменорея (34,5%), боли внизу живота (16,3%) и первичное бесплодие (15,7%). Клиническая картина миомы матки зависит от размеров, локализации и отношения миоматозных узлов к мышечной стенке (субсерозная, интрамуральная, субмукозная). Наиболее часто

отмечена интрамурально-субсерозная локализация (57,5% случаев). Субсерозные миомы встречались в 41,3% наблюдений, интрамуральные - в 24,4% и интрамурально-субмукозные формы - в 10% случаев.

- ✓ Продолжительность хирургического вмешательства составила 124,6±50,7 минут, что было обусловлено количеством, размерами, локализацией миоматозных узлов, а также сочетанием с другой гинекологической патологией: аденомиозом в 24,5% случаев и эндометриозом в 27,7% случаев. Обнаружена зависимость объема кровопотери и продолжительности операции, полученный коэффициент корреляции составил 0,7.
- ✓ После хирургического лечения репродуктивную функцию реализовали 49 (30,8%) участниц исследования. Беременность в течение нескольких лет после оперативного вмешательства наступила у 60 (37,7%) участниц исследования, в том числе в пяти случаях беременность завершилась самопроизвольным абортом первого триместра. Предшествующая беременности миомэктомия не ухудшает фертильность.
- ✓ Роды через естественные родовые пути после предшествующей миомэтомии проведены у 10 участниц исследования, путем операции кесарева сечения – у 37 женщин (в том числе преждевременные роды в 4 случаях). Большой процент родоразрешения путем кесарева сечения (78,7% от всех родов) обусловлен как наличием рубца на матке, так и акушерской патологией.

Научная новизна. Проанализированы факторы возникновения миомы матки у пациенток с намерением сохранить репродуктивную функцию и отдаленные репродуктивные исходы лапароскопической миомэктомии у данной категории больных.

Практическое значение настоящей работы обусловлено широкой распространенностью заболевания и необходимостью органосохраняющих операций при миоме матки для дальнейшей реализации репродуктивных функций.

Список использованной литературы:

1. Оперативная гинекология / В.И. Краснопольский [и др.].- М.: МЕДпресс-информ, 2010.- 320 с.
2. 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.
3. Mauro A, Martelli A, Berardinelli P et al. Effect of antiprogesterone RU486 on VEGF expression and blood vessel remodeling on ovarian follicles before ovulation. PLoS One,2014, 9(4): e95910.
4. Bulun SE. Uterine fibroids. // N Engl J Med. 2013;369:14:1344-1355.
5. 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, 2013– 98(3). –P.921–934.
6. Pérez-López, F. R. EMAS position statement: management of uterine fibroids / F. R. Pérez-López, L. Ornat, I. Ceausu, H. Depypere, C. T. Erel, I. Lambrinouadaki, K. Schenck-Gustafsson, T. Simoncini, F. Tremollieres, M. Rees // Maturitas. - 2014. - Vol. 79, N 1. - P. 106-116.
7. Duhan N. Current and emerging treatments for uterine myoma - an update // Int J Womens Health. -2011.-No.3.-P.231-41.
8. Donnez J., Tatarчук 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.
9. Кулаков В.И., ред. Гинекология. Национальное руководство. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
10. Адамян Л.В. и др. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных (под ред. Л.В. Адамян (проект). — М., 2014. — 100 с.
11. Farrer-Brown G, Beilby JOW, Tarbit MH. Venous changes in the endometrium of myomatous uteri. Obstet Gynecol 1971. 38:

12. Munro MG, Lukes AS. Abnormal uterine bleeding and underlying hemostatic disorders: Report of a consensus process. *Fertile Steril* 2005;84(5):1335-1337.
13. Marino JL, Eskenazi B, Warner M, et al. Uterine leiomyoma and menstrual cycle characteristics in a population-based cohort study. *Hum Reprod* 2004;19:2350-2355.
14. Wegienka G, Baird DD, Hertz-Picciotto I, Self-reported heavy bleeding associated with uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2003; 101:431-437.
15. Carlson K.J., Nichols D.H., Sciff I. Indications for hysterectomy // *New Engl. J. Med.* 1993. - Vol. 328. - P. 856-860.
16. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids (Review) /2012/ The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley and Sons, Ltd
17. Jaslow C.R. Uterine factors. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2014; 41(1): 57-86. doi: 10.1016/j.ogc.2013.10.002.
18. Metwally M, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012: CD003857.
19. Pritts E. A. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence // *Obstet. Gynecol. Surv.* — 2001. — Vol. 56. — P. 483-491.
20. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? // *Hum. Reprod.* — 2002. — Vol. 17. — P. 1424-1430.
21. Check J.H., Choe J.K., Lee G. et al. The effect on IVF outcome of small intramural fibroids not compressing the uterine cavity as determined by a prospective matched controlled study. *Hum Reprod* 2002; 17: 5: 1244-1248.
22. Oliveira F. G., Abdelmassih V. G., Diamond M. P. 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. — Vol. 81. — P. 582-587.

23. Khalaf Y., Cross C. The effect of small intramural uterine fibroids on the cumulative outcome of assisted conception // *Hum. Reprod.* — 2006. — Vol. 21, N 10. — P. 2640-2644.
24. Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2010;25(2):418-29.
25. Fibroids not encroaching the endometrial cavity and IVF success rate: a prospective study / Somigliana E. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2011. — Vol. 26, N 4. — P. 834-839.
26. Surrey E. S., Lietz A.K. Impact of intramural leiomyomata in patients with a normal endometrial cavity on in vitro fertilization-embryo transfer cycle outcome // *Fertil. Steril.* — 2001. — Vol. 75. — P. 405-410.
27. Surrey ES, Minjarez DA, Stevens JM, Schoolcraft WB. Effect of myomectomy on the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril.* 2005;83(5):1473-9.
28. Casini M.L., Rossi F., Agostini R., Unfer V. Effect of the position of fibroids on fertility. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 106-109.
29. Bulletti C., Ziegler D., Levi Setti P. et al. Myomas, pregnancy outcome, and in vitro fertilisation. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1034: 84-92.
30. Qidwai GI, Caughey AB, Jacoby AF. Obstetric outcomes in women with sonographically identified uterine leiomyomata.// *Obstet Gynecol.* 2006-107:376-382.
31. Report of 7 uterine rupture cases after laparoscopic myomectomy: update of the literature./ Pistofidis G. [et al] *J Minim Invasive Gynecol.*- 2012.- Vol.19(6).- P.762-767.
32. Marshall L.M., Spiegelman D., Manson J.E. Risk of uterine leiomyomata women. // *Epidemiology*, 1998, V. 9, No. 5, P. 511-517.
33. 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

34. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives / Ross R. K., Pike M. C., Vessey M. P., Bull D., Yeates D., Casagrande J. T. // Br. Med. J. — 1986. — Vol. 293. — P. 359-362.

35. Wise L.A., Palmer J.R., Harlow B.L. et al. Reproductive factors, hormonal contraception, and risk of uterine leiomyomata in African-American women: a prospective study. Am. J. Epidemiol. 2004; 159: 113—23. Baird DD, et al., 2013

36. 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.

37. Faerstein E., Szklo M., Rosenshein N.B. Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study //Am. J. Epidemiol. -2001.- Vol. 153.-№ 1.-P. 11-19.

38. Ciavattini A., Di Giuseppe J., Stortoni P. et al. Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction // Obstet. Gynecol. Int. - 2013. - 2013;2013:173184.Epub 2013 Sep 12.

39. Markowski D. N., Bartnizke S., Loning Th., et al. MSD12 mutation in uterine fibroids-their relationship to cytogenetic subgroups // Inter. J. Cancer. - 2012. - V. 131(7).-P.1528-36

40. Ono M, Yin P, Navarro A, Moravek MB, Coon V JS, Druschitz SA, Gottardi CJ, Bulun SE. Inhibition of canonical WNT signaling attenuates human leiomyoma cell growth. *Fertil Steril*. 2014;101: 5:1441-1449.

41. 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.

42. Steinauer J., Pritts E., Jackson R. Systematic review of Mifepristone for the treatment of uterine leiomyomata. *J Obstet Gynecol* 2004; 103: 6: 1331–1336.
43. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013 - о снижении риска развития ММ
44. Миома матки: клинические рекомендации (протокол лечения). М.: Минздрав РФ, 2015.
45. Sinclair DC, Mastroyannis A, Taylor HS. Leiomyoma simultaneously impair endometrial BMP-2-mediated decidualization and anticoagulant expression through secretion of TGF- β 3. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):412-421.
46. Lippmann S.A., Warner M., Samuels S. et al. Uterine fibroids and gynecologic pain symptoms in a population-based study. *Fertil Steril* 2003; 79:120-127.
47. Pron G., Bennett J., Common A. et al. The Ontario uterine fibroid embolization trial. Part 2. Uterine fibroid reduction and symptom relief after uterine artery embolization for fibroids. *Fertile Steril* , 2003; 79:120-127
48. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А., Мгелиашвили М.В., Бабунашвили Е.Л., Титченко И.П. Хирургическая коррекция репродуктивной функции при миоме матки. // *Росс, вестн. акуш. и гин.* — М., 2005. Т.5. - № 2. - С. 74-76.
49. Долинский А.К. Роль миомэктомии в преодолении бесплодия // *Журнал акушерства и женских болезней.* — 2013. — Т. 62. — № 1. — С. 42-47.
50. Национальное руководство. Гинекология Под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2011. -С. 1088.
51. Бреусенко В.Г., Краснова И.А. Современные методы диагностики и лечения миомы матки // *Журн. акуш. и жен. болезней.* 2011. - том LX, спецвыпуск. - С. 20-21.

52. Вихляева, Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки / Е.М. Вихляева. - М.: МЕД-прессинформ, 2004. - 400 с.
53. Li T. C., Mortimer R. Myomectomy: a retrospective study to examine reproductive performance before and after surgery // Hum. Reprod. — 1999. — Vol.14. — P. 1735-1740.
54. Опыт применения стандартизированной методики лапароскопической миомэктомии / Беженарь В. Ф., Цыпурдеева А. А., Долинский А. Кахиани М. И., Русина Е. И. // Журнал акушерства и женских болезней. — 2012. — № 4. — С. 23-33.
55. Kunde D., Welch C. Ultracision in gynaecological laparoscopic surgery // Obstet. Gyn. 2001. - Vol. 23. - № 4. - P. 347-352.
56. Kelly B. A., Bright P. Does the surgical approach used for myomectomy influence the morbidity in subsequent pregnancy? // J. Obstet. Gynaecol. — 2008. — Vol. 28, N 1. — P. 77-81.
57. Fedele L, Vercellini P, Bianci S, et al. Treatment with GnRH agonists before myomectomy and the risk of short-term myopia recurrence. Br J Obstet Gynecol. 1990;97:393.