

Лекция

© КУДРИНА Е.А., БАБУРИН Д.В., 2016
УДК 618.14-006.36-092-08

Кудрина Е.А., Бабурин Д.В.

МИОМА МАТКИ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ (КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ)

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва; Клиника акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева, 119991, г. Москва

Для корреспонденции: Бабурин Дмитрий Валерьевич — ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; dr.baburin@gmail.com

В клинической лекции рассматриваются современные аспекты патогенеза, факторы риска, возможности диагностики и лечения миомы матки — одной из наиболее распространенных болезней у женщин репродуктивного и климактерического возраста. В числе ведущих патогенетических механизмов развития миомы матки уделено внимание генным и хромосомным aberrациям, нарушению углеводного и жирового обмена, хронической воспалительной реакции. Акцентировано внимание на современных органосохраняющих методах лечения миомы матки с учётом клинического течения заболевания, возможных противопоказаний. Рассмотрены возможности различных видов гормональной терапии в качестве предоперационной подготовки и профилактики рецидивов миомы матки после проведения органосохраняющих операций.

Ключевые слова: миома матки; патогенез; факторы риска; диагностика; классификация; лечение.

Для цитирования: Кудрина Е.А., Бабурин Д.В. Миома матки: современные аспекты патогенеза и лечения (клиническая лекция). *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2016; 3 (1): 4—10. DOI: 10.18821/2313-8726-2016-3-1-4-10

Kudrina E.A., Baburin D.V.

UTERINE MYOMA: MODERN ASPECTS OF PATHOGENESIS AND TREATMENT (CLINICAL LECTURE)

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

In the clinical lecture there are considered modern aspects of pathogenesis, risk factors, diagnosis and treatment of uterine myoma — one of the most common diseases in females of reproductive and menopausal age. Among the major pathogenetic mechanisms of the development of uterine myoma the special attention has been paid to gene and chromosomal aberrations, disturbances of carbohydrate and fat metabolism, chronic inflammatory responses. There was emphasized the attention to modern organ-saving methods of the management of uterine myoma with taking in account the clinical course of the disease, probable complications. There are considered possibilities of various modalities of hormonal therapy as preoperative preparation and prevention of recurrences of uterine myoma after the execution of the organ-saving surgery.

Key words: uterine myoma; pathogenesis; risk factors; diagnostics; classification; treatment.

For citation: Kudrina E.A., Baburin D.V. Uterine myoma: modern aspects of pathogenesis and treatment (clinical lecture). *Arkhiv Akusherstva I Ginekologii im. V.F. Snegiryova (V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal).* 2016; 3 (1): 4—10. DOI: 10.18821/2313-8726-2016-3-1-4-10 (In Russ.)

For correspondence: Dmitry V. Baburin, MD, assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of the 1 medical faculty of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; dr.baburin@gmail.com

Information about authors:

Elena A. Kudrina, MD, DM, prof. of the Department of Obstetrics and Gynecology of the medical faculty of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Dmitry V. Baburin, MD, assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of the 1 medical faculty of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 27.01.2016
Accepted 27.02.2016

Впервые миома матки описана британским патологоанатомом Мэтью Бейли в 1793 г. Лейомиома, или миома, — самая распространенная опухоль. Чаще миомой страдают женщины репродуктивного и пременопаузального возраста. Пик заболеваемости лейомиомой отмечается у женщин 35–45 лет, а на возраст 44–45

лет приходится самая высокая частота оперативных вмешательств (гистерэктомий).

Миома — это моноклональная опухоль, которая развивается из одной мутантной гладкомышечной клетки сосудистой стенки матки, потерявшей способность контролировать свой рост.

Конкретные причины развития миомы окончательно не известны, но научные исследования содержат значительный объем информации по гормональным и молекулярно-генетическим аспектам этой доброкачественной опухоли.

Современная медицина связывает успехи в изучении миомы матки (диагностика, лечение и профилактика) с комплексными исследованиями, включающими выявление молекулярно-генетических аспектов развития заболевания.

Факторы риска, предрасполагающие к развитию миомы матки

Факторы риска многочисленны, к ним относятся:

Отягощенный генетический анамнез. Наследственную предрасположенность в генезе миомы матки подтверждают следующие факты: более высокая заболеваемость миомой матки среди афроамериканок по сравнению с женщинами европейского происхождения; миома матки у родственников первой степени родства встречается в 4,2 раза чаще, чем в среднем в популяции; частота гистерэктомии по поводу миомы матки у однояйцевых близнецов в 2 раза выше, чем у dizиготных близнецов.

Возраст (репродуктивный и пременопауза). Очевидное увеличение манифестации заболеваемости миомой матки в эти возрастные периоды может быть объяснено кумулятивным 20—35-летним эстрогеновым и прогестероновым воздействием на мышцу матки.

Низкий паритет. Исследования показали обратно пропорциональную связь между количеством физиологических родов и риском развития миомы.

Ожирение. Установлено, что риск миомы матки повышается с увеличением индекса массы тела более 24 кг/м² и возрастает приблизительно на 21% на каждые 10% прибавки массы тела.

Искусственное подавление рождаемости (прием комбинированных оральных контрацептивов — КОК). Известно о значительном повышении риска заболеваемости миомой матки среди женщин, которые стали использовать КОК в раннем подростковом возрасте (13—16 лет), по сравнению с теми, которые их не применяли. Однако сообщения в литературе о влиянии КОК на развитие миомы матки чрезвычайно противоречивы. Это можно объяснить различными видами и дозами эстрогенов и прогестагенов в КОК.

Гормональная менопаузальная терапия. Исследования последних лет указывают на то, что назначение гормональной менопаузальной терапии может подавлять нормальный постменопаузальный регресс миомы матки.

Прием тамоксифена. Тамоксифен — частичный агонист эстрогеновых рецепторов, его назначают больным с эстрогенчувствительным раком молочной железы. Продемонстрировано, что тамоксифен в 20% случаев проявляет эффект агонистов эстрогеновых рецепторов в матке и как следствие пролифератропную активность.

Хронические воспалительные заболевания гениталий. Показано, что провоспалительные цитокины (интерлейкины) стимулируют пролифератропные факторы. У пациенток с миомой матки в анамнезе отмечены частые воспалительные заболевания женских половых органов, внутриматочные вмешательства.

Спорные вопросы патогенеза миомы матки делают равноправным существование различных теорий развития этой опухоли и подходов к выбору метода лечебного воздействия.

Современный уровень развития молекулярной медицины позволил осуществить значительный прогресс в исследовании механизмов инициации и развития патологических процессов матки.

Генетические механизмы возникновения миомы матки

В развитии миомы матки важная роль отводится мутациям, которые регистрируются почти в 90% случаев. Установлено, что решающая роль в патогенезе этой опухоли принадлежит хромосомным и генным мутациям, которые являются инициаторами роста миомы.

Установлены наиболее распространенные хромосомные нарушения, выявленные в ткани опухоли у 20—40% пациенток с миомой матки. Это хромосомы 6, 7, 12, 14, при этом наиболее часто аберрации подвержены хромосома 12 (20% случаев миомы матки) и хромосома 7 (17% случаев).

Хромосомные нарушения носят разнонаправленный характер, это делеции и транслокации, которые приводят к изменению экспрессии различных генов, играющих роль в регуляции роста клеток.

При этом хромосомные аберрации, свойственные миоме, характерны и для других доброкачественных опухолей мезенхимального происхождения, а также для фибroadеномы молочной железы, полипов эндометрия.

Несомненный интерес вызывает факт выявления корреляции хромосомных нарушений с фенотипом опухоли. Установлено, что большие узлы образованы клетками с более высокой частотой патологического кариотипа, чем миомы малых размеров.

В больших опухолях чаще выделяют клетки с транслокацией (12, 14); в малых опухолях — клетки с делецией в хромосоме 7. Данные результаты позволили предположить ассоциацию хромосомных нарушений с высокой митотической активностью миомы матки.

Несмотря на большое число исследований, роль хромосомных нарушений в патогенезе миомы неясна, поскольку нет ответа на главный вопрос: являются ли хромосомные нарушения в клетках опухоли первичными или они вторичные, возникшие в результате дисрегуляции клеточного роста на уровне взаимодействия генов.

В 2011 г. методом секвенирования экзонов (смысловых кодирующих участков генов) был выделен ген *МЕД-12*, который рассматривается с современных позиций главным геном-кандидатом миомы матки. Ген *МЕД-12* — 12-я субъединица сложного комплекса-

средника (Mediator subcomplex 12), локализован в длинном плече X-хромосомы (Xg 13). Доминантная мутация гена *МЕД-12* выявлена у 70% женщин с миомой матки, в клетках которой транслокация t (12, 14) (g14-g15; g23-g24) не определялась. Белок, кодируемый геном *МЕД-12*, входит в состав белкового комплекса (1, 2-мкД), состоящего из 25 белков, контролирующих активность многих генов. Белковый комплекс выполняет роль посредника между РНК-полимеразой 2 и факторами транскрипции — специфическими индукторами генной активности. *МЕД-12* включается на ранних стадиях эмбриогенеза и регулирует развитие нервных клеток через ряд метаболических путей. Отмечено, что появление мутаций в гене *МЕД-12* обычно опережает возникновение хромосомных нарушений, т. е. мутации в *МЕД-12* являются первичными в патогенезе миомы матки.

Вторым геном-кандидатом миомы матки является *HMGA2*. В 20% случаев лейомиомы повышается активность гена *HMGA2* и присутствуют транслокации t (12, 14) (g14-g15, g23-g24). Ген *HMGA2* — полипептид, относящийся к семейству ДНК-связывающих гистоновых белков, стимулирующих пролиферацию клеток и их трансформацию в клетки миомы.

Безусловно, не исключены и другие молекулярные пути патогенеза миомы матки. Это относится к гену *p53* (ген-супрессор опухолей), гену мембранного белка *CD4*, гену *CD24ST*, генам метаболизма стероидных гормонов, рецепторов эстрогенов, метелирования эстрогенов (catechol-O-methyltransferase — COMT).

Роль половых гормонов в развитии миомы матки

Развитие миомы матки — гормонозависимый процесс. Многочисленные исследования подтверждают, что одним из наиболее важных факторов, влияющих на молекулярно-генетические процессы пролиферации, апоптоза, гипертрофии и гиперплазии клеток миомы и миометрия, являются эстрогены и прогестерон.

В современной литературе овариальные гормоны рассматривают в качестве промоторов развития миомы матки. В исследованиях последних лет пересмотрена традиционная концепция преимущественной эстрогеновой зависимости роста этой опухоли. И прогестерон, и эстрогены способствуют росту миомы матки, при этом используя разные влияния на матку.

Для роста миомы матки необходима комбинация действия двух половых гормонов, т. е. стимулирующее влияние эстрогена и прогестерона является комбинаторным. Эстрогены создают условия для прогестеронопосредованного роста в тканях-мишенях.

Результаты исследований показали, что во время фолликулярной фазы цикла эстрогены регулируют по положительной связи количество эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PR) рецепторов, подготавливая таким образом почву для лютеинового выброса прогестерона, оказывающего митогенный эффект. Установлено, что миома матки отличается высокой концен-

трацией прогестероновых рецепторов А и В, а наиболее мощным активатором транскрипции является именно В-рецептор прогестерона. При этом наиболее высокий уровень митотической активности в узлах миомы отмечен на пике секреции прогестерона в секреторной фазе менструального цикла особенно у молодых женщин. При этом концентрация ER в миоме матки и окружающем миометрии практически одинакова, в то время как содержание PR в миоме значительно выше, чем в аутологичном миометрии.

Обнаружено, что пролиферирующая миома матки («клеточная») имеет более высокое содержание PR и низкое ER.

Факторы роста и их рецепторы

Стероидные гормоны, связываясь с ER, PR, расположенными в ядре клетки, разнонаправленно приводят в действие определенные факторы роста, оказывающие биологические эффекты на клетки органов-мишеней. Факторы роста — белки, секретируемые многими типами клеток, имеют широкий диапазон биологических эффектов, действуют локально аутокринно или паракринно. Они — важное звено в процессе контроля уровня пролиферации и апоптоза клеток, чрезмерная тканевая экспрессия фактора роста и его рецептора может привести к туморогенезу.

К факторам роста, вовлекаемым в развитие миомы матки, относятся эпидермальный фактор роста (EGF), трансформирующий фактор роста (TGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), фактор роста фибробластов (FGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF).

EGF является митогенным для клеток миометрия и миомы, чувствителен к прогестерону в миоматозных узлах (концентрация м-РНК EGF значительна в узлах миомы во время лютеиновой фазы, тогда как в миометрии низкая).

TGF способен стимулировать не только митотическую активность, но и синтез многих компонентов внеклеточного матрикса, приводящего к фиброзу. Выявлено, что экспрессия всех трех видов TGF и их рецепторов в узлах миомы в 3,5 раза выше, чем в миометрии.

PDGF — мощный митоген для сосудистых гладкомышечных клеток. Экспрессия PDGF и соответствующих рецепторов увеличивается при различных типах опухолей человека.

FGF вызывает пролиферацию гладкомышечных клеток, включая клетки миомы и миометрия, стимулирует неоангиогенез.

VEGF — мощный митоген для сосудистых эндотелиальных клеток, его рассматривают как один из главных маркеров опухолевого неоангиогенеза.

Семейство IGF состоит из двух IGF (IGF-I и IGF-II), двух рецепторов клеточной мембраны (IGF-IR, IGF-IIR) и шести связывающих IGF белков. Эти факторы структурно связаны с проинсулином, активируют клеточную пролиферацию и дифференцировку.

Клеточный гомеостаз, его физиологический процесс обеспечивается за счет баланса между пролиферацией и гибелью клеток. Гибель клеток в живом организме может развиваться по двум различным путям: апоптоз и некроз. Термин «апоптоз» (от греч. «apoptosis» — листопад) предложен J. Kerr в 1972 г. и означает запрограммированную смерть отдельных клеток ткани в живом организме, морфологически отличную от некроза. Апоптоз развивается по определенным генетическим и биохимическим механизмам. Его сущность — устранение поврежденных и биологически нецелесообразных клеток, а также поддержание тканевого гомеостаза. Наиболее изученными «регуляторами» апоптоза являются Bcl-2 (B-cell lymphoma leukemia gene-2). Промоутеры апоптоза из семейства Bcl-2 называют ингибиторами апоптоза, они вызывают повышение проницаемости наружной мембраны митохондрий и высвобождение цитохрома С, что считается одним из ранних событий апоптоза. Установлено, что в узлах миомы экспрессия Bcl-2 значительно повышена, что свидетельствует о низком уровне апоптоза. Таким образом, для миомы матки характерен свой профиль экспрессии генов, контролирующий метаболизм гормонов, экспрессию факторов роста, клеточную пролиферацию и апоптоз.

Роль иммунной системы

Данные последних лет убедительно указывают на роль иммунной системы в генезе миомы матки. Установлено, что формирование узла миомы сопровождается значительными изменениями в иммунной системе. На системном и локальном уровнях преобладают процессы активации врожденного и гуморального иммунитета на фоне усиления иммуносупрессорного компонента за счет индукции в крови регуляторных Т-клеток в эндометрии. При этом быстрый рост миомы ассоциирован со значительной выраженностью иммунных нарушений, способствующих усилению ангиогенеза, хронических воспалительных реакций, усилению клеточного роста. Факторами, сдерживающими рост опухоли, можно считать низкий уровень цитокинов и отсутствие реакции регуляторных Т-клеток.

Таким образом, из обзора ключевых механизмов, вовлеченных в патогенез миомы матки, следует выделить мутацию определенных генов-кандидатов миомы матки (*MED12*, *HMGA2*), хромосомные aberrации (делеции, транслокации), гормональный дисбаланс (прогестероновое и эстрогеновое влияние), повышение экспрессии определенных генов, отвечающих за пролифератропные и апоптотические эффекты, иммунные нарушения, провоцирующие усиление неоангиогенеза и хроническую воспалительную реакцию.

Классификация миомы матки

В настоящее время существует несколько классификаций миомы матки. Клиницистами широко используется *клинико-анатомическая классификация*, в основе которой лежит рост опухоли по отношению к мышеч-

ному слою матки и локализация миомы в различных отделах матки: субсерозная (подбрюшинная); интрамуральная (межмышечная); субмукозная (подслизистая); интралигаментарная (межсвязочная), вариант субсерозной; шеечная.

В 95% наблюдений миома располагается в теле матки, в 5% — в ее шейке (шеечная миома).

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) выделяют:

D25. Лейомиома матки;

D25.0. Подслизистая миома;

D25.1. Интрамуральная миома;

D25.2. Субсерозная миома;

D25.9. Лейомиома неуточненная.

Классификация Европейской ассоциации гистероскопистов (ЕАГ), принятая в 1995 г., характеризует тип субмукозных узлов в зависимости от межмышечного компонента: 0-й тип — субмукозные узлы на тонком основании без интрамурального компонента; 1-й тип — субмукозные узлы на широком основании с интрамуральным компонентом менее 50%; 2-й тип — миоматозные узлы с интрамуральным компонентом 50% и более (т. е. интрамуральный узел с центрипитальным ростом, деформирующий полость матки).

ВОЗ (2003 г.) рекомендует выделить лейомиому, которую в отечественной литературе часто обозначают как простую, или обычную, и ее гистологические варианты: клеточная, митотически активная, эпителиальная, миксоидная, атипическая, липолейкомиома и др. В то же время по-прежнему распространено более упрощенное деление миомы на «простую», которая известна как гистологический вариант обычной фибромиомы, без признаков пролиферации миоцитов, и «пролиферирующую» (или «клеточную») — вариант с высокой пролиферативной активностью и наличием очагов пролиферации клеток (классификация ВОЗ 1997 г.).

Клиническая картина миомы матки

Клинические проявления миомы матки зависят от ряда факторов, однако определяющими служат локализация опухоли, ее размеры и возраст женщины. Иногда заболевание миомой протекает бессимптомно в течение длительного времени, но нередко сопровождается обильными, длительными менструациями, имеющими характер кровотечения (меноррагия, менометроррагия). Помимо аномального маточного кровотечения, при миоме (больших размеров) могут отмечаться боли внизу живота, пояснице, дизурические симптомы, нарушение функции смежных органов и психоэмоциональные отклонения. У женщин репродуктивного возраста миома в 30% случаев приводит к бесплодию и/или невынашиванию беременности. Известно, что миома матки может долго сохранять стабильные размеры или увеличиваться в размерах медленно, быстро и очень быстро (отмеченный рост).

Онкологическую настороженность должны вызывать женщины с миомой матки больших размеров,

отмеченным ее ростом; пациентки с рецидивирующей и атипичической гиперплазией эндометрия; а также при сочетании миомы матки и аденомиоза 2—3-й степени, опухолями яичников и при отсутствии регресса миомы на фоне постменопаузы, с отмеченным ростом опухоли на фоне гормональной терапии.

Особенность клинических проявлений миомы матки — нередкое её сочетание с другими заболеваниями, особенно в позднем репродуктивном и климактерическом возрасте. Миома — заболевание полисистемное; сочетается с патологией молочных желез (84% случаев), ожирением (64%), гипертонической болезнью (60%), заболеваниями желудочно-кишечного тракта (40%), щитовидной железы (4,5%), неврозами (11%).

Диагностика миомы матки

Диагностика миомы матки основана:

1) на жалобах, соматическом и гинекологическом анамнезе;

2) гинекологическом осмотре (ректовагинальное исследование по показаниям);

3) ультразвуковом исследовании (УЗИ трансвагинальное и трансабдоминальное), являющемся основным методом скрининга и первичной диагностики миомы матки, позволяющем динамическое наблюдение и оценку эффективности лечения.

Характерные акустические признаки миомы матки:

- увеличение размеров матки (прежде всего переднезаднего размера);
- деформация контуров матки (субсерозные, межмышечные узлы);
- деформация полости матки (субмукозные, межмышечные с центрипитальным ростом узлы);
- нарушение структуры миометрия.

УЗИ позволяет определить количество, локализацию, диаметр, структуру, экзогенность узла(-ов), оценить качественные и количественные параметры кровотока (цветовое доплеровское картирование — ЦДК); с помощью оценки количественных параметров кровотока предполагают гистотип опухоли. Скорость кровотока (V_{\max}) в простой и пролиферирующей миоме невысока — в диапазоне 0,12—0,25 см³/с, индекс резистентности (RL) 0,58—0,69 и 0,50—0,56 соответственно.

Регистрация высокого кровотока ($V_{\max} \geq 0,40$ см³/с) в сочетании с низким индексом резистентности (RL $\leq 0,40$) позволяет заподозрить саркому матки;

4) гистероскопии, фракционном выскабливании эндоцервикса и эндометрия с гистологическим исследованием соскобов. Этот метод позволяет визуализировать полость матки, диагностировать тип субмукозного узла. Выполняется в обязательном порядке у женщин с аномальными маточными кровотечениями с целью исключения неопластического процесса и в плане предоперационной подготовки к хирургическому лечению;

5) лучевой диагностике, наряду с УЗИ в последние годы применяющейся для установления более точно-

го диагноза миомы матки, — магнитно-резонансной (МРТ) и/или компьютерной (КТ) томографии.

Показания для выполнения МРТ малого таза:

- уточнение локализации и размеров миоматозных узлов при планировании оперативного лечения;
- атипичное расположение узлов при планировании хирургического лечения;
- дифференциальная диагностика с другими заболеваниями матки (аденокарцинома, аденомиоз) и малого таза;
- оценка состояния миометрия после выполнения миомэктомии у женщин, планирующих беременность (состояние рубца на матке).

Специфичность МРТ увеличивается до 97% при использовании контрастного усиления.

Лечение миомы матки

Варианты терапии миомы матки разнообразны — хирургические, рентгенологические и медикаментозные. Тактика ведения больных с миомой матки заключается в наблюдении и мониторинговании. Факторами, определяющими выбор стратегии лечения, являются возраст женщины, размер опухоли, тяжесть симптомов, количество и расположение узлов, риск малигнизации, репродуктивные цели, стремление к сохранению матки.

Следовательно, для каждой пациентки необходимо разработать индивидуальную модель лечения, т. е. подход к ведению больных с миомой должен быть персонализированным.

Большинству больных с миомой матки необходимо хирургическое лечение.

Традиционно в нашей стране показаниями к оперативному лечению являются:

- аномальные маточные кровотечения, приводящие к развитию анемии;
- подслизистая (субмукозная) миома;
- быстрый рост опухоли (увеличение более чем на 4 условные недели беременности за 1 год);
- низкое (шеечное или перешеечное) и межсвязочное (интралигаментарное) расположение узлов миомы;
- большой размер опухоли (более 12 условных недель беременности). Однако, согласно рекомендациям Европейского общества репродукции человека (ESHRE), большими миомами следует считать узлы 5 см и более;
- нарушение функции соседних органов (прямая кишка, мочеточники, мочевого пузыря);
- рост опухоли в климактерии;
- нарушение репродуктивной функции (бесплодие, невынашивание беременности).

Следует сказать, что радикальная операция — тотальная гистерэктомия (экстирпация матки) приводит к полному излечению. Экстирпация матки обеспечивает не только радикальное излечение при миоме матки, но и профилактику возникновения в будущем заболеваний шейки матки, в том числе рака.

Современная доказательная медицина показала, что субтотальная гистерэктомия (надвлагалищная ампутация матки — НАМ) не является полностью радикальным вмешательством, ее возможно выполнить после исследования состояния шейки матки (онкоцитологическое исследование шеечного эпителия, ПЦР-диагностика ВПЧ- онкотипов, биопсия по показаниям). При сочетании миомы с аденомиозом, гиперплазией эндометрия выполнять НАМ не рекомендуется. Гипотетические предположения о преимуществах НАМ по сравнению с экстирпацией в отношении отрицательного влияния на мочевыделительную, сексуальную функции, качество жизни не нашли подтверждения в многочисленных многоцентровых рандомизированных исследованиях.

Существует несколько доступов при операции: лапаротомический, лапароскопический, влагалищный, возможна их комбинация. Современная доказательная медицина указывает на то, что наилучшим хирургическим доступом для удаления матки является влагалищный. Для влагалищной гистерэктомии характерны меньшая частота интра- и послеоперационных осложнений. В то же время для выполнения этого доступа при миоме матки необходим ряд условий: достаточная емкость влагалища, подвижность матки, размеры матки не более 13 условных недель беременности, отсутствие спаечного процесса в полости таза, отсутствие межсвязочного расположения узла(-ов) миомы.

Однако в большинстве случаев хирургическое лечение миомы матки выполняют, используя лапаротомический или лапароскопический доступ. Вне зависимости от доступа при тотальной гистерэктомии следует использовать интрафасциальную технику, позволяющую сохранить связь между тазовой фасцией и поддерживающим связочным аппаратом матки.

Помимо радикальной операции (тотальная гистерэктомия), возможно выполнение органосохраняющего хирургического лечения — миомэктомии. Миомэктомию рекомендуют выполнять женщинам репродуктивного возраста. Наиболее часто этот объем оперативного вмешательства выполняют при бесплодии или невынашивании беременности.

Риск рецидивирования выше при наличии множественных миом. При единичном узле он составляет 27%, при множественных — 59%, а риск повторной операции, связанной с рецидивом опухоли, — 11 и 26% соответственно. Выбор доступа при миомэктомии — сложная задача, зависящая, с одной стороны, от размеров, локализации, количества узлов миомы, а с другой — от опыта хирурга и бригады в целом. Подслизистые (субмукозные) узлы 0-го и 1-го типа (ESGE), не превышающие 5—6 см в диаметре, удаляют влагалищным доступом с помощью гистерорезектоскопии, выполняя все правила техники безопасности. Возможен лапароскопический контроль. У больных с ассоциацией узлов субмукозной и субсерозной локализации — комбинированный доступ (лапароскопический, гистероскопический). Пациенткам с узлами, расположен-

ными субсерозно, субсерозно-интерстициально, производят миомэктомию лапароскопическим или лапаротомическим доступом. Особенно тщательно следует подходить к лапароскопическому доступу для интрамуральных узлов с центрипитальным ростом. Многие хирурги рекомендуют выполнять лапаротомию. Следует принимать во внимание, что миомэктомию лапароскопическим доступом является высокотехнологической операцией и ее должен выполнять хирург высшей квалификации. Неправильное выполнение лапароскопической техники может привести к осложнениям как в послеоперационном периоде (кровотечение), так и во время беременности (несостоятельность рубца на матке), вплоть до разрыва матки. Множественные интрамуральные миомы или ассоциация множественных узлов различной локализации требуют проведения лапаротомического доступа и выполнения органосохраняющей операции.

Рентгенохирургическое лечение

Эндоваскулярная эмболизация маточных артерий (ЭМА) как самостоятельный метод лечения вошел в практику с конца 1990-х годов. ЭМА — малоинвазивный метод лечения миомы матки, проводимый под местной анестезией и приводящий к уменьшению или исчезновению симптомов заболевания вследствие аваскуляризации узлов миомы. Показанием к проведению рентгеноэндоваскулярной ЭМА следует рассматривать высокий риск операционных осложнений (в основном анестезиологических) у больных с миомой матки.

Технология неинвазивной деструкции тканей высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком под контролем магнитно-ядерной томографии (MRgFUS) заключается в коротком прицельно сфокусированном дистанционном воздействии энергии ультразвука посредством МР-навигации на узел миомы. Узел миомы подвергается термической деструкции, при этом окружающие ткани остаются интактными. Результат MRgFUS-терапии — трансформация соединительнотканного компонента миомы в состояние сухого коагуляционного некроза и впоследствии — фиброза. Узел становится аваскулярным, останавливается его рост, происходит регресс и соответственно исчезают симптомы миомы матки. В миомах с преобладанием клеточного компонента содержание соединительной ткани недостаточно для поддержания температурного режима (55—85°C) столько времени, сколько необходимо для формирования тотального сухого коагуляционного некроза. Таким образом, субстратом для формирования полного сухого коагуляционного некроза методом MRgFUS является преобладающий в узлах миомы соединительнотканый компонент.

Целью проведения малоинвазивного лечения миомы матки методами ЭМА и MRgFUS следует считать органосохраняющую операцию (при отсутствии противопоказаний), устранение клинических проявлений миомы.

Медикаментозная терапия миомы матки

До настоящего времени не существует препарата для долгосрочной и эффективной медикаментозной терапии миомы матки. Лекарственными препаратами вылечить миому невозможно. Цель консервативного лечения миомы — уменьшение или устранение клинических проявлений заболевания, или «отсрочка» времени (не более чем на 2—3 мес) оперативного вмешательства.

Миому матки обнаруживают у 77% женщин репродуктивного и климактерического возраста, при этом клинические проявления, сопряженные с заболеванием, фиксируют в 25—30% случаев. Таким образом, при бессимптомном течении миомы матки, за исключением опухолей больших размеров (необходимо оперативное лечение), нет оснований назначать лекарственный препарат. При медикаментозном лечении миомы матки в настоящее время используют следующие препараты.

Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) следует считать медикаментозным средством первой линии для лечения миомы матки.

Согласно рекомендациям FDA (1999 г.), аГнРГ признаны единственным лекарственным средством, способным не только уменьшить симптоматику, обусловленную миомой матки, но и временно воздействовать на объем миоматозных узлов. Однако продолжительность лечения ограничена сроком 6 мес в связи с побочными эффектами (потеря минеральной плотности костной ткани, гипозэстрогения). В основном аГнРГ рекомендуют назначать в качестве предоперационной подготовки (не более 3 мес). После отмены терапии через 2—3 мес объем миоматозных узлов возвращается к исходным параметрам.

Применяемая add-back-терапия (терапия поддержки) для нивелирования вегетососудистых эффектов — терапия эстрогенами в адекватных дозах — не оказывает значительного влияния на симптомы и объем миомы матки.

В последние годы широкое применение в лечении миомы матки нашли модуляторы PR, к ним относятся:

- вещества со смешанным действием агонистов и антагонистов прогестерона (селективные модуляторы рецепторов прогестерона — СМРП: улипристала ацетат, азоприснил);
- антагонисты прогестерона (антигестаген — мифепристон);
- агонисты прогестерона (прогестерон и прогестины).

СМРП *улипристала ацетат* является новым препаратом, разрешенным к применению при лечении миомы матки. Прием таблеток улипристала ацетата (5 мг) 1 раз в день в течение 12 нед (3 мес) позволяет контролировать маточные кровотечения, уменьшить объем миомы, корригировать анемию, тем самым улучшая качество жизни и не оказывая гипозэстрогенных побочных эффектов, в отличие от аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона. Улипристала ацетат можно рекомендовать для предоперационной терапии миомы матки с умеренно выраженными клиническими симптомами.

Антигестагены (мифепристон) блокируют PR и глюкокортикоиды, вследствие чего снижают тяжесть менометроррагии, уменьшают объем матки и незначительно уменьшают объем миоматозных узлов. Мифепристон нашел широкое применение для прерывания маточной беременности на ранних сроках. Он дает антипролифератропный и проапоптотический эффект в отношении миомы. Однако в эндометрии оказывает пролифератропный эффект (гиперплазию). Доза мифепристона для лечения миомы матки составляет 50 мг. Широкого распространения для консервативного лечения миомы матки мифепристон не получил.

Агонисты прогестерона (гестагены). На протяжении многих лет гестагены назначали для лечения миомы матки, несмотря на то что прогестерон рассматривают в качестве мощного индуктора развития этой доброкачественной опухоли.

Гестагены оказывают антипролиферативное действие только на эндометрий, уменьшая объем аномальных маточных кровотечений, и тем самым повышают уровень гемоглобина. Однако они не оказывают влияния на стабилизацию и уменьшение роста узлов миомы. Согласно последним научным данным, назначение гестагенов может стимулировать рост миомы в том случае, если миоматозная ткань содержит значительное количество PR.

В этой связи использование гестагенов в различных формах (прогестины, прогестагены, внутриматочная рилизинг-система) должно быть осторожным и не продолжительным.

Заключение

Миома матки — доброкачественная моноклональная опухоль, развивающаяся из гладкомышечных клеток сосудистой стенки матки, она занимает ведущее место в структуре гинекологической заболеваемости, негативно влияет на состояние репродуктивного здоровья женщин и качество жизни.

В настоящее время качественно поменялся взгляд на развитие гиперпластических процессов репродуктивной системы и, в частности, миомы матки. Наряду с традиционной дисгормональной теорией возникновения миомы матки установлено, что важнейшую патогенетическую роль играют процессы гормоннезависимой клеточной пролиферации, апоптоза, неоангиогенеза, хронического воспаления, все это диктует необходимость проявлять гибкость в выборе тактики лечения по отношению к требованиям отдельной женщины с учетом симптомов заболевания, возраста, локализации и размеров узлов, состояния репродуктивной системы, соматического статуса.

Тактика ведения больной с миомой матки включает наблюдение и мониторинг, различные методы хирургического лечения, использование новых малоинвазивных подходов, медикаментозную терапию, рекомендации, касающиеся образа жизни (устранение эпигеномных факторов риска).