

# Оптимизация лечения больных миомой матки

А.Л.Тихомиров, Д.М.Лубнин

*Московский государственный медико-стоматологический университет*

Подход к лечению миомы матки долгое время оставался неизменным. Несмотря на результаты многочисленных исследований, отношение к этому заболеванию, как истинной эстроген-зависимой опухоли, определяло некорректное использование медикаментозных препаратов в лечении данного заболевания и чрезмерный хирургический радикализм. В настоящей статье мы представляем современные данные об этиологии и патогенезе миомы матки, а также приводим разработанную нами клиническую классификацию этого заболевания, облегчающую выбор органосохраняющего метода лечения для каждой конкретной пациентки.

*Ключевые слова: миома матки, органосберегающее лечение*

## Optimization of treatment of uterine myoma

A.L.Tikhomirov, D.M.Lubnin

*Moscow State University of Medicine and Dentistry*

Treatment of uterine myoma has remained invariable for a long time. In spite of findings of numerous studies, the approach to this disease as to a true estrogen-dependent tumor has been determining an incorrect use of drugs for treatment of this disease and extreme surgical radicalism. The article presents modern data on etiology and pathogenesis of uterine myoma and offers an original clinical classification of this disease that will be helpful for selecting an organ-saving method of treatment for each individual patient.

*Key words: uterine myoma, organ-saving treatment*

**Н**есмотря на результаты многочисленных исследований, до сих пор не существует общепринятого мнения в отношении этиологии и патогенеза миомы матки. Как и много лет назад, миому матки характеризуют как доброкачественную гормонально зависимую опухоль, что и обуславливает преимущественно радикальный подход к ее лечению. Доля органосохраняющих оперативных вмешательств от числа проводимых операций по поводу данного заболевания по-прежнему остается незначительной, как вследствие технической сложности выполнения консервативной миомэктомии, так и в связи с монофункциональным отношением к матке у большинства врачей.

С нашей точки зрения, органосохраняющее лечение больных миомой матки является актуальной задачей гинекологии. Удаление матки влечет за собой снижение гормональной активности яичников, что проявляется развитием постгистерэктомического синдрома, в ряде случаев требующего длительной медикаментозной коррекции [9]. Само оперативное вмешательство сопровождается риском осложнений, которые по своей значимости для организма могут быть серьезнее миомы матки [3]. Кроме того, часть

женщин не желает удалять матку, связывая наличие у нее этого органа с критериями женственности [18, 35].

Многолетнее изучение миомы матки и разработка подходов к органосохраняющему лечению данного заболевания позволили нам сформулировать и апробировать на практике алгоритм комплексного органосохраняющего лечения больных миомой матки, использование которого позволяет свести число как гистерэктомий, так и оперативных вмешательств в целом к минимуму.

Алгоритм органосохраняющего лечения миомы матки базируется на современных представлениях об этиологии и патогенезе данного заболевания.

Согласно нашим представлениям, миома матки – это моноклональный [23, 34, 37] гормончувствительный пролиферат, состоящий из фенотипически измененных гладкомышечных клеток миометрия.

Моноклональная характеристика миомы матки позволила опровергнуть теорию о том, что миома матки развивается вследствие системных гормональных изменений, обозначив это образование, как локальную патологию миометрия.

Существуют две теории происхождения клетки-предшественника миомы матки: одна подразумевает появление дефекта клетки во время онтогенетического развития матки, вследствие длительного нестабильного периода эмбриональных гладкомышечных клеток [7], вторая предполагает возможность повреждения клетки в зрелой матке. Тот факт, что, согласно патологоанатомическим исследовани-

### Для корреспонденции:

Тихомиров Александр Леонидович, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБУ Московского государственного медико-стоматологического университета

Адрес: 111396, Москва, Федеративный проспект, 17  
Телефон: (095) 304-1111

Статья поступила 19.07.2005 г., принята к печати 21.11.2005 г.

ям, распространенность миомы матки достигает 85% [34], позволяет считать вторую теорию происхождения клетки предшественника более очевидной.

Формирование зачатка роста миоматозного узла, вероятнее всего, происходит следующим образом. Во время каждого овуляторного менструального цикла, в первой фазе, на поверхности клеток миометрия накапливаются рецепторы к прогестерону и различным факторам роста (EGF, TGF бета, bFGF и др.) [2, 6, 14]. После овуляции под воздействием прогестерона, вырабатываемого желтым телом, происходит процесс гиперплазии и гипертрофии миометрия. Прогестерон оказывает как прямое воздействие на клетки миометрия, связываясь со своими специфическими рецепторами, так и опосредованное, за счет экспрессии различных факторов роста [15–17, 39, 41]. Гиперплазия и гипертрофия миометрия происходят равномерно, это, в частности, реализуется за счет сбалансированной экспрессии двух типов рецепторов прогестерона (А и В). А-тип рецепторов является блокирующим, а В-тип – эффекторным. Равномерное распределение этих рецепторов обеспечивает равномерное увеличение ткани миометрия [39].

В случае ненаступления беременности концентрация прогестерона в крови падает, и в ткани миометрия активизируется процесс апоптоза, за счет которого происходит элиминация избыточных гладкомышечных клеток. Именно благодаря этому механизму матка не увеличивается в размере от цикла к циклу.

Можно предполагать, что в ходе многократно повторяющихся циклов гиперплазии миометрия, сменяющихся апоптозом, происходит накопление гладкомышечных клеток, в которых нарушается процесс апоптоза, и эти пролиферирующие клетки подвергаются воздействию различных повреждающих факторов. Повреждающим фактором может выступать ишемия, обусловленная спазмом спиральных артерий во время менструации, воспалительный процесс, травматическое воздействие вследствие медицинских манипуляций или очаг эндометриоза.

С каждым менструальным циклом количество поврежденных клеток накапливается, но судьба их может быть различной. Часть клеток рано или поздно элиминируется из миометрия, из других начинают формироваться зачатки миоматозных узлов с различным потенциалом к росту. Активный зачаток роста на первых стадиях развивается за счет физиологического колебания гормонов во время менструального цикла. В дальнейшем образовавшаяся кооперация клеток активизирует аутокринно-паракринные механизмы, обусловленные факторами роста, формирует локальные автономные механизмы поддержания роста (локальная продукция эстрогенов из андрогенов [1, 4, 13, 26, 32] и образование соединительной ткани), и значение физиологических концентраций половых гормонов для формирования миоматозного узла перестает быть основным.

Исходя из данных генетического анализа миоматозных узлов пролиферативная активность клеток миомы матки обусловлена дисрегуляцией генов HMGIC и HMGIY [8, 10, 11, 20, 22, 27, 33, 38], расположенных в хромосомах 12 и 6, соответственно, т.е. в локусах наиболее распространенных хромосомных аббераций, характерных для этого образования. Продуктом экспрессии генов HMGIY и HMGIC яв-

ляются белки, отнесенные к различным семействам группы высокоподвижных белков (high mobility group proteins), которые являются хроматин-ассоциированными негистонными белками [11, 33]. Данные белки играют важную роль в регуляции структуры и функции хроматина. Помимо этого, они ответственны за правильность трехмерной конфигурации комплекса ДНК с белком, то есть участвуют в таких клеточных процессах, как транскрипция ДНК. Аберрантная экспрессия HMGIC и HMGIY белков чаще всего характеризует злокачественный процесс [11, 33]; в то же время дисрегуляция этих белков вследствие хромосомных перестроек наиболее часто выявляется в различных доброкачественных мезенхимальных образованиях, таких как липома, легочная гамартома, полип эндометрия, а также и в лейомиоме [11]. Данные белки экспрессируются практически во всех органах и тканях во время онтогенеза (надпочечники, аорта, кости, мозг, сердце, кишечник, почки, легкие, печень, мышцы, яичники, плацента, кожа, селезенка, желудок, яички и матка), в то время как во взрослом организме экспрессия этих белков выявлена только в легких и почках [8]. Кроме того, HMG белки экспрессируются при выращивании *in vitro* клеточных культур вышеуказанных тканей [8]. Подобный характер экспрессии HMGIC и HMGIY белков указывает на их участие в быстром росте эмбриональных тканей и тканей в культуре.

Моноклональный пролиферат гладкомышечных клеток миометрия, в которых за счет дисрегуляции HMG генов активизирована программа клональной пролиферации ткани, на фоне нормального гормонального фона увеличивается в размерах, в то время как клетки неизмененного миометрия находятся в состоянии относительного покоя.

Значение гормонального фона для роста миоматозного узла до определенного этапа критично. С увеличением своего размера формирование аутокринно-паракринной регуляции роста и становление локальных автономных механизмов делают рост миомы относительно независимым. Здесь речь идет в большей степени не о способности узла миомы автономно увеличиваться в размерах в условиях полного отсутствия гормонального влияния, а о невозможности значимого регресса размеров образования при лишении его гормональных стимулов.

В наибольшей степени это связано с нарастанием в структуре узла доли соединительной ткани, а также за счет локального синтеза эстрогенов из андрогенов.

Беря во внимание все вышесказанное, можно сделать следующий вывод, по сути определяющий лечебную тактику в отношении миомы матки. Каждый миоматозный узел условно состоит из двух частей: стабильного ядра и регрессируемой части. Стабильное ядро – это тот объем узла, который остается после полного прекращения его кровоснабжения, а регрессируемая часть – соответственно, тот объем узла, на который он уменьшается в отсутствие кровоснабжения.

Следующей характеристикой миоматозного узла, определяющей тактику лечения, является понятие о «клинически незначимом размере». Миоматозный узел не может полностью исчезнуть из матки даже при полном прекращении его кровоснабжения. Его предельно минимальный размер определяется стабильным ядром. Для определе-

ния тактики лечения необходимо понять, какой размер миоматозного узла не будет иметь клинического значения.

Определение клинического значения узла зависит от его локализации. Так, для субмукозного узла клинически незначимого размера вообще не существует, поскольку узел любого размера может обуславливать наличие клинических проявлений. В то время как субсерозный узел, в два раза превышающий размер матки, может вообще не давать никаких клинических признаков. Для узлов таких крайних локализаций существует отдельный подход к лечению, о котором мы будем говорить ниже.

Определение клинического значения узла необходимо для миоматозных узлов, расположенных интрамурально, а также интрамуральных узлов центрипетального или центрорубежного характера роста. На основании своих клинических наблюдений мы пришли к выводу, что клинически незначимыми миоматозными узлами обозначенной выше локализации являются узлы, размер которых не превышает 15 мм. Эта цифра не является абсолютной границей, разделяющей узлы на клинически значимые и клинически незначимые. Эта цифра – усредненный ориентир, определяющий такой размер узла, наличие которого в матке не сопровождается никакими клиническими проявлениями.

Понятие о клинически незначимом размере необходимо для того, чтобы разграничить группы больных миомой матки в отношении эффективности планируемого лечения.

До настоящего времени не существовало клинической классификации миомы матки, которая бы позволяла определять вид лечения для каждой конкретной пациентки. В характеристике миомы матки отсутствовала стадийность, были лишь критерии, определявшие показания к хирургическому лечению в виде гистерэктомии. Таким образом, пациентки с этим диагнозом делились на две группы – те, которым еще не показана гистерэктомия, и те, которым она уже показана.

В своей новой классификации миомы матки мы впервые вводим понятие стадии развития патологического процесса, а также критерии, определяющие эффективность проводимого лечения. Наша классификация создана для клиницистов, позволяет дифференцированно подходить к выбору лечебной тактики. В качестве критерия дифференцировки пациенток она использует размер доминантного узла в матке и его расположение. Учитывая, что миома матки чаще всего бывает множественной, в качестве дополнительного критерия, но не основного, используется показатель соответствия миоматозной матки неделям беременности.

Согласно нашей классификации, миома матки подразделяется на следующие группы:

- клинически незначимые миомы или миомы малых размеров;
- малые множественные миомы матки;
- миома матки средних размеров;
- множественная миома матки со средним размером доминантного узла;
- миома матки больших размеров;
- субмукозная миома матки;
- миома матки на ножке;
- сложная миома матки.

*Клинически незначимые миомы или миомы малых размеров.* К этой группе относятся миоматозные узлы размером до 15 мм. Такие узлы обнаруживают только при ультразвуковом исследовании, поскольку они не могут давать никакой клинической симптоматики. Обнаружение миоматозных узлов на этой стадии является диагностической удачей, поскольку в случае правильного ведения данных больных можно гарантировать отсутствие их дальнейшего роста. С патогенетической точки зрения, миома матки на этой стадии еще управляема естественным гормональным фоном и не приобрела автономных механизмов роста.

Неправильной тактикой в ведении таких больных является пассивное наблюдение. Узлы, обнаруженные на этой стадии, должны быть стабилизированы в своих размерах, т.е. должна быть обеспечена профилактика их дальнейшего роста.

С этой целью используются низкодозированные оральные контрацептивы, содержащие гестагены третьего поколения или внутриматочная гормональная система «Мирена». Известно, что длительный прием оральных контрацептивов (ОК) снижает риск развития миомы матки. Так, при пятилетней продолжительности приема ОК риск развития миомы матки снижается на 17%, а при десятилетней – на 31% [24]. Более дифференцированное статистическое исследование, включавшее 843 женщины с миомой матки и 1557 женщин контрольной группы, выявило, что с увеличением продолжительности непрерывного приема ОК снижается риск развития миомы матки [5].

Вид и количество гестагенного компонента ОК также имеют значение в комплексном влиянии контрацептива на риск развития миомы матки. Иммуногистохимические исследования одного из представителей третьего поколения гестагенов – дезогестрела выявили его способность оказывать блокирующее действие на рецепторы прогестерона, что, вероятно, и объясняет механизм, посредством которого ОК оказывают профилактический эффект, поскольку, как отмечалось выше, прогестерон является основным гормоном, стимулирующим рост миомы матки.

Прием оральных контрацептивов оказывает не только профилактическое действие. При наличии у женщины миомы матки ОК способны стабилизировать размеры миоматозных узлов. Однако не во всех случаях рост миоматозных узлов эффективно стабилизируется приемом ОК. Как удалось выявить в результате наших исследований, стабилизирующий эффект ОК распространяется на миоматозные узлы размерами до 2 см в диаметре, назначение ОК при больших размерах узлов дает неоднозначный эффект – в ряде случаев размер узла стабилизируется, а в других – наблюдается рост миомы. Судя по всему, это связано с тем, что в небольших миоматозных узлах еще не сформированы до конца автономные основные механизмы (локальная продукция эстрогенов, фиброз), в связи с чем рост такого узла управляем экзогенным воздействием гестагена ОК, более «слабого» по сравнению с другими препаратами, используемыми при медикаментозном лечении миомы матки.

В чем же все-таки принципиальный механизм терапевтического эффекта оральных контрацептивов на миому матки и возможности профилактики этого заболевания?

Касаясь этиологических теорий миомы матки, мы говорили о том, что во второй фазе овуляторного менструального цикла под воздействием прогестерона, вырабатываемого желтым телом, происходит активизация пролиферативных процессов в миометрии. Регулярное воздействие на ткань миометрия сильного митогена в виде прогестерона является, с одной стороны, важным звеном в процессе формирования зачатка роста миоматозного узла, с другой стороны, важным компонентом дальнейшего роста миомы, в особенности на ее начальных этапах (т.е. до формирования «автономных механизмов»).

Как известно, во время приема оральных контрацептивов происходит подавление овуляторной функции яичников, в частности, выключается механизм образования желтого тела. Желтое тело является единственной железой, способной секретировать в большом количестве прогестерон. Таким образом, на весь срок отсутствия желтого тела в организме женщины не наблюдается высоких концентраций прогестерона, а присутствует только незначительное количество этого гормона, синтезирующегося надпочечниками. Так как существование эндометрия крайне опасно без достаточного влияния прогестерона, в состав оральных контрацептивов включается компонент, который по своим рецепторным характеристикам схож с прогестероном, но не выполняет все его функции. Такие вещества называются прогестагенами. Так, например, прогестагены третьего поколения не вызывают выраженных пролиферативных процессов в миометрии.

У женщины, принимающей оральные контрацептивы, не происходит овуляции, значит, не образуется желтое тело, секретирующее прогестерон, в конечном счете прекращается ежемесячный запуск пролиферативных процессов в миометрии, блокирующийся отсутствием беременности и началом менструального периода. В том случае, если в матке женщины до начала приема оральных контрацептивов отсутствовали миоматозные узлы, то в процессе использования этих препаратов будет существенно ингибирован один из важнейших стимулов образования миомы матки. Кроме этого, при правильном использовании оральных контрацептивов женщина гарантированно не будет сталкиваться с таким явлением, как аборт. Следовательно, снимается еще один патогенетический фактор. Однако прием оральных контрацептивов не в 100% случаев позволяет избежать развития миомы матки. Это можно объяснить тем, что женщины, использующие оральные контрацептивы, решая проблему нежелательной беременности, подчас забывают, что следствием полового акта может быть и заражение инфекциями, передающимися половым путем. Таким образом, прием оральных контрацептивов, снимая два существенных патогенетических фактора развития миомы матки, не решает проблему до конца, поскольку не может нивелировать эффекты, обусловленные воспалительными заболеваниями женских половых органов. Нам часто приходилось наблюдать, как длительное время стабилизированные приемом оральных контрацептивов или использованием внутриматочной гормональной системы «Мирена» (о ней речь пойдет ниже) миоматозные узлы начинали расти на фоне развития у женщины воспалительных заболеваний половых органов. И что ин-

тересно, после антибактериальной терапии размеры узлов возвращались к исходным, и в дальнейшем тенденции к росту не отмечалось.

Тем не менее не только выключение циклических процессов обуславливает представленные эффекты оральных контрацептивов. Немаловажное значение имеет также вид прогестина, входящего в состав применяющихся препаратов. Известно, что все прогестины способны в той или иной степени связываться с рецепторами прогестерона, но в то же время между ними существует целый ряд различий, одним из которых является аффинитет к рецепторам прогестерона [21, 25, 36]. Эффективность механизма конкурентного ингибирования рецепторов во многом зависит от аффинитета конкурирующего вещества к рецептору, за который осуществляется конкуренция. Следовательно, чем выше у конкурирующего вещества аффинитет, тем более выражены будут его конкурентные способности. Безусловно, не последнее значение в этом процессе играет и концентрация конкурирующих веществ.

Учитывая вышесказанное в своей практике, мы используем оральные контрацептивы, содержащие дезогестрел. Этот прогестин третьего поколения имеет выраженный аффинитет к рецепторам прогестерона и способен конкурентно ингибировать рецепторы прогестерона в матке. То есть, связываясь с рецепторами прогестерона, он не дает эндогенному прогестерону реализовать свои эффекты на ткань. Сам же дезогестрел, связавшись с рецептором, не вызывает в полной мере весь спектр эффектов прогестерона.

Таким образом, оральные контрацептивы, содержащие, в частности, дезогестрел, способны оказывать угнетающее воздействие на два вероятных звена патогенеза миомы матки и тем самым стабилизировать размеры миоматозных узлов, чей размер не превышает 2 см. При этом хотелось бы отметить, что говоря о стабилизации размеров миоматозных узлов, мы также имеем в виду и зачатки роста миомы, которые на фоне приема оральных контрацептивов не развиваются в определяемые даже при помощи ультразвукового исследования образования.

Помимо оральных контрацептивов, стабилизирующий эффект на клинически незначимые миоматозные узлы также оказывает внутриматочная гормональная релизинг-система «Мирена».

У нас нет данных, свидетельствующих о способности этой системы оказывать профилактическое воздействие на развитие миомы матки, собственно в этом есть одно из отличий «Мирены» от оральных контрацептивов. В то же время отсутствие таких данных вполне объяснимо, поскольку оральные контрацептивы можно начинать принимать с раннего репродуктивного возраста и нерожавшим женщинам, а внутриматочные средства все-таки больше показаны женщинам, перенесшим хотя бы одну, лучше, завершившуюся родами, беременность.

Единственным средством, способным в настоящий момент обеспечить профилактику развития миомы матки, являются оральные контрацептивы. В случае же образования маленьких миоматозных узлов, до 2 см, стабилизировать их рост возможно, используя как оральные контрацептивы, так и внутриматочную релизинг-систему «Мирена».

*Малые множественные миомы матки.* К этой группе больных относятся женщины с множественной миомой матки, размером миоматозных узлов, не превышающим 20 мм и общим объемом матки, соответствующим не более 8 нед беременности. У таких пациенток, как правило, уже есть клинические проявления в виде менометроррагий, дисменореи и бесплодия. С патогенетической точки зрения миома матки этой категории уже начинает приобретать характеристики «автономности».

Для лечения этих больных мы предлагаем двухэтапную схему. На первом этапе лечения больным назначается курс терапии индукторами регрессии миоматозных узлов, к которым относятся агонисты ГнРГ и Мифепристон.

Мифепристон – производная норэтинодрона, хорошо известного компонента многих оральных контрацептивов первого поколения. В процессе исследований способности мифепристона выступать в качестве антагониста глюкокортикоидных рецепторов было обнаружено, что он также связывается с рецепторами прогестерона, которые по структуре схожи с глюкокортикоидными рецепторами [28]. Мифепристон имеет выраженный аффинитет к рецепторам прогестерона, более сильный, чем натуральный прогестерон. Однако в процессе синтеза молекулы мифепристона к норэтинодрону была добавлена дополнительная цепочка, которая препятствует стимулированию прогестагенной активности. Таким образом, мифепристон как антагонист прогестерона связывается с рецепторами и препятствует эндогенному прогестерону осуществлять свои функции.

Мифепристон является блокатором рецепторов прогестерона [28]. Изначально этот препарат был создан для медикаментозного прерывания беременности на ранних сроках. В последующем была показана его эффективность в отношении миомы матки, что, собственно, и не странно [12, 19, 30]. Предыдущие представления об антагонистическом взаимоотношении эстрогенов и прогестерона были ошибочны. Эти два гормона в большей степени находятся в состоянии синергизма, т.е. дополняют эффекты друг друга. Было даже показано, что прогестерон является более сильным индуктором роста миомы матки. Совершенно очевидно, что блокатор рецепторов прогестерона будет оказывать угнетающее влияние на рост миоматозных узлов и приводить к их регрессии.

В течение трехмесячного курса лечения мифепристомом в дозе 50 мг в сутки миоматозные узлы уменьшаются в среднем на 50–60%. Побочных эффектов на фоне приема этого препарата значительно меньше, чем при приеме агонистов гонадолиберинов, что обуславливает большую комплаентность терапии, особенно для женщин репродуктивного возраста.

Когда обнаружилось, что мифепристон оказывает столь выраженный клинический эффект на миоматозные узлы, было проведено множество исследований, показавших, что данное лекарственное средство (ЛС) угнетает экспрессию основных факторов роста и их рецепторов [19, 28, 29, 31]. В сыворотке крови на фоне приема мифепристона не изменяются уровни эстрогенов и прогестерона, т.е. препарат действует на локальном уровне. Мифепристон не вызывает псевдоменопаузу, что позволяет применять его

длительно, не дополняя заместительную терапию эстрогенами. По сути это препарат, действующий локально, лишенный выраженных побочных эффектов, но несмотря на все это, мифепристон долгое время не находил своего применения в лечении больных миомой матки. В чем же причина?

Мифепристон, как отмечалось выше, был создан для медикаментозного прерывания беременности на ранних сроках, ну а если дело касается аборт, да при этом еще и столь «легких», относительно безопасных и не сопровождающихся отрицательными последствиями для организма, то сразу же находятся организации, активно противодействующие распространению подобных лекарств. Препарат сразу же попал «в немилость», его клиническое применение ограничивалось, даже несмотря на высокую эффективность в отношении целого ряда заболеваний.

Итак, на первом этапе лечения пациенток с малыми множественными миомами матки проводится курс терапии индукторами регрессии миоматозных узлов.

На фоне приема этих ЛС происходит уменьшение размеров миоматозных узлов в среднем на 50% [40]. По окончании лечения индукторами регрессии пациентки переходят из группы «малые множественные узлы» в группу «клинически незначимые миомы или миомы малых размеров». Если ограничиться только этим этапом лечения, то достигнутый эффект может быть нивелирован достаточно высоким процентом рецидивов. В связи с этим на втором этапе лечения после индукторов регрессии больным назначается стабилизирующая терапия в виде комбинированных оральных контрацептивов или внутриматочной гормональной системы «Мирена». Механизм действия этих стабилизирующих средств был подробно описан выше.

Использование индукторов регрессии при наличии миоматозных узлов большого размера нецелесообразно, поскольку в конце лечения этими препаратами пациентки не перейдут в первую группу, и, значит, стабилизирующий этап будет неэффективен.

*Миома матки средних размеров.* В эту группу входят женщины с единичным миоматозным узлом, размер которого не превышает 4 см. Лечение больных данной группы зависит от наличия у них репродуктивных планов. В том случае, если женщина планирует беременность, то мы рекомендуем выполнить консервативную миомэктомию. Довольно часто перед проведением консервативной миомэктомии рекомендуется проведение курса лечения агонистами ГнРГ. Такой подход неверен по сути. На фоне терапии агонистами ГнРГ происходит уменьшение не только крупных узлов, но и маленьких. В процессе выполнения операции уменьшившиеся маленькие миоматозные узлы становятся недоступными для пальпации, а значит, не удаляются из матки. Оставленные узлы становятся источником рецидивов миомы матки после данного вида операции. Кроме этого, агонисты ГнРГ «вмуровывают» миоматозный узел в окружающий миометрий, что приводит к необходимости поводить миоммиомэктомию вместо вылуцивания миоматозного узла.

Агонисты ГнРГ или Мифепристон должны применяться после консервативной миомэктомии с целью подавления самых маленьких миоматозных узлов, которые очевидным

образом не обнаруживаются во время операции. Курс послеоперационной терапии обычно составляет 6 мес, по окончании которого больная может забеременеть.

Тем больным, которые не планируют беременность, возможно проведение либо двухэтапного лечения с использованием агонистов ГнРГ или Мифепристона с последующим назначением комбинированных оральных контрацептивов или «Мирены», либо выполнить эмболизацию маточных артерий.

*Множественная миома матки со средним размером доминантного узла.* К данной группе мы отнесли тех женщин, у которых матки содержат множество миоматозных узлов, при этом размер доминантного миоматозного узла не должен превышать 6 см. Самым эффективным органосохраняющим методом лечения больных названной группы является эмболизация маточных артерий. В том случае, если у больной имеются репродуктивные планы, следует оценить возможность проведения консервативной миомэктомии. Если выполнение консервативной миомэктомии технически возможно без существенного риска для органа, то следует отдать предпочтение ей.

Если же в матке помимо доминантного узла много разнокалиберных миоматозных узлов сложной локализации, то необходимо провести двухэтапное лечение. На первом этапе следует выполнить эмболизацию маточных артерий и через год оценить матку с точки зрения возможности вынашивания беременности (степень регрессии миоматозных узлов, их локализацию). В случае наличия узлов, создающих риск для вынашивания беременности, выполнить консервативную миомэктомию.

Для женщин, у которых наблюдаются пременопаузальные расстройства менструального цикла, т.е. для тех, кто стоит на пороге менопаузы, в данной клинической ситуации возможно длительное назначение агонистов ГнРГ или Мифепристона с целью перевода этих больных из искусственной менопаузы в естественную.

*Миома матки больших размеров.* К миомам больших размеров мы относим узлы, размер которых превышает 6 см. Вопрос о возможности реализации репродуктивных планов в этой группе может быть решен положительно, как правило, в случае наличия одного, двух или максимум трех крупных миоматозных узлов «удачной» локализации с точки зрения технической возможности выполнения операции. Таким больным выполняется консервативная миомэктомию.

В остальных случаях мы рекомендуем отдавать предпочтение эмболизации маточных артерий. Однако для маток общим объемом более 20 нед беременности выполнять эмболизацию маточных артерий не следует. Миоматозные матки такого размера через год после операции обычно соответствуют 12–14 нед беременности, что может быть расценено как недостаточный эффект от лечения. Хотя существуют женщины, которых устраивает такой результат лечения, а оперативное лечение недопустимо по различным причинам. В этих случаях эмболизация маточных артерий выполняется, но после предварительной беседы с пациенткой об эффективности данной операции.

При еще больших размерах маток и множественном поражении следует выполнять гистерэктомию.

*Субмукозная миома матки.* До недавнего времени для миоматозных узлов данной локализации существовали только два варианта лечения: гистерорезектоскопия и гистерэктомия. У гистерорезектоскопии есть свои ограничения. Так, данная операция, как правило, не выполняется при размере миоматозного узла более 5 см. В ряде случаев подобная операция осуществляется в несколько этапов, что требует проведения дополнительных общих наркозов.

В настоящий момент оптимальным лечением субмукозных узлов является эмболизация маточных артерий. После выполнения этой процедуры миоматозные узлы рождаются из матки. Для этого метода лечения не существует ограничения в размере миоматозного узла. Даже узлы более 10 см в диаметре поддаются эффективному лечению с использованием данного метода.

*Миома матки на ножке.* В эту группу входят миоматозные узлы, расположенные субсерозно на тонком основании. Такие узлы должны быть подвижны. Для лечения подобных миоматозных узлов оптимально использовать лапароскопическую миомэктомию.

*Сложные миомы.* К этой категории мы относим множественные миомы матки сочетанной локализации, для которых необходимо проведение двухэтапного лечения, к примеру, множественная миома матки объемом до 9 нед с единичным субсерозным узлом на тонком основании. В таком случае следует вначале выполнить эмболизацию маточных артерий, а затем лапароскопическую миомэктомию.

Таким образом, представленная выше клиническая классификация миомы матки облегчает врачу выбор метода лечения данного заболевания. Предложенные лечебные подходы в основном направлены на возможность сохранения органа и в ряде случаев восстановление репродуктивной функции.

## Литература

- Amant F., Dorfling C.M., de Brabanter J., et al. A possible role of the cytochrome P450c17alpha gene (CYP17) polymorphism in the pathobiology of uterine leiomyomas from black South African women: a pilot study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83(3): 234–9.
- Andersen J. Growth factors and cytokines in uterine leiomyomas. *Semin Reprod Endocrinol* 1996; 14(3): 269–82.
- Broder M.S., Bovone S. Improving treatment outcomes with a clinical pathway for hysterectomy and myomectomy. *J Reprod Med* 2002; 47(12): 999–1003.
- Bulun S.E., Simpson E.R., Word R.A.. Expression of the CYP19 gene and its product aromatase cytochrome P450 in human uterine leiomyoma tissues and cells in culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(3): 736–43.
- Chiapparino F., Parazzini F., La Vecchia C., et al. Use of oral contraceptives and uterine fibroids: results from a case-control study. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106(8): 857–60.
- Dixon D., He H., Haseman J.K. Immunohistochemical localization of growth factors and their receptors in uterine leiomyomas and matched myometrium. *Environ Health Perspect* 2000; 108 Suppl 5: 795–802.
- Fujii S. [Uterine leiomyoma: pathogenesis and treatment] *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1992; 44(8): 994–9.
- Gattas G.J., Quade B.J., Nowak R.A., Morton C.C. HMGIC expression in human adult and fetal tissues and in uterine leiomyomata. *Genes Chromosomes Cancer* 1999; 25(4): 316–22.
- Healey S., Buzaglo K., Seti L., et al. Ovarian function after uterine artery embolization and hysterectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004; 11(3): 348–52.
- Hennig Y., Rogalla P., Wanschura S., et al. HMGIC expressed in a uterine leiomyoma with a deletion of the long arm of chromosome 7 along with a 12q14–15 rearrangement but not in tumors showing del(7) as the sole cytogenetic abnormality. *Cancer Genet Cytogenet* 1997; 96(2): 129–33.
- Hisaoka M., Sheng W.Q., Tanaka A., Hashimoto H. HMGIC alterations in smooth muscle tumors of soft tissues and other sites. *Cancer Genet. Cytogenet* 2002; 138(1): 50–5.
- Kettel L.M., Murphy A.A., Morales A.J., Yen S.S.. Clinical efficacy of the antiprogestosterone RU486 in the treatment of endometriosis and uterine fibroids. *Hum Reprod* 1994; 9 Suppl 1: 116–20.
- Kikkawa F., Nawa A., Oguchi H., et al. Positive correlation between cytochrome P450 2E1 mRNA level and serum estradiol level in human uterine endometrium. *Oncology* 1994; 51(1): 52–8.
- Koutsilieris M., Elmeliani D., Frenette G., Maheux R. Leiomyoma-derived growth factors for smooth muscle cells. *In Vivo* 1992; 6(6): 579–85.
- Maruo T., Matsuo H., Samoto T., et al. Effects of progesterone on uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Steroids* 2000; 65(10–11): 585–92.
- Maruo T., Matsuo H., Shimomura Y., et al. Effects of progesterone on growth factor expression in human uterine leiomyoma. *Steroids* 2003; 68(10–13): 817–24.
- Massart F., Becherini L., Marini F., et al. Analysis of estrogen receptor (ERalpha and ERbeta) and progesterone receptor (PR) polymorphisms in uterine leiomyomas. *Med Sci Monit* 2003; 9(1): BR25–30.
- Materia E., Rossi L., Spadea T., et al. Hysterectomy and socioeconomic position in Rome, Italy. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56(6): 461–5.
- Murphy A.A., Castellano P.Z. RU486: pharmacology and potential use in the treatment of endometriosis and leiomyomata uteri. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1994; 6(3): 269–78.
- Odero M.D., Grand F.H., Iqbal S., et al. Disruption and aberrant expression of HMGA2 as a consequence of diverse chromosomal translocations in myeloid malignancies. *Leukemia* 2005; 19(2): 245–52.
- Palomba S., Sena T., Morelli M., et al. Effect of different doses of progestin on uterine leiomyomas in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 102(2): 199–201.
- Quade B.J., Weremowicz S., Neskey D.M., et al. Fusion transcripts involving HMGA2 are not a common molecular mechanism in uterine leiomyomata with rearrangements in 12q15. *Cancer Res* 2003; 63(6): 1351–8.
- Rein M.S. Advances in uterine leiomyoma research: the progesterone hypothesis. *Environ Health Perspect* 2000; 108 Suppl 5: 791–3.
- Ross R.K., Pike M.C., Vessey M.P., et al. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293(6543): 359–62.
- Schweppe K.W. Progestins and uterine leiomyoma. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13 Suppl 4: 21–4.
- Shozu M., Sumitani H., Segawa T., et al. Inhibition of in situ expression of aromatase P450 in leiomyoma of the uterus by leuprorelin acetate. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(11): 5405–11.
- Sornberger K.S., Weremowicz S., Williams A.J., et al. Expression of HMGIC in three uterine leiomyomata with complex rearrangements of chromosome 6. *Cancer Genet Cytogenet* 1999; 114(1): 9–16.
- Spitz I.M. Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators: an overview. *Steroids* 2003; 68(10–13): 981–93.
- Spitz I.M. Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators. *Expert Opin Investig Drugs* 2003; 12(10): 1693–707.
- Spitz I.M., Chwalisz K. Progesterone receptor modulators and progesterone antagonists in women's health. *Steroids* 2000; 65(10–11): 807–15.

31. Spitz I.M., Croxatto H.B., Robbins A. Antiprogestins: mechanism of action and contraceptive potential. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996; 36: 47–81.
32. Sumitani H., Shozu M., Segawa T., et al. In situ estrogen synthesized by aromatase P450 in uterine leiomyoma cells promotes cell growth probably via an autocrine/intracrine mechanism. *Endocrinology* 2000; 141(10): 3852–61.
33. Tallini G., Dal Cin P. HMGI(Y) and HMGI-C dysregulation: a common occurrence in human tumors. *Adv Anat Pathol* 1999; 6(5): 237–46.
34. Tiltman A.J. Smooth muscle neoplasms of the uterus. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997; 9(1): 48–51.
35. Varol N., Healey M., Tang P., et al. Ten-year review of hysterectomy morbidity and mortality: can we change direction? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001; 41(3): 295–302.
36. Vij U., Murugesan K., Laumas K.R., Farooq A. Progestin and antiprogestin interactions with progesterone receptors in human myomas. *Int J Gynaecol Obstet* 1990; 31(4): 347–53.
37. Wang S., Su Q., Zhu S., et al. Clonality of multiple uterine leiomyomas. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2002; 31(2): 107–11.
38. Williams A.J., Powell W.L., Collins T., Morton C.C. HMGI(Y) expression in human uterine leiomyomata. Involvement of another high-mobility group architectural factor in a benign neoplasm. *Am J Pathol* 1997; 150(3): 911–8.
39. Wu X., Wang H., Englund K., et al. Expression of progesterone receptors A and B and insulin-like growth factor-I in human myometrium and fibroids after treatment with a gonadotropin-releasing hormone analogue. *Fertil Steril* 2002; 78(5): 985–93.
40. Yano T., Taketani Y. [GnRH antagonist]. *Nippon Rinsho* 2001; 59 Suppl 1: 133–8.
41. Zhang H., Gu M., Wang C. [The expression of the receptors of estrogen, progesterone, epidermal growth factor and growth hormone in uterine adenomyosis and a comparative study after treatment with androgen]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1999; 34(4): 210–3.

## НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ

### Перинатальная медицина 2006

11–17 февраля 2006 г.  
Мауи, США  
Оргкомитет: Celeste Mendoza  
Телефон: 323-442-2555  
Факс: 323-442-2152  
E-mail : celestem@usc.edu

### Возрастные аспекты репродуктивного здоровья человека

07–10 марта 2006 г.  
Аделаида, Австралия  
Оргкомитет: Bronwen Paine  
Телефон: 61-881-617-616  
Факс: 61-881-617-652  
E-mail : bronwen.paine@adelaide.edu.au

### Терапевтический потенциал стволовых клеток в репродуктивной медицине

31 марта–01 апреля 2006 г.  
Валенсия, Испания  
Оргкомитет: Serono Symposia International  
Факс: 39-0-670-384-677  
E-mail : info@seronosymposia.org

### Ультразвуковая диагностика заболеваний матери и плода 2006

07–09 апреля 2006 г.  
Атланта, США  
Оргкомитет: Kelly Winters  
Телефон: 914-921-5700  
Факс: 914-921-6048  
E-mail : info@iame.com

### 38-й ежегодный съезд общества специалистов по анестезии в акушерстве и перинатологии

24–28 апреля 2006 г.  
Майами Бич, США  
Оргкомитет: SOAP, P.O. Box 11086,  
2209 Dickens Road, Richmond, VA  
23230-1086, US  
Телефон: 804-282-5051  
Факс: 804-282-0090  
E-mail : soap@societyhq.com

### Первые семь дней: от гамет до бластоцисты и стволовой клетки

26–28 апреля 2006 г.  
Тампа, США  
Оргкомитет: Carole Chisholm  
Телефон: 781-681-2352  
Факс: 781-681-2915  
E-mail : carole.chisholm@serono.com

### Неонатальная фармакология

18–20 мая 2006 г.  
Бостон, США  
Оргкомитет: Registrar, 11900  
Silvergate Drive, Dublin, CA 94568  
Телефон: 925-828-7100, ext 3  
Факс: 800-329-9923  
E-mail : info@cforums.com

### VII Европейский конгресс по заболеваниям шейки матки и кольпоскопии

24–27 мая 2006 г.  
Маратеа, Италия  
Оргкомитет: Roberto Piccoli  
Телефон: 00-390-815-585-090  
Факс: 00-390-815-568-502  
E-mail : rpiccoli@unina.it

### 22-й Ежегодный съезд Европейского общества репродукции человека и эмбриологии

18–21 июня 2006  
Прага, Чешская Республика  
Оргкомитет: Karen Maris  
Телефон: 32-02-269-0969  
Факс: 32-02-269-5600  
E-mail : karen.maris@eshre.com