

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**Кондратьев**

**Антон Александрович**

**Лапароскопическая интракапсулярная миомэктомия:  
методологические принципы, ближайшие и отдаленные  
результаты**

3.1.4. – акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук В.Ф. Беженарь

Санкт-Петербург – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. НОВОЕ ВО ВЗГЛЯДАХ НА ТАКТИКУ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕН- ТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С СИМПТОМНОЙ МИОМОЙ МАТКИ (обзор литературы).....	17
1.1. Эпидемиология заболевания .....	17
1.2. Вопросы патогенеза и патоморфологии миомы матки .....	19
1.2.1. Особенности строения псевдокапсулы миомы матки .....	21
1.3. Факторы риска миомы матки .....	22
1.4. Миома матки и фертильность .....	24
1.5. Проблемы лечения миомы матки.....	26
1.5.1. Хирургические методы лечения миомы матки.....	27
1.5.2. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона в лечении миомы матки .....	31
1.5.3. Селективные модуляторы прогестероновых рецепторов в лечении .....	32
Глава 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ И ПРОЛЕЧЕННЫХ ПАЦИЕНТОК.....	37
Глава 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ БОЛЬНЫХ С МИОМОЙ МАТКИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ аГн-РГ и СМПР.....	42
Глава 4. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ МИОМЭКТОМИИ В ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУППАХ .....	48
4.1. Особенности оперативного вмешательства в зависимости от метода предоперационной подготовки.....	48
4.2. Сравнительный анализ течения раннего послеоперационного периода.....	52
4.3. Отдалённые результаты оперативного лечения .....	56

Глава 5. ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ МИОМЫ МАТКИ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ВЫБОРА МЕТОДА ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ .....	60
Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	69
ВЫВОДЫ .....	84
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	87
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	88
ПРИЛОЖЕНИЯ .....	105

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ** – артериальная гипертензия  
**а-ГнРГ** – агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона  
**АМК** – аномальные маточные кровотечения  
**ВОЗ** – Всемирная организация здравоохранения  
**ГПЭ** – гиперпластический процесс эндометрия  
**ГЭ** – гиперплазия эндометрия  
**ДНК** – дезоксирибонуклеиновая кислота  
**ИГХ** – иммуногистохимическое исследование  
**ИКМ** – интракапсулярная миомэктомия  
**ИМТ** – индекс массы тела  
**ИППП** – инфекции, передающиеся половым путем  
**КОК** – комбинированные оральные контрацептивы  
**ЛГ** – лютеинизирующий гормон  
**ЛМЭ** – лапароскопическая миомэктомия  
**ЛНГ-ВМС** – левоноргестрел-содержащее внутриматочное средство  
**ММ** – миома матки  
**МРТ** – магнитно-резонансная томография  
**МС** – метаболический синдром  
**НГЭ** – наружный генитальный эндометриоз  
**НМЦ** – нарушение менструального цикла  
**НЯ** – нежелательные явления  
**ПГЭ** – простая гиперплазия эндометрия  
**РДВ** – раздельное диагностическое выскабливание  
**РП** – рецепторы к прогестерону  
**РЭ** – рецепторы к эстрадиолу  
**СЛМЭ** - стандартизированная методика лапароскопической миомэктомии  
**СМРР** – селективные модуляторы прогестероновых рецепторов  
**СД** – сахарный диабет  
**УА** – улипристала ацетат  
**УЗИ** – ультразвуковое исследование  
**IGF** – инсулиноподобный фактор роста  
**EGF** – эпидермальный фактор роста  
**FIGO** – Международная федерация акушеров и гинекологов  
**Ki-67** – ядерный протеин, регулятор клеточного цикла  
**ММР** – матриксная металлопротеиназа  
**TGF** – трансформирующий фактор роста  
**VEGF** – сосудисто-эндотелиальный фактор роста

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы.

Миома матки (ММ) – одно из наиболее распространённых гинекологических заболеваний т.н. невоспалительного генеза. В настоящее время ММ диагностируют у 2–40 % женщин репродуктивного возраста [1, 69]. При этом в возрасте моложе 30 лет данное заболевание отмечается у 3,3–7,8 % женщин, в возрасте 32–39 лет уже у 45–50 %, и более старшем возрасте у 50–70 % женщин [61, 66, 145].

В последнее время считается доказанным, что ММ имеет моноклональный характер происхождения, т.е. растёт из одной мутировавшей клетки или одного клона клеток, что характерно для опухолей [8]. И хотя не все авторы согласны с данной точкой зрения, в литературе даже появился термин для обозначения данного процесса – клональная экспансия. Это, однако, не упрощает наших представлений о патогенезе заболевания [29, 50]. Накапливается всё больше знаний о том, что контроль пролиферации клеток в миоматозных узлах (МУ) осуществляется совместно, как эстрадиолом, так и прогестероном [53]. Косвенным подтверждением значимости участия прогестерона в патогенезе ММ является эффективность селективных модуляторов прогестероновых рецепторов (СМПР) в лечении пациенток с данным патологическим состоянием [8].

Несмотря на то, что клинические проявления ММ отмечаются только в 20–50 % случаев, она, несомненно, снижает качество жизни женщин [51, 153]. Симптомы ММ значительно варьируют в зависимости от размеров, локализации и количества узлов. Основные группы симптомов составляют нарушение менструального цикла, преимущественно аномальные маточные кровотечения (АМК), болевой синдром, компрессия и нарушение функций смежных органов. В последние годы прекращена дискуссия о том, что ММ может негативно влиять на репродуктивную функцию женщин, нарушая процессы миграции сперматозоидов, транспорт эмбриона, имплантацию и вынашивание беременности [8, 18, 24].

Не вызывает сомнения тот факт, что лечение больных с ММ должно быть персонифицировано [1]. При этом в репродуктивном возрасте приоритетными являются органосберегающие технологии и методики, направленные на сохранение менструальной и репродуктивной функций [28, 33]. В хирургическом лечении это, в первую очередь, миомэктомия, в современном исполнении с использованием лапароскопического доступа. [10]. Очевидными преимуществами лапароскопической миомэктомии (ЛЭ) перед миомэктомией, проведенной при лапаротомном доступе является уменьшение интраоперационной кровопотери, более быстрая реабилитация пациенток, сокращение сроков пребывания в стационаре и др. [58, 89, 94].

Однако, пусть не частые, но встречающиеся случаи несостоятельности рубца на матке при беременности после ЛМЭ заставляют специалистов продолжать поиск оптимальных условий и методических приемов для её проведения, основанных на новых данных о патогенезе заболевания [27].

### **Цель исследования.**

На основании комплексного клинико-морфологического исследования обосновать целесообразность и модифицировать методику лапароскопической интракапсулярной миомэктомии, оценить ближайшие и отдаленные результаты операции, а также оптимизировать тактику предоперационной подготовки и послеоперационного ведения больных с симптомной миомой матки и бесплодием.

### **Задачи исследования**

1. Провести сравнительный анализ эффективности и целесообразности предоперационной подготовки больных с миомой матки при дифференцированном назначении неoadъювантной гормонотерапии, воздействующей на различные уровни гормональной регуляции репродуктивной системы женщины.

2. Оценить гистологические и иммуногистохимические характеристики миомы матки с точки зрения выбора метода предоперационной гормонотерапии подготовки пациенток перед миомэктомией.

3. Модифицировать хирургическую технику выполнения лапароскопической миомэктомии с акцентом на интракапсулярное вылушивание узлов миомы и оценить ее эффективность в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде.

4. Провести сравнительный анализ эффективности послеоперационной гормонотерапии после миомэктомии в формировании рубца стенки матки и профилактике рецидивов миомы матки.

5. Провести сравнительный анализ эффективности послеоперационной тактики ведения в преодолении бесплодия у больных с миомой матки в зависимости от вариантов гормонотерапии в послеоперационном периоде.

Изучаемые явления:

1. Хирургическая техника лапароскопической миомэктомии.
2. Условия проведения лапароскопической миомэктомии.
3. Иммунологические и гистологические характеристики тканей миомы матки и её псевдокапсулы.

Объект исследования:

1. Пациентки с миомой матки.
2. Медицинская документация.
3. Миоматозные узлы и их псевдокапсула.

### **Новизна исследования.**

Проведено комплексное сравнительное исследование влияния селективных модуляторов прогестероновых рецепторов (СМПР) и агонистов гонадолиберина ( $\alpha$ -ГнРг) на морфологические и иммуногистохимические

показатели, характеризующие состояние миоматозных узлов при неoadъювантной терапии больных с миомой матки и бесплодием перед лапароскопической миомэктомией.

Расширены представления о дифференцированных патогенетических механизмах влияния гормономодулирующей терапии перед операцией у больных с миомой матки на патофизиологические условия репарации зоны послеоперационного рубца с учетом их влияния на различные звенья гормональной регуляции репродуктивной системы женщины.

Впервые изучена патогенетическая взаимосвязь между активностью экспрессии Ki67, митотической активностью клеток миометрия и скоростью роста миоматозных узлов у больных с миомой матки и бесплодием.

Изучено влияние селективных модуляторов прогестероновых рецепторов на экспрессию прогестероновых рецепторов, VEGF, TGF и CD31 в тканях миометрия у пациенток с миомой матки и бесплодием.

### **Практическая значимость работы.**

Уточнено влияние предоперационного назначения селективных модуляторов прогестероновых рецепторов на ход и особенности последующего оперативного вмешательства и послеоперационного периода при органосберегающих операциях на матке при лечении миомы.

Впервые изучено влияние гидропрепаровки миометрия в области псевдокапсулы миомы с использованием раствора адреналина и метилэргобревина на эффективность последующей энуклеации миоматозного узла.

Впервые изучено влияние комбинации различных методов предоперационного гормономодулирующего лечения и стандартизированной методики лапароскопической миомэктомии (СЛМЭ) на формирование рубца в зоне энуклеации миоматозного узла.



Изучено комплексное влияние предоперационной гормономодулирующей подготовки пациенток с использованием СМПР и последующей стандартизированной лапароскопической миомэктомии на риск рецидивирования миомы матки и эффективность реализации репродуктивной функции в послеоперационном периоде.

### **Методология и материалы исследования**

Исследование проводилось в период с 2016 по 2018 гг. Были обследованы и пролечены 120 пациенток. Обследование и лечение проводили на базе клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России. Всем пациенткам была произведена ЛМЭ.

Критерии включения:

- возраст больных 19–45 лет;
- индекс массы тела 18–35 кг/м<sup>2</sup>;
- регулярный овуляторный менструальный цикл;
- информированное согласие на включение в исследование;
- наличие не менее одного миоматозного узла размерами 4–12 см (за исключением МУ 0- и 1-го типа по классификации FIGO);
- размеры тела матки до 16 недель условной беременности;
- размеры доминантного узла миомы матки не более 15 см;
- отсутствие прогрессирующей беременности;
- отсутствие противопоказаний к хирургическому лечению;
- отсутствие экстренных показаний для миомэктомии;
- планирование беременности (и/или привычное невынашивание или бесплодие, связанное с миомой матки);
- планируемое хирургическое лечение в связи с наличием миомы матки, сопровождающейся маточными кровотечениями и анемией.

Критерии невключения:

- противопоказания к гормонотерапии СМПР или а-ГнРГ (рак тела и шейки матки, яичников и молочных желез, беременность и период лактации, кровотечения из влагалища неясной этиологии либо не связанные с миомой матки);
- наличие МУ 0- и 1-го типа по классификации FIGO;
- гиперплазия эндометрия;
- гормональное лечение, гормональная заместительная терапия, применение гормональной контрацепции в течение последнего года до начала исследования;
- обострение хронических заболеваний органов малого таза;
- трубный фактор бесплодия – наличие гидросальпинкса (-ов);
- тяжелые экстрагенитальные заболевания;
- противопоказания к хирургическому лечению.

Критерии исключения:

- наружный генитальный эндометриоз III, IV стадии;
- спаечная болезнь органов малого таза III, IV стадии;
- обострение экстрагенитальных заболеваний в раннем послеоперационном периоде.

Раскрытие темы исследования и реализация поставленных задач потребовали следующих разделов или этапов исследования.

1-й этап. Первичное клинико-лабораторное обследование пациенток, включающее в себя сбор и анализ анамнестических данных, общеклинический и гинекологический осмотр, консультации смежных специалистов, стандартное предоперационное лабораторное обследование. Целью данного этапа было формирование пула пациенток, нуждающихся в оперативном лечении миомы матки и не имеющих противопоказаний к эндовидеохирургическому вмешательству.

2-й этап. Предоперационная подготовка к оперативному лечению с использованием СМРП или а-ГнРГ.

3-й этап. Эндовидеохирургическое лечение с применением СЛМЭ или интракапсулярной миомэктомии (ИКМ).

4-й этап. Изучение морфологических и иммуногистохимических особенностей биоптатов миоматозных узлов, псевдокапсулы узлов миомы и интактного миометрия в зоне удаленного узла миомы и последующего формирования рубца стенки матки.

5-й этап. Оценка течения раннего и отдаленного послеоперационного периода и формирования послеоперационного рубца на матке.

6-й этап. Оценка частоты рецидива миомы матки и времени наступления беременности в зависимости от вида предоперационной подготовки пациенток.

Клиническое обследование включало анализ жалоб, анамнеза заболевания пациенток, менструальной функции, репродуктивной функции с анализом причин снижения фертильности, количества и характера родов и т. д. Всем женщинам было выполнено стандартное предоперационное лабораторное обследование: общий анализ крови, анализ мочи, определение группы крови и резус-принадлежности, реакция Вассермана, ВИЧ, маркёры вирусных гепатитов В и С, биохимические показатели крови, гемостазиограмма, ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов малого таза. МРТ-оценка состояния рубца на матке проводилась по методике А. К. Долинского [17].

#### **Методы предоперационной подготовки.**

Курс предоперационной терапии СМРП с дозировкой 5 мг в день per os в течение 3 месяцев либо курс лечения а-ГнРГ с дозировкой 3,75 мг в месяц внутримышечно в течение 3 месяцев. В контрольной группе оперативное лечение осуществлялось без предоперационной подготовки.

### **Этапы модифицированной интракапсулярной ЛМЭ.**

1. Осуществление лапароскопического доступа, постановка троакаров в типичных точках.
2. Гидропрепаровка миометрия в области разреза.
3. Разрез миометрия.
4. Энуклеация миоматозного узла.
5. Ушивание дефекта миометрия.
6. Морцелляция миоматозного узла.
7. Хромогидротубация при необходимости.
8. Ревизия и санация органов брюшной полости.
9. Применение противоспаечного барьера.

Всем пациенткам в послеоперационном периоде для профилактики рецидива ММ на 6 месяцев назначался комбинированный оральный контрацептив (КОК), содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела в контрацептивном режиме 21/7.

Морфологическое исследование осуществляли в лаборатории патоморфологии отдела тканевых и патоморфологических методов исследования ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России (руководитель отдела, ведущий научный сотрудник – д-р мед. наук В. Е. Карев). Материалом для морфологического исследования служили фрагменты МУ, псевдокапсулы и миометрия, помещенные в 10 % нейтральный формалин. После фиксации выполняли стандартную для операционного материала гистологическую проводку образцов с использованием гистопроцессора Excelsior AS и заливку их в парафин. Из парафиновых блоков при помощи ротационного микротомы были изготовлены серийные срезы толщиной 4 мкм, помещенные на предметные стекла. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону, после чего заключали под покровные стекла. Аналитический этап работы производили с использованием светового микроскопа Carl Zeiss Axio Imager A2.

Иммуногистохимические исследования выполняли с использованием иммуностейнера Thermo Fisher Scientific, где в автоматическом режиме осуществлялись все этапы иммуногистохимической реакции по протоколу UltraVision Quanto с использованием диаминобензидиновой метки (DAB), после чего препараты докрашивались гематоксилином и заключались под покровные стекла. При проведении иммуногистохимического исследования использовали моноклональные антитела к Estrogen-R (клон SP1, 1/200, Thermo), Progesteron-R (клон SAN27, Novocastra), caspase3 (E83-77, 1/50, Abcam), Ki67 (клон MM1, 1/200, Leica), CD31/PECAM-1 (клон JC/70A, 1/100, Thermo), VEGF (1/200, Thermo), FGF-2 (1/100, Santa-Cruz), TGF- $\beta$  (клон 2Ar2, 1/100, Abcam) и полимерную иммуногистохимическую систему визуализации UltraVision Quanto (Thermo, США) в соответствии с рекомендациями производителей реагентов.

Морфометрические исследования. Гистологические и иммуногистохимические препараты сканировали с помощью сканера Panoramic 3DHISTECH и далее анализировали с использованием специальной морфометрической программы QuantCenter. В окрашенных гематоксилином и эозином срезах ткани осуществлялся количественный гистоморфометрический анализ ядер клеток с использованием программы NuclearQuant для оценки «клеточности» лейомиомы. В препаратах, окрашенных по Ван-Гизону, оценивали процентное соотношение мышечных и соединительнотканых структур с использованием гистоморфометрической программы HistoQuant. Оценку экспрессии Estrogen-R, Progesteron-R, FGF, caspase3, Ki67 производили количественным способом с использованием морфометрической программы NuclearQuant, с пересчетом полученных данных на  $1 \text{ мм}^2$  среза ткани. Экспрессию CD31 и VEGF оценивали с помощью определения процентного соотношения позитивных структур к негативным с использованием программы HistoQuant. Оценка экспрессии TGF- $\beta$  происходила полуколичественно: до 10 % окрашенных

клеток – 1 балл, от 10 до 20 % – 2 балла, 20–40 % – 4 балла и более 40 % – 6 баллов (1–2 – низкая, 3–4 – умеренная, 5–6 – высокая экспрессия).

Статистические методы. Полученные в ходе работы результаты субъективного и объективного обследования вносили в специально подготовленную тематическую карту, а также дублировали в электронном виде в приложении MicrosoftExcel. Статистическая обработка полученных в ходе исследования данных выполнялась на персональном компьютере с применением специальной статистического программного обеспечения «SPSS Statistics22.0» для операционных систем Windows. На первом этапе для всех полученных данных определялся их формат, а именно номинальный, порядковый или интервальный. Для описания разных значений категориальных данных считаются абсолютные частоты и проценты от общего количества наблюдений. Обработка категориальных данных произведена с использованием таблиц частот, таблиц сопряженности, критерия Хи-квадрат или точного критерия Фишера. Для сравнения влияния методов лечения (в группах) по нормально распределенным данным использованы критерии ANOVA (однофакторный дисперсионный анализ). Для данных, распределение которых отличаются от нормального, использовались критерий Манна – Уитни (в случае сравнения 2 групп) или критерий Краскела – Уоллиса (в случае 3 групп).

### **Основные положения, выносимые на защиту.**

1. Селективные модуляторы прогестероновых рецепторов при предоперационном назначении у больных с миомой матки приводят к значимо более существенному регрессу узлов миомы матки, чем агонисты гонадолиберина, вне зависимости от локализации и размеров миоматозных узлов, при этом они достоверно повышают экспрессию рецепторов прогестерона в узлах миомы матки.

2. Влияние терапии селективными модуляторами прогестероновых рецепторов приводит к увеличению экспрессии VEGF, а также CD31 в

псевдокапсуле миоматозных узлов, что свидетельствует о улучшении ее васкуляризации в сравнении с терапией а-ГнРГ, при этом пролиферативная активность миомы матки по уровню экспрессии Ki67 коррелирует со скоростью роста миоматозных узлов.

3. Модифицированная методика лапароскопической интракапсулярной миомэктомии в сочетании с предоперационной подготовкой пациенток с использованием селективных модуляторов прогестероновых рецепторов создаёт оптимальные патогенетически подтвержденные условия для формирования рубца в зоне энуклеации миоматозного узла.

4. Предоперационная подготовка пациенток с использованием селективных модуляторов прогестероновых рецепторов и последующая модифицированная лапароскопическая интракапсулярная миомэктомия минимизируют риск рецидивирования миомы матки, создавая условия для реализации репродуктивной функции в послеоперационном периоде.

#### **Апробация и реализация результатов исследования.**

Настоящая работа выполнена в 2016-2018 гг. на кафедре акушерства, гинекологии и неонатологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава РФ (заведующий кафедрой – д-р мед. наук профессор В. Ф. Беженарь).

Материал и результаты диссертации доложены и обсуждены на следующих научно-практических конференциях и конгрессах: III Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии. Весенние чтения» (Москва, 2018); XXXI Международный Конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2018); XX Юбилейный Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя – 2019» (Москва, 2019); 2-й научный конгресс с международным участием «Инновации в акушерстве, гинекологии и репродуктологии» (Санкт-Петербург, 2019); 31st European Congress of Pathology (Франция,

2019); XXXIII Международный Конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2020).

Апробация работы проведена на совместном заседании кафедр акушерства, гинекологии и неонатологии; акушерства, гинекологии и репродуктологии от 24.12.2020 комиссии (протокол № 16) от 11.03.2021 года ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ.

По теме работы опубликовано 7 научных работ, в том числе 2 печатных работы в рецензируемых журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ.

#### **Структура и объём диссертации.**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвящённой клинической характеристике обследованных и пролеченных пациенток, 5 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Диссертация изложена на 110 страницах, иллюстрирована 16 таблицами и 33 рисунками. Список литературы включает 153 источников. Из них 36 отечественных и 117 зарубежных авторов.



## ГЛАВА 1

### НОВОЕ ВО ВЗГЛЯДАХ НА ТАКТИКУ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С СИМПТОМНОЙ МИОМОЙ МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

#### 1.1. Эпидемиология заболевания

Миома матки (ММ) является одной из наиболее часто встречаемых опухолей женской половой системы. Частота встречаемости у пациенток репродуктивного возраста варьирует от 20 до 40 %, среди которых в возрасте моложе 30 лет данное заболевание отмечается у 3,3–7,8 % женщин, в позднем репродуктивном (32–35 лет) и пременопаузальном возрастах ММ диагностируется чаще: 45–50 % и 50–70 % соответственно [2, 7, 15, 61, 66, 145].

В 20–50 % случаев ММ проявляется клинически [51]. Симптомы проявляются в зависимости от размеров, локализации, а также наличия структурных, дегенеративных изменений в опухоли. ММ зачастую негативно влияет на репродуктивную функцию женщин. ММ субмукозного типа, с локализацией в области трубных углов, перешейка матки нарушают транспорт, миграцию сперматозоидов и яйцеклеток [8, 9]; повышенная и/или нарушенная сократительная активность миометрия при больших интрамуральных узлах или при множественной миоме способствует нарушению имплантации и транспорта эмбриона [18, 21, 24]. В родах у таких женщин повышена частота развития аномалий сократительной деятельности матки, послеродовых кровотечений [36]. Имеются научные данные о том, что множественные ММ увеличивают процент выкидышей, по сравнению с наличием одного узла (23,6 % и 8 % соответственно). У 20 % женщин, страдающих первичным бесплодием, и у 26–56 % с вторичным бесплодием [38] ММ является едва ли не единственной патологией репродуктивной системы, обуславливающей отсутствие беременности или ее невынашивание [3].

ММ негативно воздействует на качество жизни женщин. В одном исследовании 53,7 % опрошенных женщин сообщают об отрицательном влиянии на их сексуальную жизнь (42,9 %), работоспособность (27,7 %) и отношения в семье (27,2 %) [153]. Такие симптомы, как неконтролируемые эпизоды кровотечения в общественных местах, боли во время полового акта, ограниченная способность к физической нагрузке, прерывание работы и нарушение сна влияют на психическое здоровье женщин, которые отмечают более плохое эмоциональное состояние, чем женщины с хроническими заболеваниями, такими как диабет и болезни сердечно-сосудистой системы [115, 120].

Хирургические вмешательства, в частности, удаление матки, до сих пор являются доминирующей стратегией лечения ММ. Так, например, в Канаде ММ остается самой распространенной причиной гистерэктомии – 30 % от всех операций [128]. В России, по различным данным, при заболеваниях матки ММ является причиной гистерэктомии в 50–70 % случаев. По данным публикаций, около 60 % всех гистерэктомий выполняется при лейомиомах [129]. ММ – самая частая причина гистерэктомии в США и Австралии [129]. Опубликованные данные показывают, что от 5,4 до 77 % женщин имеют миомы, в зависимости от исследуемых популяций или оснащенностью методами диагностики [73]. В Европе ежегодно более 300 тыс. оперативных вмешательств в гинекологии связаны именно с ММ [72, 128]. Возраст женщин не оказывал существенного влияния на симптоматику ММ [39, 76]. Заболеваемость женщин ММ в США оценивается в 35 миллионов случаев, но только половина из них диагностированы, потому как данное патологическое состояние часто протекает бессимптомно [9, 74]. Около трети пациенток с диагностированной лейомиомой решаются на оперативное лечение [138]. Высокая распространенность ММ среди женского населения требует изучения тонких патогенетических механизмов для поиска универсального ответа на все выявленные факторы риска, прогрессии этой опухоли, а также разработки оптимальных методов лечения без активного использования

оперативного вмешательства с целью сохранения репродуктивной функции у пациенток. ММ представляет собой доброкачественную моноклональную опухоль из гладкомышечных клеток миометрия. Опухоль развивается из одной-единственной аномальной клетки, которая в результате произошедшей в ней мутации приобретает способность нерегулируемого роста [99]. Известно, что важнейшими регуляторами роста миомы являются стероидные гормоны яичника (эстрогены и прогестагены), факторы роста и ангиогенные факторы, процесс апоптоза, наследственные факторы [124].

## **1.2. Вопросы патогенеза и патоморфологии миомы матки**

Миоматозные узлы (МУ) состоят в основном из богатых коллагеном масс пролиферирующих гладкомышечных клеток, отграниченных от миометрия псевдокапсулой, их гистологический вид отличается от прилегающего нормального миометрия, поскольку в большинстве случаев они содержат гораздо большее количество внеклеточного матрикса (ВКМ) (на 50 % больше коллагена, чем обычно) [37]. Гистологическая картина МУ зависит от локализации, размера и других факторов. Они могут содержать участки с геморрагическим, некротическим и кистозным компонентами; иметь признаки дегенерации, кальцификации, гиалиновый фиброз или отек [95]. В частности, кровоизлияние, некроз, отек, миксоидные изменения, гиперцеллюлярные очаги и клеточная гипертрофия чаще возникают в МУ беременных женщин и женщин, принимающих прогестины [116]. Поскольку повышенная продукция и отложение ВКМ и коллагена являются общими для ММ, важно отметить, что генетическая регуляция формирования МУ и нормального миометрия различны [40]. Кроме того, есть существенные различия в соматических мутациях в экзоне генов MED12 при одиночных и множественных МУ [25]. И это только вершина айсберга. Глобальный профиль экспрессии генов ММ показал, что сотни генов дерегулируются и вызывают изменения в пролиферации клеток, дифференцировке и продукции ВКМ [101]. Анализ множественных МУ из одной матки показал, что узлы

могут содержать различные хромосомные изменения. Авторы предполагают, что каждый МУ может развиваться самостоятельно [101, 110]. Наиболее часто лейомиомы имеют такие генетические аномалии, как делеция участков 7q, трисомия 12, перегруппировки 12q15, 6p21 или 10q22. Дополнительные аномалии, которые появляются последовательно, но не так часто, включают перестройки хромосом X, 1, 3 и 13. Наличие опухолевоспецифических хромосомных аномалий может быть связано с более крупными размерами ММ, чем те, которые с нормальными кариотипами или интерстициальными делециями 7q22 [82]. Разнообразие перечисленных изменений говорит о том, что существует более одного молекулярного пути, ведущего к возникновению ММ [55, 107]. Некоторые исследования выявили положительную корреляцию между наличием и спектром цитогенетических нарушений и анатомическим расположением МУ. Выделены интрамуральный (35 %), субсерозный (29 %) и подслизистый (12 %) типы [101]. Исследователи различают два типа васкуляризации МУ, наиболее чётко выраженные при их интрамуральной локализации: 1-й тип, при котором периферические сосуды образуют относительно плотную сосудистую капсулу, в то время как центр поражения кажется слабо васкуляризованным; 2-й тип, где очаги интенсивной регрессии опухоли богаты сосудистыми перегородками [39, 140]. Кроме того, выявлены существенные доплерометрические различия в васкуляризации МУ и узлов аденомиоза [125]. В последние годы пристальное внимание исследователей приковано к дисфункции различных факторов роста при ММ. Недавно доказано, что ряд факторов роста и их соответствующие рецепторы, видимо, играют роль в росте МУ. Основными из них являются инсулиноподобные факторы роста (ИФР), (PDGF), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VRGF), эпидермальный фактор роста (EGF) и основной фактор роста фибробластов (bFGF), гепаринсвязывающий эпидермальный фактор роста (HB-EGF), фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ), трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), кислотный фактор роста фибробластов (aFGF) и

адреномедуллин (ADM) [49, 55, 114, 132], некоторые из них – участвуя в ангиогенезе ММ, другие могут модулировать скорость клеточной пролиферации или регулировать экспрессию генов. Например, TGF- $\beta$  является мощным промотором формирования соединительной ткани [56]. Большое значение придаётся активации значимого для различных заболеваний основного фактора роста фибробластов bFGF, кодируемого геном FGF2, и коррелирующего при ММ с повышенной экспрессией негистонового белка хроматина HMGA, довольно давно известного как маркер злокачественности и быстрой прогрессии [26, 55, 111, 123]. Правда, некоторые авторы не находят повышения его содержания в МУ [132]. Но большинство исследователей не только подтверждают увеличение его активности, но и находят связь с активацией эпидермального фактора роста EGF [43, 56]. Кроме того, он может взаимодействовать и с другими факторами роста, усиливая их активность [132]. Пристальное внимание к активации различных факторов роста при ММ обусловлено далеко не в последнюю очередь тем, что большинство из них регулируются половыми стероидами, которые действуют через местный механизм модуляции факторов роста, цитокинов и хемокинов [132]. Эта аутокринная и паракринная регуляция играет важную роль в клеточной трансформации миометрия в патофизиологии ММ [55]. Так, например, гепаринсвязывающий EGF-подобный фактор роста HB-EGF, являющийся сильным митогеном как для фибробластов, так и для гладкомышечных клеток, активизируется при повышении содержания прогестерона [132].

### **1.2.1. Особенности строения псевдокапсулы миомы матки**

Необходимо помнить, что так называемая псевдокапсула миомы матки состоит из фиброзных и мышечных компонентов миометрия, уплотненной растущей опухоли, т. е. является истинно псевдокапсулой [22, 65]. Поскольку псевдокапсула, окружающая миомы, состоит из сжатого миометрия, её ткань содержит нервы и кровеносные сосуды, которые

продолжаются в соседний миометрий [152]. При этом структурные характеристики псевдокапсулы зависят от локализации МУ. Так, при субмукозной ММ псевдокапсула почти не выражена, зато одним из наиболее часто наблюдаемых гистологических изменений эндометрия в области МУ является атрофия и изъязвление желез [150]. Именно в этом некоторые исследователи видят одну из причин снижения фертильности у женщин с субмукозной локализацией МУ ММ [64]. Кроме того, нарушение иннервации в области МУ может приводить к нарушению сократительной активности миометрия [135]. Сосудистая сеть псевдокапсулы характеризуется беспорядком в сосудистой архитектуре с отсутствием параллелизма сосуда и переменных межсосудистых расстояний. Различная плотность сосудов на единицу пространства указывает на ненормальное ветвление сосудов псевдокапсулы. Повышенная извилистость сосудов может сочетаться с сосудистыми пространствами, которые не сообщаются с другими сосудами («тупиковые» сосуды) [143]. Однако исследование коллагеновых матриц указывает на обратимость данных изменений [86]. При этом методика интракапсулярной миомэктомии позволяет уменьшить кровопотерю и время операции [151].

### **1.3 Факторы риска миомы матки**

Из более или менее общепринятых факторов риска развития ММ наиболее достоверными считаются негроидная раса, раннее менархе, наследственная предрасположенность и отсутствие родов в анамнезе [1, 50, 102, 127]. Как положительное, так и отрицательное влияние длительного приёма КОК на прогноз ММ остаются недоказанными [119]. Роль воспаления в патогенезе ММ и значение воспалительных заболеваний органов малого таза как фактора риска её развития обсуждаются в современной литературе с 90-х годов XX века [31]. В частности, в возникновении и развитии данного заболевания обсуждается роль инфекций, передающихся половым путём [106]. Причинно-следственная связь между воспалением и пролиферацией

клеток опухоли может объясняться тем, что повреждение, вызванное инфекцией, приводит к увеличению внеклеточного матрикса, клеточной пролиферации за счет провоспалительных и ростовых факторов, снижения апоптоза и патологической регенерации тканей [98]. Косвенным подтверждением значимости воспаления как фактора риска развития ММ являются исследования в области YKL-40 [85]. YKL-40, входящий в состав «хитиназоподобных белков млекопитающих», секретируется макрофагами, нейтрофилами, хондроцитами, эндотелиальными, сосудистыми гладкомышечными и раковыми клетками. Высокое содержание сывороточного YKL-40 является биомаркером плохого прогноза у пациентов с раком, воспалением и повышенным ремоделированием тканей [117]. Так, при ММ выявлено повышение концентрации YKL-40. Более того, отмечена корреляция между содержанием YKL-40 и размерами ММ [81]. Ещё одним фактором риска развития ММ является избыточная масса тела или ожирение. У 70 % пациенток с ММ отмечается повышенный индекс массы тела (более 25) [56, 147]. Жировая ткань является одним из источников ароматазы, где адреналовые и яичниковые андрогены превращаются в эстрогены [47]. Кроме того, в ткани ММ имеет место повышенная экспрессия ароматазы CYP19 и 17-β-гидроксистероиддегидрогеназы типа I, превращающих андрогены в эстрогены [108]. Вместе с тем вырабатываемый адипоцитами и регулирующий накопление жировой ткани и процессы энергетического обмена адипонектин может ингибировать рост клеток ММ в культуре [123]. Так или иначе, но ряд авторов считают, что риск развития ММ повышается примерно на 21 % с увеличением массы тела на каждые 10 кг и с увеличением индекса массы тела [56]. Ряд исследований последнего времени показали возможность прямой зависимости между потреблением кофеина и алкоголя и возникновением ММ. Так, потребление более 500 мг кофеина в день было связано с увеличением риска развития данного заболевания [87]. Курение же, возможно, снижает риск развития ММ. Никотин подавляет ароматазу и снижает содержание эстрогенов, влияя на апоптоз в яичниках и

уменьшая конверсию андрогенов в эстрогены. Кроме того, никотин изменяет метаболизм эстрадиола путем гидроксирования и уменьшает биодоступность в тканях [98].

#### **1.4. Миома матки и фертильность**

После анализа 19 исследований, включающих обследование 6089 пациенток (5 исследований были проспективными исследованиями участием 1127 пациенток с интрамуральными МУ размером от 0,7 до 5 см) авторы пришли к выводу, что наличие МУ, деформирующей полость матки, связано с неблагоприятными исходами беременности. При интрамуральной локализации ММ может играть существенную роль в снижении фертильности женщины, если диаметр МУ превышает 4 см. При этом они указали, что для окончательного решения вопроса необходимы дальнейшие исследования [88]. Ещё в конце XX века часть репродуктологов указывали, что наличие МУ, деформирующей полость матки, снижает эффективность ЭКО примерно на 50 % [74]. В 2010 г. S. K. Sunkara и соавт. получили аналогичные данные, а также указали на снижение рождаемости у пациенток после ЭКО с интрамуральной ММ, не деформирующей её полость [131]. За последние годы заметно увеличилось число курируемых центрами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) пациенток, которые имеют миому матки и/или перенесли консервативную миомэктомию. В то же время нет единой точки зрения относительно влияния миомы на эффективность программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Частота ММ у женщин с бесплодием в возрасте 33–40 лет может достигать 8 %, а среди пациенток центров ВРТ — 26,7 % [44, 79]. Есть данные, что у больных с ММ меняется васкуляризация миометрия и эндометрия [48]. Выявлено что при данном заболевании происходит изменение активности ангиогенеза и нарушение микроциркуляции в интактном миометрии и опухолевой ткани, что сопровождается снижением резистентности кровотоку в артериях миометрия и маточных артериях [51]. И в эндометрии при



наличии миоматозных узлов, контактирующих с полостью матки, также имеется нарушение процессов пролиферации и ангиогенеза [104]. По данным J. Donnez и соавт. [69], частота беременности после хирургического вмешательства по поводу ММ находится в диапазоне от 16 до 76 % со средним показателем 45 %. Значительный интерес представляет масштабный обзор и мета-анализ 3685 случаев беременностей после миомэктомии, который в 2014 г. провёли J. Clays и соавт. для оценки риска разрыва матки у данной категории больных [57]. В представленном исследовании число беременностей после лапароскопической и лапаротомической миомэктомий составило 2017 и 705 соответственно, кроме того, в выборку вошли 484 пациентки после других методов миомэктомии (гистерорезектоскопия, миолиз и т. д.). Авторы сообщили о 29 случаях разрыва матки, и только 1 (3,4 %) из них был зарегистрирован во время родов. В 28 (96,5 %) наблюдениях разрыв матки произошёл с 17-й по 40-ю неделю беременности, причём 80 % случаев были зарегистрированы с 28-й по 36-ю неделю беременности. Важно отметить, что по результатам анализа разрыв матки произошёл у 24 беременных, имеющих в анамнезе лапароскопическую миомэктомию, что составило 1,2 %, и только у 3 (0,4 %) женщин, перенёсших в прошлом лапаротомическую миомэктомию. Основными причинами несостоятельности рубца на матке после миомэктомии во время беременности и родов являются: чрезмерное использование электрохирургической энергии, коагуляционный некроз миометрия, формирование грубого соединительнотканного рубца [6]. При анализе частоты несостоятельности рубца на матке с 2004 по 2008 г. в Москве [27] из 132 случаев разрывов матки каждый пятый приходился на несостоятельный рубец после миомэктомии (27 случаев, или 20,5 %), у большинства разрыв рубца во время беременности происходил на сроках 30–34 недели. Наиболее частая локализация разрыва – дно и задняя стенка матки. Показанием к миомэктомии служили интерстициальные узлы небольших размеров (3–4 см). У 70 % пациенток швы на дефекты миометрия не накладывались,

вероятной причиной несостоятельности послужило также наличие гематомы в области швов после миомэктомии, что препятствовало формированию полноценного рубца. По данным А. К. Долинского [16], в группе больных, которым была выполнена миомэктомия лапароскопическим доступом, беременность наступила у 38 (30,4 %) пациенток, в группе сравнения преодолеть бесплодие удалось в 6 случаях (24 %). Срок наступления беременности после отмены КОК в основной группе составил  $8,4 \pm 3,3$  мес. В группе сравнения данный показатель составил  $11,2 \pm 4,1$  мес. ( $p > 0,05$ ). Было выявлено, что беременность достоверно чаще наступает после удаления миоматозных узлов, расположенных в области трубных углов или перешеечно, а также при удалении узлов, диаметр которых не превышал 5 см ( $r_1=0,55$ ,  $p_1=0,03$ ;  $r_2=0,09$ ,  $p_2=0,11$  соответственно). По данным Е. М. Вихляевой [11], если одиночная ММ является единственной причиной бесплодия, то вероятность забеременеть у прооперированных пациенток составляет 48–70 %, а при множественной ММ – 20–33 %. Чаще беременность наступает на первом году после операции. Произведенное оперативное вмешательство отражается на течении беременности и в родах: до 43 % беременностей, к сожалению, заканчиваются спонтанными выкидышами, а родоразрешение с помощью кесарева сечения выполняется у 84,7 % женщин. К подобным выводам приходят и другие исследователи [21, 33, 35].

### **1.5. Проблемы лечения миомы матки**

Исходя из положений «Клинических рекомендаций» Минздрава РФ, тактика ведения больных с ММ должна быть строго персонифицирована и включать в себя наблюдение и мониторинг, медикаментозную терапию, различные методы хирургического воздействия и использование новых малоинвазивных подходов [1]. Очевидно, что в репродуктивном возрасте приоритетными должны быть органосберегающие направления и методики, позволяющие сохранить менструальную и репродуктивную функции [28, 33].

В настоящее время большинство консервативных методов лечения рассматривается в основном как методы подготовки к оперативному лечению или как методы противорецидивной терапии [1, 29]. Несомненно в этом ряду стоит эмболизация маточных артерий (ЭМА).

### **1.5.1. Хирургические методы лечения миомы матки**

ЛМЭ как минимально-инвазивный метод лечения уже давно является методом выбора при симптоматической ММ. Данная операция, по-прежнему, широко используется при субсерозной локализации узлов миомы, а также при интрамуральной в зависимости от расположения узлов и навыков хирурга [10]. Впервые миомэктомия лапароскопическим доступом была выполнена К. Земмом в 1979 г. С тех пор техника операции и хирургические технические возможности претерпели значительные изменения. До последнего времени основными противопоказаниями для ЛМЭ являлись: большой размер МУ, низкое перешеечное расположение опухоли, множественная миома. Эти факторы создают технические трудности, в результате которых могут возникнуть: опасность повреждения крупных сосудов, некротизация обширных поверхностей миометрия при избыточном использовании электрохирургического гемостаза, неполноценное восстановление дефекта миометрия, удлинение продолжительности операции, увеличение объема кровопотери, трудности эвакуации удаленного миоматозного узла из брюшной полости. На ранних этапах отмечалась также длительность оперативного вмешательства, которая стала существенным недостатком лапароскопической миомэктомии [41]. Более того, в проспективном исследовании 2003 г. было выявлено преимущество вагинальной миомэктомии по времени операции:  $96 \pm 38$  при вагинальном доступе и  $166 \pm 78$  при лапароскопическом доступе [41]. По данным V. Mais [137], продолжительность лапароскопической миомэктомии с удалением более 4 узлов или узла размером более 6 см существенно возрастала, в сравнении с лапаротомной операцией. Для повышения эффективности

операции лапароскопическим доступом и как альтернативу мини-лапаротомии при МЭ можно рассматривать метод «hand-assisted», или мануально-ассистированную, лапароскопию, суть которой заключается во введении руки хирурга в брюшную полость через маленький разрез и специального устройства для доступа руки, что позволяет сохранить внутрибрюшное давление и дает больший контроль над операцией, а также тактильные ощущения, чего нельзя получить через объектив камеры лапароскопа. Опубликовано несколько статей, описывающих успешное применение данной методики, в которых авторы подчеркивают значимость мануально-ассистированной лапароскопии при удалении множественных узлов, узлов больших размеров и нетипичной локализации [96]. Лапаротомная миомэктомия показана в случаях множественной ММ, локализованной на участках, труднодоступных при использовании методов лапароскопии, например на задней стенке матки, возле шейки матки или между придатками. По мнению D. T. Rein и соавт. (2009), ММ с диаметром одного узла более 10 см или при наличии более 5 узлов размерами более 4–5 см следует удалять с использованием лапаротомии [112]. Исследования, сравнивающие репродуктивные исходы после лапароскопической или абдоминальной миомэктомии (путем мини-лапаротомии) не показали статистически значимой разницы [54, 62, 133, 142]. Преимуществом лапароскопической миомэктомии перед лапаротомической является снижение интраоперационной кровопотери, сокращение пребывания в стационаре и более быстрое восстановление пациенток [58, 89, 94]. Однако уменьшение размеров миомы с помощью морцелятора может привести к обсеменению брюшины частью узла, которая в случае необнаружения может расти в форме паразитарной лейомиомы [58, 89]. Это является редким и поздним осложнением лапароскопической миомэктомии [90, 126, 149] с частотой 0,2–1,25 % и медианой диагностики интервалом в 48 месяцев [58, 89, 139]. Наиболее распространенные симптомы включают брюшную или тазовую боль, чувство давления, вздутие живота и влажливое

кровотечение [89, 149]. Согласно обзору J. Donnez (2002), частота наступления спонтанной беременности после миомэктомии за период 1988–2001 гг. после гистерорезектоскопии составила 45 % (95 % ДИ 40–50); миомэктомии при лапаротомии и лапароскопии – 49 % (95 % ДИ 46–52 %) [68]. Важно подчеркнуть, что по данным R. Seracchioli и соавт. (2000), при удалении узла(-ов) ММ эффективность восстановления репродуктивной функции после оперативного лечения достоверно не зависит от хирургического доступа (эндоскопического или лапаротомного) [148]. При выполнении миомэктомии в исследованиях последних лет важная роль уделена так называемой псевдокапсуле миомы. Псевдокапсула миомы состоит из фиброзных и мышечных компонентов, уплотненных растущей опухолью, имеет гистологические особенности гладкомышечной ткани и сходна с миометрием, окружена сетью коллагеновых волокон и кровеносными сосудами. Благодаря псевдокапсуле миоматозный узел оказывает лишь смещающее, а не деструктивное действие на миометрий [141]. Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), содержащийся в псевдокапсуле миомы, играет важную роль в образовании новых сосудов и реэпителизации миометрия. Состояние соединительной ткани, ее прочность является актуальной проблемой, особенно в момент родов, потому что слабость родовой деятельности или стремительные роды зависят от ее консистенции и эластичности. Еще в 1965 г. было доказано, что при интракапсулярной технике миомэктомии снижается кровопотеря. Группой итальянских ученых [97] были обнаружены и изучены нейротензин (НТ), нейропептид-тирозин (NPY), и белковый ген 9.5 (PGP 9.5) нервных волокон в псевдокапсуле у 67 небеременных женщин после интракапсулярной щадящей миомэктомии. Результаты показали, что НТ, NPY, и PGP 9.5 почти в равной степени имеются в псевдокапсуле, как и в миометрии небеременной матки. Все эти нейропептиды присутствуют в мышечном слое матки и могут влиять на мышечную сократимость матки и перистальтику матки, а VEGF, содержащийся в псевдокапсуле, играет важную роль в образовании новых

сосудов и реэпителизации эндометрия. Этим фактом обусловлено повышенное внимание к «интракапсулярной» миомэктомии при лапароскопическом и лапаротомном доступе, которая, по мнению многих авторов, будет способствовать значительно быстрому восстановлению миометрия [136]. Таким образом, хирургическая техника миомэктомии с сохранением псевдокапсулы (так называемая интракапсулярная миомэктомия) должна способствовать образованию гладкомышечных рубцов и способствовать восстановлению нормальной перистальтики матки с возможным положительным влиянием на фертильность. Однако вне зависимости от вида хирургического доступа миомэктомия практически всегда означает родоразрешение путем операции кесарева сечения (КС), что сопровождается риском неблагоприятных исходов в родах в плане возможных осложнений как во время самой операции (ранение мочевого пузыря, мочеточников, кишечника, крупных сосудов, эмболия околоплодными водами), так и осложнениями после операции и наркоза: послеоперационные боли, инфекционные процессы в матке (эндометрит, субинволюция матки) и в области послеоперационной раны, тромбоэмболии легочной артерии, анемии [30]. Материнская смертность после операции КС выше в 4 раза, чем при родоразрешении через естественные родовые пути. Неблагоприятным моментом может оказаться также появление спаечной болезни в дальнейшем и рубец на матке, зачастую являющийся показанием к КС при последующей беременности [5]. В связи с указанными выше обстоятельствами, особую актуальность приобретают исследования, направленные на поиск новых групп препаратов, позволяющих проводить эффективную терапию ММ, позволяющую в ряде случаев избежать операции. Возможности медикаментозной терапии ММ в настоящее время ограничены предоперационным уменьшением симптомов, связанных с маточным кровотечением, и размеров опухоли.

### **1.5.2. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона в лечении миомы матки**

Новая эра в консервативном лечении ММ была открыта М. Filicori и соавт. в 1983 г. после публикации клинического случая остановки метrorрагии у женщины с ММ путем десенсибилизации гипофиза с помощью агониста гонадолиберина (аГнРГ) [75]. ГнРГ представляет собой декапептид, который синтезируется в гипоталамусе, далее через портальную систему достигает гипофиза, в котором стимулирует синтез и секрецию гонадотропинов, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) [84]. аГнРГ обладают более выраженным сродством с рецептором ГнРГ и более продолжительным периодом полураспада, чем ГнРГ. Использование аГнРГ в циклическом или непрерывном режиме приводит к длительному связыванию с рецептором ГнРГ, что приводит к активации секреции гонадотропинов («эффект вспышки»), но в конечном итоге приводит к подавлению выработки ФСГ и ЛГ. аГнРГ представляют собой группу препаратов первой линии для лечения ММ, и их терапевтическая польза обусловлена состоянием гипоэстрогенизма [121]. Хотя аГнРГ эффективны для лечения ММ, их длительное применение связано с рядом побочных эффектов. В многочисленных исследованиях также сообщалось о возвращении исходных объемов ММ после прекращения применения аГнРГ [59, 77, 122]. Фиброзная соединительная ткань богата рецепторами к половым стероидным гормонам, которые играют ключевую роль в росте опухоли [84, 146]. Вследствие этого состояние депривации эстрогенов, вызванное аГнРГ, эффективно при лечении ММ, приводя к ее уменьшению, а также уменьшению связанных с ней симптомов. Исследования, в которых оценивалась эффективность аГнРГ, продемонстрировали снижение объема миомы примерно на 40 % после 6 месяцев лечения [45, 59]. Так, 97 % женщин с жалобами на аномальное маточное кровотечение (АМК) сообщили об уменьшении объема кровопотери [78]. Однако в связи с недостаточностью эстрогенов,

возникающей на фоне лечения аГнРГ, примерно у 95 % женщин наблюдались побочные эффекты [78]. Приливы жара и потливости встречаются примерно у 90 % женщин, а потеря костной массы наблюдается у 2,5–5 % женщин после 4–6 месяцев лечения [118]. Также сообщалось об атрофическом вагините, бессоннице, периферических отеках и нервозности [81]. Уменьшение размера ММ и интраоперационного кровотечения можно считать важными преимуществами назначения аГнРГ перед проведением лапароскопической миомэктомии. Так, отмечается уменьшение размера МУ в среднем на 10–50 % спустя 3 месяца от начала применения аГнРГ в качестве предоперационного лечения [105]. Уменьшение объема МУ на фоне предоперационного курса аГнРГ позволяет выбирать менее инвазивные доступы для хирургического лечения ММ, что приводит к более короткому сроку госпитализации и более быстрому выздоровлению [91, 130]. Предоперационное лечение аГнРГ пациенток с тяжелой анемией дает три основных преимущества: остановка АМК, улучшение гематологических показателей и снижение интраоперационной кровопотери [52, 92]. Таким образом, назначение аГнРГ остается эффективным методом в качестве предоперационного лечения ММ. При этом в настоящее время агонисты гонадолиберина применяются преимущественно для краткосрочной терапии вследствие проблем безопасности (потеря костной массы) и нежелательных реакций [1, 28].

### **1.5.3. Селективные модуляторы прогестероновых рецепторов в лечении миомы матки**

Селективным модулятором прогестероновых рецепторов (СМПРЯ), используемым для лечения ММ, является улипристала ацетат (УА). Поскольку с 10.04.2018 г. федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения (FDA) назначать УА новым пациенткам, а также начинать очередной курс терапии после завершения предыдущего не рекомендовано, все данные обзора литературы и собственные данные получены до даты



опубликования информационного письма [23]. Согласно 63-му изданию Британского национального формуляра [46], на клеточном уровне прогестерон вызывает рост клеток ММ, на что указывает увеличение экспрессии маркеров пролиферации в миоме во время лютеиновой фазы. Действие прогестерона может быть опосредовано факторами роста, например эпидермальным фактором роста, и инсулиноподобным фактором роста I, а также рецепторами эстрадиола. Кроме того, прогестерон ингибирует апоптоз в культивируемых клетках ММ, что также может способствовать росту миомы. Рядом фундаментальных исследований на культуре клеток миомы было определено, что УА снижал экспрессию факторов ангиогенеза, таких как сосудисто-эндотелиальный фактор роста и его рецепторы; подавлял пролиферацию и активировал апоптоз; повышал экспрессию матриксных металлопротеиназ и снижал экспрессию их тканевых ингибиторов; воздействовал на количество изоформ А- и В-рецепторов прогестерона; подавлял экспрессию факторов роста [100, 103]. УА – активный при приёме внутрь синтетический селективный модулятор рецепторов прогестерона, характеризующийся тканеспецифичным частичным антипрогестероновым эффектом. Эффективность и безопасность улипристала ацетата рассмотрены в четырех мультицентровых рандомизированных, двойных слепых исследованиях PEARL I, II, III и IV [70, 69]. Нежелательные явления (НЯ) были сопоставимы в группах приема УА и плацебо (49 и 53 %), а также соответствовали результатам исследования PEARL IV [60] после первого цикла (44,3 %). В ходе исследования PEARL IV частота НЯ снижалась с каждым последующим циклом и достигала 24 % к четвертому циклу. Более высокая частота НЯ отмечена в исследовании PEARL II, но она была ниже, чем в группе приема агонистов Гн-РГ (77 и 84 % в группе аГн-РГ). Частота НЯ тяжелой степени в исследовании PEARL I составила 2 % [69]. В ходе исследований PEARL I и II у 50–60 % пациенток СМРП-ассоциированные явления отмечены через 3 месяца лечения, однако эти изменения были обратимы во всех случаях

через 6 месяцев. В процессе исследования PEARL IV [67] выявлено, что частота изменений эндометрия при приеме УА не зависела от количества циклов, а средняя толщина эндометрия в конце лечения составила 8,8 мм. В данном исследовании частота гиперплазии эндометрия без атипии составила 1 %. Большинство исследований не позволили выявить влияния на гиперплазию эндометрия при использовании УПА, как и при длительном использовании 4 курсов [70]. Наиболее распространенными НЯ были головные боли, напряжение или болезненность молочных желез. Приливы у пациенток группы УА встречались реже, чем в группе приема аГн-РГ, поскольку содержание эстрадиола соответствовало уровню в середине фолликулярной фазы. В исследовании PEARL II средний уровень эстрадиола составил 64 пг/мл (25 пг/мл в группе агонистов Гн-РГ;  $p < 0,001$ ), а частота приливов средней и тяжелой степени – 11 % (40 % в группе аГн-РГ;  $p < 0,001$ ). В исследовании японских ученых есть данные о прямой зависимости частоты наступления аменореи в зависимости от дозировки УПА (2,5 мг, 5 мг, 10 мг), а также меньшее количество НЯ, чем в группе получавших лечение лейпрорелином [83]. Известно, что в тканях ММ увеличивается, по сравнению с нормальным миометрием, концентрация молекул адгезии нервных клеток (NTM). Выявлено также, что *in vitro* в тканях миометрия концентрация NTM увеличивается после воздействия эстрогеном и прогестероном. Подавление экспрессии NTM происходит после обработки УА [113]. Кроме того, лечение УА продемонстрировало статистически значимое снижение содержания коллагена, фибронектина, а также то, что УА ингибирует фиброз ММ путем снижения активного трансформирующего фактора роста  $\beta$ . [93]. Доказано, что УА нормализует аутофагические процессы в клетках ММ, способствуя уменьшению её клинических проявлений [63]. Группа ученых во главе с G. Courtoy [60] опубликовали результаты исследований клеток и тканей миомы после лечения улипристала ацетатом в сравнении с отсутствием терапии, оценивая такие факторы, как пролиферация, апоптоз, компоненты внеклеточного

матрикса, экспрессию матриксной металлопротеиназы 2 (ММП-2). Авторы продемонстрировали многофакторные изменения в клетках и тканях МУ после лечения, такие как низкий уровень пролиферативной активности, транзиторная стимуляция гибели клеток и значительное уменьшение внеклеточного матрикса, преимущественно после долгосрочного лечения, что может быть частично объяснено повышенной экспрессией ММП-2. Эти результаты говорят о прямой подверженности экспрессии ММП-2 УА в МУ. Кроме того, это означает, что ММП-2 играет немаловажную роль в резорбции внеклеточного матрикса в механизме уменьшения объема МУ. В эксперименте введение УА приводит к значительным изменениям в уровнях экспрессии белков, связанных с регуляцией клеточного цикла, ремоделированием цитоскелета и лекарственной устойчивостью, повышая эффективность действия препарата [134]. УА способствует уменьшению объема ММ не только вследствие индукции апоптоза, снижения пролиферативной и митотической активности, но и посредством подавления ангиогенеза, продукции факторов роста. Это приводит к редукции сосудистого русла, ремоделированию и уменьшению объема экстрацеллюлярного матрикса миомы, следовательно, одновременное подавляющее влияние улипристала ацетата на паренхиматозный компонент, ангиогенез и экстрацеллюлярный матрикс объясняет быстрое, выраженное и пролонгированное уменьшение объема ММ [32]. Доказано, что предоперационная медикаментозная подготовка УА приводит к прекращению обильных менструальных кровотечений через  $5,3 \pm 1,12$  дня от начала терапии, повышению содержания гемоглобина и ферритина в среднем на 24 %, уменьшению выраженности болевого синдрома и сокращению размеров МУ в среднем на 25 % с наибольшей редукцией узлов с центрипетальным ростом (30–58 %), что подтверждается данными эхографии и МРТ. Предоперационная терапия позволяет создать оптимальные условия для проведения органосохраняющих операций лапароскопическим доступом с минимальной кровопотерей и снижением

длительности операции, что приводит к благоприятному течению послеоперационного периода с уменьшением продолжительности пребывания в стационаре, быстрым восстановлением содержания гемоглобина и ферритина. Редукция МУ, а также снижение кровоточивости тканей опухоли во время миомэктомии после воздействия УА развивается за счёт склероза и гиалиноза стромы опухоли, активации апоптоза лейомиоцитов [13].

## ГЛАВА 2

### КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ И ПРОЛЕЧЕННЫХ ПАЦИЕНТОК

Первичный прием, обследование пациенток, определение показаний для назначения предоперационной гормональной терапии, объема оперативного лечения ММ, контроль эффективности медикаментозной терапии, определение НЯ препаратов для предоперационной подготовки, а также хирургическое вмешательство всем пациенткам проводилось на базе отделения онкологии № 7 (онкогинекологии) (зав. отделением – канд. мед. наук Н. С. Кузьмина) клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России (руководитель клиники – д-р мед. наук, проф. В. Ф. Беженарь) в период с 2016 по 2018 гг. Проведено проспективное клиническое исследование 120 женщин с ММ и показаниями к миомэктомии. Средний возраст пациенток составил  $34,43 \pm 0,8$  года. Показаниями к оперативному лечению наиболее часто служили АМК (61 наблюдение – 50,8 %), быстрый рост МУ (51 наблюдение – 42,5 %) и выраженный анемический синдром (49 – 40,8 %) рисунок 1.

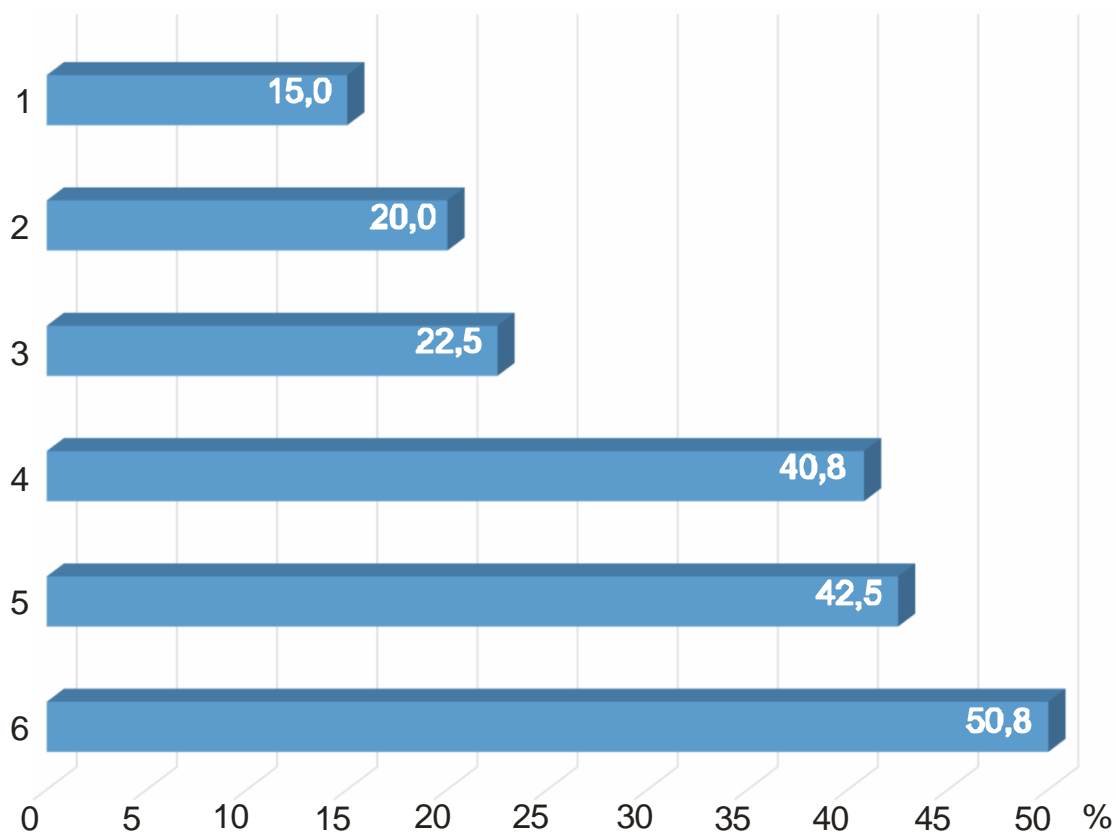


Рис. 1 - Показания к оперативному лечению в группе обследованных женщин.

1 — нарушение функций смежных органов; 2 — дисменорея; 3 — бесплодие; 4 — анемия; 5 — быстрый рост миоматозного узла; 6 — аномальные маточные кровотечения.

Несколько реже показаниями служили бесплодие (27 наблюдений – 22,5 %; из них в 20 случаях бесплодие первичное – 74,1 %, и в 7 случаях бесплодие вторичное – 25,9 %), дисменорея (20 %) и нарушение функции смежных органов (15 %). При этом на повышенную утомляемость, слабость и плохое самочувствие жаловались всего 38 пациенток (31,7 %). Менархе у обследованных женщин наступало в среднем в  $13,4 \pm 0,19$  года. Из акушерско-гинекологического анамнеза обратила на себя внимание низкая репродуктивная активность. При этом на бесплодие жаловались только 22,5 % пациенток, средняя частота родов в обследованной когорте женщин составила  $0,77 \pm 0,17$ , а аборт –  $0,53 \pm 0,11$  на пациентку. Кроме того,

отмечалась высокая наследственная отягощённость, наличие ММ у ближайших родственниц отметили 53 женщины (44,2 %). Необходимо отметить, что у 12 пациенток (10 %) данное оперативное вмешательство было уже вторым в связи с рецидивированием ММ. Остальные данные акушерско-гинекологического анамнеза представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Данные акушерско-гинекологического анамнеза обследованных женщин

<b>Признак /встречаемость</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
ВЗОМТ	32	26,7
Эктопия шейки матки	30	25
Доброкачественные образования яичников	17	14,2
НГЭ	12	10
Полип эндометрия	8	6,7
Гиперплазия эндометрия	4	3,3
<b>Оперативные вмешательства на репродуктивных органах в анамнезе</b>		
Гистероскопия	13	10,8
Миомэктомия	12	10
Резекция яичника (-ов)	9	7,5

Из соматических заболеваний обследованной когорты женщин на первом месте, если не считать перенесённых в детстве инфекций (70,8 %), были заболевания сердечно-сосудистой системы (20,0 %) (таблица 2). Вторыми по частоте встречаемости были эндокринные заболевания и поражения ЖКТ (13,3 %). На 3-м и 4-м местах были заболевания мочевыделительной системы (10,8 %) и варикозная болезнь нижних конечностей (10,0 %). Частота встречаемости поражений других органов и систем была менее 10 %.

Таблица 2 — Данные соматического анамнеза обследованных женщин

Заболевания /встречаемость	n	%
Детские инфекции	85	70,8
Сердечно-сосудистые заболевания	24	20,0
Эндокринный заболевания	16	13,3
Поражения ЖКТ	16	
Поражения мочевыделительной системы	13	10,8
Варикозная болезнь нижних конечностей	12	10,0
Поражения органов дыхания	10	8,3
Апендэктомия	9	7,5
Холецистэктомия	6	5,0

Все обследованные пациентки с миомой матки имели показания к хирургическому лечению и были разделены на три группы.

1-я группа (основная): пациентки, у которых был проведен курс предоперационной гормонотерапии СМПП с дозировкой 5 мг в день per os в течение 3 месяцев – 40 женщин.

2-я группа (сравнения): пациентки, у которых проведен предоперационный курс лечения агонистами-ГнРГ (а-ГнРГ) с дозировкой 3,75 мг в месяц внутримышечно в течение 3 месяцев – 30 женщин.

3-я группа (контрольная): пациентки с миомой матки без предоперационной подготовки – 50 пациенток.

Средний возраст больных в 1-й группе был  $33,8 \pm 1,25$ ; во 2-й группе –  $33,1 \pm 0,9$  и в 3-й –  $36,4 \pm 1,6$  года ( $p = 0,40$ ). Группы пациенток были однородны по следующим показателям:

– по массо-ростовым показателям (ИМТ – в 1-й группе  $24,13 \pm 2,2$ ; во 2-й –  $24,7 \pm 1,75$  и в 3-й –  $23,52 \pm 1,85$ ,  $p = 0,598$ );

– по времени наступления менархе (в 1-й группе  $13,4 \pm 1,3$  года; во 2-й –  $13,35 \pm 0,9$  года и в 3-й –  $13,52 \pm 0,9$  года,  $p = 0,8717$ );

– по длительности менструального цикла (в 1-й группе  $28,53 \pm 2,0$  дня; во 2-й –  $29,00 \pm 0,97$  дня и в 3-й –  $28,47 \pm 1,6$  дня,  $p = 0,4776$ ) (рис. 2).



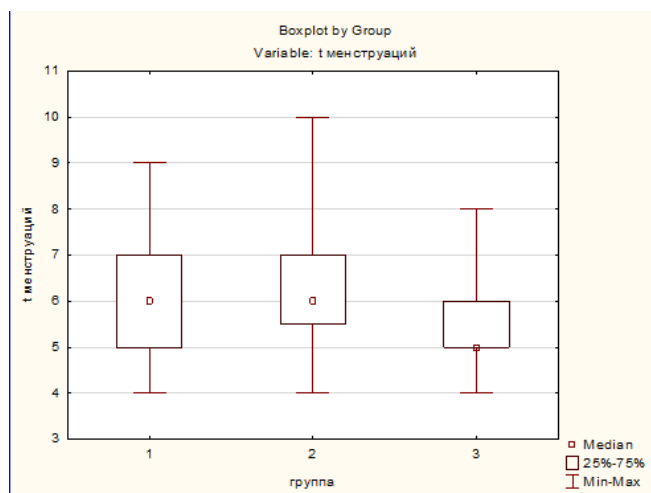


Рис. 2 - Продолжительность менструации (дни) в группах обследованных пациенток

Группы были сопоставимы как по структуре показаний к оперативному вмешательству, так и по всем основным параметрам акушерско-гинекологического и соматического анамнеза (табл. 3).

Таблица 3 - Сопоставимость групп по основным изучаемым параметрам

Параметр / группа	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	N	%	N	%	n	%
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
<b>Показания к оперативному лечению</b>						
АМК	22	55	14	46,7	25	50
Быстрый рост МУ	15	37,5	10	33,3	26	52
Анемизация	22	55	14	46,7	13	26
Бесплодие	9	22,5	6	20	12	24
Дисменорея	7	17,5	5	16,7	12	24
Нарушение функции смежных органов	4	10	5	16,7	9	18
<b>Акушерско-гинекологический анамнез</b>						
ВЗОМТ	8	26,7	5	25	19	38
Эктопия шейки матки	9	30	7	35	14	28
Доброкачественные образования яичников	5	16,7	3	15	9	18
НГЭ	3	10	4	20	5	10
Полип эндометрия	2	6,7	3	15	3	6
Гиперплазия эндометрия	1	3,3	1	5	2	4
Гистероскопия	5	16,7	3	15	5	10
Миомэктомия	4	13,3	3	15	5	10
Резекция яичника(-ов)	3	10,0	2	1	4	8

Продолжение табицы 3

1	2	3	4	5	6	7
<b>Соматический анамнез</b>						
Детские инфекции	26	86,7	17	85	42	84
Сердечно-сосудистые заболевания	8	26,7	5	25	11	2
Эндокринные заболевания	5	16,7	3	15,08	8	16
Поражения ЖКТ	4	13,3	4	20	8	16
Поражения мочевыделительной системы	3	10	2	10	8	16
Варикозная болезнь нижних конечностей	3	1	5	25	4	8
Поражения органов дыхания	3	10	2	10	5	10
Апендэктомия	2	6,7	2	10	5	10
Холецистэктомия	2	6,7	2	10	2	4

### ГЛАВА 3

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ БОЛЬНЫХ С МИОМОЙ МАТКИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ АГОНИСТОВ Гн-РГ И СМПР

Следует подчеркнуть, что изначально по локализации и объёму доминантного МУ все группы были сопоставимы (табл. 4). Под 8-м типом мы понимали перешеечную локализацию МУ.

Таблица 4 - Локализация и объём доминантных МУ

Параметр	1-я группа	2-я группа	3-я группа
<b>Локализация доминантного МУ</b>			
<b>2-й тип; n (%)</b>	3 (7,5)	2 (6,6)	3 (6,0)
<b>3–4-й типы; n (%)</b>	29 (72,5)	22 (73,3)	32 (64,0)
<b>5–6-й типы; n (%)</b>	6 (15,0)	4 (13,3)	12 (24,0)
<b>8-й тип; n (%)</b>	2 (5,0)	2 (6,6)	3 (6,0)
<b>Объём доминантного МУ, M ±m, см<sup>3</sup></b>	308,7±5,1	309,1±6,3	307,3±6,8

Исходный объём матки при УЗ-оценке до предоперационного лечения в группах практически не различался и составил в 1-й группе  $857,2 \pm 1,1 \text{ см}^3$ , во 2-й группе –  $854,4 \pm 1,3 \text{ см}^3$ , и в 3-й группе –  $849,5 \pm 1,3 \text{ см}^3$ . Исходное содержание гемоглобина (в 1-й и 2-й группах до лечения, в 3-й группе предоперационный) также статистически значимо не различалось. В 1-й группе он составил  $86,9 \pm 2,7 \text{ г/л}$ ; во 2-й группе –  $95,7 \pm 3,2 \text{ г/л}$ ; и в 3-й группе –  $94,3 \pm 2,3 \text{ г/л}$  ( $p > 0,05$ ). В предоперационной подготовке пациентки 3-й (контрольной) группы не участвовали. Их исходные параметры не изменились к моменту операции, поэтому они в дальнейшем в данной главе упоминаться не будут. Аменорея в первый месяц лечения развилась у 16 пациенток 1-й группы (40,0 %) и 25 пациенток 2-й группы (83,3 %). При этом в случае возникновения АМК время контроля над кровотечением в группах

значимо отличалось. Так в 1-й группе этот показатель составил в среднем  $3,9 \pm 0,23$  дня, во 2-й –  $5,7 \pm 0,3$  дня ( $p = 0,0005$ ) (рисунок 3).

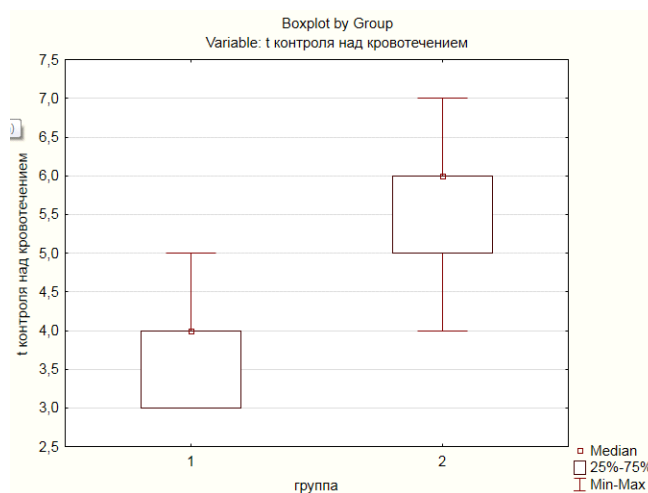


Рис. 3 – Время контроля над АМК в группах обследованных пациенток

В результате предоперационного лечения в обеих группах отмечено статистически значимое уменьшение степени анемического синдрома (таблица 5). При этом динамика прироста содержания гемоглобина в 1-й группе была более чем в 2 раза выше, чем во 2-й. Разница со 2-й группой статистически достоверна ( $p < 0,005$ ).

Таблица 5 – Изменение содержания гемоглобина на фоне предоперационной терапии в группах 1 и 2

Параметр	1-я группа	2-я группа
Исходный Нв (г/л)	$86,90 \pm 2,73$	$95,70 \pm 3,19$
Нв после лечения (г/л)	$121,60 \pm 2,34^*$	$113,60 \pm 1,93$
Динамика прироста Нв (%)	39,9	18,7

\* $p < 0,005$

Уменьшение размеров доминантного узла на фоне предоперационной терапии СМПР в процентном соотношении, по данным УЗИ, составило в среднем  $27,9 \pm 2,4$  % (рисунок 4). При этом обращало на себя внимание, что

результаты в 1-й группе достоверно отличались от таковых 2-й группы, в которой уменьшение составило  $13,4 \pm 3,1$  %. Разница с показателями в группе сравнения также была статистически достоверна ( $p < 0,001$ ).

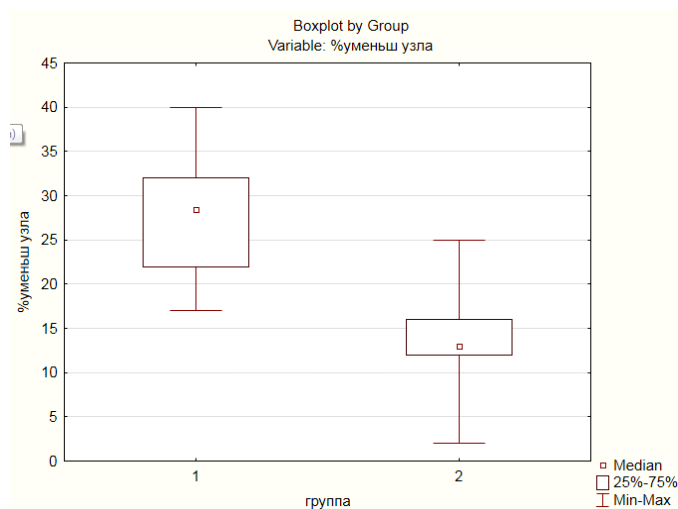


Рис. 4 - Уменьшение размеров доминантного узла ММ после терапии СМПР (%)

Анализ показал, что динамика уменьшения общих размеров доминантного узла ММ коррелировала с динамикой общих размеров тела матки (рис. 5). Так, объем доминантного МУ до лечения в 1-й группе составил  $308,7 \pm 5,14$  см<sup>3</sup>, а после –  $244,0 \pm 5,67$  см<sup>3</sup> ( $p = 0,003$ ). Во 2-й группе данный показатель был  $309,05 \pm 6,3$  см<sup>3</sup> до лечения и  $270,75 \pm 6,94$  см<sup>3</sup> после него ( $p < 0,0001$ ) (рис. 6). Объем матки до предоперационного лечения в 1-й группе составил  $856,6 \pm 1,04$  см<sup>3</sup>, а после лечения  $709,4 \pm 1,02$  см<sup>3</sup> ( $p < 0,0001$ ), во 2-й –  $854,6 \pm 1,28$  см<sup>3</sup> и  $739,5 \pm 1,25$  см<sup>3</sup> соответственно ( $p < 0,0001$ ) (рис. 7).

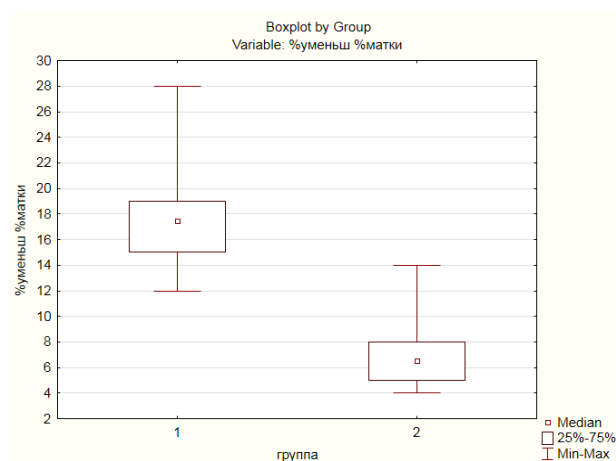


Рис. 5 - Уменьшение размеров тела матки после терапии  $\alpha$ -ГнРГ (%)

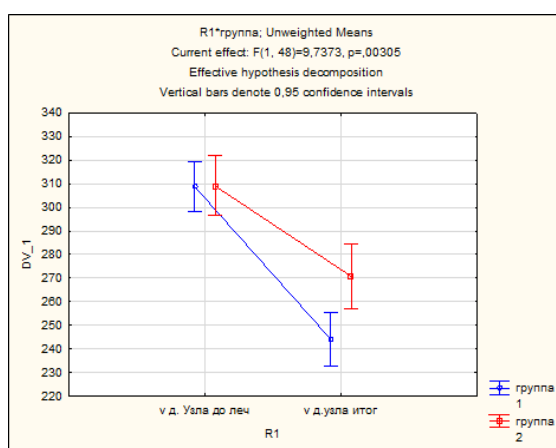


Рис. 6 - Динамика уменьшения объема доминантного узла ММ после предоперационной подготовки в группах обследованных пациенток, см<sup>3</sup>

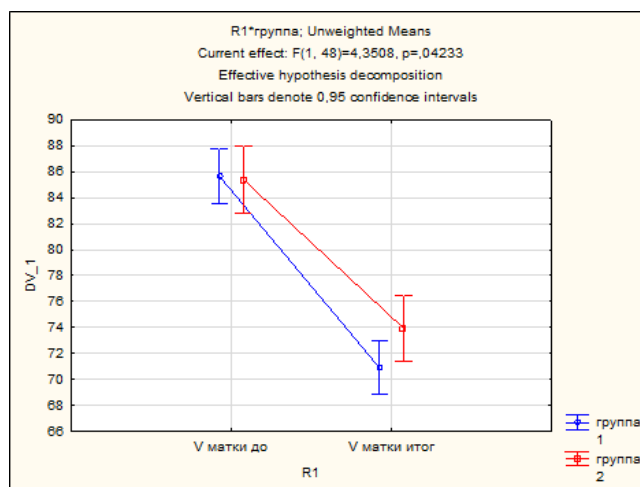


Рис. 7 - Динамика уменьшения объема матки после предоперационной подготовки в группах обследованных пациенток, см<sup>3</sup>

Анализ неблагоприятных явлений (НЯ) на фоне предоперационной гормонотерапии СМПР (1-я группа) и а-ГнРГ (2-я группа) показал следующее (табл. 6). Наиболее часто встречались жалобы на приливы жара (20,0 %), эмоциональные расстройства (раздражительность, плаксивость, эмоциональная нестабильность, подавленность и т. д.; 17,1 %) и ОМК (8,6). Реже встречались тошнота (5,7 %) и акне (2,8 %). Т.н. серьезных неблагоприятных явлений при проводимой терапии не наблюдали. Проводили контроль состояния печеночных ферментов и уровня билирубина в крови в обеих обследованных группах.

Таблица 6 - НЯ на фоне неoadьювантной гормонотерапии СМПР и аГнРГ у больных с миомой матки

Параметр		1-я группа	2-я группа	Всего
«Приливы жара»	n	1	13	14
	%	2,5	43,3	20,0
Эмоциональные расстройства	n	3	9	12
	%	7,5	30,0	17,1
ОМК	n	1	5	6
	%	2,5	16,7	8,6
Тошнота	n	2	2	4
	%	5,0	6,7	5,7
Акне	n	2	0	2
	%	5,0	0	2,8

Кроме того, обращала на себя внимание разница во встречаемости жалоб на фоне использования СМПР и а-ГнРГ. Примерно одинаковой была частота жалоб на тошноту, 5,0 % в 1-й группе, и 6,7 % во 2-й. Все же остальные жалобы, за исключением акне, значительно чаще встречались при назначении а-ГнРГ, чем при назначении СМПР. Таким образом, следует

отметить, что предоперационная гормономодулирующая терапия СМПР является высокоэффективной при достаточно лёгкой её переносимости. Трёхмесячный курс терапии СМПР позволяет статистически достоверно уменьшить размеры МУ и тела матки в целом при снижении уровня анемизации пациенток перед операцией. По нашим данным неблагоприятного влияния на функцию печени проводимая терапия не оказывала.



## ГЛАВА 4

### АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ МИОМЭКТОМИИ В ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУППАХ

#### 4.1. Особенности оперативного вмешательства в зависимости от метода предоперационной подготовки

Пациенткам всех групп выполнялась модифицированная интракапсулярная лапароскопическая миомэктомия [9] со следующими основными этапами.

Гидропрепаровка миометрия в области разреза. Для гидропрепаровки мы использовали раствор адреналина и метилэргобревина (400 мл изотонического раствора хлорида натрия, 1 мл 0,1 % раствора адреналина гидрохлорида, 0,2 мг метилэргобревина). Для уменьшения интраоперационной кровопотери, а также механической гидродиссекции интактного миометрия субкапсулярно, что в дальнейшем облегчает энуклеацию миомы.

Разрез миометрия. В доступных публикациях нет единого мнения о том, в каком направлении следует выполнять хирургический разрез миометрия при миомэктомии. Также нет достоверных данных о преимуществах какого-либо из направлений (вертикальное, горизонтальное и др.) разреза стенки матки. Следует подчеркнуть, что разрез на матке, по нашему мнению, следует выполнять таким образом, чтобы в дальнейшем хирургу было удобно быстро и эффективно его ушивать. Для минимизации электрохирургической травмы миометрия, вначале выполнялись разрез, энуклеация узла, перед наложением швов, производился прецизионный (точечный) биполярный гемостаз. Для минимизации электрохирургической и термической травмы миометрия, для выполнения разреза на матке использовалась ультразвуковая энергия: гармонический скальпель Ultracision (Ethicon, США), Lotus (BOWA, Германия) действие которого обусловлено ультразвуковой энергией, которая

практически не приводит к термическому воздействию на интактный миометрий, а также минимизирует возникновение дыма, что ускоряет время операции.

Энуклеация миоматозного узла. Для данного этапа операции в центральный 12-мм порт, вводили 10-мм жесткие щипцы (Karl Storz, Германия), позволяющие надежно захватить миоматозный узел. Далее при помощи 5-мм щипцов (Karl Storz, Германия), и гармонического скальпеля выполнялась его энуклеация. Во всех случаях миоматозный узел удалялся интракапсулярно с акцентом на оставление псевдокапсулы миомы, что при глубоком расположении трансмуральных миоматозных узлов, в большинстве случаев, позволяло избежать вскрытия полости матки.

Ушивание дефекта миометрия с помощью отдельных мышечно-мышечных эндошвов с использованием техники экстракорпорального завязывания хирургических узлов при помощи толкателя нитей (пушера) (Karl Storz, Германия). Использовался синтетический рассасывающийся материал (Vicryl+ 2-0 и/или Monocryl+ 2-0). Дефект миометрия ушивался послойно с наложением нескольких рядов эндошвов. Для гемостаза в ложе удаленного узла при больших дефектах миометрия устанавливалась гемостатическая матрица «Surgicel» (Ethicon, США).

Морцелляция миоматозного узла. Для данного этапа мы использовали морцеллятор Rotocut G1 (Karl Storz, Германия), который устанавливался в центральный 12-мм порт вместо троакара. Использование данного инструмента позволяло быстро, эффективно и безопасно извлечь миоматозный узел из брюшной полости.

Хромогидротубация выполнялась по стандартной методике для исключения (подтверждения) фактора трубно-перитонеального бесплодия.

Ревизия и санация органов брюшной полости, удаление мелких частей морцеллированного миоматозного узла производились для профилактики образования спаек и формирования т.н. морцеллатом. В большинстве случаев

по окончании санации органов брюшной полости и малого таза их дренирование не проводилось с учетом высокого риска спайкообразования.

Применение противоспаечного барьера. Использовались следующие барьеры: Interceed<sup>®</sup>, Intercoat<sup>®</sup> (Ethicon, США).

Следует отметить, что несмотря на стандартизацию лапароскопической миомэктомии длительность оперативного вмешательства и объём операционной кровопотери в группах были различными (таблица 7).

Таблица 7 - Параметры оперативного вмешательства

Параметр	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Объём доминантного узла (см <sup>3</sup> )	244,0±5,7	270,8±6,9	307,3±6,8
Вскрытие полости матки (%)	6,7*	35,0	22,0
Длительность (мин)	84,23±13*	104,6±20,3	101,62±20,9
Кровопотеря (мл)	116,33±38,2*	190,5±64,6	181,80±80,3

\*разница с другими группами статистически достоверна ( $p < 0,05$ )

Обращала на себя внимание достоверная разница в длительности операции между 1-й и 2-й группами ( $p_{1,2} = 0,0002$ ) и 1-й и 3-й группами ( $p_{1,3} = 0,0001$ ), тогда как показатели между группами 2 и 3 достоверно не различались ( $p = 1,0$ ) (рисунок 8).

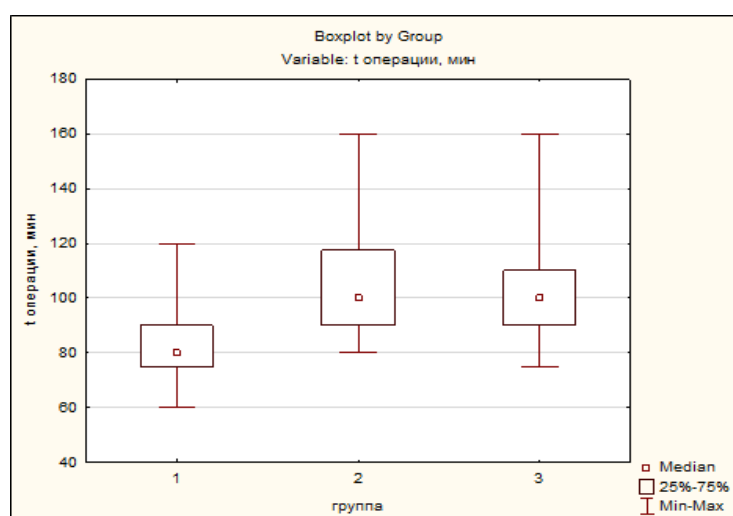


Рис. 8 - Длительность ЛМЭ в обследованных группах, мин

Описанный феномен, с нашей точки зрения, может быть объяснён только техническим облегчением выполнения этапа энуклеации МУ в результате изменения состояния окружающих узлов тканей и, в первую очередь, его псевдокапсулы, а также собственно ММ на фоне предоперационной терапии СМПР. В подавляющем большинстве случаев диссекция в области псевдокапсулы при миомэктомии в 1-й группе пациенток не вызывала технических трудностей и дополнительной кровопотери и, следовательно, не приводила к необходимости дополнительного электрохирургического гемостаза. Кроме того, ЛМЭ у женщин в 1-й группе, как правило, мы проводили через 1,5–3 месяца после окончания курса предоперационной подготовки, что отражалось на плотности удаляемых узлов ММ, которые были ощутимо плотнее, чем после терапии а-ГнРГ, и, как следствие, их фиксация и последующая энуклеация при миомэктомии были менее травматичными и более эффективными. Миомэктомия во 2-й группе больных проводилась сразу по окончании лечения а-ГнРГ в связи с риском возобновления кровотечений в случае пролонгирования дооперационного периода, и плотность узлов ММ в этих клинических наблюдениях, как правило, была мягкой, что могло приводить к техническим трудностям как при вылущивании узлов ММ, так и при их морцелляции. Исключение составляли только МУ 2-го типа, при которых преимущества предоперационной подготовки с помощью СМПР снижались за счёт субмукозного компонента МУ. При этом четкая интраоперационная дифференцировка тканей при диссекции псевдокапсулы при удалении узлов ММ, прилегающих к полости матки у пациенток 1-й группы всё равно позволила избежать травмы полости матки в большинстве случаев. Так, вскрытие полости матки в 1-й группе больных произошло у 2 (6,7 %) пациенток, во 2-й – у 7 (35 %), в 3-й – у 11 (22 %) ( $p = 0,04348$ ). Те же самые закономерности прослеживались и при анализе объёма интраоперационной кровопотери. Статистически достоверная разница в объёме кровопотери

была зафиксирована между пациентками 1-й и 2-й группы ( $p_{1,2}= 0,0005$ ) и 1-й и 3-й группы ( $p_{1,3}= 0,0004$ ), а в группах 2 и 3 этот показатель значимо не отличался ( $p = 1,0$ ) (рисунок 9).

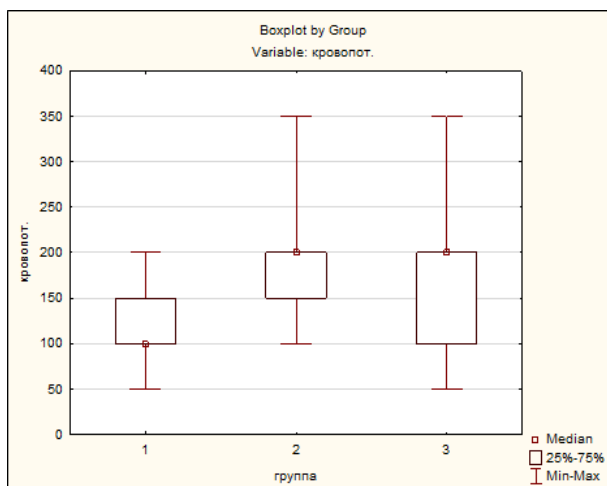


Рис. 9 - Объем интраоперационной кровопотери в группах, мл

Кроме того, необходимо отметить, что и дополнительное интраоперационное использование гемостатических матриц, устанавливаемых нами в ложе удаленного узла ММ перед его ушиванием с целью предотвратить излишний термический ожог псевдокапсулы миомы при неустойчивом гемостазе в 1-й группе потребовалось лишь у 2 (6,7 %) пациенток, во 2-й – у 5 (25 %) и в 3-й – у 9 (18 %) ( $p = 0,192$ ). Таким образом, по нашим данным, на фоне предоперационной терапии СМПР происходит значимое снижение интраоперационной кровопотери на фоне значительного технического облегчения выполнения этапа энуклеации МУ в результате изменения состояния тканей как псевдокапсулы миомы, так и собственно ММ. На фоне лечения а-ГнРГ все описанные закономерности были значительно менее выражены.

#### 4.2. Сравнительный анализ течения раннего послеоперационного периода

Ранний послеоперационный период во всех обследованных группах протекал в целом благоприятно (таблица 8).

Таблица 8 - Течение раннего послеоперационного периода

Показатель	Группа		
	1	2	3
Фебрилитет ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), абс. (%)	0	0	2 (4,0)
Субфебрилитет ( $< 38^{\circ}\text{C}$ ), абс. (%)	4 (10,0)	8 (26,7)	13 (26,0)
Гематома ложа МУ, %	0	1 (3,3)	3 (6,0)

При этом антибактериальная терапия достоверно реже требовалась в 1-й группе, чем в 3-й: 3 пациенткам 1-й группы (7,5 %), 7 пациенткам 2-й группы (23,3 %) и 13 пациенткам 3-й группы (28,0 %) (рисунок 10).

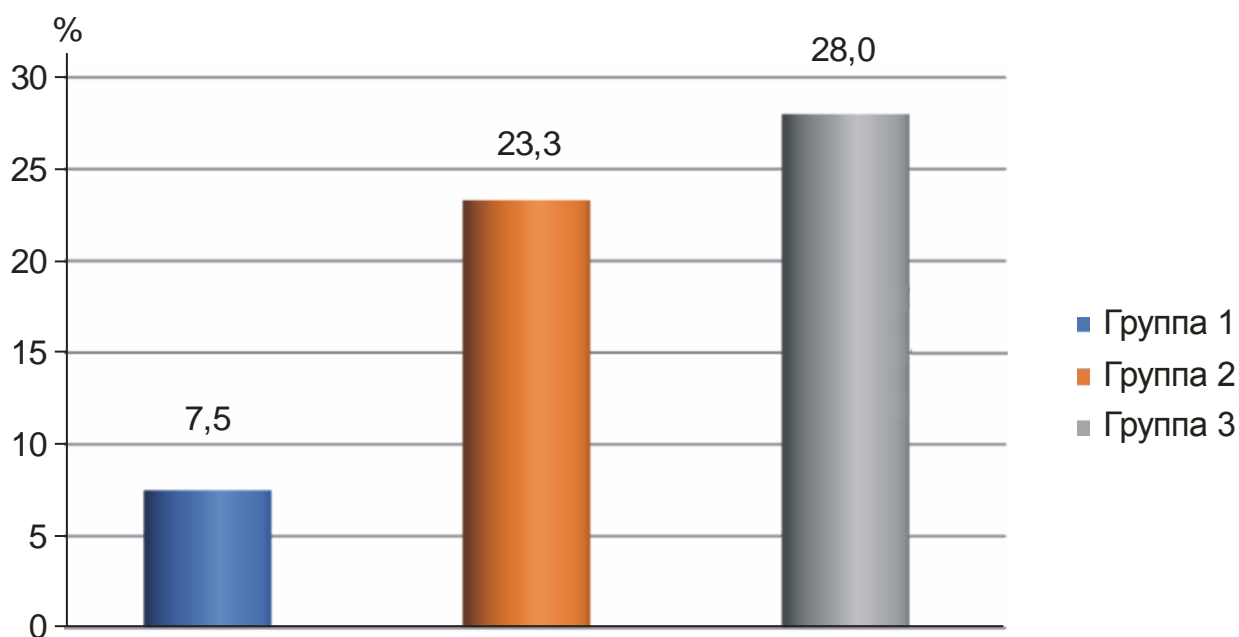


Рис. 10 - Антибактериальная терапия в группах, (%)

Динамика Hb в группах выглядела следующим образом (таблица 9). Разница показателя у пациенток 1-й и 2-й группы с 3-й группой была статистически достоверна ( $p < 0,05$ ). Наиболее выраженная послеоперационная анемия наблюдалась в контрольной группе. Предоперационная терапия существенно улучшала показатели гемоглобина

перед оперативным вмешательством. Наименьшее снижение содержания гемоглобина в раннем послеоперационном периоде было в 1-й группе; наибольшее – в контрольной. Необходимость в лечении препаратами железа возникла у 4 пациенток 1-й группы (13,3 %), 4 пациенток 2-й группы (20,0 %) и 19 пациенток 3-й контрольной группы (38,0 %) (рисунок 11).

Таблица 9 - Динамика содержания гемоглобина в группах (г/л)

Сроки	Группа		
	1	2	3
До предоперационной терапии	86,9 ± 2,7	95,7 ± 3,2*	94,3 ± 2,3*
Перед ЛМЭ	121,6 ± 2,3	113,6 ± 1,9*	94,3 ± 2,3*#
1е сутки после ЛМЭ	116,3 ± 2,4	107,8 ± 2,6*	88,7 ± 2,3*#
Снижение содержания гемоглобина (%)	4,4	5,1	5,9

\* $p < 0,05$  при сравнении с данными группы 1.

# $p < 0,05$  при сравнении с данными группы 2.

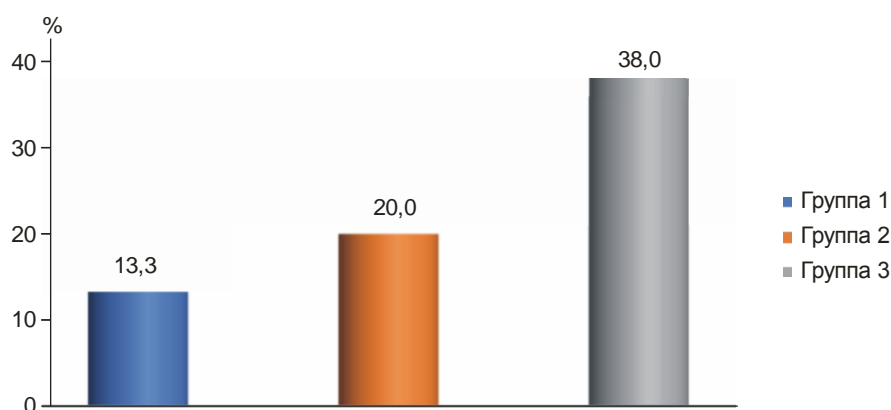


Рис. 11 - Назначение препаратов железа после операции, %

Разница в необходимости назначения препаратов железа между пациентками 1-й и 3-й групп статистически была достоверна ( $p < 0,02$ ). При контрольном УЗИ перед выпиской из стационара гематома в области ложа удалённого МУ была выявлена у 1 пациентки 2-й группы и 3 пациенток 3-й группы. В 1-й группе таких пациенток выявлено не было. У двух пациенток

2-й группы выявили по одному не удалённому МУ диаметром менее 10 мм. В остальных группах не удалённых МУ не выявили (рисунок 12).

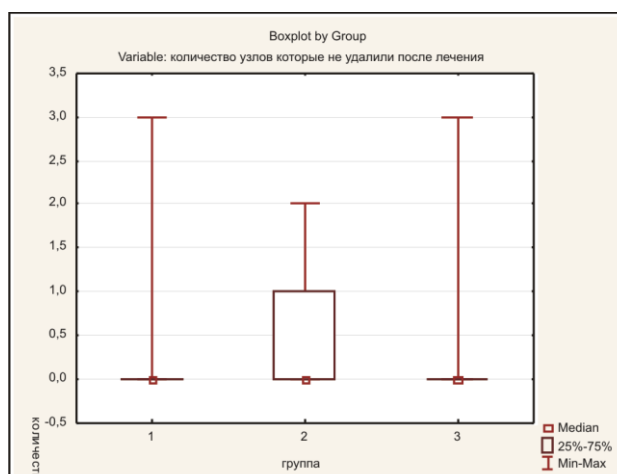


Рис. 12 - Наличие МУ при контрольном УЗИ после операции

Количество проведённых в стационаре койко-дней по группам было статистически недостоверным (рис. 13). Однако имела место тенденция к уменьшению длительности пребывания в стационаре в зависимости от предоперационной тактики ведения пациенток. Так, если в контрольной группе (3-я группа) койко-день составил  $4,9 \pm 0,3$  дня, то в группе пациенток с предоперационной терапией а-ГнРГ (2-я группа) он составил  $4,6 \pm 0,3$  дня, а в группе пациенток с предоперационной терапией а СМПР он составил уже  $4,1 \pm 0,2$  дня.

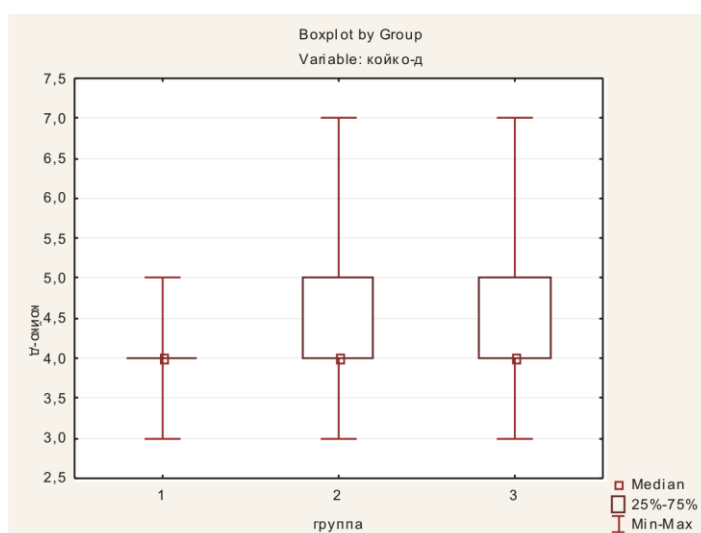


Рис. 13 - Койко-день по группам



Таким образом, по нашим данным, ранний послеоперационный период после стандартизированной ЛМЭ на фоне предоперационной терапии СМПР протекает более благоприятно, чем без неё. Это проявляется в более высоком содержании гемоглобина у пациенток данной группы и, соответственно, в статистически достоверно более редкой необходимости в проведении антианемической терапии. Кроме того, а, может быть, и ассоциировано с этим, пациентки 1-й группы реже нуждались в проведении антибактериальной терапии в раннем послеоперационном периоде. На фоне лечения а-ГнРГ все описанные закономерности были менее выражены.

### **4.3. Отдалённые результаты оперативного лечения**

Всем пациенткам в послеоперационном периоде для профилактики рецидива ММ на 6 месяцев назначался КОК, содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела в контрацептивном режиме 21/7. Средняя глубина катamnестического исследования была чуть менее 3 лет:  $34,5 \pm 3,2$  мес. Основными параметрами, подлежащими исследованию, были состояние рубца на матке, динамика фертильности и частота рецидивов ММ, включая повторное оперативное лечение. Известно, что формирование рубца на матке после ЛМЭ занимает от 2 до 6 месяцев [17, 109]. Поэтому состояние рубца на матке оценивали через 6 месяцев после оперативного вмешательства. При УЗ-контроле послеоперационного рубца у пациенток всех обследованных нами групп не были выявлены признаки несостоятельности (локального истончения) рубца после миомэктомии. При оценке зоны рубца на матке с помощью МРТ малого таза с динамическим контрастированием было выявлено в целом удовлетворительное состояние рубцов во всех обследованных группах (табл. 10).

Несмотря на то, что достоверно различалась только частота неравномерного накопления контрастирующего вещества в области рубца в 1-й и 3-й группах, наметилась тенденция к улучшению и остальных показателей у пациенток 1-й группы. Это заставляет предположить, что

предоперационная терапия СМРП способствует созданию оптимальных условий для формирования полноценного рубца на матке после ЛМЭ. В оценке влияния проведённого лечения на фертильность участвовали 34 пациентки, заинтересованные в беременности. Как видно из таблицы 11, достоверных различий по исследованным параметрам в группах не было.

Таблица 10 - Параметры оценки зоны рубца на матке после ЛМЭ

Показатель	Группа		
	1	2	3
Количество наблюдений	40	30	50
Толщина миометрия в области рубцовых изменений, мм	11,1±0,8	10,7±0,9	10,5±0,7
Толщина интактного миометрия, мм	15,7±0,8	15,2±0,8	15,3±0,6
Разница толщины интактного миометрия и рубца, мм	4,2±0,3	3,8±0,3	4,1±0,3
Неравномерное накопление контраста в зоне рубца, абс, %	15 (37,5 %)*	13 (43,3 %)	38 (76,0 %)

\*Разница с показателем в 3-й группе статистически достоверна ( $p < 0,05$ )

Таблица 11 - Влияние проведённого лечения на фертильность женщин

Показатель	Группа			Всего
	1	2	3	
Количество наблюдений, n (%)	40 (100 %)	30 (100 %)	50 (100 %)	120 (100 %)
Количество заинтересованных в беременности, n (%)	13 (32,5)	6 (20,0)	15 (30,0)	34 (28,3)
Длительность бесплодия до операции, годы	1,7 ± 0,2	2,1 ± 0,4	1,9 ± 0,3	1,8 ± 0,3
Количество наступивших беременностей, n (%)	12 (92,2)	5 (83,3)	11 (73,3)	28 (82,4)
Количество родов, n (%)	10 (83,3)	4 (80,0)	8 (72,7)	22 (78,6)
Количество выкидышей, n (%)	2 (16,7)	1 (20,0)	3 (27,3)	6 (21,4)
Период после операции до наступления беременности, мес	10,3 ± 2,2	9,8 ± 2,3	10,1 ± 2,9	9,8 ± 2,7

Длительность бесплодия в группах статистически достоверно не различалась и составила в среднем 1,8 года. Проведённое лечение было

достаточно эффективным вне зависимости от метода предоперационной подготовки. 82,4 % пациенток, заинтересованных в беременности, забеременели в течение первых двух лет после окончания противорецидивного курса после оперативного вмешательства. При этом основная масса пациенток забеременели в течение первого года после окончания лечения. В среднем период от окончания курса противорецидивной терапии до наступления беременности составил 9,8 месяца. При этом наблюдалась отчётливая тенденция к более полному восстановлению фертильности в группе пациенток, получавших предоперационное лечение СМПР, по сравнению с группой контроля. Так, в 1-й группе эффективность восстановления фертильности составила 92,2 %, а в 3-й группе – 73,3 %. Из числа забеременевших родами беременность закончилась у 83,3 % пациенток 1-й группы и 72,7 % пациенток 3-й группы. Разница в значениях обсуждаемых показателей во 2-й группе, по сравнению с 1-й и 3-й, была не столь заметной. Понятно, что вероятность рецидивов ММ существует на протяжении всего репродуктивного периода. Но в данной работе за анализируемый период мы взяли 3 года от момента ЛМЭ, поскольку число наблюдаемых пациенток за пределами этого периода стало неуклонно сокращаться. Количество рецидивов ММ представлено в таблице 12.

Таблица 12 - Частота рецидивов в первые три года после операции

Показатель	Группа			Всего
	1	2	3	
Количество наблюдений, n (%)	40 (100)	30 (100)	50 (100)	120 (100)
Количество рецидивов ММ, n (%)	1 (2,5)*	4 (13,3)	9 (18,0)	14 (11,7)
Количество повторных оперативных вмешательств, n (%)	0*	3 (10,0)	7 (14,0)	10 (8,3)
Интервал между операциями, мес: от-до (среднее).	0	12-21 (16,7)	11-23 (17,9)	11-23 (17,5)

\*Разница с показателем в 3-й группе статистически достоверна ( $p < 0,05$ )

Разница с показателем в 3-й группе была статистически достоверна ( $p < 0,05$ ). В целом частота рецидивов оказалась относительно невысокой и составила в среднем чуть менее 12 %. При этом обращало на себя внимание то, что предоперационная терапия СМПР достоверно снижает риск как возникновения самой ММ, так и необходимости повторного оперативного вмешательства в дальнейшем. Подобным свойством предоперационная терапия а-ГнРГ не обладает. Повторное оперативное вмешательство во 2-й и 3-й группах практически не различалось по доступам (таблица 13).

Таблица 13 – Хирургический доступ, выбранный при повторном оперативном вмешательстве

Доступ	Группа		Всего
	2	3	
Лапароскопический	2	5	7
Гистероскопический	1	2	3
Всего	3	7	10

Все оперативные вмешательства были выполнены с использованием малоинвазивных доступов.  $\frac{2}{3}$  операций были произведены лапароскопическим доступом,  $\frac{1}{3}$  – гистероскопическим. Таким образом, по нашим данным, отдалённые результаты стандартизированной ЛМЭ на фоне предоперационной терапии СМПР снижают риск рецидива заболевания и ассоциированного с ним повторного оперативного вмешательства. Предоперационная терапия СМПР способствует полноценному формированию послеоперационного рубца на матке. Кроме того, её можно рассматривать как дополнительный благоприятный фактор относительно восстановления фертильности пациенток.

## ГЛАВА 5

### ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ МИОМЫ МАТКИ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ВЫБОРА МЕТОДА ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ

Нами были изучены три гистологических структуры, забор которых проводился интраоперационно: интактный миометрий, узел ММ и псевдокапсула узла ММ (рис. 14).

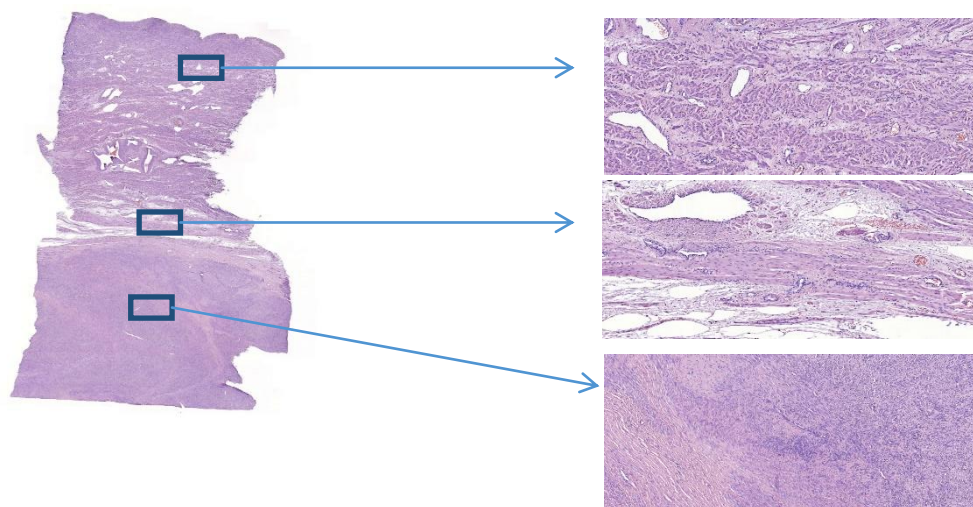


Рис. 14 - Гистологические структуры, изучаемые после операции:  
миометрий (1), псевдокапсула ММ (2), узел ММ (3).

Окраска гематоксилином и эозином

Сравнительное морфологическое исследование МУ показало, что в обследованных группах в большинстве случаев гистологическая структура ММ не различалась. Гиалиноз был выявлен слабо (рис. 15-1) или умеренно (рисунок 15-2). Лишь в одном наблюдении у пациентки из 1-й группы был выявлен выраженный миксоматоз тканей ММ (рис. 15-3).

Для определения соотношения фиброзной и мышечной ткани в псевдокапсуле МУ (рис. 16-1) и самом МУ (рис. 16-2) применялась гистохимическая окраска по Ван-Гизону.

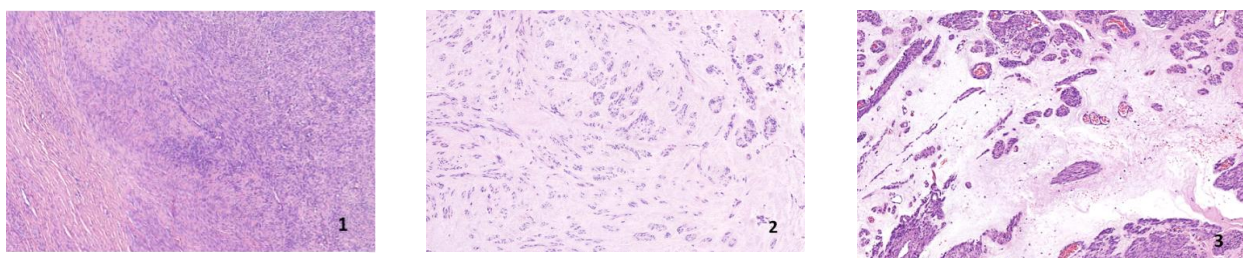


Рис. 15 - Гиалиноз (1, 2) и миксоматоз (3) в тканях ММ у обследованных больных.

Окраска гематоксилином и эозином

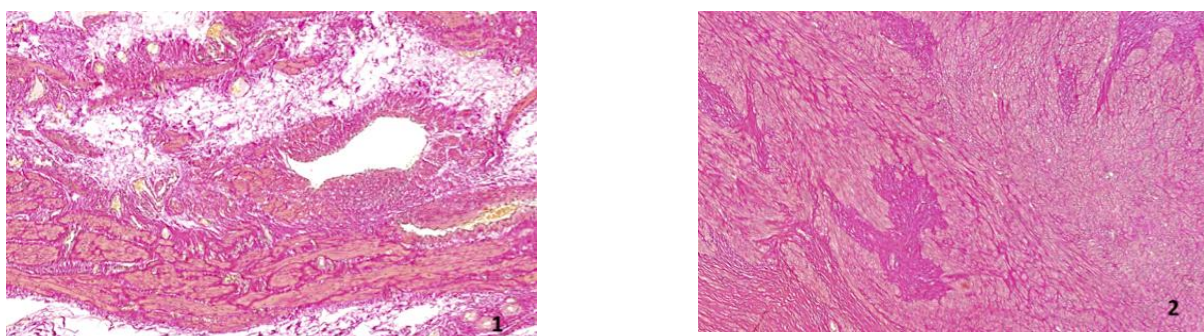


Рис. 16 - Соотношение фиброзной и мышечной ткани в псевдокапсуле МУ (1) и МУ (2).

Окраска по Ван-Гизону

Соотношение фиброзной и мышечной тканей вне зависимости от метода предоперационной терапии статистически достоверно не отличалось от показателей в контрольной группе. Нами была проведена оценка экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в миометрии, псевдокапсуле МУ и тканях МУ. Статистически достоверной разницы в интенсивности экспрессии в исследуемых гистологических структурах вне зависимости от метода предоперационной терапии, по сравнению с контрольной группой, выявлено не было, что, с нашей точки зрения, свидетельствует о сохранности рецепторного аппарата в тканях матки (псевдокапсула) и МУ (рис. 17).

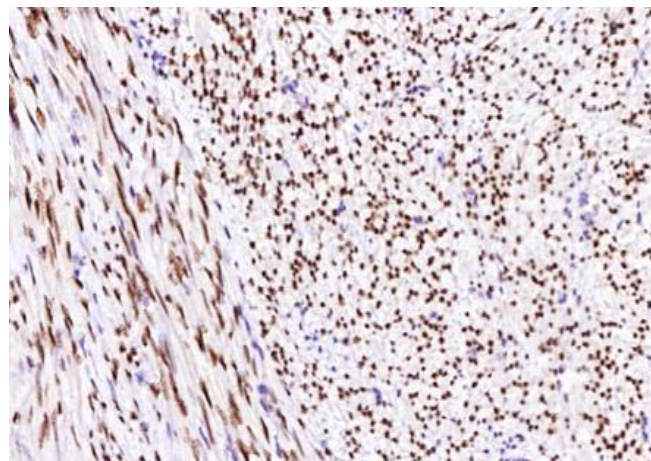
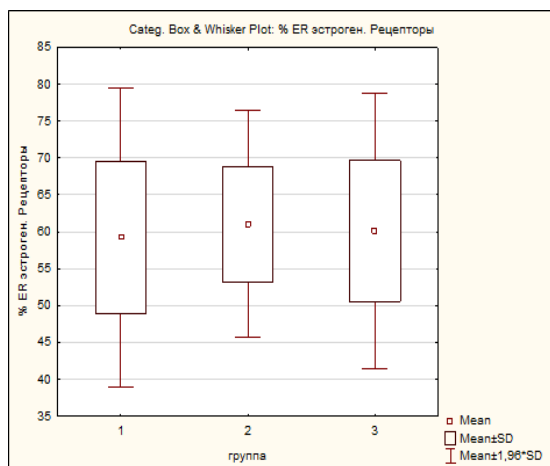


Рис. 17 - Экспрессия эстрогеновых рецепторов в миоматозном узле после различных вариантов гормонотерапии, (%)

При этом обращало на себя внимание, что экспрессия рецепторов эстрогенов во всех группах была слабее экспрессии рецепторов прогестерона. Однако следует отметить, что после подготовки больных СМРП (1-я группа) экспрессия рецепторов прогестерона в узлах ММ была значимо выше, чем в контрольной группе ( $p_{1,3} = 0,0177$ ), (рис. 18).

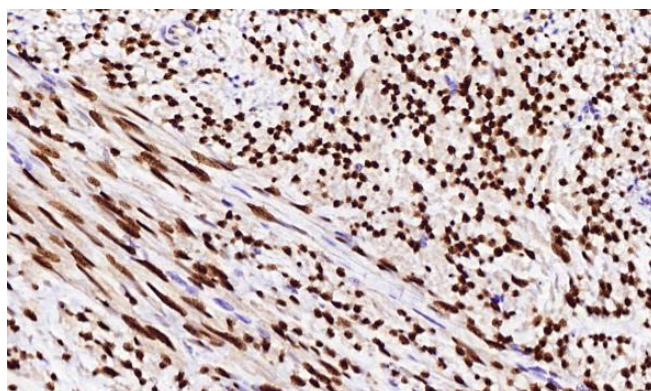
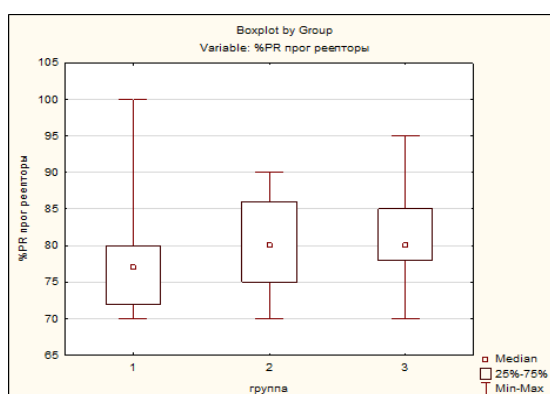


Рис. 18 - Экспрессия прогестероновых рецепторов в миоматозном узле после различных вариантов гормонотерапии, (%)

При этом необходимо подчеркнуть, что взаимосвязь между процентом уменьшения объема доминантного узла на фоне различной гормональной

терапии и экспрессией прогестероновых рецепторов была статистически недостоверной ( $p = 0,19$ ) (рис. 19).

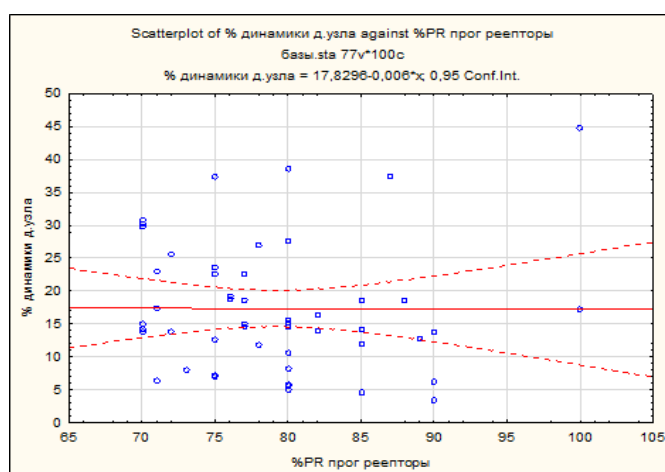


Рис. 19 - Взаимосвязь между уменьшением объема доминантного узла на фоне различной гормональной терапии и экспрессией Pr-рецепторов, (%)

Та же закономерность отмечалась и с экспрессией эстрогеновых рецепторов ( $p=0,169$ ) (рис. 20).

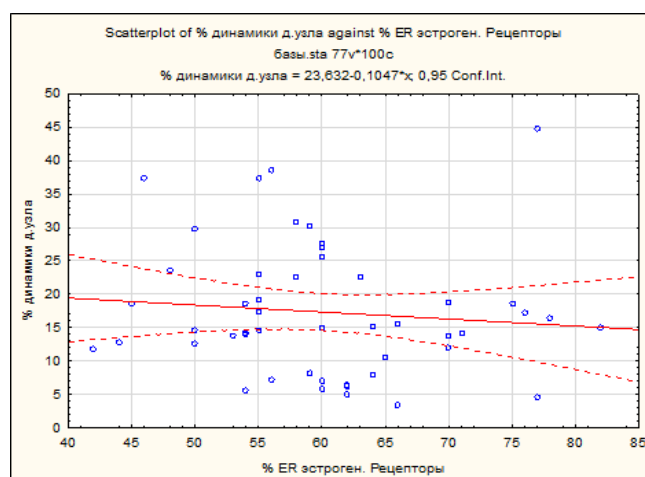


Рис. 20 - Взаимосвязь между уменьшением объема доминантного узла на фоне различной гормональной терапии и экспрессией Er-рецепторов, (%)

Пролиферативную активность клеток ММ определяли с помощью показателя пролиферативной активности Ki67. Данный индекс – это



цифровой показатель клеточной активности [42]. Следует отметить, что пролиферативная активность различалась в разных группах обследованных. Так, в 1-й группе она была минимальной, во 2-й – низкой, а в 3-й – умеренной. Важно подчеркнуть, что в случаях умеренной митотической активности ММ клинически, как правило, отмечался быстрый рост узла до начала лечения. В 1-й группе экспрессия Ki-67 была равна  $1,0 \pm 0,4$  %, во 2-й –  $1,50 \pm 0,82$  %, в 3-й –  $2,6 \pm 4,22$  %, ( $p_{1,3} = 0,0025$ ) (рис. 21).

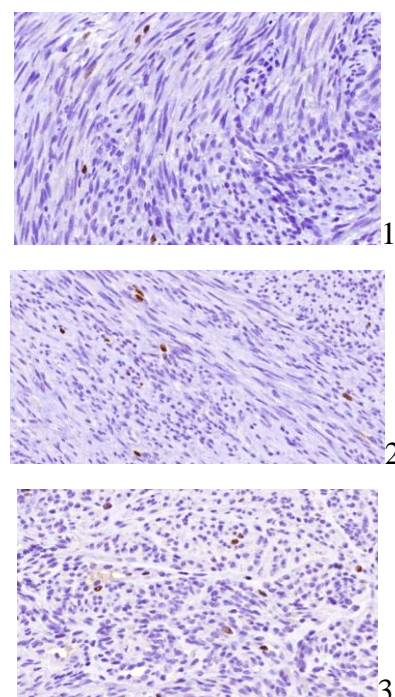
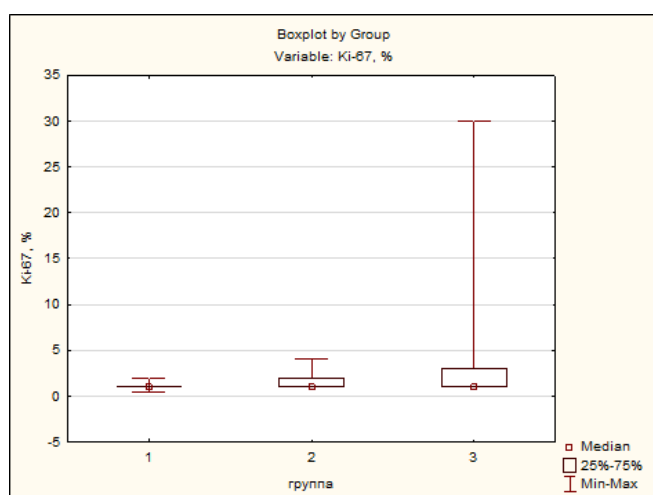


Рис. 21 - Экспрессия Ki-67 (%) в миоматозном узле (1 — минимальная, 2 — низкая, 3 — умеренная) в группах обследованных пациенток.

Кроме того, мы измеряли активность Caspase 3, которая является молекулярным маркером каспаза-зависимого апоптоза [19]. Экспрессия caspase 3 в группах была различной: в группе контроля она была низкой, в группе, где лечение проводили а-ГнРГ – либо низкой, либо умеренной; в группе, где лечение проводили СМПР – всегда умеренной (рис. 22). Это, с нашей точки зрения, свидетельствует о наибольшей интенсивности процессов апоптоза в тканях ММ именно при лечении СМПР.

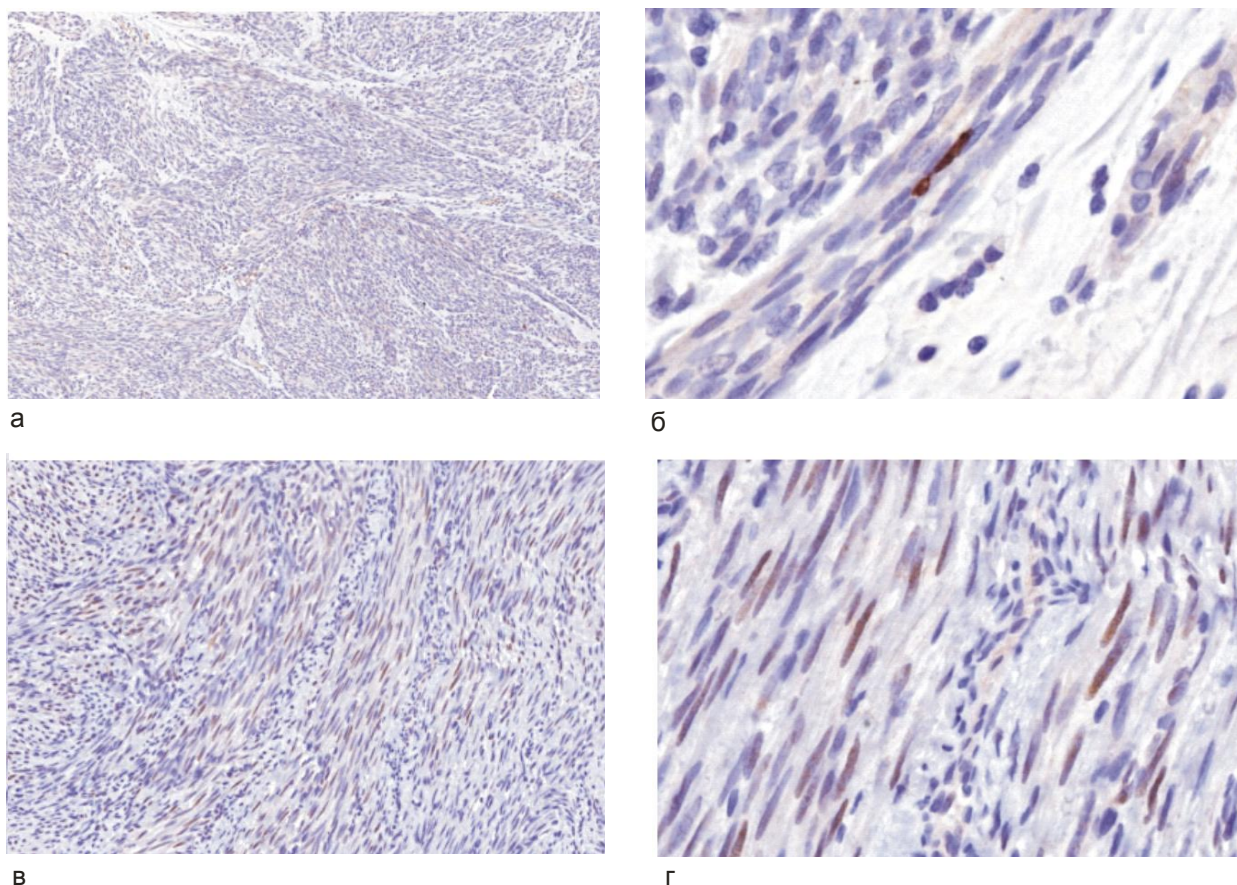


Рис. 22 - Характеристика экспрессии Caspase 3

а — низкая экспрессия, ув. 10; б — низкая экспрессия, ув. 80; в — умеренная экспрессия, ув. 10; г — умеренная экспрессия, ув. 80.

В количественном выражении активность Caspase 3 выглядела следующим образом (число позитивно окрашенных клеток на  $\text{мм}^2$ ): в 1-й группе  $570,5 \pm 8,99$ ; во 2-й группе  $339,5 \pm 9,97$ ; в 3-й группе  $331,5 \pm 7,88$ . Выраженность васкуляризации псевдокапсулы оценивали по экспрессии CD31 (молекула клеточной адгезии эндотелиальных клеток). В обследованных группах пациенток она характеризовалась как относительно слабой (рис. 23, а) или умеренной (рис. 23, б), так и выраженной васкуляризацией (рис. 23, в). Выраженную реакцию наблюдали преимущественно в группе пациенток, получавших предоперационную терапию СМПР: 17 наблюдений, 42,5 %. При предоперационной терапии а-ГнРГ выраженная реакция наблюдалась в тканях псевдокапсулы 7 пациенток, 23,3 %. В контрольной группе в 8 случаях, 16,0 %. Также отмечались

различия в гистологическом строении сосудов псевдокапсулы: сосуды выявлялись разного типа (артериального, венозного, капиллярного типа), в части случаев просвет сосудов был резко расширен, в части случаев был щелевидным.

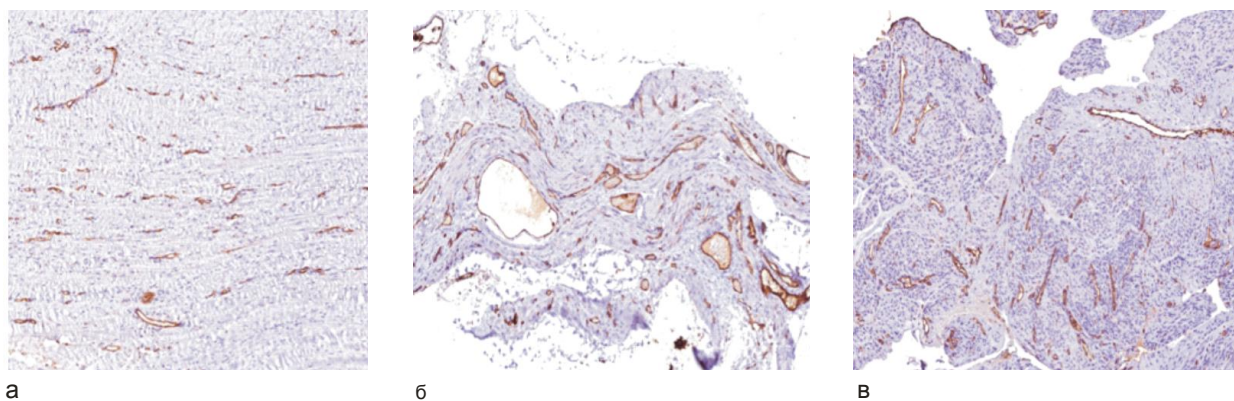


Рис. 23 - Выраженность васкуляризации псевдокапсулы по экспрессии CD31

а — в — объяснение в тексте.

Для уточнения степени васкуляризации псевдокапсулы мы также проводили оценку экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в сосудах и других структурах псевдокапсулы и ММ. Экспрессия VEGF значительно колебалась в пределах каждой из групп. Однако она была статистически достоверно выше в псевдокапсуле у пациенток 1-й группы в сравнении с группой контроля (рис. 24). Так, в псевдокапсуле у пациенток 1-й группы она составляла  $3224 \pm 56,7$  (число позитивно окрашенных клеток на  $1 \text{ мм}^2$ ), тогда как в группе контроля  $2658 \pm 57,6$  ( $p < 0,05$ ). Во 2-й группе число позитивно окрашенных клеток на  $1 \text{ мм}^2$  составило  $2877,10 \pm 66,8$ .

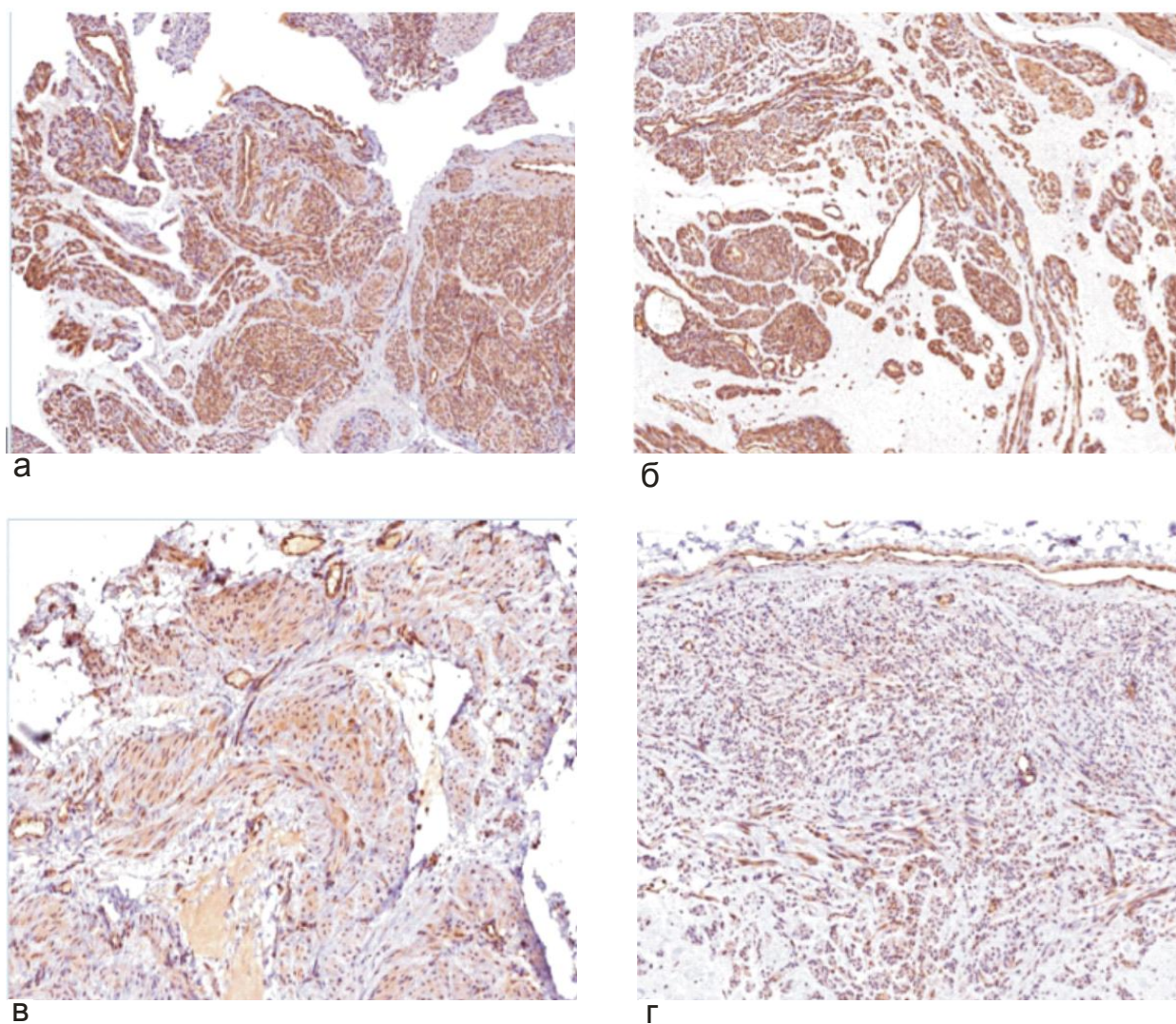


Рис. 24 - Экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в сосудах и других структурах капсулы и лейомиомы.

1 — капсула, 2 — МУ в 1-й группе; 3 — капсула, 4 — МУ во 2-й группе.

Таким образом, по нашим данным, на фоне предоперационной терапии СМПР происходит выраженное снижение пролиферативной клеточной активности на фоне умеренной активации апоптоза в тканях ММ. При этом важно подчеркнуть, что в псевдокапсуле миомы у больных, получавших терапию СМПР наблюдается повышение маркеров васкуляризации тканей, что с патогенетических позиций способствует физиологическому формированию рубца в послеоперационном периоде. На фоне лечения а-ГнРГ все описанные закономерности были значимо менее выражены, при

этом со стороны маркеров васкуляризации наблюдалась обратная зависимость, обусловленная принципиально иным механизмом влияния а-ГнРН на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую регуляцию эндокринной системы.

## ГЛАВА 6

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Миома матки – одно из наиболее распространённых гинекологических заболеваний невоспалительного генеза. Частота встречаемости ММ, по данным разных авторов, колеблется в очень большом диапазоне. Главный акушер-гинеколог Минздрава России академик РАН Л. В. Адамян и соавт. считают, что ММ диагностируется у 30–35 % женщин репродуктивного возраста [1]. Ряд авторов пишут, что ММ встречается у 70 % женщин [61]. При этом в возрасте моложе 30 лет данное заболевание отмечается у 3,3–7,8 % женщин, в возрасте 32–39 лет — уже у 45–50 %, и в более старшем возрасте — у 45–70 % женщин, т. е. 50 % и более выявляемости ММ приходится на репродуктивный период жизни женщины [66, 145]. Несмотря на то, что клинические проявления ММ отмечаются только в 20–50 % случаев, она, несомненно, снижает качество жизни женщин [153]. Практически доказано, что она может негативно влиять на репродуктивную функцию женщин, нарушая процессы миграции сперматозоидов, транспорт эмбриона, имплантацию и вынашивание беременности [21, 38, 88]. Хирургическое лечение ММ является основным [51]. При этом наиболее оправданным в репродуктивном возрасте является МЭ. А вот доступ при МЭ – вопрос дискуссионный [13, 22], хотя по мере накопления данных оптимальным представляется лапароскопический доступ и, в частности, стандартизированная ЛМЭ [9, 10]. В литературе широко обсуждаются условия, способствующие получению максимального эффекта от хирургического лечения. Так, существуют различные взгляды на целесообразность и методику предоперационной подготовки пациенток.

Довольно большое число исследований посвящены предоперационной терапии пациенток с ММ аГнРГ [121]. Ряд авторов считают эту терапию необходимой для минимизации травматической составляющей хирургического вмешательства и, в частности, уменьшения размеров МУ и

интраоперационной кровопотери, другие сомневаются в её обоснованности [77, 78, 118, 122]. В последние годы появились исследования эффективности СМРП и используемого в гинекологии представителя данной группы препаратов УА в лечении ММ в целом и предоперационной терапии в частности [8, 70, 69]. Следует особо подчеркнуть, что с 10.04.2018 г. Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения США (FDA) не рекомендовано назначать УА новым пациенткам, а также начинать очередной курс терапии после завершения предыдущего, все данные обзора литературы и собственные данные получены до даты опубликования информационного письма [23]. При этом, Европейский Комитет по лекарствам для человека (ЕМА) в ноябре 2020 г. частично разрешил использование УА в гинекологической практике [press@ema.europa.eu от 13.11.2020]. В Российской Федерации препарат официально зарегистрирован и применение его не запрещено. Как бы то ни было, сомнения в отношении переносимости отдельного препарата не должны влиять на оценку места и роли в лечении ММ группы СМРП в целом.

С нашей точки зрения, при оценке того или иного метода предоперационной подготовки пациенток к МЭ надо учитывать недостаточную изученность патогенеза ММ, возможность гетерогенности развития разных типов заболевания [11, 22, 29]. В этих условиях наиболее целесообразным представляется воздействие на рецепторы последнего уровня репродуктивного звена эндокринной регуляции, как на завершающий этап развития практически любого патогенеза, ассоциированного с гормональной дисфункцией.

Нами были обследованы 120 женщин с ММ, нуждающихся в оперативном лечении. Основную (1-ю) группу в 40 человек составили женщины, которым был назначен курс предоперационной СМРП (с дозировкой 5 мг в день per os) в течение 3 месяцев. Группу сравнения (2-ю) составили 30 пациенток, которым проводили предоперационный курс а-ГнРГ (с дозировкой 3,75 мг внутримышечно) в течение 3 месяцев. Контрольную (3-

ю) группу составили 50 пациенток без предоперационной подготовки. Динамика размеров матки и доминантного МУ на фоне проводимой терапии представлена в таблице 14.

Таблица 14 - Динамика размеров матки и доминантного МУ на фоне проводимой терапии

Параметр	Группа		
	1	2	3
Исходный объём матки (см <sup>3</sup> )	857,2±1,1	854,4±1,3	849,5±1,3
Исходный объём доминантного МУ (см <sup>3</sup> )	308,7±5,1	309,1±6,3	307,3±6,8
Конечный объём матки (см <sup>3</sup> )	709,4±1,0*	739,5±1,3*	849,5±1,3
Конечный объём доминантного МУ (см <sup>3</sup> )	244,0±5,67*	270,75±6,94	307,3±6,8

\*Разница с исходным уровнем статистически достоверна (p<0,05).

Из таблицы следует, что, с точки зрения динамики редукции клеточного субстрата, терапия СМПР была более эффективна, чем использование а-ГнРГ. Так, если во 2-й группе статистически достоверно уменьшался только объём матки, то в 1-й группе достоверно уменьшались и объём матки, и объём доминантного МУ.

Динамика содержания гемоглобина выглядела следующим образом. Если до начала предоперационной терапии все три группы по данному параметру были сопоставимы, то к концу её ситуация изменилась (рис. 25).



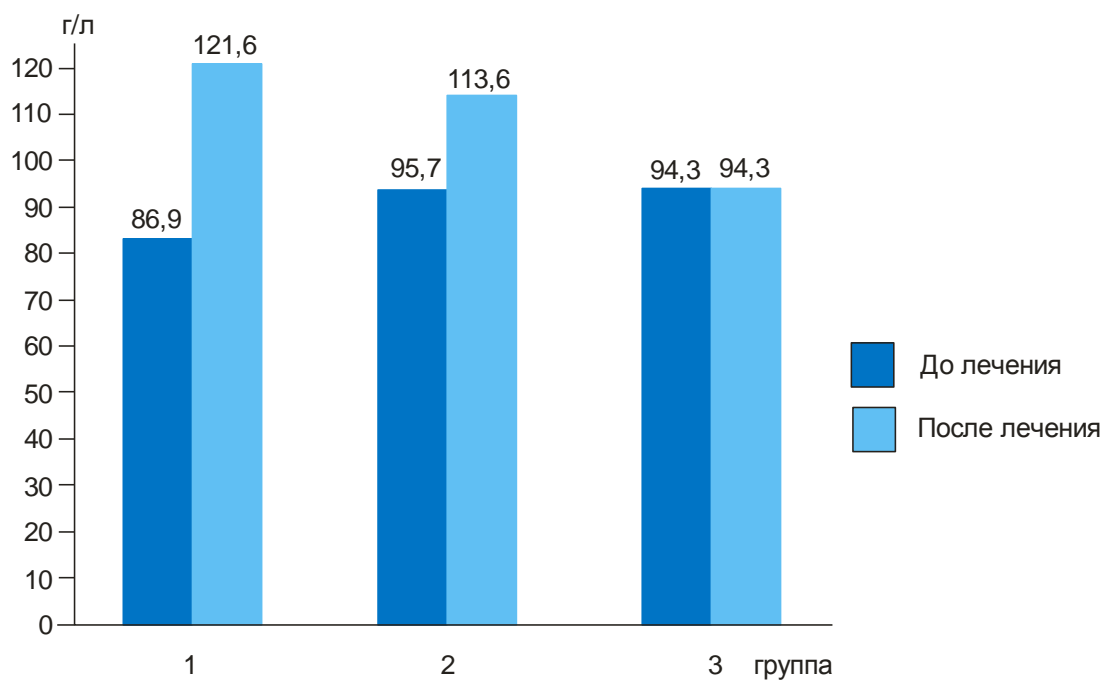


Рис. 25 –Динамика содержания гемоглобина, г/л

В 1-й и 2-й группах к моменту оперативного вмешательства содержание гемоглобина выросло на 39,9 % и 18,7 % соответственно. Но если на фоне а-ГнРГ мы можем говорить только об убедительной тенденции, то на фоне СМПР разница в исходном и конечном значениях данного показателя была статистически достоверной. Таким образом, результаты проведенного исследования, с одной стороны, подтвердили точку зрения авторов, считающих, что а-ГнРГ и СМПР способствуют существенному уменьшению матки и вероятности появления и уменьшению степени анемии [70, 92], а с другой — впервые продемонстрировали существенную сравнительную предпочтительность СМПР по примененным в исследовании параметрам. И это при более лёгкой переносимости и безопасности СМПР, по сравнению с а-ГнРГ (рис. 26).

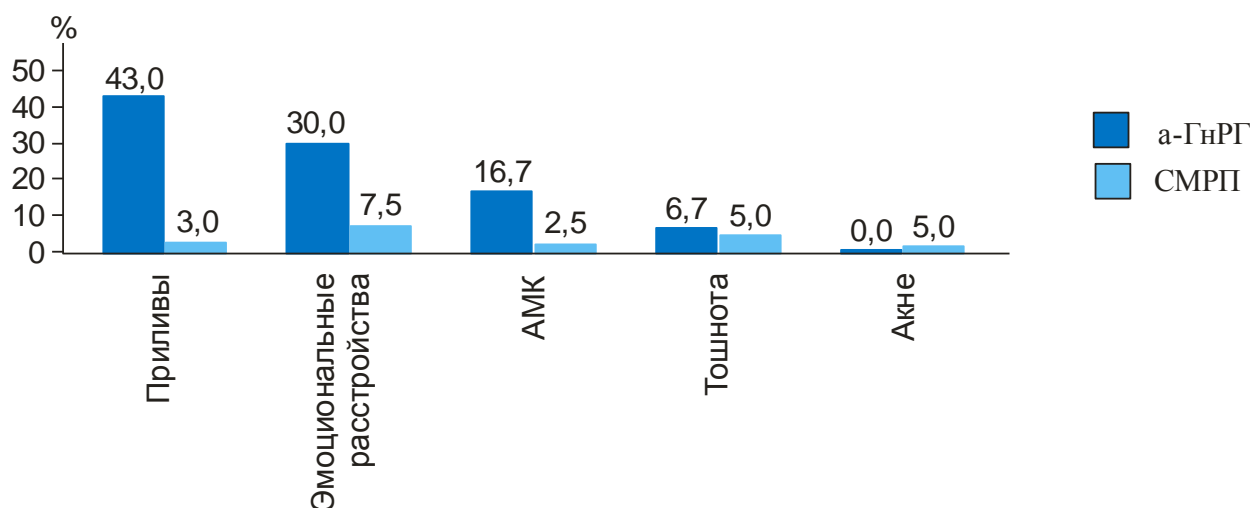


Рис. 26 – Нежелательные явления проведенного лечения, %

Известно, что прогестерон активно участвует в накоплении клеточного субстрата МУ [46]. Активно изучается роль различных факторов роста в патогенезе ММ [132]. Обсуждается роль и значение псевдокапсулы МУ в формировании полноценного рубца на матке после миомэктомии [135, 152]. Однако все эти вопросы находятся в стадии накопления материала. В связи с этим нами было проведено исследование экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в миометрии, псевдокапсуле МУ и тканях МУ, показавшее что достоверной разницы в интенсивности экспрессии в исследуемых гистологических структурах вне зависимости от метода предоперационной терапии, по сравнению с контрольной группой, нет. Это свидетельствует о сопоставимости рецепторного аппарата в тканях МУ, псевдокапсулы и матки. Более выраженная экспрессия рецепторов прогестерона, по сравнению с экспрессией рецепторов эстрогенов, подтверждает значимость прогестерона в патогенезе роста МУ. Для определения уровня пролиферативной активности использовали индекс пролиферативной активности Ki67. Данный маркер широко используется при изучении пролиферативной активности различных опухолевых клеток [42, 71]. Однако данных о его активности при ММ в литературе почти не

встречается. Наименьшим данный индекс был в тканях пациенток, получавших СМПР (рис. 27).

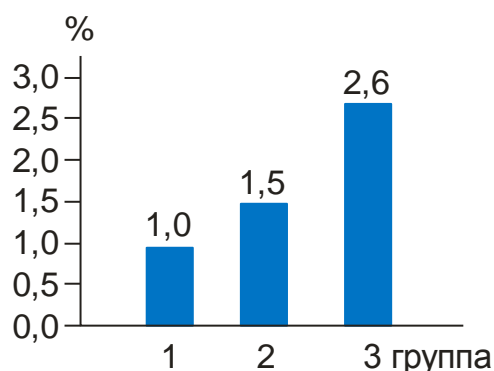


Рис. 27 - Индекс пролиферативной активности в группах, %

Кроме индекса пролиферативной активности Ki67, мы изучали активность ключевого исполнителя каспаза-зависимого апоптоза Caspase 3 [4, 19]. Данных о её активности при ММ в доступных нам публикациях найти не удалось. Результаты наших исследований показали, что наименьшей экспрессия Caspase 3 была в группе контроля, наибольшей — в 1-й группе (рис. 28).

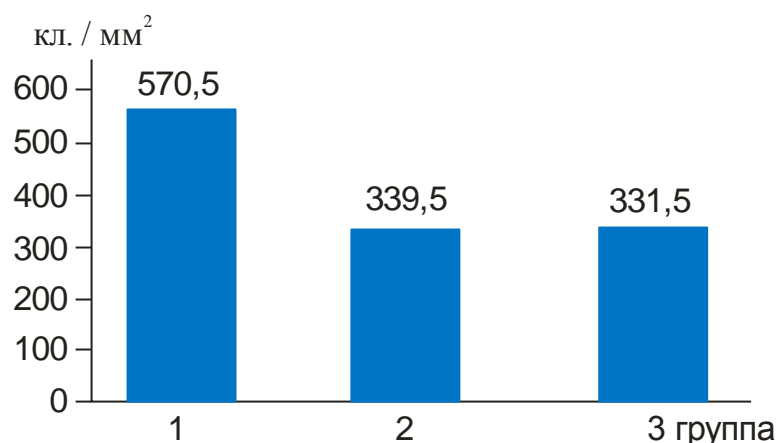


Рис. 28 - Активность экспрессии Caspase 3 (число позитивно окрашенных клеток / мм<sup>2</sup>)

Данные индекса Ki67 в сочетании с активностью Caspase 3 свидетельствуют о наиболее выраженном снижении пролиферативной активности клеток ММ на фоне СМРП.

Выраженность васкуляризации псевдокапсулы оценивали по экспрессии молекул клеточной адгезии эндотелиальных клеток CD31 и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Данные литературы по ним при ММ и особенно при оценке состояния псевдокапсулы единичны и противоречивы [48, 51, 104]. Наши исследования показали, что наиболее активной экспрессия клеток CD31 была в 1-й группе, наименьшей — в 3-й группе (рис. 29).

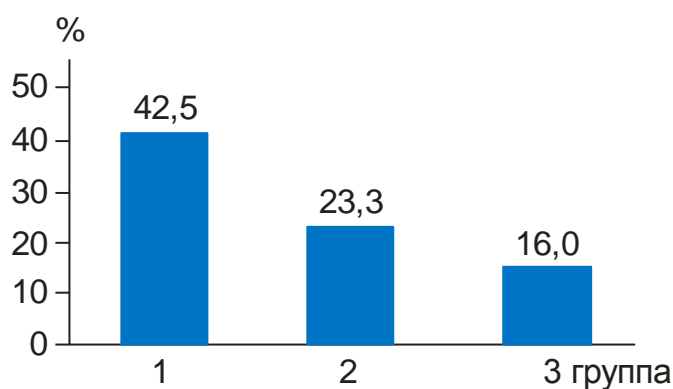


Рис. 29 - Частота встречаемости выраженной экспрессии CD31 в группах, %

Та же закономерность наблюдалась и при анализе экспрессии VEGF (рис. 30).

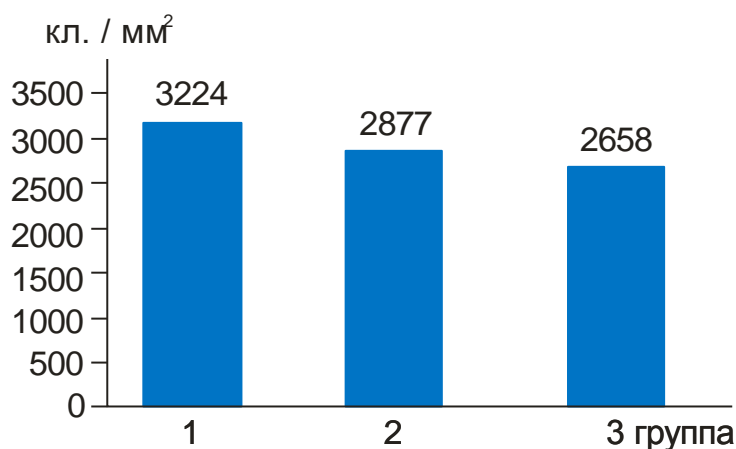


Рис. 30 - Активность экспрессии VEGF (число позитивно окрашенных клеток / мм<sup>2</sup>)

Статистически достоверная разница между активностью в тканях псевдокапсулы у пациенток 1-й группы ( $3224 \pm 56,7$ ) и 3-й группы ( $2658 \pm 57,6$ ) свидетельствует о выраженном положительном влиянии СМРП, в отличие от а-ГнРГ ( $2877,10 \pm 66,8$ ). Ключевым этапом стандартизированной лапароскопической миомэктомии является, собственно, интракапсулярная миомэктомия [9]. Именно на неё приходится основное количество проблем, возникающих при оперативном вмешательстве, в первую очередь таких, как повышение кровопотери и вскрытие полости матки, увеличивающие вероятность неблагоприятного течения раннего послеоперационного периода. Анализ полученных результатов свидетельствует о статистически достоверном снижении длительности оперативного вмешательства у пациенток после СМРП, по сравнению с группой пациенток после а-ГнРГ и контрольной группы (рис. 31).

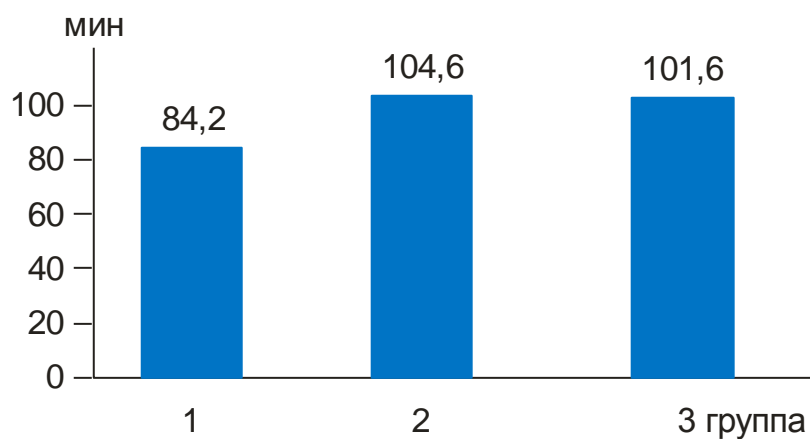


Рис. 31 - Длительность оперативного вмешательства, мин

Учитывая стандартизированность всех этапов оперативного вмешательства, выявленное сокращение длительности может быть объяснено исключительно более лёгкой и быстрой диссекцией в зоне псевдокапсулы и собственно энуклеации МУ в связи с изменением их свойств под

воздействием СМРП. Проведение интракапсулярной миомэктомии после воздействия на ткани ММ и её псевдокапсулы СМРП сопровождалось достоверно более редким вскрытием полости матки, по сравнению с остальными группами.

Кровопотеря также оказалась наименьшей при проведении стандартизированной лапароскопической миомэктомии на фоне предоперационной СМРП.

Таким образом, с методологической точки зрения, оптимальным является проведение стандартизированной лапароскопической интракапсулярной миомэктомии после предоперационного курса СМРП. Ранний послеоперационный период протекал в целом благоприятно во всех группах, что связано, несомненно, с используемым нами малоинвазивным лапароскопическим доступом [10, 96]. При этом наши исследования показали, что антибактериальная терапия и терапия препаратами железа достоверно меньше использовались у пациенток 1-й группы (табл. 15).

Таблица 15 - Особенности терапии в раннем послеоперационном периоде

Параметр	Группа					
	1 n = 40		2 n = 30		3 n = 50	
	Абс. число	(P ± Sp), %	Абс. число	(P ± Sp), %	Абс. число	(P ± Sp), %
Антибактериальная терапия, n (%)	3	7,5 ± 4,22	7	23,3 ± 7,85	13*	26,0 ± 6,26
Терапия препаратами железа, n (%)	4	10,0 ± 4,80	4	13,3 ± 6,31	19*	38,0 ± 6,93
*Разница с показателем 1-й группы статистически достоверна (p < 0,01)						

Это ещё раз подтвердило нашу точку зрения, что методологически оптимальным является проведение лапароскопической модифицированной интракапсулярной миомэктомии после предоперационного курса СМРП. Оценке состояния рубца на матке после ЛМЭ придаётся большое значение в современной акушерско-гинекологической литературе [14, 109]. Нами была

проведена оценка зоны рубца на матке с помощью МРТ малого таза с динамическим контрастированием через 6 месяцев после оперативного вмешательства. По таким параметрам, как «толщина миометрия в области рубцовых изменений», «толщина интактного миометрия», «разница толщины интактного миометрия и рубца» все три группы были сопоставимы. Однако анализ равномерности накопления контрастирующего вещества в зоне рубца выявил статистически достоверную разницу между данными у пациенток 1-й и 3-й групп (рис. 32).

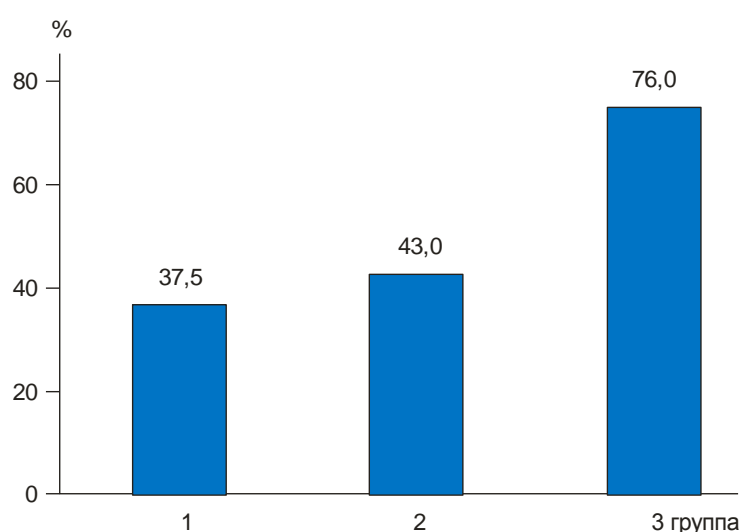


Рис. 32 - Неравномерное накопление контрастирующего вещества в зоне рубца, (%)

Из этого мы можем сделать вывод, что при интракупулярной миомэктомии после предоперационного назначения селективных модуляторов прогестероновых рецепторов создаются наиболее благоприятные условия для формирования полноценного послеоперационного рубца на матке. Известно, что после миомэктомии ММ склонна к рецидивированию [1]. В нашем исследовании частота рецидивов на протяжении трёх лет от момента оперативного вмешательства оказалась относительно невысокой и составила в среднем чуть менее 12 %. При этом

после интракапсулярной миомэктомии на фоне назначения селективных модуляторов прогестероновых рецепторов частота рецидивов ММ была минимальной и статистически значимо отличалась от частоты рецидивов в контрольной группе (рис. 33).

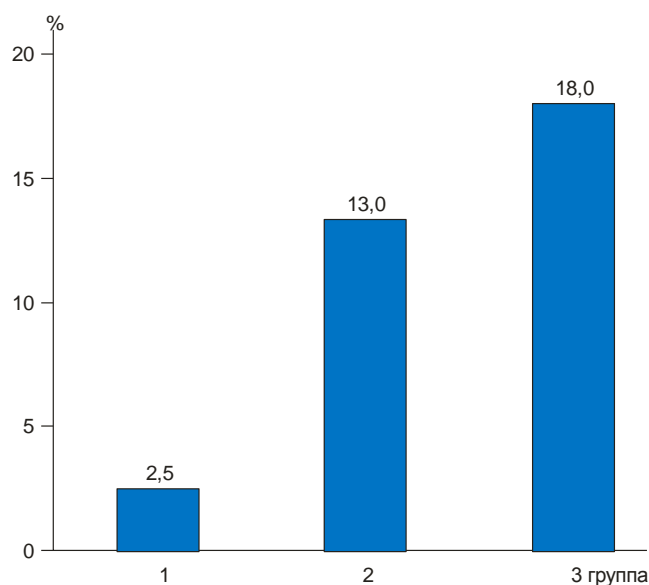


Рис. 33 - Частота рецидивов ММ в группах, %

Подобная же закономерность отмечалась и при анализе частоты повторных оперативных вмешательств в группах.

Следовательно, мы можем утверждать, что после интракапсулярной лапароскопической миомэктомии на фоне предоперационного назначения селективных модуляторов прогестероновых рецепторов достоверно реже возникают рецидивы ММ и необходимость повторного оперативного вмешательства. Вопросы взаимоотношений ММ и фертильности – одно из активно разрабатываемых направлений исследований современных гинекологии и репродуктологии [17, 44, 79]. По нашим данным, ЛМЭ в целом благоприятно сказывается на возможности женщин реализовать свой репродуктивный потенциал. Интересно отметить, что после успешно проведенного оперативного вмешательства желающих осуществить свою



детородную функцию женщин, жалующихся на бесплодие, оказалось больше, чем до него (табл. 16).

Видимо, симптомное течение ММ отесняло для них на задний план приоритет решения проблемы фертильности. Это ещё раз подтверждает опубликованные данные о негативном влиянии ММ на качество жизни женщин [51, 153]. По длительности бесплодия все группы были сопоставимы. Стандартизированная лапароскопическая интракапсулярная миомэктомия оказалась эффективным методом преодоления бесплодия вне зависимости от характера предоперационной терапии, что подтверждает данные литературы [9, 17, 21]. У 82,4 % пациенток, заинтересованных в беременности, беременность наступила в течение первых двух лет после окончания противорецидивного курса после оперативного вмешательства.

Таблица 16 – Жалобы на бесплодие до и после МЭ

Параметр	Всего	Группа		
		1	2	3
Количество жалующихся на снижение фертильности до операции	27	9	6	12
Количество жалующихся на снижение фертильности сразу после операции	34	11	8	15
Бесплодие 1 до операции	20	7	5	8
Бесплодие 1 сразу после операции	23	8	5	10
Бесплодие 2 до операции	7	2	1	4
Бесплодие 2 сразу после операции	11	3	3	5

При этом основная часть обследованных и прооперированных пациенток забеременели в течение первых 11 месяцев после окончания лечения.

Статистически достоверной разницы в частоте наступления беременности и родов выявлено не было. Однако наблюдалась отчётливая тенденция к более полному восстановлению фертильности в группе пациенток с предоперационной СМРП, по сравнению с группой контроля.

Та же закономерность наблюдалась и в отношении родов.

Таким образом, проведённые нами исследования показали преимущество предоперационной подготовки перед СЛМЭ пациенток с ММ СМПР, по сравнению с а-ГнРГ. При этом, поскольку ни СМПР, ни а-ГнРГ не могут в полной мере рассматриваться как элементы патогенетической терапии ММ, патогенез которой на сегодняшний день до конца не изучен, результаты исследования, с нашей точки зрения, убедительно демонстрируют предпочтительность, в условиях отсутствия чётких представлений о патогенезе заболевания, воздействия на периферические звенья эндокринной системы, по сравнению с центральными звеньями регуляции. Для достижения максимально положительного эффекта в отношении восстановления фертильности представляется методологически целесообразным проводить предоперационный курс терапии селективными модуляторами прогестероновых рецепторов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Миома матки – заболевание, практически, уникальное. Оно - наиболее частая причина, заставляющая хирургов-гинекологов производить радикальные операции на матке в репродуктивном возрасте, и оно до сих пор изучено недостаточно! До сих пор среди гинекологов нет единства ни в воззрениях на тактику ведения пациенток с миомой матки, ни в том, какой объём оперативного вмешательства считать оптимальным в той или иной ситуации, ни в том, как производить эту операцию. И это при том, что частота миомы матки в современном мире, несомненно, увеличивается. При этом заболеванию ей подвержены всё более молодые женщины. Соответственно возрастает число женщин с сочетанием ММ и беременности или женщин с ММ, планирующих беременность, но страдающих бесплодием. Последнее ставит вопрос об уточнении тактики ведения больных с ММ в репродуктивном возрасте. Увеличивается значимость миомэктомии как операции, позволяющей восстановить фертильность и/или снизить риск осложнений, связанных с вынашиванием беременности. Высокая распространенность ММ требует глубокого и всестороннего изучения патогенетических механизмов её развития для поиска оптимальных ответов на все выявленные факторы риска, ассоциированные как с симптоматикой самой опухоли, так и с сочетанием её с бесплодием. Она же диктует необходимость разработки методов лечения, максимально способствующих реализации репродуктивной функции пациенток. Лапароскопическая миомэктомия, как минимально инвазивный метод является, несомненно, методом выбора в подавляющем большинстве случаев оперативного её лечения. Однако вопросы как техники проведения самого оперативного вмешательства, так и подготовки пациенток к нему нуждаются в дальнейшем изучении. При проведении оперативного вмешательства очень важно помнить, что «капсула» миомы состоит из фиброзных и мышечных компонентов миометрия, уплотненных растущей опухолью, т. е. является

псевдокапсулой. Поскольку псевдокапсула, окружающая миомы, состоит из сжатого миометрия, её ткань содержит нервы и кровеносные сосуды, которые продолжают в соседний миометрий. Следовательно, максимально бережное отношение к ней является залогом формирования полноценного рубца, и успешного решения в дальнейшем проблем восстановления репродуктивной функции. Вместе с тем риски, связанные с самим оперативным вмешательством и возможными нежелательными его последствиями, как в раннем, так и в отдалённом послеоперационном периоде, диктуют необходимость поиска методов предоперационной подготовки пациенток, позволяющих их минимизировать. Выполнение разработанных в ходе исследования рекомендаций позволит оптимизировать методику оперативного вмешательства, существенно снизить риск формирования неполноценного рубца на матке и создать условия для максимально эффективного решения вопросов реализации репродуктивной функции пациенток.

## ВЫВОДЫ

1. Предоперационная селективная модуляция прогестероновых рецепторов матки приводит к достоверно более выраженному клиническому регрессу миоматозных узлов, чем блокада рецепторов гонадолиберина. На фоне 3-х месяцев предоперационной терапии СМПР доминантный миоматозный узел уменьшался на 25,7 %, а при блокаде рецепторов гонадолиберина — на 13,4 % ( $p < 0,005$ ). Регресс узлов при лечении СМПР сопровождался достоверно большим увеличением содержания гемоглобина: на 39,9 %, чем при терапии агонистами гонадолиберина - 18,7 % ( $p < 0,05$ ).

2. Проллиферативная активность в тканях миомы матки на фоне модуляции прогестероновых рецепторов была достоверно ниже, чем при блокаде рецепторов гонадолиберина и в контрольной группе. Индекс пролиферативной активности Ki67 в 1-й группе составил  $1,0167 \pm 0,4$  %\*, во 2-й —  $1,50 \pm 0,82$  %, в 3-й —  $2,6 \pm 4,22$  % (\* $p < 0,05$ ). Активность Caspase 3 (число позитивно окрашенных клеток на  $1 \text{ мм}^2$ ): в 1-й группе  $570,5 \pm 8,99$ \*; во 2-й группе  $339,5 \pm 9,97$ ; в 3-й группе  $331,5 \pm 7,88$  (\* $p < 0,05$ ).

3. Васкуляризация тканей псевдокапсулы по оценке экспрессии CD31 и VEGF была значимо более выражена после модуляции прогестероновых рецепторов. Так, в псевдокапсуле у пациенток 1-й группы она составляла  $3224 \pm 56,7$  (число позитивно окрашенных клеток на  $1 \text{ мм}^2$ ), тогда как в группе контроля  $2658 \pm 57,6$  ( $p < 0,05$ ). Выраженная экспрессия CD31 имела место в 42,5 % случаев в 1-й группе, в 23,3 % случаев во 2-й группе, и в 16,0 % случаев в 3-й группе.

4. Интракупулярная лапароскопическая миомэктомия после предоперационной курса СМПР статистически значимо реже осложнялась вскрытием полости матки. Так, частота вскрытия полости матки в 1-й группе составила 6,7 %, во 2-й группе 35,0 %, в 3-й группе 22,0 %. Это сопровождалось достоверным уменьшением интраоперационной

кровопотери:  $116,33 \pm 38,2$  мл в 1-й группе,  $190,5 \pm 64,6$  мл во 2-й, и  $181,80 \pm 80,3$  мл в 3-й группе.

5. Интракапсулярная миомэктомия после предоперационной модуляции прогестероновых рецепторов приводит к формированию более полноценного послеоперационного рубца на матке. Так, при оценке зоны рубца на матке с помощью МРТ малого таза с динамическим контрастированием через 6 месяцев после операции достоверно различалась частота неравномерного накопления контрастирующего вещества в области рубца в 1-й и 3-й группах: 37,5 % случаев и 76,0 % случаев соответственно.

6. После интракапсулярной миомэктомии на фоне предоперационной модуляции прогестероновых рецепторов достоверно реже возникают рецидивы миомы матки и необходимость повторного оперативного вмешательства. Частота рецидивов миомы матки в течение 3 лет послеоперационного наблюдения в 1-й группе составила 2,5 %, в контрольной группе – 18,0 %. Повторные хирургические вмешательства в связи с рецидивом заболевания в 1-й группе не потребовались, а в контрольной группе потребовались в 14,0 % случаев.

7. Интракапсулярная миомэктомия после предоперационной селективной модуляции прогестероновых рецепторов более благоприятно влияет на восстановление фертильности пациенток с миомой матки. Так, в 1-й группе беременность наступила у 92,2 % женщин, а в 3-й группе – у 73,3 % женщин. Из числа забеременевших родами беременность закончилась у 83,3 % пациенток 1-й группы и 72,7 % пациенток 3-й группы.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для создания условий наиболее успешного проведения лапароскопической миомэктомии, формирования полноценного рубца на матке и реализации репродуктивной функции после операции необходимо проводить следующие мероприятия.

1. Предоперационная подготовка пациенток в течении трёх месяцев перед ЛМЭ позволяет существенно улучшить прогноз оперативного вмешательства. При прочих равных условиях наиболее перспективной с данной точки зрения представляется селективная модуляция прогестероновых рецепторов. При отсутствии препаратов данной группы возможна замена их агонистами ГнРГ.

2. При проведении лапароскопической миомэктомии особое внимание необходимо уделить интракапсулярному выделению миоматозного узла с максимально возможным оставлением псевдокапсулы миомы.

3. Послеоперационная гормономодулирующая реабилитация больных с миомэктомией должна включать в себя назначение низкодозированных комбинированных оральных контрацептивов.

4. Для оценки состояния рубца на матке после ЛМЭ через 6 мес после оперативного вмешательства целесообразно использовать МРТ малого таза с динамическим контрастированием.

5. При отсутствии в течении 11 месяцев после оперативного вмешательства спонтанного возникновения беременности у пациенток, в ней заинтересованных, необходимо рекомендовать им консультацию репродуктолога для планирования ВРТ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В. и др. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация: (Клинические рекомендации). - М., 2015. - 100 с.
2. Адамян Л.В., Серов В.Н., Сухих Г.Т., Филиппов О.С. Клинические рекомендации: Акушерство и гинекология // Проблемы репродукции. - 2015. - Т.21, № 6, спецвыпуск. - С. 300–349, 348–402.
3. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Киселев С.И. Лапароскопическая миомэктомия при лечении миомы матки // Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки / Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. - М, 1997. - Т. 1. - С. 221–223.
4. Азова М.М., Благоданов М.Л., Фролов В.А. Активность каспазы 3 и каспазы 8 в клетках миокарда правого желудочка при экспериментальной артериальной гипертензии // Вестник РУДН, серия Медицина. - 2011, № 4. - С. 44–46.
5. Акушерство: национальное руководство / Под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 1088 с.
6. Баширов Э.В., Куценко И.И., Крутова В.А., Бабкина А.В. Ремоделирование рубца на матке после миомэктомии и роль доплерометрии в его оценке // Кубанский научный медицинский вестник. - 2017. - Т. 24, № 4. - С. 22–26.
7. Беженарь, В.Ф. Современная стратегия и хирургическая техника при лапароскопической миомэктомии / В.Ф. Беженарь, Н.С. Медведева, Э.К. Айламазян // Здоровье женщины. - 2008. - №4. - С. 22-27
8. Беженарь В.Ф., Цыпурдеева А.А., Долинский А.К., Бочоришвили Р.Г. Лапароскопическая гистерэктомия – семилетний опыт // Журнал акушерства и женских болезней. - 2011. - №4. - С.12- 19.



9. Беженарь В.Ф., Цыпурдеева А.А., Долинский А.К. и др. Опыт применения стандартизированной методики лапароскопической миомэктомии // Журнал акушерства и женских болезней. - 2012. - № 4. - С. 23–32.
10. Берлев И. В., Кузнецов С. В., Иванов А. С. Лапароскопическая миомэктомия: Клиническая эффективность и результаты лечения у женщин репродуктивного возраста // Журнал акушерства и женских болезней. - 2009. - № 5. - С. М110–М111.
11. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. - М. : МЕДпресс-информ, 2004.-400 с.
12. Гришин И.И., Рощина В.А., Каусева О.И., Доброхотова Ю.Э. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки: актуальный подход в современных реалиях // РМЖ. Мать и дитя. - 2018. - № 2. - С. 169–172.
13. Давыдов А.И., Пашков В.М., Шахламова М.Н. и др. Консервативная миомэктомия: нерешенные вопросы и новый взгляд на предоперационную подготовку пациенток // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2015. - № 1. - С. 31–47.
14. Давыдов А.И., Таиров М.Б., Шахламова М.Н. Хирургическая коррекция (метропластика) полной несостоятельности рубца на матке после кесарева сечения в отдаленном периоде // Вопросы акушерства, гинекологии и репродуктологии. - 2020. - № 3. - С. 107–109.
15. Доброхотова Ю.Э., Хачатрян А.С., Ибрагимова Д.М. Миома матки: Современные вопросы патогенеза и медикаментозной редуционной терапии // Доктор Ру. - 2013. - № 7. - С. 29–32.
16. Долинский А.К. Роль миомэктомии в преодолении бесплодия // Журнал акушерства и женских болезней. - 2013. - № 1. - С. 42–47.
17. Долинский, А. К. Принципы послеоперационной реабилитации больных с бесплодием после выполнения миомэктомии различными хирургическими доступами / А.К. Долинский // Журнал акушерства и женских болезней. - 2011. - Т. LX, спецвып. - С. 33. - (Оперативная

гинекология - новые технологии: материалы 5-ого международного научного конгресса).

18. Долинский А.К., Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Беженарь В.Ф. Молекулярная оценка миогенеза и состояния рубца на матке после миомэктомии при различных хирургических доступах // Молекулярная медицина. - 2014. - № 1. - С. 22–27.

19. Дятлова А.С., Дудков А.В., Линькова Н.С., Хавинсон В.Х. Молекулярные маркеры каспаза-зависимого и митохондриального апоптоза: роль в развитии патологии и в процессах клеточного старения // Успехи современной биологии. - 2018. - № 2. - С. 126–137.

20. Ищенко А.И., Мышенкова С.А., Жуманова Е.Н. и др. Эмболизация маточных артерий: целесообразность применения у женщин с нереализованной репродуктивной функцией // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. - 2015. - № 1. - С. 26–30.

21. Коган И.Ю., Беженарь В.Ф., Долинский А.К., Чмаро М.Г. Эффективность вспомогательных методов репродукции у больных с миомой матки // Журнал акушерства и женских болезней. - 2012. - № 4. - С. 113–118.

22. Линде В.А., Волков Н.Н., Добровольский М.С., Иванов А.В. Миома матки и миомэктомия. - М.: SweetGroup, 2010. - 94 с.

23. Мурашко М.А. О введении промежуточных мер на период проведения Европейским Агентством по медикаментам (ЕМА) экспертизы потенциального риска лекарственного средства Эсмия® (улипристала ацетат), применяемого для лечения фибромиомы матки: Информационное письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения МЗ РФ от 10.04.2018.

24. Осинская Н.С., Иващенко Т.Э., Долинский А.К. и др. Мутации гена MED12 у женщин с миомой матки // Генетика. - 2013. - Т.49, . - С. 14–26.

25. Осинская Н.С., Малышева О.В., Швед Н.Ю. и др. Частота и спектр мутаций MED12 Exon 2 при множественных лейомиомах матки против

одинокых от российских пациентов // Международный журнал гинекологической патологии. - 2016. - вып. 35.- С. 509–515.

26. Острова И. В., Аврущенко М. Ш. Нейропротективная роль основного фактора роста фибробластов bFGF при ишемическом повреждении головного мозга (обзор) // Общая Реаниматология. - 2015. - № 11. - С. 48–60.

27. Попов А.А., Федоров А.А., Логинова Е.А., Барто Р.А. Выбор метода лечения миомы матки при бесплодии // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. - 2017.— № 3.— С. 42–45.

28. Радзинский В.Е., Фукс А.М. Гинекология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.— 988 с.

29. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Что такое миома матки?. - СПб: ЭЛБИ-СПб, 2016.— 216 с.

30. Серов В.Н., Адамян Л.В., Филиппов О.С. и др. Кесарево сечение: Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода: Клинические рекомендации (протокол). - М.: МЗ РФ, 2014.— 46 с.

31. Тихомиров А.Л. Современные аспекты патогенеза миомы матки. Сборник научных трудов 2 съезда акушеров-гинекологов Северного Кавказа 9-11 сентября 1998г. 217-218.

32. Тихомиров А.Л., Казенашев В.В., Зайратьянц О.В., Манухин И.Б. Первые клиничко-морфологические результаты лечения больных миомой матки с использованием улипристала ацетата // Гинекология. - 2014. - № 2. - С. 29–33.

33. Тихомиров А.Л., Краснова И.А. Миома матки // Гинекология: Национальное руководство: Краткое издание / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, И. Б. Манухина. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - С. 487–493.

34. Цхай В.Б., Штох Е.А. Миома матки и репродуктивная функция женщины: Связь миомы матки с бесплодием // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2014. - № 4. - С. 42–47.

35. Шаповалова А.И. Лейомиома матки и репродукция // Журнал акушерства и женских болезней. - 2019. - № 1. - С. 93–101.
36. Ярмолинская М.И., Беженарь В.Ф., Долинский А.К. и др. Эффективность дифференцированной гормональной терапии после лапароскопической миомэктомии // Акушерство и гинекология. - 2013. - № 8. - С. 108–112.39.
37. Aleksandrovych V., Bereza T., Sajewicz M. et al. Uterine fibroid: Common features of widespread tumor // Folia. Med. Cracov. - 2015. - Vol. 55. - P. 61–75.
38. Baschinsky D.Y., Isa A., Niemann T.H. et al. Diffuse. Leiomyomatosis of the uterus: A case report with clonality analysis // Hum. Pathol. - 2000. - Vol. 31. - P. 1430–1432.
39. Bereza T., Lis G., Mitus J. et al. Blood vessels of the intratumoral septa in uterine leiomyomata // Folia Med. Cracov. - 2013. - Vol. 53. - P. 99–106.
40. Bereza T., Tomaszewski K., Skrzat J. et al. Quality of corrosion specimens prepared from material obtained during autopsies — a preliminary study // Folia Med. Cracov. - 2013. - Vol. 53. - P. 5–12.
41. Birsan A., Deval B., Detchev R. Vaginal and laparoscopic myomectomy for large posterior myomas: result of a pilot study // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. - 2003. - Vol. 110. - P. 89–93.
42. Booth D.G., Takagi M., Sanchez-Pulido L. et al. Ki-67 is a PP1-interacting protein that organises the mitotic chromosome periphery // Elife 3. - 2014. e01641.
43. Borahay M., Al-Hendy A., Kilic G.S., Boehning D. Signaling Pathways in Leiomyoma: Understanding Pathobiology and Implications for Therapy // Molecular Medicine (Cambridge, Mass.). - 2015.
44. Borgfeldt C., Andolf E. Transvaginal ultrasonographic findings in the uterus and the endometrium: low prevalence of leiomyoma in a random sample of women age 25–40 year // Acta Obstet. Gynecol. Scand. - 2000. - Vol. 79. - P. 202–207.

45. Bozzini N., Messina M.L., Borsari R. et al. Comparative study of different dosages of goserelin in size reduction of myomatous uteri // *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*. - 2004. - Vol. 11. - P. 462–463.
46. British National Formulary 63rd edition. March 2012. Ryan, RSM. editor. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.
47. Brosens I. *Uterine Leiomyomata: Pathogenesis and Management* // Abingdon, England, Informa Healthcare / Taylor & Francis, 2006.
48. Bulley C., Ziegler D. Myomas, pregnancy outcome and in-vitro fertilization // *Ann. J. Acad. Sci.* - 2004. - Vol. 1034. - P. 84–92.
49. Bulun S.E. Uterine Fibroids // *The New England Journal of Medicine*. - 2013. - Vol. 369. - P. 1344–1355.
50. Bulun S.E., Moravec M.B., Yin P. et al. Uterine leiomyoma: Stem cells: Progesterone growth stimulation // *Reprod. Med.* - 2015. - Vol. 33. - P. 357–365.
51. Buttram, jr, V.C., Reiter R.C. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management // *Fertil Steril.* - 1981. - Vol. 36. - P. 433–445.
52. Candiani G.B., Vercellini P., Fedele L. et al. Use of goserelin depot, a gonadotropin-releasing hormone agonist, for the treatment of menorrhagia and severe anemia in women with leiomyomata uteri // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* - 1990. - Vol. 69. - P. 413–415.
53. Chabbert N., Esber M.S., Bouchard F. Myoma growth and medical options for treatment // *Fert. Steril.* - 2014. - Vol. 102. - P. 630–639.
54. Chwalisz K., Perez M.C., Demanno D. et al. Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis // *Endocr. Rev.* - 2005. - Vol. 26. - P. 423–438.
55. Ciarmela P., Islam S., Reis F. et al. Growth factors and myometrium: Biological effects in uterine fibroid and possible clinical implications // *Human Reproduction Update*. - 2011. - Vol. 17. - P. 772–790.

56. Ciavattini A., Di Giuseppe J., Stortoni P. et al. Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction // *Obstetrics and Gynecology International*. - 2013. - № 4. - P. 173–184.
57. Claeys J., Hellendoorn L., Hamerlynck T. The risk of uterine rupture after myomectomy: a systematic review of the literature and meta-analysis // *Gynecol. Surg.* - 2014. - № 3. - P. 197–206.
58. Cohen A., Tulandi T. Long-term sequelae of unconfined morcellation during laparoscopic gynecological surgery // *Maturitas*. - 2017. - Vol. 97. - P. 1–5. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.11.007.
59. Costantini S., Anserini P., Valenzano M. et al. Luteinizing hormone — releasing hormone analogue therapy of uterine fibroid: analysis of results obtained with buserelin administered intranasally and goserelin administered subcutaneously as a monthly depot // *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. - 1990. - Vol. 37. - P. 63–69.
60. Courtoy G., Donnez J., Matbaix E., Dolmans M.M. In vivo mechanisms of uterine myoma volume reduction with ulipristal acetate treatment // *Fertil. Steril.* - 2015. - Vol. 104. - P. 426–434.
61. Cramer S.F., Patel A. The frequency of uterine myomas // *Amer. J. Clin. Pathol.* - 1990. - Vol. 94. - P. 435–438.
62. De Wilde R.L., Hucke J. Brauchen wir die Uterusarterien Embolisation // *Frauenarzt*. - 2006. - Vol. 47. - P. 415.
63. Del Bello B., Marcolongo P., Ciarmela P. et al. Autophagy up-regulation by ulipristal acetate as a novel target mechanism in the treatment of uterine leiomyoma: an in vitro study // *Fertil Steril*. - 2019. - Vol. 112. - P. 1150—1159.
64. Di Tommaso S., Massari S., Malvasi A. et al. Gene expression analysis reveals an angiogenic profile in uterine leiomyoma pseudocapsule // *Molecular Human Reproduction*. - 2013. - Vol. 19. - P. 380–387.

65. Di Tommaso S., Massari S., Malvasi A. et al. Selective genetic analysis of myoma pseudocapsule and potential biological impact on uterine fibroid medical therapy // *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. - 2015. - Vol. 19. - P. 7–12.
66. Donnez J and Dolmans MM. Uterine fibroid management: From the present to the future // *Human Reproduction Update*. - 2016. - Vol. 22. - P. 665–686.
67. Donnez J., Hudecek R., Donnez O. et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids // *Fertil. Steril.* - 2015. - Vol. 103. - P. 519–527.
68. Donnez J., Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? // *Hum. Reprod.* - 2002. - Vol. 17. - P. 1424–1430.
69. Donnez J., Tatarchuk T.F., Bouchard P. et al. Ulipristal Acetate versus Placebo for Fibroid Treatment before Surgery // *The New England Journal of Medicine*. - 2012. - Vol. 366. - P. 409–420.
70. Donnez J., Vázquez F., Tomaszewski J. et al. PEARL III and PEARL III Extension Study Group: Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate // *Fertil. Steril.* - 2014. - Vol. 101. - P. 1565–1573.
71. Du R., Zhang H., Shu W. et al. Correlation between Ki-67 Expression and Hemodynamics of Contrast-Enhanced Ultrasound in Patients with Breast Infiltrative Ductal Carcinoma // *Amer. Surg.* - 2018. - Vol. 84. - P. 856-861.
72. Duhan N., Sirohriwal D. Uterine myomas revisited // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* - 2010. - Vol. 152. - P. 119–125.
73. Evans P., Brunzell S. Uterine fibroid tumors: diagnosis and treatment // *Amer. Fam. Physician.* - 2007. - Vol. 75. - P. 1503–1508.
74. Farhi J., Ashkenazi J.E. Effect of uterine leiomyomata on the results of in-vitro fertilization treatment // *Hum. Reprod.* - 1995. - Vol. 10. - P. 2576–2578.
75. Filicori M., Hall D.A., Loughlin J.S. et al. A conservative approach to the management of uterine leiomyoma: pituitary desensitization by a luteinizing

hormone-releasing hormone analogue // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* - 1983. - Vol. 147. - P. 726–727.

76. Foth D., Rohl F.W., Friedrich C. et al. Symptoms of uterine myomas: data of an epidemiological study in Germany // *Arch. Gynecol. Obstet.* - 2017. - Vol. 295. - P. 415–426.

77. Friedman A.J., Barbieri R.L., Benacerraf B.R., Schiff I. Treatment of leiomyomata with intranasal or subcutaneous leuprolide, a gonadotropin-releasing hormone agonist // *Fertility and Sterility.* - 1987. - Vol. 48. - P. 560–564.

78. Friedman A.J., Hoffman D.I., Comite F. et al. Treatment of leiomyomata uteri with leuprolide acetate depot: A double-blind, placebo-controlled, multicenter study // *Obstetrics and Gynecology.* - 1991. - Vol. 77. - P. 720–725.

79. Galliano D., Bellver J., Díaz-García C. et al. ART and uterine pathology: how relevant is the maternal side for implantation? // *Hum. Reprod. Update.* - 2015. - Vol. 21. - P. 13–38. doi: 10.1093/humupd/dmu047.

80. Goni A.Z., Lacruz R.L., Paricio J.J. et al. The levonorgestrel intrauterine system as an alternative to hysterectomy for the treatment of idiopathic menorrhagia // *Gyn. Endocrinol.* - 2009. - Vol. 25. - P. 581–586.

81. Guo W., Wang J., Wei H. Serum YKL-40 Level Positively Correlates With Uterine Leiomyomas // *Reprod. Sci.* - 2016. - Vol. 23. - P. 1559–1564.

82. Hodge J., Morton C. Genetic heterogeneity among uterine leiomyomata: Insights into malignant progression // *Human Molecular Genetics.* - 2007. - Vol. 16. - P. 7–13.

83. Irahara M., Maejima Y., Shinbo N. et al. Ulipristal acetate for Japanese women with symptomatic uterine fibroids: A double-blind, randomized, phase II dose-finding study // *Reprod. Med. Biol.* - 2019. - Vol. 19. - P. 65–74.

84. Islam M.S., Protic O., Giannubilo S.R. et al. Uterine leiomyoma: available medical treatments and new possible therapeutic options // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* - 2013. - Vol. 98. - P. 921–934.



85. Johansen J.S.; Hoyer P.E.; Larsen L.A. et al. YKL-40 protein expression in the early developing human musculoskeletal system // *J. Histochem. Cytochem.* - 2007. - Vol. 55. - P. 1213—1228.
86. Koohestani F., Braundmeier A., Mahdian A. et al. Extracellular matrix collagen alters cell proliferation and cell cycle progression of human uterine leiomyoma smooth muscle cells // *PloS One.* - 2013. - Vol. 8, № 9.
87. Laughlin S.K., Schroeder J.C., Day Baird D. New directions in the epidemiology of uterine fibroids // *Semin. In Reprod. Med.* - 2010. - Vol. 28. - P. 204–217.
88. Leonidas I., Zepiridis M.D. et al. Infertility and uterine fibroids // *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* - 2016. - Vol. 34. - P. 66–73.
89. Leren V., Langebrekke A., Qvigstad E. Parasitic leiomyomas after laparoscopic surgery with morcellation // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* - 2012. - Vol. 91. - P. 1233–1236. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01453.x.
90. Lete I., Gonzalez J., Ugarte L. et al. Parasitic leiomyomas: a systematic review // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* - 2016. - Vol. 203. - P. 250–259. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.05.025.
91. Lethaby A., Vollenhoven B., Sowter M. Efficacy of pre-operative gonadotrophin hormone releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy: a systematic review // *BJOG.* - 2002. - Vol. 109. - P. 1097–1108.
92. Letterie G.S., Coddington C.C., Winkel C.A. et al. Efficacy of a gonadotropin-releasing hormone agonist in the treatment of uterine leiomyomata: long-term follow-up // *Fertil. Steril.* - 1989.— Vol. 51.— P. 951–956.
93. Lewis T.D., Malik M., Britten J. et al. Ulipristal acetate decreases active TGF- $\beta$ 3 and its canonical signaling in uterine leiomyoma via two novel mechanisms // *Fertil. Steril.* - 2019. - Vol. 111. - P. 806–815.

94. Lu B., Xu J., Pan Z. Iatrogenic parasitic leiomyoma and leiomyomatosis peritonealis disseminata following uterine morcellation // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* - 2016. - Vol. 42. - P. 990–999. doi: 10.1111/jog.13011.
95. Lynch A., Morton C. Uterus: Leiomyoma: Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology. - 2011. - Vol. 12. - P. 68–73.
96. Mais V. Laparoscopic versus abdominal myomectomy: a prospective, randomized trial to evaluate benefits in early outcome // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* - 1996. - Vol. 174. - P. 654–658.
97. Malvasi A., Cavallotti C., Nicolardi G., Pellegrino M. et al. Uterine Morbidity: Cesarean Section Scar Complications // [Hysteroscopy](#). - 2016. - P. 421–468.
98. Manta L., Suciu N., Toader O. et al. The etiopathogenesis of uterine fibromatosis // *J. Med. Life.* - 2016. - Vol. 9. - P. 39–45.
99. Maruo T. Translation research in women's health: From bedside to bench and from bench to bedside // *Int. J. Gynecol. Obstet.* - 2010. - Vol. 109. - P. 83–83.
100. Maruo T., Ohara N., Yoshida S. et al. Translational research with progesterone receptor modulator motivated by the use of levonorgestrel-releasing intrauterine system // *Contraception.* - 2010. - Vol. 82. - P. 435–441.
101. Medikare V., Kandukuri L.R., Ananthapur V. et al. The genetic bases of uterine fibroids; a review // *Journal of Reproduction and Infertility.* - 2011. - Vol. 12. - P. 181–191.
102. Mehine M., Kaasinen E., Heinonen H.R. et al. Genetics and Genomics of Uterine Fibroids // *Natl. Acad. Sci. USA.* - 2016. - Vol. 113. - P. 1315–1320.
103. Menstrual Cycle Related Disorders© // *International Society of Gynecological Endocrinology 2019.* - P. 217–223.
104. Mesiano, S. Myometrial progesterone responsiveness // *Semin. Reprod. Med.* - 2007. - Vol. 25. - P. 5–13.
105. Mettler L., Alvarez-Rodas E., Semm K. Hormonal treatment and pelviscopic myomectomy // *Diagn. Ther. Endosc.* - 1995. - Vol. 1. - P. 217–221.

106. Moore K.R., Smith J.S., Cole S.R. et al. Herpes Simplex Virus Type 2 Seroprevalence and Ultrasound-Diagnosed Uterine Fibroids in a Large Population of Young African-American Women // *Amer. J. Epidemiol.* - 2016. - Vol. 183. - P. 961–968.
107. Moore S.D.P., Herrick S.R., Ince T. et al. Uterine leiomyomata with t(10; 17) disrupt the histone acetyltransferase MORF // *Cancer Research.* - 2004. - Vol. 64. - P. 5570.
108. Moravek M.B., Yin P., Ono M. et al.: Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications // *Human Reproduction Update.*— 2014. - Vol. 21. - P. 1–12.
109. MRI evaluation of the uterine structure after myomectomy / S. Tsuji, K. Takahashi, I. Imaoka et al. // *Gynecol. Obstet. Invest.* - 2006. - Vol. 61. - P. 106–110.
110. Osinovskaya N. S., Malysheva O. V., Shved N. Y. et al. Frequency and spectrum of MED12 Exon 2 mutations in multiple versus solitary uterine leiomyomas from Russian patients // *International Journal of Gynecological Pathology.* - 2016. - Vol. 35. - P. 509–515.
111. Pallante P., Sepe R., Puca F., Fusco A. High mobility group a proteins as tumor markers // *Front Med (Lausanne).* - 2015. - Vol. 2. - P. 15.
112. Palomba S., Zupi E., Falbo A. et al. A multicenter randomized, controlled study comparing laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy: reproductive outcomes // *Fertil. Steril.* - 2007. - Vol. 88. - P. 933–941.
113. Parikh T.P., Malik M., Britten J. et al. Steroid hormones and hormone antagonists regulate the neural marker neurotrimin in uterine leiomyoma // *Fertil. Steril.* - 2020. - Vol. 113. - P. 176–186.
114. Peng L., Wen Y., Han Y. et al.: Expression of insulin-like growth factors (IGFs) and IGF signaling: molecular complexity in uterine leiomyomas // *Fertility and Sterility.* - 2009. - Vol. 91. - P. 2664–2675.

115. Pron G., Cohen M., Soucie J. et al. The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Part 1. Baseline patient characteristics, fibroid burden, and impact on life // *Fertil Steril.* - 2003. - Vol. 79. - P. 112–119.

116. Rackow B.W., Taylor H.S. Submucosal uterine leiomyomas have a global effect on molecular determinants of endometrial receptivity // *Fertil. Steril.* - 2010. - Vol. 93. - P. 2027–2034.

117. Ringsholt M., Hogdall E.V.S., Johansen, J.S. et al. YKL-40 protein expression in normal human tissues-an immunohistochemical study // *J. Mol. Histol.* - 2007. - Vol. 38. - P. 33–43.

118. Rock J.A., Truglia J.A., Caplan R.J. et al. Zoladex (goserelin acetate implant) in the treatment of endometriosis: a randomized comparison with danazol // *Obstet. Gynecol.* - 1993. - Vol. 82. - P. 198–205.

119. Römer T. Kontrazeption bei Patientinnen mit Risikokonstellation: (Medical eligibility for contraception in women at increased risk) // *Dtsch. Arztebl. Int.* - 2019. - Vol. 116. - P. 764-774; DOI: 10.3238/arztebl.2019.0764.

120. Rowe M.K., Kanouse D.E., Mittman B.S., Bernstein S.J. Quality of life among women undergoing hysterectomies // *Obstet. Gynecol.* - 1999. - Vol. 93. - P. 915–921.

121. Sankaran S., Manyonda I. Medical management of fibroids. Best Practice & Research // *Clinical Obstetrics & Gynaecology.* - 2008. - Vol. 22. - P. 655–676.

122. Schlaff W.D., Zerhouni E.A., Huth J.A. et al. A placebo-controlled trial of a depot gonadotropin-releasing hormone analogue (leuprolide) in the treatment of uterine leiomyomata // *Obstetrics and Gynecology.* - 1989. - Vol. 74. - P. 856–862.

123. Segars J.H., Parrott E.C., Nagel J.D. 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 // *Human Reproduction Update.* - 2014. - Vol. 20. - P. 309–333.

124. Seracchioli R. et al. *Hum. Reprod.* 2000; 15: 2663-2668.

125. Sharma K. Role of 3D Ultrasound and Doppler in Differentiating Clinically Suspected Cases of Leiomyoma and Adenomyosis of Uterus // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. - 2015. - Vol. 9, N 4. - P. 8–12.
126. Sinha R., Sundaram M., Mahajan C., Sambhus A. Multiple leiomyomas after laparoscopic hysterectomy: report of two cases // *J. Minim. Invasive Gynecol.* - 2007. - Vol. 14. - P. 123–127. doi: 10.1016/j.jmig.2006.08.002.
127. Siregar M. Association between menarche age and menstrual disorder with the incidence of uterine fibroid in medan, Indonesia:based on hospital data // *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol.* - 2015. - Vol. 4. - P. 1025–1028.
128. Sparic R., Mirkovic L., Malvasi A., Tinelli A. Epidemiology of uterine myomas: a review // *International Journal of Fertility & Sterility*. - 2016. - Vol. 9. - P. 424–435.
129. Sparic R.; Hudelist G.; Berisava M. et al. Hysterectomy throughout history // *Acta Chir. Iugosl.* - 2011. - Vol. 58. - P. 9–14.
130. Stovall T.G., Ling F.W., Henry L.C., Woodruff M.R. A randomized trial evaluating leuprolide acetate before hysterectomy as treatment for leiomyomas // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* - 1991. - Vol. 164. - P. 1420–1425.
131. Sunkara S., 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. - Vol 25. - P. 418–429.
132. Tal R., Segars J. The role of angiogenic factors in fibroid pathogenesis: Potential implications for future therapy // *Human Reproduction Update*. - 2014. - Vol. 20. - P. 194–216.
133. Thomas R.L., Winkler N., Carr B.R. et al. Abdominal myomectomy — a safe procedure in an ambulatory setting // *Fertil. Steril.* - 2010. - Vol. 94. - P. 2277–2280.
134. Tinelli A., Kosmas I.P., Mynbaev O.A. et al. The biological impact of ulipristal acetat on cellular networks regulating uterine leiomioma growth // *Curr. Pharm. Des.* - 2020. - Vol. 26. - P. 310–317.

135. Tinelli A., Malvasi A. Uterine fibroid pseudocapsule // Uterine Myoma, Myomectomy and Minimally Invasive Treatments. - 2015. - P. 73–93.
136. Tinelli A., Mynbaev O.A., Sparic R. et al. Physiology and Importance of the Myoma's Pseudocapsule // Hysteroscopy. - 2016. - P. 337–356.
137. Tusheva O.A., Cohen S.L., Einarsson J.I. Hand-assisted approach to laparoscopic myomectomy and hysterectomy // J. Minim. Invasive Gynecol. - 2013. - Vol. 20. - P. 234–237.
138. Uterine artery embolization versus myomectomy: impact on quality of life--results of the FUME (Fibroids of the Uterus: Myomectomy versus Embolization) Trial / I.T. Manyonda et al. // Cardiovasc. Intervent. Radiol. - 2012. - Vol. 35. - P. 530–536.
139. Van der Meulen J.F., Pijnenborg J.M., Boomsma C.M. et al. Parasitic myoma after laparoscopic morcellation: a systematic review of the literature // BJOG. - 2016. - Vol. 123. - P. 69–75. doi: 10.1111/1471-0528.13541.
140. Walocha J., Miodoński A.J., Szczepański W. et al. Two types of vascularisation of intramural uterine leiomyomata revealed by corrosion casting and immunohistochemical study // Folia Morphol. - 2004. - Vol. 63. - P. 37–41.
141. Walocha J.A., Litwin J.A., Miodonski A. Vascular system of intramural leiomyomata revealed by corrosion casting and scanning electron microscopy // Biology, Medicine. Human reproduction. - 2003. - DOI:10.1093/humrep/deg213. Corpus ID: 15656446.
142. Wen K.C., Chen Y.J., Sung P.L., Wang P.H. Comparing uterine fibroids treated by myomectomy through traditional laparotomy and 2 modified approaches: ultraminilaparotomy and laparoscopically assisted ultraminilaparotomy // Amer. J. Obstet. Gynecol. - 2010. - Vol. 202. - 144; e1–8.
143. Weston G., Trajstman A. C., Gargett C. E. et al. Fibroids display an anti-angiogenic gene expression profile when compared with adjacent myometrium // Molecular Human Reproduction. - 2003. - Vol. 9. - P. 541–549.

144. Whiteman M.K., Hillis S.D., Jamieson D.J. et al. Inpatient hysterectomy surveillance in the United States, 2000–2004 // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* - 2008. - 198: 34 e1-e7 (II-2).
145. William H.P. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas // *Fertil. Steril.* - 2007. - Vol. 87. - P. 725–736.
146. Williams I.A., Shaw R.W. Effect of nafarelin on uterine fibroids measured by ultrasound and magnetic resonance imaging // *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology.* - 1990. - Vol. 34. - P. 111–117.
147. Yang Y. Association of Body Size and Body Fat Distribution with Uterine Fibroids Among Chinese Women // *Journal of Women Health.* - 2014. - Vol. 23. - P. 619–626.
148. Yin P., Lin Z., Reierstad S. et al. Transcription factor KLF11 integrates progesterone receptor signaling and proliferation in uterine leiomyoma cells // *Cancer Res.* - 2010. - Vol. 70. - P. 1722–1730.
149. Yoshida A., Nii S., Matsushita H. et al. Parasitic myoma in women after laparoscopic myomectomy: a late sequela of morcellation? // *J. Obstet. Gynaecol.* - 2015. - Vol. 35. - P. 322–323. doi: 10.3109/01443615.2014.948404.
150. Zepiridis L.I., Grimbizis G.F., Tarlatzis B.C. Infertility and uterine fibroids // *Best Practice Research Clinical Obstetrics Gynaecology.* - 2016. - Vol. 34. - P. 66–73.
151. Zhong S.L., Zeng L.P., Li H., Wu R.F. Development and evaluation of an improved laparoscopic myomectomy adopting intracapsular rotary-cut procedures // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* - 2018. - Vol. 221. - P. 5–11.
152. Zhu L., Huang X. et al. Immunohistochemical localization of nerve fibers in the pseudocapsule of fibroids // *European Journal of Histochemistry.* - 2014. - Vol. 58. - P. 2249,.
153. Zimmermann A., Bernuit D., Gerlinger C. et al. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women // *BMC Women's Health.* - 2012. - Vol. 12. - P. 6.





## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение 1. Классификации миомы матки.

В зависимости от локализации ММ, ее гистологического строения и т. д. существуют различные классификации.

**В зависимости от количества узлов:** единичная (20%) и множественная (80%).

**В зависимости от локализации в различных отделах матки выделяют:**

- интрамуральные;
- субмукозные;
- субсерозные;
- межсвязочные;
- шеечные;
- паразитарные;

В 95% случаев ММ располагается в теле матки, и в 5% – в ее шейке.

**Классификация международной федерации акушеров и гинекологов, 2011 года** схожая с гистероскопической классификацией субмукозных узлов ЕАГ 1995 года (рисунок 1):

**Тип 0** – субмукозная миома на ножке, полностью в матке;

**Тип 1** – субмукозные узлы с интрамуральным компонентом менее 50%;

**Тип 2** – субмукозные узлы с интрамуральным компонентом более 50%;

**Тип 3** – полностью интрамуральная миома, контактирующая с эндометрием;

**Тип 4** – интрамуральная;

**Тип 5** – субсерозно-интрамуральная миома, выступающая в полость брюшины менее чем на 50%;

**Тип 6** – субсерозно-интрамуральная миома, выступающая в полость брюшины более чем на 50%;

**Тип 7** – субсерозная миома на ножке;

**Тип 8** – специфическая миома.

**Классификация ВОЗ в зависимости от степени и типа клеточной дифференцировки:**

**1) Лейомиома —**

- обычная лейомиома;
- клеточная лейомиома;
- причудливая лейомиома;
- лейомиобластома;
- внутрисосудистый лейомиоматоз;
- пролиферирующая лейомиома;
- лейомиома с явлениями предсаркомы (малигнизирующаяся);

**2) Фибромиома;**

**3) Рабдомиома;**

**4) Ангиомиома.**

В настоящей работе использовалась преимущественно «Классификация международной федерации акушеров и гинекологов 2011».

**Приложение 2. Оценка состояния рубца на матке после ЛМЭ по данным МРТ малого таза по А.К. Долинскому (2013)**

**Методика нативной МР-томографии таза**

Топограммы получают с использованием быстрой поисковой программы для органов малого таза на основе импульсной последовательности «градиент эхо» длительностью 14 с без задержки дыхания (TR – 20 мс, TE – 5 мс, FOV – 400 × 400 мм, матрица – 128 × 256, толщина среза – 10 мм, число срезов 3). Получаемые изображения в сагиттальной, корональной и аксиальной проекциях используют для последующего позиционирования срезов. После получения топограмм

проводят исследование с использованием импульсной последовательности FSE с получением T2-ВИ в сагиттальной плоскости (TR – 7500 мс, TE – 102 мс, FOV – 24 мм, матрица –  $256 \times 224$ , толщина среза – 3 мм, ETL 24, BW 25).

Установку блока срезов осуществляют по костным ориентирам головок бедренных костей и крыльям подвздошных костей. Для минимизации артефактов от движения на область брюшной стенки и кишечник устанавливают зону преднасыщения МР-сигнала (сатуратор). Срезы T1-ВИ ориентируют перпендикулярно телу матки с наклоном кпереди либо кзади по полученным ранее топограммам. T1-ВИ в аксиальной плоскости получают при импульсной последовательности FSE (TR – 575 мс, TE – 9 мс, FOV – 24 мм, матрица –  $2224 \times 256$ , толщина среза – 5/1 мм, BW 15.56). Уровень сканирования располагается от тела позвонка L<sub>IV</sub> до уровня шейки мочевого пузыря. По изображениям в сагиттальной плоскости позиционируют последующие T2-ВИ в других плоскостях. Дальнейшее позиционирование осуществляется соответственно анатомическому положению тела матки. Изображения в корональной плоскости ориентируют вдоль тела матки, в аксиальной — перпендикулярно телу матки.

Далее используется импульсная последовательность быстрого спинного эха с получением T2-ВИ в аксиальной плоскости: (TR – 7500 мс, TE – 102 мс, FOV – 24 мм, матрица –  $256 \times 224$ , толщина среза – 5/1,5 мм, ETL 24, BW 25). Позиционирование проводят перпендикулярно телу матки для обеспечения детального анализа области рубца, толщины стенки выше и ниже рубцовых изменений.

Затем применяют аналогичную импульсную последовательность TSE с получением T2-ВИ в корональной плоскости: (TR – 7500 мс, TE – 102 мс, FOV – 24 мм, матрица –  $256 \times 224$ , толщина среза – 3 мм, ETL 24, BW 25). Срезы ориентируют вдоль тела матки. На таких T2-ВИ оценивают изменения в параметральной жировой клетчатке, наличие лимфатических узлов вдоль подвздошных сосудов и в области бифуркации аорты. При этом отчетливо

визуализируется взаимоотношение матки с объемными образованиями, яичниками. В плоскость сканирования всегда входили мочевой пузырь, шейка мочевого пузыря, что позволяло определять их строение.

### **Методика МРТ с динамическим контрастированием**

Для получения информации об особенностях кровоснабжения и перфузии ткани миометрия применяют методику МРТ с динамическим контрастированием (МРТ с ДКУ), основанную на использовании быстрых импульсных последовательностей с единичным коротким возбуждающим импульсом и малым углом отклонения (FLASH). При этом начало сканирования синхронизируют с началом болюсного введения парамагнитного контрастирующего вещества.

Протокол методики МРТ с ДКУ имеет следующие параметры (TR – 175 мс, TE – 4,2 мс, FOV 24 мм, матрица – 192 × 256, толщина среза – 5/1 мм, BW 15.63). Увеличение толщины срезов до 3 мм позволяет повысить отношение сигнал / шум и увеличить область обзора. Кроме того, повышение отношения сигнал / шум позволяет сократить время сбора информации одной серии с 16 до 6 с и повышает чувствительность методики в регистрации пика контрастирования в зоне интереса.

В ходе сканирования получают от 30 до 50 серий по 19-24 изображения в каждой. Длительность измерения составляет в среднем 180-200 с. Первая серия (до поступления контрастирующего препарата в зону сбора информации) используется в качестве референтной для сравнения степени васкуляризации зоны интереса.

Парамагнитное контрастирующее вещество вводят в локтевую вену с помощью автоматического инъектора в концентрации 0,1 ммоль / кг массы пациентки. Инъектор позволяет программировать скорость, объем и очередность введения растворов. Также в нём предусмотрено автоматическое прекращение введения раствора при резком повышении давления сопротивления (при экстравазации). Для пациенток с повышенной свертываемостью крови или при невозможности использования

антикоагулянтов для предотвращения тромбирования внутривенного катетера используют функцию «открытая вена», при которой изотонический раствор хлорида натрия в капельном режиме поступет через катетер.

Сначала вводят болюс контрастирующего препарата со скоростью 5 мл/с, далее – болюс изотонического (0,9%) раствора натрия хлорида со скоростью 5 мл/с объемом до 15–20 мл. Равенство скоростей введения контрастирующего препарата и изотонического раствора обеспечивает высокую концентрацию контрастирующего вещества и меньшее разведение его до поступления в камеры сердца. Снижение разведения контрастирующего препарата также достигают использованием повышенного объема изотонического раствора более 15 мл. Такое количество изотонического раствора позволяет рассматривать его в качестве своеобразного «внутривенного поршня», который досылал контрастирующий препарат до камер сердца с неизменной скоростью. В качестве парамагнитных контрастирующих веществ используют такие содержащие хелатные комплексы гадолиния, как: «Магневист» и «Омнискан» (препараты разрешены к клиническому применению в РФ).

На следующем этапе постпроцессинговой обработки и анализа полученных данных производят визуализационную оценку, основанную на цифровой субтракции (вычитании) и прокрутку необходимых серий изображений в режиме «кинопетли». При этом из постконтрастных серий вычитают первую серию (преконтрастных) срезов, в результате чего на полученных субтракционных изображениях гипер- и аваскулярные участки (рубцы) визуализируются более четко за счет устранения фоновых сигналов, сглаживающих контуры и структуру гиперваскуляризованных участков.

При проведении МРТ у всех пациенток оценивают следующие параметры: объем матки, наличие вновь образовавшихся миоматозных узлов, толщина миометрия в зоне послеоперационного рубца, толщина интактного миометрия стенки матки, где был удален узел. Для оценки васкуляризации

области рубца определяют характер накопления контрастирующего вещества в области удаления миоматозного узла.

Методика описана для томографа Signa Infinity EchoSpeed, 1,5 Тл (General Electric).