

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В. Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Бадмаева Саяна Жаргаловна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВЕРОЯТНОСТИ РЕЦИДИВА ПОСЛЕ  
МИОМЭКТОМИИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Цхай Виталий Борисович

Красноярск – 2022

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ. ....	4
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ, ФАКТОРОВ РИСКА И МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). ....	12
1.1 Патогенез миомы матки: этиологические и патогенетические механизмы развития. ....	12
1.2 Эффективность гормональной терапии и оперативного лечения миомы матки. ....	19
1.3 Частота, патогенез и факторы риска рецидивов миомы матки после миомэктомии. ....	32
1.4 Методы медикаментозной профилактики возникновения рецидивов миомы матки и их эффективность. ....	34
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ....	38
2.1 Общая характеристика пациенток. ....	38
2.2 Методы исследования. ....	43
2.2.1 Клинические методы. ....	43
2.2.2 Инструментальные и лабораторные методы. ....	44
2.2.3 Методы статистической обработки. ....	53
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ....	56
3.1 Клинико-anamnestические данные исследованных групп пациенток. ....	56
3.2 Интраоперационная характеристика пациенток. ....	65
3.3 Морфологическое и иммуногистохимическое исследование миоматозных узлов в группах сравнения. ....	67
ГЛАВА 4 ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ДЛЯ РАСЧЕТА ВЕРОЯТНОСТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕЦИДИВА МИОМЫ МАТКИ ПОСЛЕ МИОМЭКТОМИИ. ....	74
ГЛАВА 5 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СЕЛЕКТИВНЫХ МОДУЛЯТОРОВ ПРОГЕСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ, АНАЛОГОВ	

ГОНАДОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ ГОРМОНОВ И КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ НА ЧАСТОТУ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕЦИДИВА ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОЙ МИОМЭКТОМИИ	86
ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ....	95
ВЫВОДЫ. ....	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. ....	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ. ....	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. ....	114
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА. ....	137

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность избранной темы

В настоящее время миома матки (ММ) остается одной из самых распространенных нозологий среди заболеваний женской репродуктивной системы. По различным статистическим данным число женщин с этим заболеванием достигает 20–25 % среди пациенток репродуктивного возраста, а в последнее время часто выявляется у более молодых пациенток, в 3,3–7,8 % случаев – моложе 30 лет [34, 86]. Часто миома матки бывает ассоциирована с различными нарушениями репродуктивной функции (бесплодие, невынашивание беременности, осложненное течение беременности, родов и послеродового периода). Также стоит отметить различные клинические проявления миомы матки: нарушения менструальной функции в виде аномальных маточных кровотечений (АМК), которые являются причиной сопутствующей железодефицитной анемии, боли внизу живота, дизурические расстройства, запоры, увеличение объема живота и др. Проблема оперативного и консервативного метода лечения ММ является актуальной и дискуссионной в настоящее время и поэтому необходимым является разработка органосохраняющих методов лечения миомы матки. Несмотря на наличие различных фармакологических групп медикаментозной терапии ММ, оперативное вмешательство остается основным методом лечения и оказывает отрицательное воздействие на репродуктивное здоровье женщин. Усугубляет ситуацию тот факт, что риск рецидива ММ после миомэктомии составляет 15–45 % [34, 47, 50, 87]. В настоящее время проводятся различные исследования образцов тканей миоматозных узлов с применением различных молекулярно-биологических методов по выявлению маркеров заболевания играющих важную роль в возникновении, развитии, рецидивировании ММ. Единых рекомендаций для применения определенного метода прогнозирования и профилактики рецидива ММ пока еще не разработано, поэтому данная проблема остается до сих пор нерешенной.

## **Степень разработанности темы диссертации**

В настоящее время частота возникновения случаев рецидива ММ после миомэктомии остается высокой, а единых рекомендаций для предупреждения и прогнозирования рецидива заболевания пока еще не разработано. Несмотря на наличие препаратов, используемых в послеоперационном периоде (АГнРГ, КОК, антигестагены), отсутствует утвержденная схема противорецидивного лечения.

Изучение различных источников литературы показало, что на данный момент проводятся различные исследования, направленные на определение молекулярно-биологических факторов, являющихся вероятными предикторами повторного роста миоматозных узлов с применением современных методов патоморфологического исследования [35, 77]. Перспективным направлением является применение иммуногистохимического исследования с определением уровня экспрессии маркеров апоптоза, пролиферации и ангиогенеза, рецепторов эстрогена, прогестерона в образцах миоматозных узлов как возможных предикторов рецидива миомы матки. Предполагается, что определение маркеров заболевания, а также дополнительных факторов риска (клинико-anamnestические данные) позволит осуществить персонафицированный подход к выбору терапии и дальнейшему алгоритму ведения пациенток. Таким образом, вышеперечисленные аспекты определили цель данного исследования.

## **Цель исследования**

Определить вероятность развития рецидива заболевания после проведенной миомэктомии у женщин репродуктивного возраста на основании клинико-anamnestических данных и результатов иммуногистохимического исследования с целью оптимизации тактики противорецидивной терапии в послеоперационном периоде.

## **Задачи исследования**

1. Изучить клинико-anamnestические данные женщин репродуктивного возраста, перенесших миомэктомию.

2. Определить на основании данных иммуногистохимического исследования взаимосвязь между возникновением рецидива миомы матки и уровнем экспрессии различных маркеров.

3. Разработать прогностическую модель для расчета вероятности возникновения рецидива миомы матки после проведенной миомэктомии.

4. Провести сравнительную оценку влияния селективных модуляторов прогестероновых рецепторов (СМПР), аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (АГнРГ), комбинированных оральных контрацептивов (КОК) на частоту возникновения рецидива заболевания после проведенной миомэктомии.

### **Научная новизна**

Разработаны собственные прогностические модели, которые позволят на основании анамнестических параметров и показателей уровня экспрессии маркеров пролиферации, апоптоза и ангиогенеза прогнозировать вероятность развития рецидива миомы матки после проведенной миомэктомии.

Выявлена взаимосвязь между уровнем экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и вероятностью возникновения рецидива заболевания. Установлена диагностическая ценность иммуногистохимического (ИГХ) исследования с определением количественных показателей маркеров пролиферации, апоптоза и ангиогенеза для определения пролиферативной активности опухоли и прогнозирования вероятности рецидива заболевания.

Установлено, что применение препаратов группы СМПР в послеоперационном периоде достоверно снижает частоту возникновения рецидива заболевания по сравнению с пациентками, получавшими препараты из группы АГнРГ и КОК.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Установлено, что применение ИГХ исследования удаленных миоматозных узлов с определением уровня экспрессии маркеров апоптоза и ангиогенеза

(BCL-2, VEGF) необходимо для дальнейшего прогнозирования вероятности возникновения рецидива миомы матки.

Показано, что для прогнозирования вероятности возникновения рецидива миомы матки у женщин репродуктивного возраста после миомэктомии возможно применение прогностической модели с применением результатов ИГХ исследования и анамнестических параметров.

Установлено, что применение препаратов группы СМПР после миомэктомии достоверно снижает частоту рецидива миомы матки, а также обладает минимальным количеством побочных явлений в сравнении с группами АГнРГ и КОК.

Установлено, что проведение динамического ультразвукового исследования органов малого таза через 3, 6 и 12 месяцев после операции необходимо для своевременного выявления рецидива ММ и принятия соответствующего решения.

Доказано, что противорецидивная терапия в послеоперационном периоде является необходимым компонентом комплексного лечения ММ с целью предупреждения рецидива ММ.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Для достижения поставленных задач было выполнено проспективное исследование, где были определены клиничко-анамнестические особенности женщин с перенесенной в анамнезе миомэктомией, проведена сравнительная оценка влияния различных вариантов противорецидивного лечения на вероятность возникновения рецидива заболевания.

С помощью метода логистической регрессии и дерева классификации в статистическом пакете с прикладной программой IBM SPSS Statistics были разработаны прогностические модели для прогнозирования вероятности рецидива ММ на основании различных анамнестических параметров и результатов ИГХ исследования.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Существует взаимосвязь между высоким уровнем экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и вероятностью возникновения рецидива миомы матки у женщин репродуктивного возраста.

2. Разработанные нами прогностические модели позволяют на основании результатов иммуногистохимического исследования и клиничко-anamнестических параметров с высокой степенью достоверности прогнозировать вероятность возникновения рецидива миомы матки после миомэктомии.

3. Применение препаратов группы селективных модуляторов прогестероновых рецепторов у женщин репродуктивного возраста достоверно снижает частоту рецидива миомы матки по сравнению с аналогами гонадотропин-рилизинг гормона и комбинированными оральными контрацептивами.

### **Степень достоверности**

Достоверность результатов обусловлена соблюдением рекомендаций для медицинских и биологических исследований. Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи статистической программы «Statistica for Windows 6.0» и Microsoft Excel 2013. Проверка нормальности распределения количественных признаков производилась с использованием критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лилиефорса и Шапиро – Уилка. Для всех критериев критическое значение уровня значимости принималось равным 5 % ( $p < 0,05$ ). В случаях анализа выборок с распределением, приближенным к нормальному, применялся t-критерий Стьюдента, дисперсионный анализ для несвязанных выборок. Также применены непараметрические критерии – критерий хи-квадрат, точный критерий Фишера, критерий Вилкоксона – Манна – Уитни, критерий Крускала – Уоллиса.

Результаты диссертационной работы, основные положения, выводы, практические рекомендации проанализированы лично автором и соответствуют поставленным целям и задачам.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: 6-й международной Российско-Германской научно-практической конференции врачей акушеров-гинекологов, посвященной 75-летию КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, 2017); научно-практической конференции акушеров-гинекологов Забайкальского края с Всероссийским участием (Чита, 2019); 3-й Общероссийской научно-практической конференции врачей акушеров-гинекологов «Оттовские чтения-2021» (Санкт-Петербург, 2021).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Педиатрия, акушерство и гинекология, детская хирургия, медицинская генетика» ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, 2022).

Диссертация выполнена в соответствии с комплексной темой научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России «Оптимизация профилактики рецидивов миомы матки после оеративного лечения», номер государственной регистрации АААА-А19-119031990035-7.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследований используются в работе отделения гинекологии КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства»; отделения гинекологии Федерального Сибирского научно-клинического центра ФМБА, отделения гинекологии КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 4», а также в учебной и научно-исследовательской работе на кафедрах: перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета, оперативной гинекологии ИПО, акушерства и гинекологии ИПО

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 7 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 5 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов, их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Указатель литературы включает 199 источников, из которых 93 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты иллюстрированы с помощью 22 таблиц и 13 рисунков.

### **Личный вклад автора**

Автор лично проводил отбор пациенток в исследуемые группы, согласно критериям включения и исключения, проводилась беседа с пациентками с целью получения информированного согласия на участие в исследовании, выполнялся сбор жалоб и анамнеза, заполнялись индивидуальные анкеты и карты обследования, проводилась интерпретация результатов ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза, ИГХ исследования, гормонального исследования, оценка эффективности лечения. Полученные данные, представленные в диссертации, получены, обработаны и проанализированы лично автором.

*Автор искренне благодарен научному руководителю, доктору медицинских наук, профессору В. Б. Цхай за помощь в работе, ценные советы и консультации в ходе выполнения работы.*

# ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ, ФАКТОРОВ РИСКА И МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1 Патогенез миомы матки: этиологические и патогенетические механизмы развития

Миома матки (ММ) – доброкачественная гормонозависимая опухоль моноклонального происхождения с мультицентричным и уницентричным характером роста, образуемая из фенотипически измененных гладкомышечных клеток миометрия, рост которой обусловлен комплексом факторов, влияющих на процессы пролиферации, апоптоза и ангиогенеза [34, 49, 50, 87]. На основании статистических данных, частота распространенности данной нозологии составляет от 25 до 35 % у женщин репродуктивного возраста, возрастая до 43–52 % у женщин в перименопаузальном периоде [87]. Миома матки наиболее часто возникает у женщин в 35–40 лет– до 76–80 % [86] и крайне редко встречается до периода полового созревания. Однако за последние 40 лет частота выявления лейомиомы (ЛМ) в возрасте до 30 лет увеличилась с 2 до 12,5 % [47].

Ведущие клинические симптомы, такие как аномальные маточные кровотечения, дисменорея, анемия, дизурические явления, а также нарушения фертильности, значительно снижают качество жизни пациенток с миомой матки. Несмотря на наличие большого количества исследований, нет единого мнения о патогенезе лейомиомы матки и многие вопросы до сих пор остаются нерешенными.

В настоящее время наиболее распространенными теориями являются: мезенхимальная, инфекционная, гормональная, генетическая [104]. Но на данном этапе можно сказать, что ни одна из теорий запуска патологического развития опухоли не изучена до конца.

К одним из предрасполагающих факторов развития ММ, именно с эпигенетических позиций относят: хронические воспалительные заболевания органов малого таза, диагностические выскабливания, аборт, повреждение миометрия в родах. Сформированные периваскулярные зоны роста вокруг поврежденных участков миометрия играют важную роль в процессе регенерации и заживления, но могут явиться очагами асинхронного роста, сопровождающимися неоангиогенезом и становятся активными зонами, где и формируются миоматозные узлы [20, 67, 68]. Наличие сопутствующей гинекологической патологии: гиперплазия эндометрия, аденомиоз, воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) создают преморбидный фон для развития заболевания. Очевидным является то, что длительно существующие сальпингиты, эндометриты, эндоцервициты сопряжены с иммунодефицитными состояниями организма [67, 85]. Это приводит к тому, что эндометрий с измененными антигенными свойствами в условиях исходной иммуносупрессии проникает в толщу миометрия у данной группы больных и формирует воспалительные инфильтраты [67]. Многие авторы выделяют следующие заболевания как предикторы развития ММ: эндокринно-обменные нарушения, метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, заболевания щитовидной железы, сопутствующая соматическая патология (сердечно-сосудистые заболевания: артериальная гипертензия и др., заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [18].

Нарушения липидного обмена (метаболический синдром, ожирение и т. д.) относят к одним из доминирующих факторов риска развития ММ. По данным различных исследований, индекс массы тела (ИМТ) у женщин с миомой матки выше в 25–70 % случаев [179].

Патогенез развития гиперпластических процессов при ожирении заключается в развитии относительной гиперэстрогении. У женщин с избыточной массой тела происходит значительное увеличение внегонадного синтеза эстрогенов. Этот процесс реализуется путем конверсии андрогенов в эстрогены под действием ароматазы. Длительное воздействие эстрогенов на эндометрий

способствует развитию пролиферативных процессов, выработке провоспалительных цитокинов. Нарушения жирового обмена непосредственно ассоциированы с инсулинорезистентностью. Инсулин и инсулиноподобный фактор роста (IGF-I) стимулируют пролиферацию эндометрия. Помимо этого, и IGF-I и эстрогены могут одновременно активировать ответы некоторых онкогенов, участвующих в регуляции клеточного роста [54]. С недавнего времени имеются предположения о роли лептина в патогенезе ММ. Лептин – гормон жировой ткани, играющий важную роль в регуляции энергетических, нейроэндокринных и метаболических процессов. Зарубежные авторы проводили исследование, в котором определялся уровень сывороточного лептина у женщин с лейомиомой, в сравнении со здоровыми женщинами. Несмотря на то, что уровень лептина был выше у женщин с миомой матки, чем у здоровых пациенток, они имели статистически незначимые различия [113]. Также у женщин с ИМТ более 30, сывороточный лептин был повышен. Учитывая взаимосвязь уровня лептина с массой тела и его участие в обменных процессах, необходимо дальнейшее изучение его роли в патогенезе гиперпластических заболеваний.

В ходе многочисленных цитогенетических исследований тканей ММ, неоднократно были обнаружены хромосомные аномалии (хромосомные абберрации, делеции). Изменения были обнаружены в локусе 12q XV хромосомы, также его называют локус абберрантного мультивидного опухолевого роста, и по данным исследований L. A. Wise он имеет весомое значение в развитии ММ. В результате исследований, был идентифицирован ген-НМGA2 (High Mobility Group AT-Hook 2), который обеспечивает клеточную пролиферацию, а также ген НМGA1 (High Mobility Group AT-Hook 1), обеспечивающий тканевую архитектуру опухоли [136].

Но необходимо помнить, что перечисленные изменения относятся к модифицируемым патогенетическим процессам, т. е. они возникают вторично, под действием множественных эпигенетических факторов, а клональный рост ММ возможен и до появления хромосомных абберраций [68]. Таким образом,

генетическая предрасположенность как одна из теорий развития ММ, уходит на второй план.

Повышение распространенности миомы после менархе, увеличение размеров миомы во время гестации, а также ее инволюция после менопаузы свидетельствуют о взаимосвязи роста миомы матки и половых гормонов [156]. До недавнего времени, ведущей считалась роль эстрогенов в патогенезе ММ. Но за последнее время появилась доказательная база, свидетельствующая о существенном влиянии прогестерона на развитие и рост миомы матки. Оба гормона реализуют свое действие через специфические рецепторы, расположенные в тканях-мишенях [131]. Доказано, что более высокая экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона (и их мРНК (матричная рибонуклеиновая кислота) встречается в клетках миомы по сравнению с окружающим неизмененным миометрием, при этом экспрессия рецепторов прогестерона превышает таковую рецепторов эстрогена [3333]. Также существует множество примеров ускорения роста миомы, возрастания ее митотической активности на фоне лечения препаратами прогестерона [75]. Прогестерон способствует росту миоматозных узлов не только путем взаимосвязи с соответствующими рецепторами, но и воздействуя на ключевые гены, регулирующие процессы пролиферации и апоптоза.

Во время очередного овуляторного менструального цикла, в первую фазу под действием эстрогенов на поверхности клеток миометрия накапливаются рецепторы к половым гормонам и различным факторам роста (EGF (эпидермальный фактор роста), TGF бета (трансформирующий фактор роста бета), bFGF (основной фактор роста фибробластов) и др.) После овуляции под влиянием прогестерона происходит индукция гиперплазии миометрия. Прогестерон оказывает как прямое, так и опосредованное действие на клетки миометрия, через экспрессию факторов роста. Равномерное увеличение ткани миометрия происходит равномерно за счет экспрессии двух типов рецепторов прогестерона: А-блокирующий и В-эффекторный. А в конце менструального цикла уровень прогестерона в крови падает и активизируется процесс апоптоза, за счет которого

происходит элиминация избыточных гладкомышечных клеток. Отсюда возникает предположение о том, что в результате многократных циклов гиперплазии миометрия, которые завершаются апоптозом, происходит накопление гладкомышечных клеток, в которых нарушается процесс апоптоза, и эти клетки в дальнейшем подвергаются воздействию различных повреждающих факторов [63, 94, 173].

По данным различных источников, следующие факторы роста ассоциированы с лейомиомой матки: сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), трансформирующий фактор роста (TGF- $\beta$ ), эпидермальный фактор роста (EGF), основной фактор роста трофобластов (bFGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) [15, 23, 84]. Последние исследования установили причастность в развитии и/или прогрессировании миомы матки фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), фактора роста опухоли (TGF- $\beta$ ) и фибробласт-активирующего протеина (FAP) [127].

К основным предрасполагающим факторам развития миомы относят: 1) увеличение выработки факторов роста: инсулиноподобный (ИПФР) эпидермальный (ЭФР), трансформирующий (ТФР), фактор роста фибробластов (ФРФ) и др. 2) нарушение регуляции процессов пролиферации и апоптоза (повышение экспрессии в лейомиоме ингибитора апоптоза – протоонкогена BCL-2 и регулятора пролиферации – Ki-67). 3) нарушение иннервации и трофики миометрия (фенотипическая трансформация гладкомышечных клеток) [19, 62, 80].

Учитывая значительное развитие и совершенствование современных методов диагностики (иммуногистохимическое исследование, полуколичественный метод по системе Histochemical score [33], ИФА (иммуноферментный анализ), обратнo-транскрипторная ПЦР (полимеразная цепная реакция) [13], система детекции Novolink Polymer Detection System (Leica, UK) со стандартным контролем и др.) [3], особое внимание уделяется изучению особенностей регуляции апоптоза, пролиферации и ангиогенеза, определению экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона в миоматозных тканях [33]. По данным ряда исследований, эстрогены стимулируют рост миоматозных клеток

либо напрямую, либо путем опосредования факторов роста: эпидермального фактора роста (EGF) и инсулиноподобного фактора роста I (IGF-I). Реализация действия прогестерона опосредована его специфическим рецептором, который имеет две основные изоформы – PR-A и PR-B, также через EGF и IGF-I и рецепторами эстрадиола [145]. Прогестерон на клеточном уровне вызывает рост клеток миомы, на что указывает увеличение экспрессии маркеров пролиферации в миоме во время лютеиновой фазы [2]. По результатам сравнительного иммуногистохимического исследования [11, 33] были выявлены более высокие показатели экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и маркера клеточной пролиферации Ki-67 в опухолевых узлах у пациенток раннего репродуктивного возраста с миомой матки. Также для уточнения механизмов развития опухоли особый интерес представляет определение трансформирующего фактора роста бета – TGF $\beta$ , внутриклеточных сигнальных путей PI3K/Akt и MAPK/ERK, через которые в клетку-мишень проводится сигнал от стероидных гормонов и факторов роста. По результатам исследования Ю. С. Анциферовой с соавт. приведены следующие данные: определяется усиление экспрессии в миоматозных узлах мРНК как TGF- $\beta$ 1, так и TGF- $\beta$ 2 изоформ. По итогам дифференцированного анализа получены следующие результаты: в основе патогенеза доброкачественного опухолевого роста лейомиомы матки лежит повышение экспрессии PR-B изоформы рецептора прогестерона, и активация внутриклеточного MAPK / ERK сигнального пути. В случаях, когда опухоль имеет большие размеры, отмечается активация PR-B, TGF- $\beta$ 2 и ERK. Усиление процессов пролиферации в миоматозных узлах ассоциировано с повышением синтеза PR-B, TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 и ERK [51].

Результатом дисбаланса процессов пролиферации и апоптоза в миометрии возникает очаговая гиперплазия миометрия, подтверждением которой является повышенная экспрессия основного белка в процессе ингибирования апоптоза – BCL-2. Эстрогены несущественно влияют на концентрацию BCL-2. Прогестерон вызывает значительное увеличение экспрессии BCL-2 в клетках миомы, что приводит к наибольшей концентрации BCL-2 в секреторную фазу. В нормальном

миометрии усиления образования BCL-2 в присутствии прогестерона не отмечено. Отсюда следует вывод, что прогестерон влияет на рост миомы путем блокирования апоптоза, что приводит к увеличению жизненного цикла клетки [76, 103]. Знание этих механизмов способствовало созданию нового препарата – селективного модулятора рецепторов прогестерона, который целенаправленно подавляет пролиферативную и митотическую активность клеток ЛМ в сочетании с индукцией апоптоза [11 35].

По морфогистологическим особенностям выделяют различные типы ММ. Наиболее распространенными формами являются: простая и пролиферирующая. На основании клиничко-морфологических исследований при простой форме миомы преобладают соединительно-тканые элементы, характерна низкая митотическая и пролиферативная активность миоцитов, меньшее количество очагов неоваскуляризации, снижение кровотока в миометрии и миоматозных узлах. Простая ММ является медленнорастущей, неактивной, доброкачественной опухолью. Для пролиферирующей формы ММ характерны: высокая пролиферативная активность, снижение процессов апоптоза, преобладание очагов неангиогенеза, гипертрофия и гиперплазия миоцитов. Пролиферирующая форма ММ является активной, множественной, быстро растущей опухолью и часто сопровождается гиперпластическими процессами в эндометрии, опухолевидными образованиями яичников. Многие исследователи считают, что в зависимости от гистологического варианта лейомиомы, зависит выбор дальнейшей тактики лечения [80].

На основании изученных данных, можно сделать вывод, что миома матки является полиэтиологическим заболеванием и реализует свои патогенетические механизмы под влиянием многочисленных внешних и внутренних факторов. Учитывая высокую социальную и медицинскую значимость этого заболевания, необходимо дальнейшее изучение этиологии и патогенеза ММ.

## **1.2 Эффективность гормональной терапии и оперативного лечения миомы матки**

Несмотря на появление современных малоинвазивных и неинвазивных методов лечения, оперативное вмешательство до сих пор является основным методом лечения женщин с лейомиомой. Чаще всего применяются миомэктомия, гистерорезектоскопия или гистерэктомия в зависимости от показаний, репродуктивного возраста пациентки. По статистическим данным, гистерэктомия занимает второе место после кесарева сечения среди хирургических манипуляций у женщин детородного возраста [77, 78]. В России больше половины всех гистерэктомий выполняют по поводу ММ. В США этот показатель составляет приблизительно треть подобных органоуносящих операций, около 200 тыс. ежегодно [164]. Последствиями таких вмешательств являются необратимые изменения функционального состояния яичников, нарушение анатомо-функциональных взаимоотношений органов малого таза. Помимо этого, организм женщины переносит нейрогуморальные изменения, связанные с циркуляторной ишемией оставленных яичников и разобщением обратных рецепторных связей после удаления миометрия и эндометрия. По данным современной литературы у 30–70 % женщин в различные сроки после гистерэктомии, при сохранении яичников, возникает постгистерэктомический синдром (ПГС). ПГС в некоторых случаях может приводить к депрессивным состояниям, а провоцирующим фактором являются психологические переживания пациентки. В связи с этим наиболее щадящей операцией считается так называемая консервативная миомэктомия, однако помимо преимуществ этот метод имеет ряд существенных недостатков, одним из которых является формирование рубца на матке. По результатам анкетирования оперирующих акушеров-гинекологов [96], более половины из них при лапароскопической операции не ушивают, а коагулируют ложе удаленного узла, что значительно повышает риск разрыва матки по рубцу. Поэтому крайне важным является планирование последующей беременности не ранее чем через 6–12 месяцев, с

целью формирования состоятельного рубца. К тому же любое оперативное вмешательство подразумевает риск возникновения спаечного процесса, который помимо абдоминального и тазового болевого синдрома может стать причиной трубно-перитонеальной формы бесплодия. Учитывая вышеперечисленные факторы, несомненно, актуальным становится вопрос минимизации хирургических методов лечения и подбора адекватной медикаментозной терапии.

В настоящее время к препаратам для консервативной терапии ММ относятся следующие группы препаратов:

- 1) аналоги гонадотропин-рилизинг гормона (АГнРГ);
- 2) антипрогестины (мифепристон);
- 3) комбинированные оральные контрацептивы (КОК) или внутриматочные устройства (ЛНГ-ВМС);
- 4) ингибиторы ароматазы;
- 5) селективные модуляторы прогестероновых рецепторов (улипристала ацетат).

Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона (GnRH-a) – группа препаратов, вызывающая обратимое гипогонадотропное/гипогонадное состояние путем блокирования высвобождения гипофизом гонадотропных гормонов и на протяжении многих лет используемая с целью лечения миомы матки.

В начале 80-х годов были синтезированы их химические аналоги, и это стало одним из революционных открытий в медицине.

В 1999 году в США лейпролида ацетат был одобрен и стал препаратом первой линии для лечения миомы. С тех пор в мировой клинической практике появилось более 12 лекарственных препаратов – аналогов ГнРГ. В наши дни их, как правило, назначают как средства предоперационной подготовки, для уменьшения объема больших размеров миоматозных узлов. Также они восстанавливают уровень гемоглобина у женщин с хронической постгеморрагической анемией (на фоне аномальных маточных кровотечений) и значительно уменьшают объем кровопотери во время операции. Применение АГнРГ после миомэктомии способствует подавлению роста микроскопических

зачатков миоматозных клеток в миометрии, тем самым снижая вероятность рецидива заболевания.

Основной механизм действия данной группы препаратов заключается в связывании с рецепторами ГнРГ в гипофизе, в результате чего происходит подавление секреции гонадотропинов и половых гормонов, являющихся основными индукторами пролиферации. Это состояние продолжается в течение всего периода лечения, при котором прекращается рост и наступает обратное развитие лейомиомы [42].

Также одним из альтернативных механизмов действия АГнРГ, является непосредственное взаимодействие со специфическими рецепторами в клетках миомы. Они способствуют уменьшению экспрессии генов циклина Е и р33cdk2 (активированные протеинкиназы), которые ассоциированы с G1-фазой клеточного цикла. Происходит подавление промитогенных цитокинов интерлейкина-1 $\beta$  и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), в конечном итоге это приводит к ингибированию пролиферации и неоангиогенеза; запускаются процессы апоптоза за счет повышения активизации Fas/FasL (трансмембранный белок) – и Вах (мультидоменный белок)-обусловленного механизма апоптоза и ослабления действия антиапоптотического белка BCL-2 [92]. По данным иммуногистохимического исследования удаленных миоматозных узлов у пациенток, которым назначались препараты АГнРГ, было выявлено значительное снижение клеточного пролиферативного индекса (на 85 %). Отмечалось снижение уровня трансформирующего фактора роста (TGF) и его рецепторов, что сопровождалось инволюцией миоматозных узлов [94]. К сожалению, несмотря на ряд преимуществ этих препаратов, имеются весьма значительные недостатки. К ним относятся: искусственная менопауза, сопровождающаяся всеми признаками климактерического синдрома и отдаленными последствиями со стороны органов-мишеней. Кроме этого, препараты группы АГнРГ уменьшают размеры узлов только на время их приема, а после отмены терапии миоматозные узлы обычно возобновляют свой рост в течении 6 месяцев [89, 96]. Также во время проведения миомэктомии, как правило,

бывает затруднено вылушивание узла за счет нарушения четкости границы между миомой и здоровым миометрием (трансформация капсулы опухоли) [44]. Не рекомендовано длительное применение препарата (более 6 месяцев) у молодых пациенток из-за ряда нежелательных явлений (гипоэстрогения, потеря минеральной плотности костной ткани) и нередко требуется возвратная терапия или терапия прикрытия (add back).

Антагонисты прогестерона (мифепристон) были предложены для медикаментозной терапии миомы матки в начале 1990-х годов. Учитывая современную теорию патогенеза лейомиомы, где ключевую роль играют половые гормоны, в частности прогестерон, блокада рецепторов прогестерона может подавлять рост опухоли, а также способствовать уменьшению миоматозных узлов. Антигестагены угнетают действие прогестерона на уровне рецепторов, и в результате чего блокируются эффекты прогестерона. В результате проведенных исследований было показано, что после курса лечения мифепристоном в качестве монотерапии ММ, соответствующей размерам до 12 недель, размеры ММ по данным ультразвукового исследования органов малого таза, стали значительно меньше – через 4 недели от начала лечения – на 17,9–42,3 % от размеров ММ до начала лечения. Также по данным доплерометрии отмечалось уменьшение в среднем на 10,2 % интенсивности кровообращения в миоматозных узлах через 3 месяца после начала лечения [59].

Однако необходимо учитывать, что помимо перечисленных эффектов, мифепристон побочно связывается с глюкокортикоидными рецепторами [44, 153]. В ходе одного из исследований по применению мифепристона были выявлены следующие побочные эффекты: вазомоторные симптомы (38 %), простая гиперплазия эндометрия (28 %), временное повышение уровня трансаминаз (4 %) [155]. Более высокие дозы мифепристона (25–50 мг) способны вызывать повышение плазменного адренкортикотропного гормона и как результат – повышение не только плазменного кортизола, но и надпочечникового андрогена и эстрадиола. Такие изменения приводят к развитию гиперплазии эндометрия (без атипии). Также при назначении мифепристона необходимо помнить о ряде

противопоказаний (надпочечниковая недостаточность, длительная терапия ГКС и т. д.).

Все вышеперечисленные аспекты побудили исследователей продолжить поиски нового препарата, избирательно влияющего исключительно на прогестероновые рецепторы.

Использование комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и прогестинсодержащих контрацептивных средств может уменьшить риск развития клинически значимой миомы матки: при длительном использовании (4–6 лет) на 17–20 % и на 50 % при использовании КОК в течение 7 лет и более [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Механизм действия этих препаратов заключается в торможении выработки гипоталамусом релизинг-гормонов, подавляющих гонадотропную функцию гипофиза. КОК способны снизить величину аномальных маточных кровотечений или межменструальных кровотечений, связанных с миомой матки, не влияя на размер образования [Ошибка! Источник ссылки не найден., 65]. Но следует помнить, что эта категория препаратов для лечения миомы матки в России официально не зарегистрирована [68].

Доказано протективное действие монофазных эстроген-гестагенных препаратов в пролонгированном режиме в отношении гиперпластических процессов эндометрия, которые достаточно часто ассоциированы с ММ. Данную группу препаратов используют для лечения аномальных маточных кровотечений, при этом возможна стабилизация роста узлов ММ, но не происходит уменьшения их размеров [Ошибка! Источник ссылки не найден., 4].

Прогестагены вызывают атрофию эндометрия за счет блокирующего действия на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему [16]. В исследовании U. S. Sangkomkamhanget et al. (2013) сделано заключение, что пероральные прогестины не оказывали значительного влияния на размер миомы или связанные с ней симптомы [161]. Но в случае сочетания ММ с гиперплазией эндометрия, они могут уменьшить риск развития аномальных маточных кровотечений (АМК). Также в этом исследовании проводили сравнение между эффективностью прогестагенов и внутриматочной левоноргестрел-релизинг системы (ЛНГ-ВМС) у

женщин в период менопаузального перехода с лейомиомой, сопровождающейся АМК, для снижения объема кровопотери и размеров миомы. Авторы пришли к выводу, что использование ЛНГ-ВМС значительно снижает объем кровопотери при АМК, восстанавливает уровень гемоглобина. ЛНГ-ВМС широко используется во всем мире, благодаря своим лечебным свойствам. С позиций критериев приемлемости ВОЗ, ЛНГ-ВМС при миоме матки, относится к 1 категории приемлемости. Левоноргестрел (ЛНГ) – гестаген, который входит в состав внутриматочной системы оказывает специфическое действие на эндометрий – подавляет митотическую активность клеток, способствует ранней секреторной трансформации эндометрия. ЛНГ снижает риск возникновения миоматозных узлов и тормозит рост миомы матки. Многие авторы отмечают положительные эффекты от лечения ЛНГ-ВМС при гиперплазии эндометрия без атипии [195]. По данным систематического обзора, у женщин с лейомиомой, после введения ЛНГ-ВМС размеры миоматозных узлов уменьшаются незначительно, но исчезают клинические симптомы, ассоциированные с ММ (аномальные маточные кровотечения, межменструальные кровотечения и т. д.) [185]. Преимуществом ЛНГ-ВМС является то, что ее можно использовать пациенткам особой группы риска– с нарушениями системы гемостаза (тромбозы в анамнезе, тромбофилии и т. п.). Но необходимо помнить, что ЛНГ-ВМС может применяться у пациенток с миомой матки при условии, что миоматозные узлы не деформируют полость матки и не затрудняют введение контрацептива [48, 61]. В обратном случае повышается частота спонтанных экспульсий ЛНГ-ВМС [21, 102].

Известна также еще одна группа препаратов для лечения ММ – ингибиторы ароматазы. Механизм действия этих препаратов заключается в подавлении ароматазы, как основного фермента, участвующего в синтезе эстрогена из предшественника-стероида – андростендиона. В результате чего, ингибирование ароматазы приводит к прекращению пролиферации клеток. На данный момент существуют единичные исследования, оценивающие эффективность использования данных препаратов в качестве лечения ММ. По результатам этих исследований было выявлено значительное уменьшение миоматозных узлов, но

учитывая ряд побочных эффектов (тромбоэмболические осложнения, вегетативные расстройства, остеопороз, повышение АД и т. д.), эти препараты в настоящее время не применяют для лечения ММ [12].

Инновационным открытием среди методов лекарственной терапии при ММ, стало открытие в 2012 году в Европе и в 2013 году в России – селективного модулятора прогестероновых рецепторов (СМПР) улипристала ацетат (УПА). Этот препарат создан с учетом современной концепции патогенеза ЛМ как гормонозависимого заболевания с преобладающим влиянием прогестерона. Он отличается от известных тем, что обладает специфическим целенаправленным агонистически-антагонистическим влиянием, в зависимости от того, какие рецепторы расположены в ткани-мишени [11 96, 121]. К тому же он оказывает действие исключительно на ткани лейомиомы, не затрагивая здоровый миометрий. Механизм действия препарата запускается в системе «гипоталамус-гипофиз-яичники-матка», происходит подавление выработки ФСГ и тем самым блокируется овуляция без развития менопаузального эффекта, с сохранением уровня эстрадиола, характерного для середины фолликулярной фазы (60–150 пг/мл). Преимуществом СМПР является то, что по сравнению с АГнРГ они не вызывают эстрогендефицитных состояний (приливы, депрессия, остеопороз). При изучении молекулярно-биологических механизмов СМПР *in vitro*, было выявлено подавление пролиферативной активности и индукция апоптоза за счет угнетения генов BCL-2, PCNA (антитела к ядерному антигену пролиферирующих клеток), подавления синтеза эпидермального фактора роста и сосудистого эндотелиального фактора роста, угнетения синтеза экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) за счет влияния на систему активина А, активации матриксных протеиназ [32, 70, 81]. Это способствует редукции сосудистого русла, ремоделированию и уменьшению объема ЭЦМ миомы матки. Происходит одновременное влияние на паренхиматозный компонент и ЭЦМ [71]. Таким образом, благодаря своим антипролиферативным, проапоптотическим, антифиброзным свойствам УПА значительно уменьшает размеры миоматозных узлов.

По данным многоцентрового исследования, проведенного в четырех странах Европы с разрешения руководства по надлежащей клинической практике (GCP), были выявлены следующие показатели: аменорея развилась в среднем через четверо суток у 79 % женщин, а объем узлов уменьшился на 45 % (от 25 до 66 %). А после 4-х трехмесячных курсов терапии частота аменореи достигла 90 %, а размеры ММ уменьшились на 72 % объема, что позволило некоторым пациенткам отказаться от оперативного вмешательства в связи со значительным регрессом миоматозных узлов [Ошибка! Источник ссылки не найден., 191]. Также УПА оказывает прямое воздействие на эндометрий – развивается аменорея за счет специфических морфологических доброкачественных обратимых изменений, которые получили название «progesterone receptor modulator associated endometrial changes» (РАЕС) – изменения эндометрия, ассоциированные с использованием СМПР [29, 101]. Эти изменения могут случайно быть расценены как гиперплазия эндометрия, но в данном случае такие изменения обратимы после завершения лечения и имеют ряд особенностей: они возникают только под воздействием СМПР, характерны ассиметричный рост и форма желез с аномальной васкуляризацией, выраженное кистозное расширение желез со смешанными прогестагенными (секреторными) и эстрогенными (митотическими) признаками влияния на эпителий без нуклеарной псевдостратификации, abortивные субнуклеарные вакуоли, апоптоз; отсутствие нарушения соотношения желез и стромы, наблюдающихся при истинной гиперплазии [53, 58, 96]. Возникают они, как правило, у пациенток, принимавших УПА в течение 3-х месяцев и после прекращения курса терапии исчезают, а возобновление менструации происходит в течение 4-х недель.

По данным последних исследований в *New England Journal of Medicine*, прием УПА один раз в день в течение 12 недель (по сравнению с инъекциями агонистов ГнРГ) способствовал остановке маточного кровотечения, повышению показателей гемоглобина и уменьшению объема миомы матки [2]. Также отмечены значительное снижение болевого синдрома и повышение качества жизни. В ходе двойного слепого контролируемого многоцентрового исследования

PEARL II были получены следующие результаты: после завершения курса лечения улипристала ацетат обеспечивал более быстрое сокращение выраженности кровотечений в сравнении с АГнРГ; после отмены препарата не происходило обратного развития миоматозных узлов, в отличие от пациенток, получавших АГнРГ, у которых через полгода объем узлов возвращался к исходным значениям [189]. От АГнРГ УПА качественно отличается еще и тем, что на фоне приема не развивается трансформация псевдокапсулы миомы, что в значительной мере облегчает энуклеацию миоматозных узлов во время миомэктомии.

Дополнительно было проведено слепое рандомизированное исследование PEARL IV, опубликованное в феврале 2015 года, в которое были включены 451 пациентка с выраженным геморрагическим синдромом, ассоциированным с ММ. Женщины принимали 5 и 10 мг улипристала ацетата в течение двух 12-недельных курсов (перерыв между курсами составил около 2-х месяцев). В обеих группах, принимавших по 5 и 10 мг улипристала ацетата (62 и 73 % пациенток соответственно), аменорея развилась во время обоих курсов лечения. После очередного курса терапии менструации у женщин возобновлялись, однако объем менструальных выделений становился меньше по сравнению с исходным уровнем. После второго курса лечения уменьшение размеров миомы происходило на 54 и 58 % у пациенток, получавших 5 и 10 мг улипристала ацетата соответственно. После проведения 2-х курсов лечения УПА выявлено снижение случаев анемии с 25 до 10 % [40, 96].

В ходе ретроспективного исследования, проведенного в Италии (S. Ferrero, A. Rassa и соавторами 2015 г.), пациенткам в предоперационном периоде был назначен 3-х месячный курс терапии СМПР в качестве подготовки к гистероскопической миомэктомии. Авторы пришли к заключению, что лечение УПА повышает возможность проведения полной миомэктомии, уменьшает время выполнения операции [187].

Также в зарубежной литературе имеются исследования, изучающие влияние УПА на последующую репродуктивную функцию и исход беременностей у

пациенток, получающих курс терапии. В исследовании принимало участие 52 женщины, из них у 72 % наступила беременность, в группе пациенток, планирующих беременность. Беременность наступила в среднем через 10 месяцев после окончания лечения. Каких-либо осложнений во время гестации, связанных с лечением ММ выявлено не было. Также важным является то, что в период беременности повторного роста лейомиомы обнаружено не было. Подавление пролиферации и уменьшение размеров миоматозных узлов после терапии УПА, может объяснить отсутствие рецидива во время беременности [41, 96].

Эффективность предоперационной терапии УПА была изучена в многоцентровом исследовании PREMIA [166], в котором принимало участие 1 473 женщины с умеренными или тяжелыми симптомами, ассоциированными с ММ. Исследование проходило в 73 клинических центрах в 10 странах (Германия, Франция, Швеция, Великобритания, Австрия, Венгрия, Польша, Румыния, Португалия, Словения). Прием препарата продолжался в течение 3-х месяцев, в дозе 5 мг в сутки, а затем наблюдение за пациентками продолжалось в течение 12 месяцев после прекращения лечения. В результате лечения СМПП только у 38,8 % пациенток было проведено оперативное лечение по поводу лейомиомы, хотя изначально оно было запланировано у всех женщин, включенных в исследование. В среднем между прекращением терапии и оперативным вмешательством проходило 11 недель. Таким образом, можно сделать вывод, что предоперационное лечение УПА позволяет избежать оперативного лечения или отсрочить его. Также во время исследования у женщин отмечалось уменьшение болевых ощущений, и у 60,1 % пациенток через 3 месяца после лечения значительно улучшилось общее состояние, которое оценивалось с помощью шкалы общего клинического впечатления об улучшении (CGI-I) [121, 189].

J. Donnez в своей статье, опубликованной в журнале в 2014 г., предлагает новый алгоритм ведения пациенток с миомой матки [120]. Первую группу составляют женщины в возрасте до 40 лет, с наличием симптоматической ММ 0 типа по классификации FIGO (Международная федерация акушерства и гинекологии), которым показана гистерорезектоскопия с иссечением ножки узла

без предварительной предоперационной подготовки. При наличии узла 1 типа по FIGO диаметром более 3 см, возможно 2 варианта лечения – гистероскопическая миомэктомия либо терапия УПА с дальнейшей гистероскопической резекцией при отсутствии эффекта. Как правило при предоперационной подготовке курсом по 3 месяца УПА при узлах 1 или 2 типа, при диаметре не более 3 см, происходит значительная регрессия узла, и необходимости в последующем операционном лечении не возникает. При наличии миомы с множественными узлами (2–6) или различными типами узлов (типы 2–5) может быть назначен УПА двумя курсами продолжительностью 3 месяца каждый. В результате терапии возможны следующие варианты исходов:

1) значительное уменьшение объема миоматозного узла, более чем на 50 %. Полость матки не деформирована, что позволяет женщине в дальнейшем планировать беременность естественным путем либо с помощью методов ВРТ;

2) регрессия узлов на 25–50 %, но общий объем остается прежним и остается необходимость в оперативном лечении. В этой ситуации терапия УПА способствует проведению лапароскопической миомэктомии с предварительным восстановлением уровня гемоглобина;

3) регрессия узлов на 25–50 %, но полость остается деформированной. В этом случае есть два варианта: продолжить лечение УПА 2–3 курса, либо проведение оперативного лечения;

4) регрессия узла незначительна. В этом случае необходимо оперативное лечение в зависимости от размера и локализации опухоли.

Следующую группу составляют женщины в период менопаузального перехода с симптомной ММ, не заинтересованные в реализации репродуктивной функции и желающие сохранить матку. При наличии миоматозных узлов 0 и I типа алгоритм соответствует вышеперечисленному. При наличии узлов 2 типа, деформирующих полость матки или множественных узлов 2–5 типа предложено длительное использование УПА. Если после 2-3-х курсов терапии происходит уменьшение объема на 50 % и более, отсутствуют симптомы, то возможно прекращение лечения. В случае отсутствия эффекта показано

оперативное лечение. Женщинам старше 40 лет с симптомными миомами рекомендована длительная прерывистая терапия УПА или малоинвазивное органосохраняющее лечение (например, эмболизация маточных артерий (ЭМА)). Если после 2-3-х курсов происходит уменьшение объема узлов от 25–50 %, то возможно проведение еще 2-х курсов терапии. По данным исследования PEARL-III продолжительное лечение приводит к стойкому длительному эффекту. При уменьшении объема узлов на более 50 % и отсутствии симптомов возможно прекращение лечения до возврата симптомов заболевания.

Улипиристал ацетат был включен в руководство Национального института охраны и здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании, в разделе о гиперменорее, ассоциированной с ММ. В протоколе лечения был рекомендован прием УПА 5 мг (до 4-х курсов) пациенткам с аномальными маточными кровотечениями и миомой в диаметре 3 см и более, с уровнем гемоглобина 102 г/л или ниже [14, 27].

По данным постмаркетинговых исследований, после регистрации препарат получали более 765 тысяч пациенток, при этом были замечены единичные случаи повреждения печени и развития печеночной недостаточности (зарегистрировано 5 случаев лекарственного поражения печени – drug-induced liver injury – DILI). В связи с этим, в феврале 2018 года Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency – EMA) приняло временные ограничительные меры по применению препарата. Однако в мае 2018 года способность СМПР вызывать DILI была опровергнута. Основанием для этого послужило подробное изучение этих спорадических случаев. Было выявлено, что у всех пациенток был гепатит, а у одной из них патогистологическое исследование печени показало наличие существовавшего ранее цирроза печени. Отмечено, что УПА не относится к фармакологической группе препаратов, ассоциированных с повышенным риском возникновения DILI. Химическая структура УПА не схожа со структурой препаратов, включенных в перечень химических подгрупп, способных индуцировать развитие DILI. В итоге были выпущены рекомендации, направленные на уменьшение риска развития повреждения печени, что позволяет

применять УПА в качестве 1-й линии лечения ММ. Согласно рекомендациям необходимо перед началом лечения УПА исключить пациенток с нарушением функции печени или хроническими заболеваниями печени, а также провести контроль активности печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ) [36, 90]. В сентябре 2020 года Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора (PRAC) Европейского Союза в связи с вероятным риском поражения печени, но 12 ноября того же года Комитет Европейской Комиссии по лекарственным препаратам для медицинского применения (CHMP) рекомендовал не отзываться регистрационное удостоверение, но ограничить применение препарата. Такое решение было обусловлено тем, что CHMP считает, что польза применения УПА для терапии ММ у женщин, для которых нет альтернативных вариантов лечения, может перевешивать этот риск. Рекомендации CHMP были направлены в PRAC и 11 января 2021 года было принято решение, имеющее юридическую силу. Согласно этому решению утверждена обновленная Европейская общая характеристика лекарственного препарата и внесены соответствующие изменения в Базовую спецификацию препарата (CCDS). Обновленная Российская инструкция, утвержденная Министерством Здравоохранения Российской Федерации, включает следующее показание: курсовая терапия симптомов миомы матки средней тяжести и тяжелой степени у женщин старше 18 лет до наступления менопаузы, для которых эмболизация маточных артерий и/или хирургическое лечение миомы матки неприемлемы или указанные методы были неэффективны. Длительность терапии составляет не более 4-х курсов. Меры минимизации риска серьезного поражения печени остаются прежними – лечащий врач в обязательном порядке проводит регулярный мониторинг показателей функции печени, согласно инструкции к препарату.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что улипристала ацетат – это альтернативный вариант консервативной терапии в отношении миомы матки, который на данный момент продемонстрировал впечатляющие положительные клинические результаты. Перспективными являются дальнейшие

исследования, для открытия новых граней и расширения показаний для использования этого препарата при ММ.

### **1.3 Частота, патогенез и факторы риска рецидивов миомы матки после МИОМЭКТОМИИ**

Несмотря на появление в арсенале новых фармацевтических средств для медикаментозной терапии ММ, миомэктомия остается основным и преобладающим методом лечения. В настоящее время, среди органосохраняющих методов лечения наиболее часто используются: лапароскопическая миомэктомия, лапаротомическая миомэктомия, эмболизация маточных артерий (ЭМА), гистерорезектоскопия [64, 122, 144, 161, 162, 185, 199]. Однако частота рецидива ММ после оперативного вмешательства по данным современной литературы остается высокой и составляет 18–40 % [128128]. Риск рецидива 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 [38]. Оставшиеся после миомэктомии зачатки миоматозных клеток размером до 20 мм могут стать в дальнейшем субстратом для роста макроскопически определяемого узла лейомиомы. Многие авторы отмечают высокую частоту (до 85 %) миомы матки в сочетании с аденомиозом [25]. Несмотря на значительное количество отечественных и зарубежных источников об исходах органосохраняющих методов лечения ММ, патогенетические механизмы рецидивов лейомиомы малоизучены.

По данным Э. В. Баширова с соавт. предиктором рецидива роста миоматозных узлов является отсутствие адекватной послеоперационной реабилитации, что приводит к цепочке патологических звеньев: длительное сохранение характерного для раннего послеоперационного периода провоспалительного сдвига, возрастание деструктивных процессов в травмированной миометриальной ткани с увеличением в динамике

антиапоптической активности (дефицит Fas-L), истощения факторов Th1-клеточного звена и развитие состояния иммуносупрессии [7].

В ходе этого исследования была изучена частота рецидивов заболевания в зависимости от метода оперативного лечения: после лапароскопической миомэктомии рецидив составил 75 %, лапаротомической миомэктомии – 68,7 %, ЭМА – 72,7 % (при отсутствии медикаментозной реабилитации) [7, 72]. При оценке цитокинового профиля через 3 месяца после ЭМА у пациенток отмечается увеличение продукции провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИНФ- $\gamma$ ), подавление активности клеточного звена. Подобные изменения в совокупности с развитием иммуносупрессии (наличие скрытой инфекции органов малого таза), на фоне имеющегося дисбаланса процессов апоптоза и пролиферации приводит к пролиферации миоматозных клеток. К одним из факторов риска рецидива ММ в послеоперационном периоде, также относят наличие сопутствующих пролиферативных заболеваний – аденомиоза. Были проведены исследования для определения взаимосвязи между генотипами матриксных металлопротеиназ и ингибитора активатора плазминогена с морфологической формой миомы матки в сочетании с аденомиозом, с целью диагностики возможного рецидива миомы матки. Получены следующие результаты: наличие у женщин гомозиготного (2G/2G) или гетерозиготного (1G/2G) состояния гена MMP-1 и сочетание аллелей 2G MMP-1 и 5G PAI-1 характерно для пролиферирующей формы миомы в сочетании с аденомиозом. Частота рецидива у женщин с ММ в сочетании с аденомиозом в течение 2-х лет составила 15,6 % [5]. Наличие полученных изменений приводит к усилению процессов неоангиогенеза, как основного фактора патогенеза миомы матки и аденомиоза [197]. Усиливаются процессы коллагенолиза, возрастает риск эктопии клеток эндометрия в прилежащие области. Таким образом, повышение риска рецидива миомы матки усугубляется наличием сопутствующей патологии (аденомиоза), изменений регулирующих генов, влияющих на общие звенья патогенеза, а также имеет значение гистологический тип миомы (простая или пролиферирующая).

Учитывая все вышеперечисленное, остается необходимым назначение адекватного комплексного послеоперационного противорецидивного лечения.

#### **1.4 Методы медикаментозной профилактики возникновения рецидивов миомы матки и их эффективность**

На сегодняшний день для профилактики рецидива ММ после миомэктомии, используются следующие препараты: АГнРГ, КОК или ЛНГ-ВМС, мифепристон [110, 117, 119, 143, 149, 156, 178, 182, 193].

Наиболее часто в послеоперационном периоде используют АГнРГ. В. А. Хорольский с соавт. в результате исследования эффективности АГнРГ после миомэктомии, получили следующие показатели: через 1 месяц лечения отмечено уменьшение количества оставшихся миоматозных узлов с  $5,45 \pm 0,5$  до  $3,27 \pm 0,25$ , размеров доминантного узла с  $(18,14 \pm 0,09)$  до  $(16,14 \pm 0,01)$  см. Через 3 месяца число миоматозных узлов уменьшилось до  $2,54 \pm 0,27$ , объем матки до  $227,8 \pm 10,1$  (на 30 % от исходного уровня). Через 3 и 6 месяцев после окончания применения АГнРГ не выявлена отрицательная динамика в размерах и числе миоматозных узлов, объеме матки. Также отмечено значительное истончение толщины эндометрия до  $(5,3 \pm 0,002)$  мм вплоть до «аблации» к третьему месяцу лечения. Восстановление толщины эндометрия определялось в течение 3-х и 6-ти месяцев [99]. Использование АГнРГ способствует профилактике рецидива ММ, а также возникновению гормонозависимой сопутствующей патологии (внутренний эндометриоз и гиперплазия эндометрия). Но, по данным некоторых авторов, после окончания лечения АГнРГ (диферелин), в течение года у 10–12 % больных наблюдается рецидив миомы матки, другие авторы приводят данные о частоте рецидивов 27–35 % [91]. Еще одним недостатком этой группы препаратов является их системное влияние на гипоталамо-гипофизарную ось (десенситизация гипофиза), развитие нежелательных побочных эффектов и снижение качества жизни, особенно это важно для женщин, планирующих беременность.

Еще одна группа препаратов, используемая в качестве противорецидивной терапии ММ – это ВМС-ЛНГ. На фоне применения ВМС-ЛНГ железы эндометрия становятся атрофичными, клетки эпителия неактивными, развивается децидуальная реакция в строме. Гестаген, входящий в состав ВМС-ЛНГ, способствует снижению митотической активности клеток опухоли, что препятствует их дальнейшему росту. По данным многоцентрового исследования авторами были получены следующие результаты: развитие стойкой стабилизации или уменьшения размеров миоматозных узлов [28]. У всех пациенток с наличием аномальных маточных кровотечений, а также патологии эндометрия в виде железистой и железисто-кистозной гиперплазии через 3–6 месяцев применения ВМС-ЛНГ наблюдалась олигоменорея или аменорея. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о возможности применения ВМС-ЛНГ в качестве самостоятельной терапии у категории пациентов с небольшими размерами узлов миомы матки или в качестве заключительного этапа лечения ММ после проведенной миомэктомии [28, 91]. Исследования А. В. Зацепина также показали, что при использовании ЛНГ-ВМС у 12 % пациенток возможно появление побочных явлений в виде кистозных образований яичников, возможны также инфекционные осложнения, связанные с применением ЛНГ-ВМС [30].

Ряд авторов приводят данные об применении после миомэктомии препарата антипрогестинового ряда – мифепристона. У пациенток, получавших в качестве послеоперационной терапии мифепристон, миоматозные узлы были меньшего диаметра и возникали через более длительный промежуток времени [98]. Механизм действия препарата обусловлен инактивацией рецепторов прогестерона. Он снижает количество сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), что приводит к торможению процессов ангиогенеза [35, 39, 43, 56, 83, 93, 97, 150, 157]. Воздействие препарата на ключевой фактор патогенеза ММ обеспечивает доказанное преимущество этого метода лечения ММ. Но селективность данного препарата остается спорной – мифепристон помимо прогестероновых рецепторов (РП) дополнительно связывается с глюкокортикостероидными. В современной

литературе имеются единичные исследования по применению мифепристона в послеоперационном периоде.

Таким образом, необходимо дальнейшее изучение его использования после органосохраняющих операций по поводу миомы матки и риск возможного рецидива заболевания.

Учитывая современную концепцию патогенеза лейомиомы, как гормон-ассоциированного заболевания, доминирующую роль в котором играет прогестерон, актуальным и оправданным является использование УПА в качестве послеоперационной профилактики рецидива роста миомы [134, 168, 169, 170, 175, 180, 192]. На данный момент показанием для применения улипристала ацетата является: курсовая терапия симптомов миомы матки средней тяжести и тяжелой степени у женщин старше 18 лет до наступления менопаузы, для которых эмболизация и/или хирургическое лечение миомы матки неприемлемы или указанные методы были неэффективны. Длительность терапии составляет не более 4-х курсов. Механизм действия УПА заключается в смешанном тканеспецифическом агонистическо-антагонистическом влиянии на рецепторы прогестерона в ММ, миометрии, эндометрии и гипофизе, в результате чего снижается концентрация ФСГ, при этом не развивается гипоэстрогенных состояний, препарат хорошо переносится, а уровень эстрадиола соответствует середине фолликулярной фазы нормального цикла. Он оказывает прямое влияние на клетки ММ, подавляя клеточную пролиферацию и индуцируя апоптоз через специфические факторы роста (эпидермальный, сосудистый эндотелиальный фактор роста и т. д.) [118, 127, 139, 160, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, 171]. УПА в отличие от мифепристона, помимо подавления прогестерона, обладает минимальным сродством к рецепторам андрогенов, а также рецепторам эстрогенов, глюко- и минералокортикоидов, поэтому он лишен многих побочных эффектов, присущих препаратам с неселективным воздействием на рецепторы прогестерона [53, 115, 180]. Развитие аменореи реализуется путем прямого действия на эндометрий – обратимые РАЕС-изменения эндометрия, ассоциированные с применением модуляторов рецепторов прогестерона.

Восстановление менструальной функции происходит в течение нескольких недель, даже после 4-х курсов терапии. В доступной литературе мало работ, в которых изучалось бы использование данной группы препаратов в качестве противорецидивной терапии. Но даже из тех, немногочисленных исследований получены впечатляющие положительные результаты. Было проведено сравнительное исследование 3-х групп препаратов, используемых в качестве послеоперационной профилактики рецидива ММ у пациенток, которым была проведена консервативная миомэктомия: УПА, АГнРГ, КОК [95, 194]. Контрольное исследование УЗИ органов малого таза проводилось в течение 12–24 месяцев. У пациенток, принимавших после операции КОК, повторный рост миоматозных узлов обнаружен у 7 (30,4 %), из них у 3 (13 %) в течение года после лечения возобновился геморрагический синдром. Одна пациентка была направлена на повторное оперативное лечение в связи с большими размерами опухоли (13 см). В 1-й группе (УПА) через 12 и 22 месяца и во 2-й группе (АГнРГ) через 14 и 24 месяца выявлены миоматозные узлы, по данным ультразвукового исследования, у 2-х (8,6 %) из 23 женщин. При этом у женщин, получавших послеоперационную терапию АГнРГ или УПА, миоматозные узлы были достоверно меньшего диаметра и возникали через более длительный интервал времени [129, 194]. В другом исследовании были обследованы 11 пациенток, в анамнезе которым была проведена миомэктомия в сочетании с метропластикой. Пациенткам был назначен улипристала ацетат по схеме: 5 мг/сутки в течение 3-х месяцев, в течение четвертого месяца лекарственное средство не применялось, далее 5 мг/сутки в течение следующих 3-х месяцев. Через 12 месяцев было проведено контрольное УЗИ органов малого таза, рецидива ММ выявлено не было [8, 88].

Учитывая наличие положительных результатов при использовании СМПР, их селективное антипролиферативное действие и хорошую переносимость препарата, актуальным является дальнейшее изучение данной группы препаратов в качестве послеоперационной терапии с целью профилактики рецидивов миомы матки.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика пациенток

Данная диссертационная работа была выполнена на кафедре перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (заведующий кафедрой профессор, д-р мед. наук Цхай В. Б.).

Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (от 22.11.2017, протокол № 80/2017). Все пациентки подписали добровольное информированное согласие об участии в исследовании.

Проведено проспективное исследование, в которое было включено 197 пациенток, всем им была проведена миомэктомия (лапароскопия/лапаротомия) в отделении гинекологии КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства» (главный врач, канд. мед. наук Янин В. Н.).

Патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование проводилось в КГБУЗ «Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро» (главный врач Бекузаров С. С.).

Все обследуемые пациентки были жительницами г. Красноярска и Красноярского края. Критерием отбора 197 пациенток являлся установленный клинический диагноз миомы матки на основании клинико-anamнестических и инструментально-диагностических данных. Все пациентки, участвующие в нашем исследовании, ранее не получали медикаментозное гормональное лечение по поводу миомы матки.

Все пациентки, включенные в исследование, наблюдались в послеоперационном периоде в поликлинике КГБУЗ «КККЦОМД» или в женских консультациях КГБУЗ КМРД № 5 (главный врач, канд. мед. наук Ковалевская О. И.), в период с 2017 по 2020 гг., подписавшие добровольное

информированное согласие на участие в данном исследовании.

Критерии включения:

- 1) пациентки репродуктивного возраста от 18–45 лет с наличием миомы матки, требующим оперативного лечения (размеры миоматозных узлов составляли более 3 см по данным трансвагинального УЗИ; локализация миоматозных узлов по отношению к стенкам матки определялась согласно классификации FIGO (2011г.) и варьировала от 4–7 типов;
- 2) пациентки после оперативного лечения (миомэктомии), подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- 1) пациентки, не желающие выполнять протокол исследования или процедуры;
- 2) возраст моложе 18 лет;
- 3) сочетанная гинекологическая патология, требующая оперативного вмешательства;
- 4) гиперчувствительность к улипристалу или любому из вспомогательных веществ;
- 5) беременность и период грудного вскармливания;
- 6) кровотечение из влагалища неясной этиологии или по причинам, не связанным с миомой матки;
- 7) рак матки, шейки матки, яичников или молочной железы;
- 8) бронхиальная астма (тяжелая форма, не поддающаяся коррекции пероральными глюкокортикостероидами);
- 9) сопутствующие заболевания печени, печеночная недостаточность, повышение верхней границы нормы печеночных ферментов (АЛТ и АСТ) более чем в 2 раза;
- 10) субмукозная локализация миоматозных узлов.

Помимо стандартного дооперационного обследования больных, проводился тщательный сбор анамнеза с учетом особенностей коморбидного фона, сопутствующих соматических и гинекологических заболеваний пациенток.

Тщательно изучен анамнез заболевания, факторы риска возникновения ММ, наследственность, длительность заболевания, динамика развития заболевания, методы проведенного ранее лечения ММ.

Учитывались показатели роста и веса и рассчитывался индекс массы тела. Значения ИМТ для взрослого человека: 18,5–25 – нормальный вес, от 25–30 – избыточный вес, от 30–35 – ожирение 1 степени, 35–40 – ожирение 2 степени, 40 и выше – ожирение 3 степени (для расчетов применялся индекс Кетле).

Характер менструальной функции оценивался по следующим показателям: возраст менархе, регулярность, обильность, болезненность менструального цикла.

Обильными менструациями, согласно последним данным международной организации акушеров и гинекологов FIGO (International Federation of Gynaecology and Obstetrics), считаются чрезмерные по длительности (более 8 дней) и объему кровопотери (более 80 мл). Интенсивность болевого синдрома оценивалась по Визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ). Она представляет собой непрерывную шкалу в виде горизонтальной или вертикальной линии длиной 10 см. и расположенными на краях двумя точками: «нет боли» и «сильная нестерпимая боль».

Определялись методы используемой контрацепции (барьерные методы контрацепции, комбинированные оральные контрацептивы, ВМС, прерванный половой акт).

В ходе проводимого опроса изучались особенности гинекологического анамнеза: наличие дополнительной гинекологической патологии (внутренний или наружный эндометриоз, хронические оофориты, эндометриты, сальпингиты, заболевания шейки матки, заболевания молочных желез, наличие очаговых образований яичников, наличие бесплодия, аномалий развития матки), количество беременностей, паритет родов, течение родов, количество абортов и самопроизвольных выкидышей, перенесенные ИППП (герпес, хламидиоз, трихомоноз) оперативные вмешательства на органах малого таза в анамнезе.

Устанавливалось наличие отягощенной наследственности в отношении

заболевания – наличие ММ у ближайших родственников первой линии.

В зависимости от давности заболевания миомой матки оценивалось 3 параметра (давность заболевания до 3-х лет, от 3-х до 5-ти, более 5-ти лет) среди всех пациенток.

В зависимости от прогрессирования темпов роста миоматозных узлов также оценивалось 3 параметра (медленный, умеренный, быстрый рост узлов). Показатели заимствованы из клинических рекомендаций по диагностике и лечению ММ от 2015 г.): быстрый рост миомы – более чем на 4 недели беременности в течение года или более чем на 50 см<sup>3</sup> за год, медленный рост – менее чем на 50 см<sup>3</sup> за год наблюдения, умеренный рост – более чем на 50 см<sup>3</sup> за 6 месяцев.

Всем пациенткам, после комплексного предоперационного обследования была проведена миомэктомия лапаротомным или лапароскопическим доступом с последующим гистологическим исследованием операционного материала. Автор диссертационной работы принимал личное участие в проведении большинства этих операций.

Выбор операционного доступа и характер оперативного вмешательства зависел от многих факторов, и в каждом конкретном случае решение принималось в индивидуальном порядке, с учетом варианта роста и размеров миоматозных узлов, выраженности интерстициальной инвазии, а также дальнейших репродуктивных планов женщины.

В послеоперационном периоде всем пациенткам проводился комплекс реабилитационных мероприятий, целью которого являлись формирование полноценного рубца (рубцов), профилактика воспалительного и спаечного процессов, предупреждение рецидива опухоли, восстановление метаболических и гормональных нарушений, восстановление репродуктивной и менструальной функции.

В зависимости от проводимой послеоперационной противорецидивной терапии пациентки были разделены на четыре группы исследования. Формирование групп осуществлялось с помощью метода простой случайной

выборки. Такое распределение осуществлено для того, чтобы группы исследования были репрезентативными по отношению к генеральной совокупности (все пациенты, включенные в исследование) и чтобы каждая группа была схожа по составу на общую совокупность участников исследования.

В 1-ю группу включена 51 пациентка, которым после миомэктомии был назначен препарат группы СМПР (улипристала ацетат) в дозе 5 мг/сутки в течение 3-х месяцев в непрерывном режиме. Во 2-ю группу включено 49 пациенток, которым после миомэктомии был назначен препарат группы АГнРГ (трипторелина ацетат) в дозе по 3,75 мг в виде внутримышечных инъекций 1 раз в 28 дней в течение 3-х месяцев. В 3-ю группу включено 49 пациенток, которым после миомэктомии были назначены комбинированные оральные контрацептивы (КОК) в течение не менее 6 месяцев. Следует пояснить, что для всех КОК основным показанием для их применения является контрацепция, поэтому в эту группу были включены те пациентки, которым КОК назначались именно с целью контрацепции. В качестве группы контроля (4-я группа) были применены данные 48 пациенток, которые предпочли не использовать гормональное лечение и не получали противорецидивной терапии.

В течение 12 месяцев после оперативного вмешательства и отмены медикаментозных гормональных препаратов мы оценивали частоту рецидива ММ (то есть появление хотя бы 1 миоматозного узла и рост мелких, неудаленных узлов). Кратность выполнения ультразвукового исследования была следующей:

- 1) первое УЗИ проводилось перед выпиской из стационара;
- 2) следующее контрольное УЗИ выполнялось через 3 месяца после операции (осуществлялся контроль за ростом оставшихся мелких узлов и визуализацией вновь появившихся узлов);
- 3) второе контрольное УЗИ выполнялось через 6 месяцев после операции;
- 4) третье контрольное УЗИ выполнялось через 12 месяцев после операции (также осуществлялся контроль за ростом оставшихся мелких узлов и визуализацией вновь появившихся узлов).

## **2.2 Методы исследования**

### **2.2.1 Клинические методы**

Всем пациенткам было проведено комплексное обследование, в которое входили следующие методы: стандартное предоперационное обследование (лабораторные методы исследования, гинекологический осмотр, сбор соматического и гинекологического анамнеза и т. д.), изучение историй болезней, составление анкет. Нами были разработаны анкеты, включающие общие вопросы (Ф.И.О., пол, возраст) вопросы по оценке длительности заболевания, использованных ранее методов лечения. При анализе (составлении) анкет оценивались критерии: возраст, анамнез жизни, наличие отягощенной наследственности, жалобы при поступлении в стационар, длительность заболевания, выраженность клинических проявлений заболевания, гинекологический анамнез (менархе, характер менструальной функции, количество родов, их течение и исход, перенесенные заболевания) наличие сопутствующей соматической патологии, перенесенные оперативные вмешательства на органах малого таза, брюшной полости, дальнейшие репродуктивные планы.

Обследование пациенток включало в себя изучение жалоб, время их возникновения, продолжительность и вариабельность на фоне прогрессирования миомы матки, обзор катamnестических и анамнестических сведений, проведение гинекологических и специальных методов обследования. Изучался семейный анамнез с учетом наличия ММ у кровных родственников первой линии.

Также из анамнеза отмечалось наличие проведенного ранее общехирургического или гинекологического оперативного вмешательства, давность заболевания, используемые ранее препараты для консервативного лечения.

Стандартное гинекологическое обследование проводилось согласно общепринятой схеме и включало в себя: исследование наружных и внутренних

половых органов, бимануальное влагалищное исследование, ректовагинальное исследование, осмотр в зеркалах, проведение кольпоскопии. При бимануальном исследовании оценивались следующие характеристики: размеры матки, подвижность, форма, консистенция, наличие миоматозных узлов, болезненность, состояние придатков, наличие дополнительных патологических образований, характер выделений из половых путей.

Все методы исследования проводились с одобрения локального этического комитета ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России от 22.11.2017 и подписанного информированного добровольного согласия пациентов. В работе с пациентками были соблюдены этические принципы, определенные Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964; 2000).

### **2.2.2 Инструментальные и лабораторные методы**

Перед проведением оперативного вмешательства всем пациенткам проводилось комплексное обследование, которое включало следующие методы: анализ историй болезни, анкетирование больных накануне операции и через 12 месяцев после операции. Лабораторное обследование больных проводилось за 10 дней до операции, инструментальные методы (в предоперационном периоде выполнялась пайпель-биопсия эндометрия с последующим морфологическим исследованием взятого материала, УЗИ органов малого таза).

#### Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось всем пациенткам до оперативного вмешательства, перед выпиской из стационара и через 3, 6 и 12 месяцев после операции. При первичном ультразвуковом исследовании, проводимом до миомэктомии, определяли количество, локализацию и объем миоматозных узлов, их отношение к полости матки, направление роста узлов (подслизистый, интерстициальный, подбрюшинный, деформирующий полость

матки), внутренняя эхоструктура (гипо-гетероэхогенная структура, наличие кистозных областей в пределах миомы). Оценивали размеры (длина, ширина, передне-задний размер), объем (вычисление производилось по формуле Brunn), форму матки, толщину и структуру эндометрия, размеры и строение яичников, наличие дополнительных объемных образований и варикозного расширения вен малого таза [74].

Всего было произведено 736 ультразвуковых исследований. Исследования проводились на ультразвуковых аппаратах Mindray DC-N6 Mindray DC-7, относящихся к системам контактного сканирования и оснащенных набором мультисекторных конвексных датчиков частотой 3,5 МГц (для трансабдоминального исследования) и частотой 6,5 и 7 МГц (для трансвагинального исследования) в режимах В и М, цветового доплеровского картирования, направленного доплера, импульсно-волнового доплера. Всем пациенткам проводилось комплексное сонографическое трансабдоминальное и трансвагинальное исследование на 5–7-й день цикла. В ходе обследования определялись анатомические особенности и состояние органов малого таза, полученные размеры, объем матки и яичников сравнивались со стандартными нормативными показателями. УЗИ органов малого таза проводилось через 3, 6 и 12 месяцев от начала противорецидивного лечения с целью оценки эффективности терапии. Первичными критериями эффективности лечения были: отсутствие рецидива ММ (наличие рецидива ММ отмечалось при выявлении хотя бы 1 миоматозного узла), длительность безрецидивного периода, уменьшение объема матки, контроль над аномальными маточными кровотечениями и восстановление уровня гемоглобина.

Перед оперативным лечением всем пациенткам были проведены стандартные лабораторные обследования: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи, определение группы крови, Rh-фактора. Проведение диагностических тестов на наличие ВИЧ, сифилиса, вируса гепатита В и С. Всем пациенткам проводилось микроскопическое исследование мазков с целью определения состава

влажалищной флоры и степень чистоты, а также PAP-тест шеечного эпителия. Пациентки предварительно консультированы терапевтом, анестезиологом, при наличии сопутствующей патологии, осуществлялась консультация смежных специалистов (кардиолог, эндокринолог, нефролог, уролог, общий хирург). Обязательным моментом предоперационного периода являлось получение согласия на оперативное вмешательство, обсуждение возможных последствий, возможность изменения объема операции, при необходимости переход на лапаротомический доступ.

Хирургическое вмешательство осуществлялось в операционных, оснащенных набором инструментов для эндовидеохирургии Karl Storz (Германия). Выполнялась лапароскопия или лапаротомия с применением эндотрахеального наркоза по стандартной методике. Проводилась ревизия органов малого таза: оценивалось положение, размеры матки, состояние серозного покрова, состояние маточных труб и придатков. Оценивалась локализация миоматозных узлов, их количество, размеры. Для оценки этих параметров была использована классификация FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics 2011). Дополнительно оценивалось наличие интраоперационных факторов: наличие очагов эндометриоза, наличие спаечного процесса, наличие изменений маточных труб, наличие кистозно-измененных яичников. Миомэктомию осуществляли с применением механической и электрохирургической энергий. Учитывая различие локализации миоматозных узлов и их размеров, нельзя выделить определенные, стандартные этапы для всех операций. Интраоперационная кровопотеря осуществлялась путем расчета разницы объема введенной и выведенной в брюшную полость жидкости, гравиметрическим методом. В послеоперационном периоде оценивались уровень гемоглобина и гематокрита. Массу удаленных макропрепаратов определяли путем взвешивания.

#### Гормональное исследование

После проведенного курса противорецидивного лечения, у пациенток проводилось определение показателей гормонов крови (фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ),

эстрадиол, антимюллеров гормон (АМГ) с целью оценки влияния препарата на гормональный фон, исключения состояния гипозестрогении. Гормоны сдавались на 2-3-й день менструального цикла. Также пациентки были проинформированы о необходимости исключить физические нагрузки, стрессовые ситуации, физиотерапевтические процедуры, употребление спиртных напитков и жирной пищи. Непосредственно перед исследованием рекомендовалось исключить курение.

Исследование содержания гормонов в периферической крови производилось в лаборатории КГБУЗ КККЦОМД. Уровни показателей гормонов крови (ФСГ, ЛГ, эстрадиола, АМГ) определялись с помощью иммуноферментного анализа на аппаратах Architect 2000 SR фирмы Abbott (Германия) через 3 и 6 месяцев после начала лечения. В качестве референсных значений уровня гормонов в крови использовались данные лаборатории КГБУЗ КККЦОМД (Таблицы 1 и 2).

Таблица 1 – Нормативы содержания гормонов в крови, разработанные в лаборатории КККЦОМД г. Красноярск

Показатель	Референсные значения		
	Фолликулярная фаза цикла	Лютеиновая фаза	Овуляция
ЛГ(МЕ/л)	2,4–12,6	1–11,4	14–96
ФСГ (МЕ/л)	3,5–12,5	1,7–7,7	4,7–21,5
Эстрадиол (пмоль/л)	12,4–233	22,3–341	41–398

Таблица 2 – Нормативы содержания гормонов в крови, разработанные в лаборатории КККЦОМД г. Красноярск

Показатель	Референсные значения				
	18–26 лет	26–31 лет	31–36 лет	36–41 лет	41–46 лет
АМГ (нг/мл)	0,96–13,34	0,17–7,37	0,07–7,35	0,03–7,15	0–3,27

### Методы хирургического лечения

Показаниями к выполнению оперативного лечения являлись: аномальные маточные кровотечения, ассоциированные с хронической железодефицитной анемией, хроническая тазовая боль, нарушение функции смежных органов (прямая кишка, мочевого пузыря, мочеточники), большие размеры узла (более 12 недель беременной матки), быстрый рост образования (более чем на 4 недели беременности в течение года), бесплодие при отсутствии иных причин, наличие субсерозных миоматозных узлов размерами более 4–5 см.

Выбор операционного доступа и объема оперативного вмешательства зависел от различных факторов, и в каждом конкретном случае решение принималось в индивидуальном порядке, с учетом размера и локализации миоматозных узлов.

Показаниями к лапароскопическому доступу были: размер миоматозного узла не более 10–12 см, единичные опухоли (максимальное количество 2-3) с типичным расположением узла, интерстициальный узел с центростремительным ростом при расстоянии до серозной оболочки меньше 10 см, отсутствие противопоказаний для лапароскопии. Лапароскопические миомэктомии проводились с помощью лапароскопического набора инструментов фирмы «Karl storz» (Германия). В остальных случаях миомэктомия была осуществлена лапаротомическим доступом.

### Патоморфологическое исследование

В ходе работы были использованы гистологические и иммуногистохимические методы исследования удаленных макропрепаратов.

#### *Гистологическое исследование миоматозных узлов*

Морфологическое исследование макропрепаратов, удаленных в ходе операции миомэктомии, проводили в патологоанатомическом отделении Краевого Перинатального центра (заведующий отделением Шишигина С. В., главный врач, канд. мед. наук Янин В. Н.)

Определялись гистологические варианты строения лейомиомы и особенности роста опухоли, оценивали ее пролиферативную активность, степень

выраженности сосудистого компонента в структуре опухолевого узла, а также наличие расстройств кровообращения, дистрофических и некротических изменений.

После проведенной миомэктомии операционный материал фиксировали в 10 % формалине в течении 24–48 часов. Материал брали из центральных и периферических зон. Затем материал обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и фиксировали в парафине. Полученные парафиновые блоки на микротоке LEIC были использованы для изготовления серии срезов толщиной 3–7 мкм, которые фиксировались на предметные стекла. Стекла окрашивались гематоксилин-эозином и эозином по методу Ван-Гизона. С помощью этого метода проводили гистологическое изучение материала для выявления характера патологических процессов в удаленных во время оперативного вмешательства тканях. Гипертрофия лейомиоцитов оценивалась по сопоставлению их размеров с размерами лимфоцитов, обнаруживаемых в препарате [61].

Для установления гистологического типа лейомиомы нами использовалась классификация ВОЗ (1997 г). В нашем исследовании встречались простая, клеточная и ММ с дистрофическими изменениями [61, 93].

Микроскопия проводилась при помощи микроскопа ECLIPS-50 с видеонализатором «SONY». Оценивались сосудистые и гладкомышечные компоненты миоматозного узла, а также воспалительные, некротические, дистрофические явления в опухоли.

#### *Иммуногистохимическое исследование миоматозных узлов*

Существенную роль при выборе тактики лечения, прогнозе заболевания имеет установление гистологического варианта миомы матки. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выделяет обычную, клеточную, причудливую, эпителиоидную и др. гистологические варианты миомы матки.

На данный момент существует современный метод морфологической диагностики опухолей с применением иммуногистохимических методов. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование – метод определения точной локализации клеточного либо тканевого компонента (антигена) с помощью

гистохимических и иммунологических реакций. Основная область применения этого метода: исследование опухолевых образований с целью определения гистогенеза недифференцированных компонентов опухоли, прогностическая оценка дальнейшего течения заболевания, а также выбор последующей терапии. В нашем исследовании этот метод применен с целью определения пролиферативной активности удаленного миоматозного узла, так как пролиферативная активность является наиболее важной характеристикой фенотипа опухоли и определяет риск метастазирования, рецидива заболевания, потенциальный ответ на терапию и определяет селективный подход к выбору лечения.

При использовании ИГХ метода исследования определялись маркеры апоптоза, пролиферации и ангиогенеза. Основные маркеры:

- 1) Ki-67 (маркер пролиферативной активности);
- 2) BCL-2 (маркер ингибитора апоптоза);
- 3) VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста);
- 4) TGF (трансформирующий фактор роста);
- 5) Моноклональные антитела к рецепторам прогестерона и эстрогена (ER и PR).

Маркер Ki-67 является маркером пролиферации. Он оценивается в процентах и показывает, какой процент опухолевых клеток активно делится. Этот маркер является значимым в прогнозе опухолевого заболевания и ответа опухоли на химиотерапевтическое лечение [6, 120, 183]. Например, чем ниже показатель Ki-67, тем хуже опухоль отвечает на химиотерапевтическое лечение (и наоборот). Пролиферативная активность является основным фактором как в механизме злокачественной трансформации клеток, так и в биологическом поведении уже возникших опухолей. Эта характеристика фенотипа опухоли, в значительной степени определяет скорость роста миомы матки, риск метастазирования, потенциальный ответ на лечебные мероприятия и исход онкологического заболевания [107]. В нашем исследовании оценка пролиферативной активности опухолевых клеток была необходима не только для

определения биологических характеристик опухолей, но и для селективного подхода к выбору алгоритма ведения в послеоперационном периоде.

Маркер BCL-2 (B-cell lymphoma-2) – внутриклеточный белковый фактор, подавляющий апоптоз во многих клеточных системах. Белкам BCL-2 принадлежит основная роль в регуляции апоптоза, при этом в их семействе насчитывают около 17 его членов [8, 9, 45, 57, 79, 95, 105, 126, 172, 186]. Половина белков отвечает за подавление апоптоза (A1, BCL-2, BCL-x1, BCL-w, Mcl-1, Bcl-2), другая часть протеинов (Bax и Bad), напротив, запускают клетку в апоптоз. Считается, что снижение уровня белка BCL-2 способствует усилению апоптоза, тогда как сверхэкспрессия белка защищает клетки от запрограммированной гибели. Именно за счет подавления процессов апоптоза увеличивается объем клеточных узлов ММ, тогда как прогрессивный рост простых узлов обусловлен вторичными изменениями, за счет отека и воспаления.

Маркер VEGF (vascular endothelial growth factor) – сосудистый эндотелиальный фактор роста, играет ключевую роль в ангиогенезе, процессах пролиферации и дифференцировки клеток, в частности лейомиомы под влиянием прогестерона [116].

Маркер TGF (transforming growth factor) – трансформирующий фактор роста, относится к семейству димерных полипептидов с молекулярной массой 25 кДа, которые широко распространены в тканях и синтезируются многими клетками. Свое название этот маркер получил из-за способности индуцировать трансформацию фенотипа в культуре клеток. Существует три изоформы TGF- $\beta$  (TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3). TGF- $\beta$  имеет три основных типа биологической активности: он подавляет пролиферацию большинства клеток, стимулирует рост некоторых мезенхимальных клеток, обладает иммуносупрессорным действием и усиливает формирование межклеточного матрикса [130, 136, 137, 138].

ER и PR – моноклональные антитела к рецепторам прогестерона (PR) и эстрогена (ER) относятся к внутриклеточным рецепторам стероидных гормонов. Они присутствуют в различных тканях-мишенях, в том числе в молочных железах и матке, где они принимают участие в механизмах гормональной индукции

синтеза матричной РНК, белков, высвобождении цитокинов и факторов роста. ER и PR вовлечены в механизмы развития и метастазирования опухолей.

Иммуногистохимическое исследование проводилось с помощью автоматизированных систем с высокой пропускной способностью – Ventana, Thermo, Dako, исключая ошибку. В качестве дополнительных расходных материалов использовались: дезинфицирующие и блокирующие растворы для демаскировки, буферы для промывки, иммуногистохимические карандаши, предметные стекла с адгезивным покрытием [125, 150, 174].

Образец ткани миоматозных узлов подвергался нескольким этапам обработки химическими реагентами и затем погружался в парафин – формировался блок. Затем с этих блоков с применением специального оборудования изготавливались тонкие срезы, на которых ставились ИГХ реакции.

Результаты ИГХ реакций интерпретировались полуколичественным методом в баллах. Экспрессия маркеров оценивалась по 6-ти бальной системе: 2 балла – 20 % окрашенных клеток, 4 балла – от 20–40 % окрашенных клеток, 6 баллов – более 40 % окрашенных клеток. Определение антител к рецепторам прогестерона и эстрогена проводили с учетом количества окрашенных клеток и интенсивности окрашивания в поверхностном эпителии, железах и строме эндометрия, используя метод Histo-score (метод гистологического счета) по формуле:

$$HS = 1a + 1b + 3c, \quad (1)$$

где a – процент менее окрашенных клеток;

b – процент умеренно окрашенных клеток;

c – процент слабо окрашенных клеток;

1, 2, 3 – выраженность окрашивания, выраженная в баллах.

Показатель экспрессии ER и PR определяли по следующей схеме: 0–10 % – экспрессия не выявлена, 11–80 % – слабая экспрессия, 80–140 % – умеренная экспрессия, 141–300 % – выраженная экспрессия.

Таким образом, по результатам ИГХ исследования определялась выраженность экспрессии тех или иных маркеров, с целью оценки пролиферативной активности опухоли.

Для оценки эффективности лечения применялись стандартные критерии, используемые в клинической эпидемиологии. Эффективность лечения оценивалась по ближайшим и отдаленным результатам. Первичными критериями эффективности лечения были: отсутствие рецидива ММ (наличие рецидива ММ отмечалось при выявлении хотя бы 1 миоматозного узла), длительность безрецидивного периода, уменьшение объема матки.

Отдаленные результаты лечения прослежены у больных в течение 12 месяцев. Для оценки отдаленных результатов исследовался временной интервал от начала лечения до рецидива миомы матки по методу Каплана–Мейера. Данный метод заключается в вычислении таблиц выживания, при котором оценивается функция выживания либо риска в момент каждого события.

### **2.2.3 Методы статистической обработки**

Статистическая обработка данных проводилась при помощи статистической программы Statistica for Windows 6.0 и Microsoft Excel 2013 с соблюдением рекомендаций для медицинских и биологических исследований. Проверка нормальности распределения количественных признаков производилась с использованием критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лилиефорса и Шапиро-Уилка. Для всех критериев критическое значение уровня значимости принималось равным 5 % ( $p < 0,05$ ). Описание качественных признаков проводилось с помощью относительных величин (представлены в виде %).

В случаях анализа выборок с распределением, приближенным к нормальному применялся t-критерий Стьюдента, дисперсионный анализ для несвязанных выборок. Также применены непараметрические критерии – критерий хи-квадрат, точный критерий Фишера, критерий Вилкоксона – Манна – Уитни, критерий Крускала – Уоллиса.

При сравнении трех или более выборок, не подчиняющихся закону нормального распределения применялся критерий Крускала – Уоллиса.

Для сравнения групп больных использовался контроль статистической достоверности различий, которая оценивалась по критериям  $\chi^2$  (при абсолютных числах  $> 10$ ) или точный критерий Фишера (если абсолютные числа  $< 5$ ).

Для сравнения нескольких зависимых выборок применялся непараметрический метод – критерий Фридмана.

Для оценки наличия различий между двумя выборками, измеренными в количественной или порядковой шкале, не подчиняющихся закону нормального распределения применялся критерий Вилкоксона – Манна – Уитни.

Прогнозирование вероятности возникновения рецидива миомы матки осуществлялось нами с помощью прогностической модели для расчета вероятности возникновения рецидива ММ с применением метода логистической регрессии. Данный метод позволяет оценить вероятность развития бинарного исхода. В нашем случае исходами являются возникновение или отсутствие рецидива миомы матки. В качестве параметров-предикторов были использованы следующие анамнестические характеристики: возраст, наследственная предрасположенность к возникновению миомы матки, количество родов в анамнезе, наличие множественных узлов, удаленных во время миомэктомии, быстрый рост узлов, наличие ожирения, проведенная в анамнезе миомэктомия, VEGF (слабая или умеренная экспрессия), VEGF (интенсивная экспрессия), BCL-2 (слабая или умеренная экспрессия), BCL-2 (интенсивная экспрессия).

В основе модели многофакторной логистической регрессии лежит оценивание коэффициентов  $b_0, b_1, b_2, \dots, b_m$  линейной формы:

$$Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_mX_m$$

в логит-функции:

$$f(Y) = 1 / (1 + \exp(-Y)),$$

которая показывает вероятность наступления некоторого события при наборе предикторов  $X_1, X_2, \dots, X_m$ .

Дополнительно нами разработана модель прогнозирования с применением многомерных статистических методов обработки данных, а в частности дерева классификации в статистическом пакете с прикладной программой IBM SPSS Statistics. Для классификации пациенток на женщин с рецидивом ММ и женщин с отсутствием рецидива данного заболевания осуществлялось построение математической модели дерева классификации. Для построения дерева классификации в качестве входных признаков использовались 10 параметров пациентов. При этом 9 параметров представлены в бинарном виде, где 0 – отсутствие признака, 1 – наличие признака: наличие отягощенной наследственности, отсутствие родов, наличие операций на матке в анамнезе (миомэктомия), наличие ожирения, быстрый рост миоматозных узлов, наличие множественных узлов. Отдельно результаты иммуногистохимического исследования представлены в виде следующих параметров: маркер BCL-2 – слабая, умеренно выраженная, интенсивная экспрессия; маркер Ki-67 – слабая, умеренно выраженная, интенсивная экспрессия; маркер VEGF – слабая, умеренно выраженная, интенсивная экспрессия. Один параметр (возраст) представлен в количественном виде.

Классификация осуществлялась на два класса: 0 – отсутствие рецидива ММ, 1 – наличие рецидива ММ. Построение дерева классификации осуществлялось методом CRT (Classification and Regression Tree – деревья классификации и регрессии). Для оценки качества классификации использовались показатели точности, чувствительности и специфичности с 95 % доверительными интервалами.

## ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Клинико-anamнестические данные исследованных групп пациенток

В настоящее исследование были включены 197 пациенток, прооперированные и находившиеся на стационарном лечении в КГБУЗ «КККЦОМД», а также пациентки, наблюдавшиеся в послеоперационном периоде в женских консультациях г. Красноярск в период с 2017 по 2020 гг. В зависимости от выбранной в послеоперационном периоде противорецидивной терапии, пациентки были разделены на четыре группы исследования.

Средний возраст пациенток составил ( $35,6 \pm 4,6$ ) года. Все четыре группы пациенток были сопоставимы по возрасту и не имели достоверных различий по этому показателю. Сравнительная характеристика пациенток по возрасту в группах указано в таблице 3.

Таблица 3 – Распределение пациенток по возрасту среди исследованных групп (n = 197), (M ± m)

Группа	I группа (n = 51)	II группа (n = 49)	III группа (n = 49)	IV группа (n = 48)	Достоверность различий
Возраст (лет)	$35,8 \pm 4,4$	$36,1 \pm 4,8$	$34,8 \pm 4,5$	$35,5 \pm 4,3$	$p > 0,05$
Примечание – p – достоверность различий в группах сравнения.					

Нами учитывались особенности фенотипа пациенток в группах сравнения, и в зависимости от веса и роста рассчитывался индекс массы тела (ИМТ), который является одним из предикторов развития ММ при повышенных значениях. В среднем ИМТ составил  $23,9 \pm 4,8$ . Всего пациенток с ожирением было выявлено в 9,4 % случаев, процент пациенток с избыточной массой тела составил 26,8 % среди всех групп исследования. Распределение данных по группам указано в таблице 4.

Таблица 4 – Распределение пациенток с ожирением и избыточной массой тела среди исследованных групп (n = 197), абс./%

Группа	I группа (n = 51)		II группа (n = 49)		III группа (n = 49)		IV группа (n = 48)		Достоверность различий
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	
Наличие ожирения	6	11,8	5	10,2	3	6,1	4	8,3	p < 0,05
Наличие избыточной массы тела	13	25,4	14	28,5	13	26,5	11	22,9	p < 0,05
Примечания:									
1. p – достоверность различий в группах сравнения;									
2. Категориальные данные представлены как абсолютные числа и %.									

Характер менструальной функции оценивался по следующим общепринятым показателям: возраст менархе, болезненность, обильность, регулярность менструального цикла. Основными жалобами перед оперативным лечением у пациенток с ММ было наличие аномальных маточных кровотечений – у 40,3 % женщин, дисменорея – у 9,4 % женщин (p < 0,05). Средний возраст менархе составил (13,6 ± 0,8) года, а возраст дебюта половой жизни – (18,9 ± 2,1) года.

Для определения клинических факторов риска рецидива миомы матки каждая группа исследования была разделена на 2 подгруппы – с благоприятным (отсутствие рецидива) и неблагоприятным прогнозом (наличие рецидива). Для оценки факторов риска, оказывающих влияние на рецидив заболевания, группы были сравнены между собой методом случай контроль. Нами были проанализированы следующие критерии: возраст, менархе, длительность менструального цикла, длительность менструации. Полученные результаты показаны в таблице 5.

Таблица 5 – Клиническая характеристика групп благоприятного (+) и неблагоприятного (–) прогноза

Группа	I		II		III		IV		Достоверность различий р
	+	–	+	–	+	–	+	–	
	(n = 39)	(n = 12)	(n = 29)	(n = 20)	(n = 28)	(n = 21)	(n = 26)	(n = 22)	
	X ± m	X ± m	X ± m	X ± m	X ± m	X ± m	X ± m	X ± m	
Возраст (лет)	35,6 ± 4,2	36,5 ± 5,03	35,5 ± 4,7	37,5 ± 4,8	33,7 ± 4,2	36,3 ± 4,6	36,2 ± 4,5	35,4 ± 5,1	p > 0,05
Менархе (лет)	14 ± 0,7	13,5 ± 0,6	13,6 ± 0,7	13,6 ± 0,9	13,3 ± 0,7	13,3 ± 0,8	14,2 ± 0,6	13,5 ± 0,5	p > 0,05
Длительность менструального цикла (дни)	28,4 ± 1,2	28,6 ± 0,8	26,2 ± 1,5	26,9 ± 2,1	27,6 ± 1,6	28 ± 1,2	27,4 ± 1,5	28,1 ± 1,3	p > 0,05
Длительность менструации (дни)	5,3 ± 1,5	6,8 ± 1,5	5,4 ± 0,8	6 ± 1,6	5,6 ± 1,7	6,2 ± 1,4	5,5 ± 1,5	6,2 ± 1,8	p > 0,05
Примечание – р – достоверность различий в группах сравнения.									

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что клиническая характеристика пациенток по признакам, перечисленным в таблице не отличается в группах и не является признаком, по которому можно прогнозировать заболевание.

При изучении наследственности в отношении ММ у 11,4 % женщин обнаружено наличие миомы матки (ММ) у матери (родственников первой линии).

Среди пациенток проводился опрос по использованию различных методов контрацепции. Распределение методов контрацепции среди пациенток представлено в таблицах 6 и 7.

Таблица 6 – Используемые ранее методы контрацепции у пациенток во всех исследованных группах (n = 197), абс./%

Прерванный половой акт		КОК		Барьерный метод		Достоверность различий p
Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	
96	48,7	46	23,4	55	27,9	p > 0,05
Примечание – p – достоверность различий в группах сравнения.						

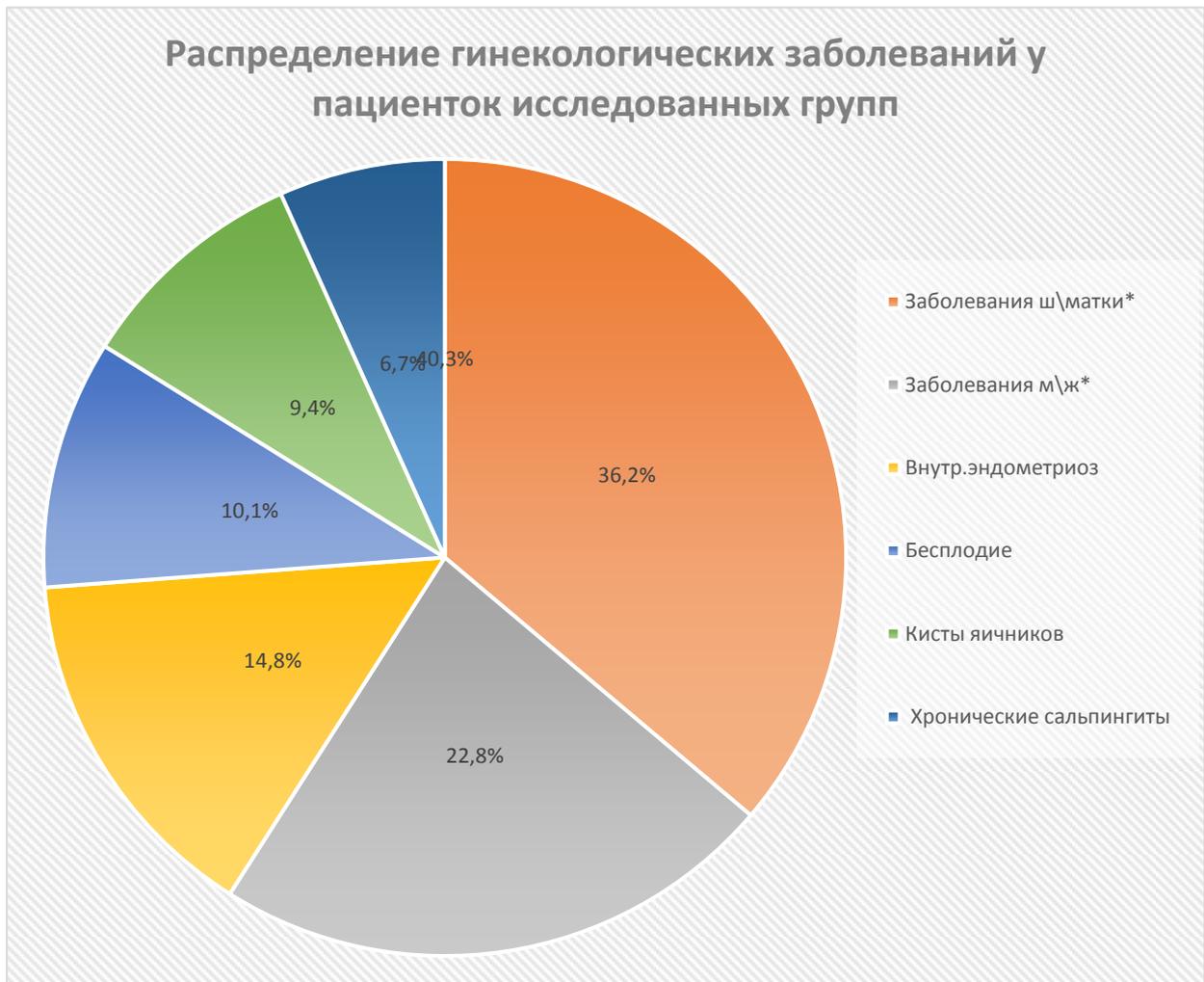
Таблица 7 – Распределение используемых ранее методов контрацепции у пациенток по группам, абс./%

Группа Метод контрацепции	I (n = 51)		II (n = 49)		III (n = 49)		IV (n = 48)		Достоверность различий
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	
Прерванный половой акт	28	54,9	20	40,8	19	38,7	26	54,2	p > 0,05
КОК	10	19,6	13	26,5	16	32,7	10	20,8	p > 0,05
Барьерный метод	13	25,5	16	32,7	14	28,6	12	25	p > 0,05
Примечания: 1. p – достоверность различий в группах сравнения; 2. Категориальные данные представлены как абсолютные числа и %.									

Была проанализирована структура сопутствующих гинекологических заболеваний. У пациенток были обнаружены следующие нозологии: заболевания шейки матки (хронический цервицит, слабовыраженная дисплазия шейки матки), бесплодие, внутренний эндометриоз, заболевания молочных желез (диффузные и узловые формы доброкачественной дисплазии молочной железы), доброкачественные образования яичников (функциональные кисты), хронические сальпингиты. Распределение гинекологических заболеваний представлено на рисунках 1 и 2.

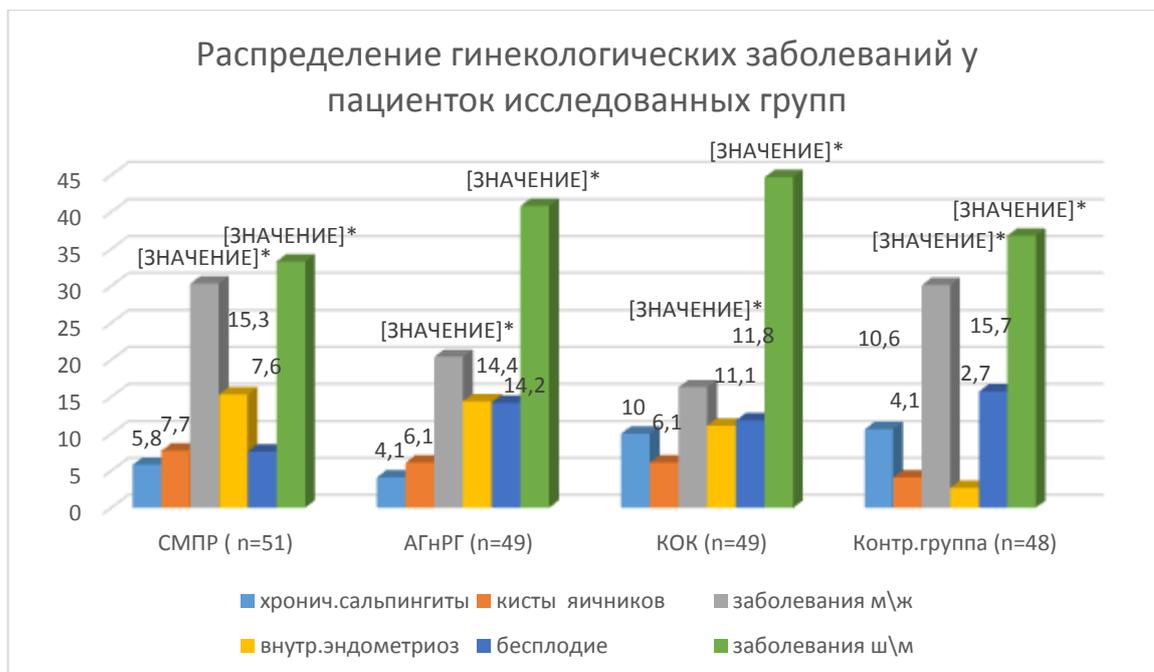
Таким образом, при анализе сопутствующих гинекологических заболеваний среди всех обследованных женщин самыми распространенными были заболевания шейки матки (хронический цервицит, слабовыраженная дисплазия шейки матки) и заболевания молочных желез (диффузные и узловые формы доброкачественной дисплазии молочной железы) ( $p < 0,05$ ).

При изучении перенесенных инфекций, передающихся половым путем (ИППП) в анамнезе, были получены следующие результаты: герпес – в 6 % случаев, трихомониаз – в 5,4 % случаев, хламидиоз – в 4 % случаев.



Примечание – р – достоверность различий в группах сравнения \*( $p < 0,05$ ).

Рисунок 1 – Распределение гинекологических заболеваний у пациенток исследованных групп (%) (n = 197)



Примечание – р – достоверность различий в группах сравнения\*( $p < 0,05$ ).

Рисунок 2 – Распределение гинекологических заболеваний у пациенток исследованных групп (СМПР, АГнРГ, КОК, контрольная группа) (%)

Из гинекологического анамнеза определялось количество родов, аборт, самопроизвольных выкидышей. Полученные данные указаны в таблице 8.

Таблица 8 – Количество беременностей и их исходы среди исследованных групп ( $M \pm m$ )

Группа	I группа (n = 51)	II группа (n = 49)	III группа (n = 49)	IV группа (n = 48)	Достоверность различий
Количество беременностей	$1,5 \pm 1,4$	$2 \pm 1,9$	$2,04 \pm 1,7$	$1,2 \pm 0,8$	$p > 0,05$
Количество родов	$0,7 \pm 0,7$	$1,1 \pm 0,8$	$1,1 \pm 0,8$	$1,2 \pm 0,8$	$p > 0,05$
Количество абортов	$0,6 \pm 1$	$0,6 \pm 1,1$	$0,7 \pm 1,2$	$0,8 \pm 1,1$	$p > 0,05$
Количество самопроизвольных выкидышей	$0,15 \pm 0,4$	$0,2 \pm 0,8$	$0,1 \pm 0,6$	$0,1 \pm 0,5$	$p > 0,05$

Примечание – р – достоверность различий в группах сравнения.

При изучении анамнеза было выявлено, что среди сопутствующих соматических заболеваний самым распространенным является постгеморрагическая железодефицитная анемия – 12,1 %, которая была ассоциирована с наличием у пациенток аномальных маточных кровотечений. Остальные заболевания составляли небольшую долю от общего числа: заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – 6 %, заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) – 4 %, заболевания дыхательной системы – 4 %, заболевания почек – 4,7 %, заболевания щитовидной железы – 4 % (Рисунок 3). Особое внимание уделялось исключению заболеваний печени, до начала применения препаратов группы СМПР проверялись показатели активности трансаминаз (АЛТ и АСТ), что является необходимым и важным при их назначении. Критерием исключения пациентки из исследования было повышение верхней границы нормы трансаминаз более чем в 2 раза. Частота распространенности соматических заболеваний по группам представлена в таблице 9 и на рисунке 3.

Таблица 9 – Распределение экстрагенитальных заболеваний среди исследованных групп (n = 197), абс./%

Группа	I группа (n = 51)		II группа (n = 49)		III группа (n = 49)		IV группа (n = 48)		Достоверность различий
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	
Анемия	9	17,6	3	6,1	6	12,2	0	0	p < 0,05*
Ожирение	6	11,8	5	10,2	3	6,1	0	0	p < 0,05*
Заболевания ССС	3	5,9	0	0	3	6,1	0	0	p > 0,05
Заболевания ЖКТ	4	7,8	2	4,1	3	6,1	0	0	p > 0,05
Заболевания дыхательной системы	4	7,8	1	2	1	2	2	4,1	p > 0,05

## Продолжение таблицы 9

Группа	I группа (n = 51)		II группа (n = 49)		III группа (n = 49)		IV группа (n = 48)		Достоверность различий
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	
Заболевания щитовидной железы	1	2	4	8,2	1	2	1	2	p > 0,05
Заболевания почек	2	3,9	3	6,1	2	4,1	0	0	p > 0,05

Примечания:

1. p – достоверность различий в группах сравнения\* (p < 0,05);
2. Категориальные данные представлены как абсолютные числа и %.



Примечание – p – достоверность различий среди всех пациенток\* (p < 0,05).

Рисунок 3 – Структура экстрагенитальных заболеваний среди всех пациенток (%)  
(n = 197)

В зависимости от длительности заболевания ММ было выделено 3 показателя: менее 3-х лет, от 3-х до 5 лет, более 5 лет. Также нами было проанализировано 3 параметра в зависимости от темпа роста узлов (медленный, умеренный, быстрый рост). Полученные результаты показаны в таблице 10. При изучении анамнеза заболевания было установлено, что у 4,7 % (n = 9) женщин ранее проводилась консервативная миомэктомия, что свидетельствует о возможности возникновения рецидива заболевания.

Таким образом, у 71 % пациенток среди всех исследуемых длительность заболевания составила от 3 до 5 лет и более 5 лет и у 75,1 % пациенток темп роста ММ был умеренный и медленный, что позволяет предположить, что ММ у данных пациенток была медленнорастущей (простой) и прогрессировала в течение относительно продолжительного периода времени. Поэтому при сборе анамнеза оценка длительности заболевания и темпа роста миоматозных узлов важна для оптимального и своевременного выбора тактики лечения.

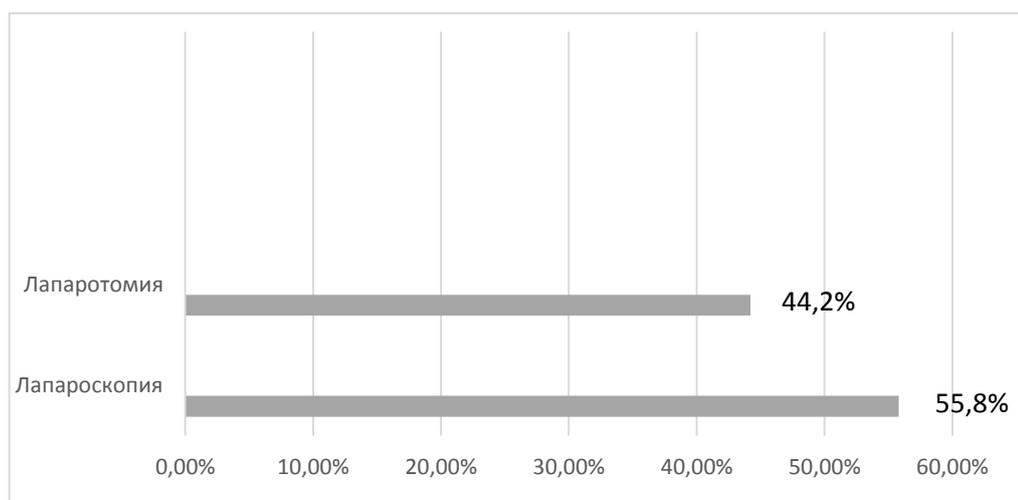
Таблица 10 – Длительность заболевания ММ во всех исследованных группах (n = 197), абс./%

Длительность заболевания	До 3-х лет		От 3-х до 5 лет		Больше 5 лет	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
	57	29	70	35,5	70	35,5
Темп роста миоматозных узлов	быстрый		умеренный		медленный	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
	49	24,9	80	40,6	68	34,5

### 3.2 Интраоперационная характеристика пациенток

Все пациентки с ММ, включенные в наше исследование, были прооперированы двумя доступами: лапароскопическим или лапаротомическим. Полученные результаты показаны на рисунке 4. Относительно высокий процент лапароскопического доступа объясняется тем, что данный метод является малотравматичным и снижает риск развития обширного спаечного процесса,

минимизирует объем кровопотери, а также сохраняет репродуктивное здоровье пациентки при сокращении сроков реабилитации в послеоперационном периоде. В зависимости от количества удаленных миоматозных узлов во время миомэктомии было сформировано 2 параметра: единичные (1-2 узла) и множественные (3 и более) и их распределение между группами. Достоверных различий между группами выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Данные приведены в таблице 11.



Примечание – p – достоверность различий в группах сравнения ( $p < 0,1$ ).

Рисунок 4 – Оперативный доступ при миомэктомии во всех группах, % (n = 197)

Таблица 11 – Количество удаленных узлов во время миомэктомии в исследованных группах (n = 197), абс./%

Количество узлов	I группа (n = 51)		II группа (n = 49)		III группа (n = 49)		IV группа (n = 48)		Достоверность различий
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	
Единичные узлы (1-2)	40	78,4	32	65,3	38	77,5	25	52	$p < 0,05$
Множественные (3 и более)	11	21,6	17	34,7	11	22,4	23	48	$p < 0,05$
Примечания									
1. p – достоверность различий в группах сравнения.									
2. Категориальные данные представлены как абсолютные числа и %.									

Таким образом, у большинства пациенток – в 68,5 % (n = 135) случаев во время оперативного вмешательства были удалены единичные миоматозные узлы (1-2 узла), а у остальных исследуемых в 31,5 % (n = 62) случаев – множественные (3 и более).

Интраоперационная кровопотеря среди всех групп исследуемых составила в среднем (211 ± 160) мл, длительность операции в среднем составляла (63 ± 25) минут.

Интраоперационная характеристика пациенток в группах лапароскопического и лапаротомического доступа указана в таблице 12. Согласно полученным данным при проведении лапароскопической миомэктомии отмечался меньший объем кровопотери по сравнению с лапаротомической операцией (p < 0,05).

Таблица 12 – Интраоперационная характеристика пациенток в группах лапароскопического и лапаротомического доступа (M ± m)

Группа	Лапароскопия	Лапаротомия	Достоверность различий
Показатель	(n = 110)	(n = 87)	
Объем кровопотери (мл)	162,8 ± 125	277,7 ± 177	p < 0,05.
Длительность операции (мин.)	64 ± 29	65 ± 18	p > 0,05.
Примечание – p – достоверность различий в группах сравнения.			

### **3.3 Морфологическое и иммуногистохимическое исследование миоматозных узлов в группах сравнения**

Всем 197 пациенткам было проведено морфологическое исследование макропрепаратов, удаленных во время оперативного вмешательства. При макроскопическом исследовании удаленные миоматозные узлы существенно не отличались и состояли из плотной белой волокнисто-узловой ткани с четкими контурами, округлой формы размерами от 2 до 15 см. От интактного миометрия они были отграничены капсулой, которая при микроскопическом исследовании

была представлена разнонаправленными уплощенными пучками гладкомышечных элементов, коллагеновыми волокнами и фибробластами.

При микроскопическом исследовании удаленных узлов были выявлены миомы простого типа (классификация ВОЗ, 2003 г.). Такие опухоли характеризовались разнонаправленными и концентрически расположенными гладкомышечными волокнами, разделенными прослойками фиброзной ткани, без пролиферации клеток и без клеточной атипии с низкой митотической активностью. Также у данного типа узлов выявлялись созревающие дифференцированные лейомиоциты, а стромальный компонент был представлен развитой соединительной тканью с большим количеством коллагеновых волокон (Рисунок 5).

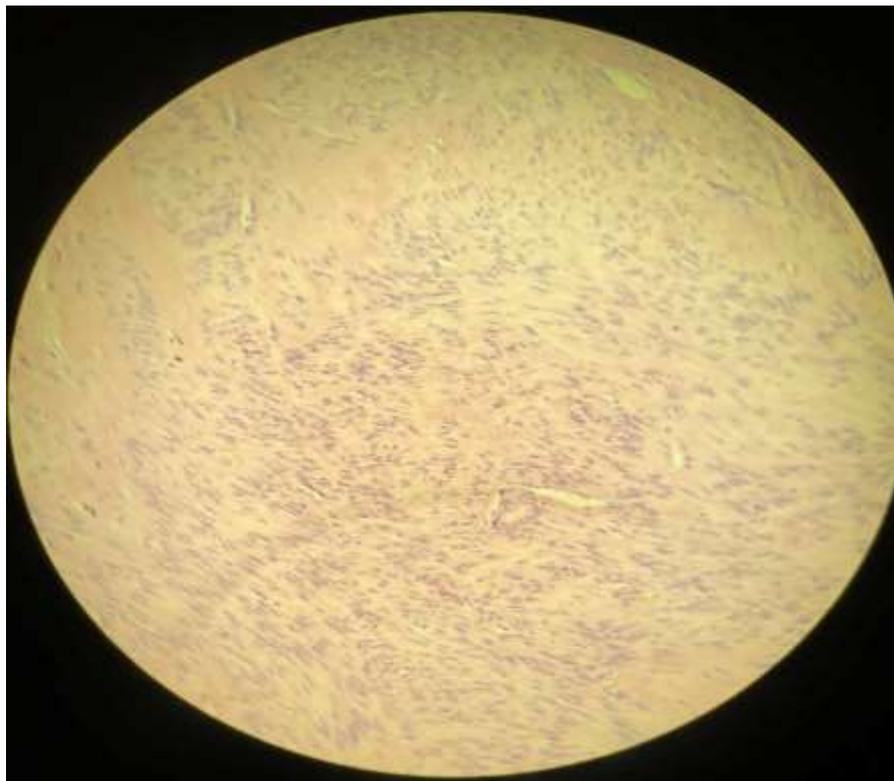


Рисунок 5 – Простой тип миомы матки (классификация ВОЗ, 2003 г.)  
(окраска гематоксилином и эозином, увеличение:  $\times 280$ )

В некоторых миоматозных узлах определялись участки с умеренными дистрофическими изменениями, с явлениями очагового гиалиноза и отека. Для

таких опухолей были характерны помимо созревающих дифференцированных лейомиоцитов вторичные изменения в виде очагов дистрофии, отека, некроза, очаговой периваскулярной лимфоцитарной инфильтрации, участков кальцификации (Рисунок 6).

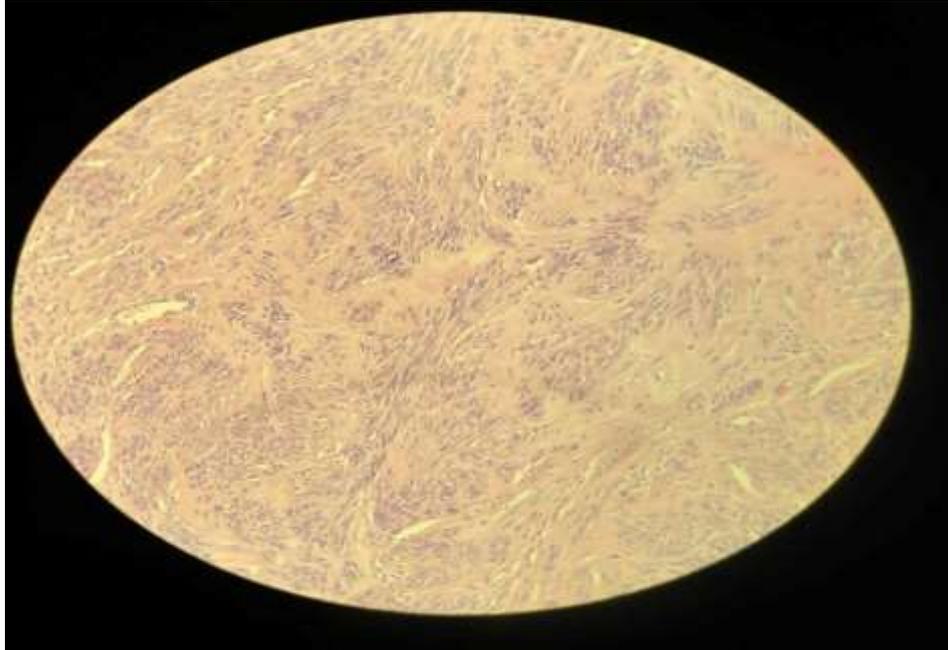


Рисунок 6 – Участки с умеренными дистрофическими изменениями, с явлениями очагового гиалиноза и отека (окраска гематоксилином и эозином, увеличение:  $\times 280$ )

Клеточный тип ММ при морфологическом исследовании был представлен плотно расположенными пучками гипертрофированных миоцитов. В отличие от простой миомы строма была слабо развита и представлена тонкими фиброзными тяжами и сосудами. Отсутствовали явления клеточной атипии и митозов (Рисунок 7).

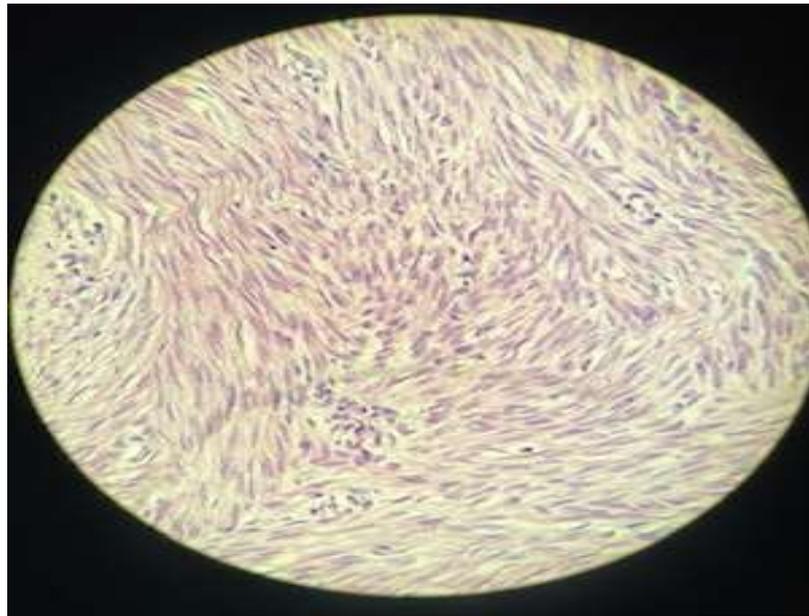


Рисунок 7 – Клеточный тип миомы матки (по классификации ВОЗ, 2003 г.)  
(окраска гематоксилином и эозином, увеличение:  $\times 280$ )

При проведении морфологического исследования миоматозных узлов были получены следующие результаты: простой тип ММ и ММ с дистрофическими изменениями встречались одинаково часто, без статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ), и были выявлены у пациенток во всех группах сравнения. Однако стоит отметить, что клеточный тип ММ встречался чаще в группах с неблагоприятным исходом (наличие рецидива заболевания): в I группе – у 25 % (3) ( $p < 0,05$ ), во II группе – у 20 % (4) ( $p < 0,05$ ), в III группе – у 4,7 % (1) ( $p < 0,05$ ), в IV группе – у 17,4 % (4) ( $p < 0,05$ ). В группах с благоприятным исходом (отсутствие рецидива заболевания): в I группе – у 2,8 % (1), во II группе – у 3,4 % (1), в III группе – 0 %, в IV группе – 0 %. Вероятно, это обусловлено тем, что в клеточном типе ММ процессы пролиферации преобладают над апоптозом, а также усилен процесс экспрессии факторов роста и неоангиогенеза. Поэтому можно предположить, что не удаленные микроскопические зачатки миоматозных клеток схожие по морфологическому строению с удаленными узлами, могут стать предиктором рецидива ММ в отдаленном послеоперационном периоде.

Миоматозные узлы помимо стандартного гистологического исследования подвергались иммуногистохимическому исследованию. Определялся уровень экспрессии маркеров: Ki-67, BCL-2, TGF, VEGF, ER, PR (Таблица 13).

Таблица 13 – Результаты ИГХ исследования уровня экспрессии маркеров пролиферации, апоптоза, ангиогенеза (%)

Маркер	BCL-2	Ki-67	TGF	VEGF	ER,PR
Уровень экспрессии (%)					
Слабо экспрессирован	84,6	100	30,7	23,08	7,6
Умеренно экспрессирован	—	—	—	46,1	—
Интенсивно экспрессирован	15,3	—	69,2	30,7	92,3

Индекс пролиферативной активности Ki-67 во всех исследуемых материалах составил не более 1–2 %. Это характерно для ММ типичного строения с низкой пролиферативной активностью.

BCL-2 у 84,62 % обследуемых был слабо экспрессирован (в 10–40 % миоцитах) (Рисунок 8). Таким образом, соотношение маркеров клеточной активности Ki-67 и BCL-2 демонстрировало преобладание процессов апоптоза в удаленных миоматозных узлах. Что вполне ожидаемо, так как миома матки не является истинным опухолевым процессом, хотя вопрос о причислении миомы матки к опухолям либо к опухолевидному образованию в настоящее время является дискуссионным [9].

У 69,23 % обследуемых TGF был интенсивно экспрессирован, что свидетельствует о низкой пролиферативной способности миоматозных клеток.

При определении уровня экспрессии маркера VEGF в группах исследования у 46,15 % VEGF был умеренно экспрессирован, в 30,77 % случаев интенсивно экспрессирован, а в 23,08 % слабо экспрессирован (Рисунок 9). Также стоит отметить, что в группе пациенток с интенсивной экспрессией VEGF, рецидив ММ выявлен в 75 % случаев в независимости от выбранного препарата в послеоперационном периоде. У группы пациенток со слабой экспрессией VEGF рецидива ММ обнаружено не было. Частота рецидивов ММ в группе с умеренной

экспрессией составила 66,67 % ( $p < 0,05$ ). Таким образом, можно предположить, что риск возникновения ММ зависит от уровня экспрессии VEGF, и чем он выше, тем больше вероятность рецидива заболевания.

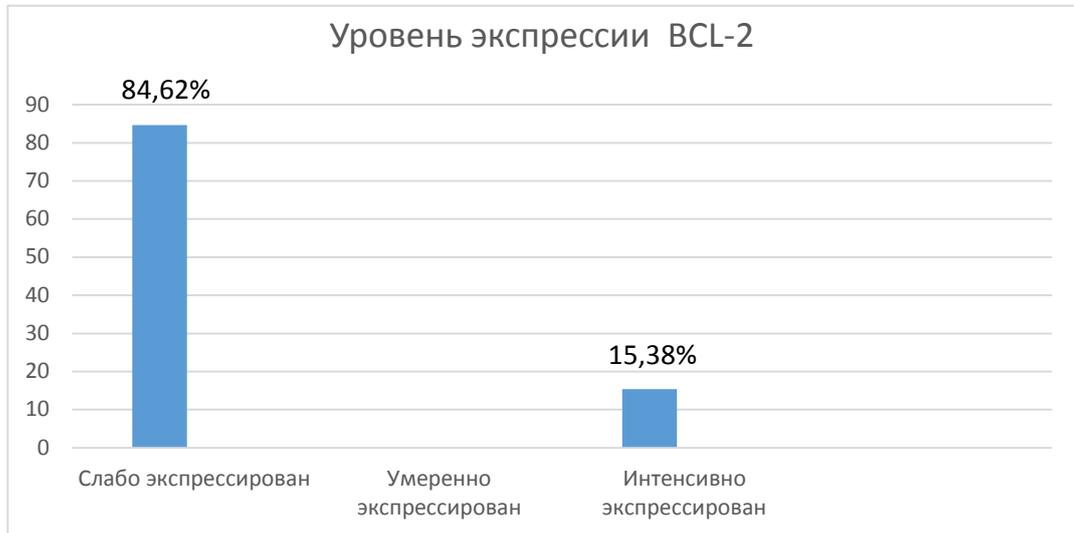


Рисунок 8 – Уровень экспрессии BCL-2 (%)

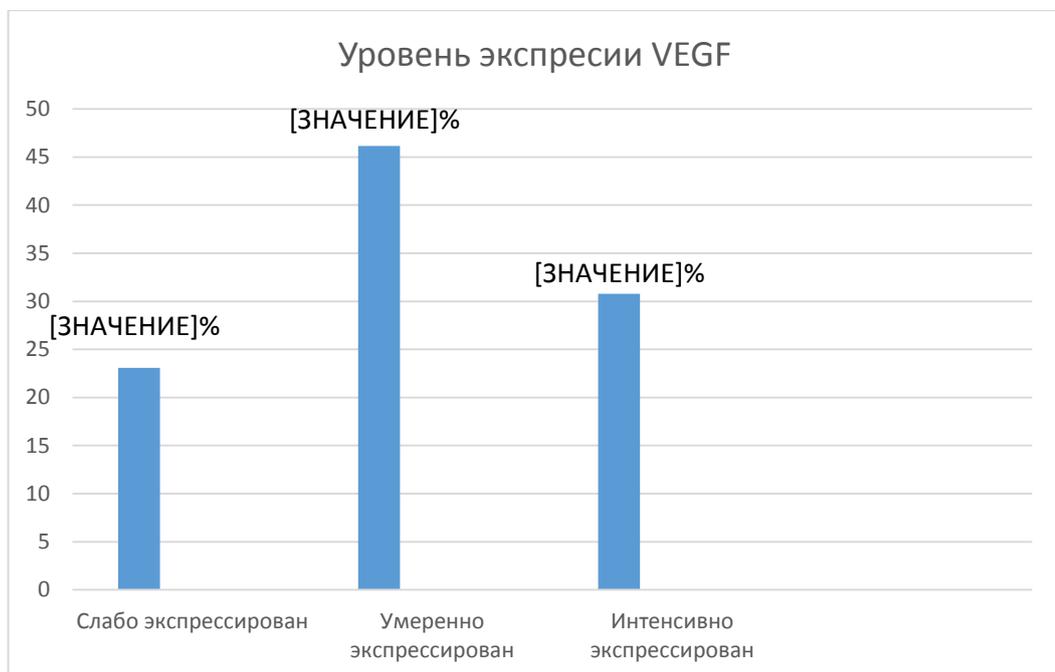


Рисунок 9 – Уровень экспрессии VEGF (%)

При ИГХ исследовании ER и PR в 92,31 % случаев были интенсивно экспрессированы и полученные данные разнятся с показателями других маркеров. Однако это лишь подтверждает тот факт, что ММ характеризуется вариабельностью содержания гормональных рецепторов и до настоящего времени не известны механизмы, запускающие рост опухоли.

В целом, по заключению ИГХ исследования, 92,31 % удаленных узлов относились к ММ с низкой пролиферативной активностью. Остальные узлы были отнесены к эпителиоидной ММ. Достоверных различий между уровнем экспрессии маркеров и типом ММ выявлено не было.

Таким образом, ИГХ исследование удаленных миоматозных узлов является перспективной мишенью для дальнейшего изучения прогнозирования вероятности рецидива заболевания с помощью молекулярно-биологических маркеров. Полученное в нашем исследовании соотношение маркеров пролиферации, апоптоза и ангиогенеза характерно для ММ с низкой пролиферативной активностью. В случае маркера VEGF, нам удалось проследить взаимосвязь между высокой экспрессией этого маркера и вероятностью возникновения рецидива заболевания.

## ГЛАВА 4 ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ДЛЯ РАСЧЕТА ВЕРОЯТНОСТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕЦИДИВА МИОМЫ МАТКИ ПОСЛЕ МИОМЭКТОМИИ

Прогнозирование вероятности возникновения рецидива миомы матки осуществлялось нами с помощью метода логистической регрессии. Данный метод позволяет оценить вероятность развития бинарного исхода. В нашем случае исходами являются возникновение или отсутствие рецидива миомы матки. В качестве параметров-предикторов были использованы следующие анамнестические характеристики: возраст, наследственная предрасположенность к возникновению миомы матки, количество родов в анамнезе, наличие множественных узлов, удаленных во время миомэктомии, быстрый рост узлов, наличие ожирения, проведенная в анамнезе миомэктомия. Описание параметров-предикторов приведено в таблице 14.

В основе модели многофакторной логистической регрессии лежит оценивание коэффициентов  $b_0, b_1, b_2, \dots, b_m$  линейной формы:

$$Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_mX_m,$$

в логит-функции:

$$f(Y) = 1 / (1 + \exp(-Y)),$$

которая показывает вероятность наступления некоторого события при наборе предикторов  $X_1, X_2, \dots, X_m$ , где  $Y$  – значение, получаемое исходя из уравнения, которое строится с помощью метода логистической регрессии,  $b_0$  – свободный коэффициент,  $b_1, b_2, \dots, b_m$  – регрессионные коэффициенты,  $X_1, X_2, \dots, X_m$  – предикторы (независимые переменные).

В модели могут использоваться как непрерывные предикторы (например, возраст), так и категориальные факторы (например, уровни BCL-2). В случае непрерывного параметра со значением  $X$ , в выражение для  $Y$  входит  $b$  (Таблица 14, столбец estimate – оценка коэффициента) умноженный на значение  $X$ .

В этом случае отношение шансов (ОШ) дается для увеличения параметра на единицу. Для категориальных параметров в выражение для  $Y$  входит 0 – для реферативной категории и  $b$  (столбец estimate – оценка коэффициента) для соответствующих категорий. Коэффициент  $b_0$  задан в таблице 14 в строке Intercept – свободный коэффициент.

Для анализа использовались данные 197 пациенток. Для всех критериев критическое значение уровня значимости принималось равным 5 % ( $p < 0,05$ ).

Таблица 14 – Анамнестические параметры-предикторы

Параметр	Оценка коэффициента	ОШ	2,5 % ДИ	97,5 % ДИ	p
Свободный коэффициент	-4,25703	—	—	—	0,00759
Возраст	0,11668	1,12	1,03	1,24	0,01274
Наличие ММ у матери (нет) (реферативная категория)	0	—	—	—	—
Наличие ММ у матери (да)	0,24686	1,28	0,41	3,86	0,66193
Множественные узлы (нет) (реферативная категория)	0	—	—	—	—
Множественные узлы (да)	0,96496	2,62	1,16	6,04	0,02083
Кол-во родов = 0 (реферативная категория)	0	—	—	—	—
Кол-во родов = 1	-0,75621	0,47	0,19	1,12	0,09145
Кол-во родов = 2	-0,97174	0,38	0,11	1,18	0,10273
Кол-во родов 3 и более	-2,19811	0,11	0,005	0,91	0,07097
Р.М.З. быстрый (нет) (реферативная категория)	0	—	—	—	—
Р.М.З. быстрый (да)	-0,47620	0,62	0,26	1,43	0,27278
С.З. Ожирение (нет) (реферативная категория)	0	—	—	—	—
С.З. Ожирение (да)	-0,77167	0,46	0,11	1,62	0,25235
Лечение ранее ММ (оперативное) (нет) (реферативная категория)	0	—	—	—	—
Лечение ранее ММ (оперативное) (да)	-0,20537	0,81	0,12	4,99	0,82423

Для бинарного классификатора при определении группы риска рецидива использовалось значение логит-функции с оценками коэффициентов из таблицы 14 и точкой отсечения по значению логит-функции равной 0,390166.

Предикативное качество модели исследовалось с помощью ROC-кривой (Рисунок 10), где TPR (англ. true positive rate) – чувствительность алгоритма классификации и FPR (англ. false positive rate) – специфичность алгоритма классификации.

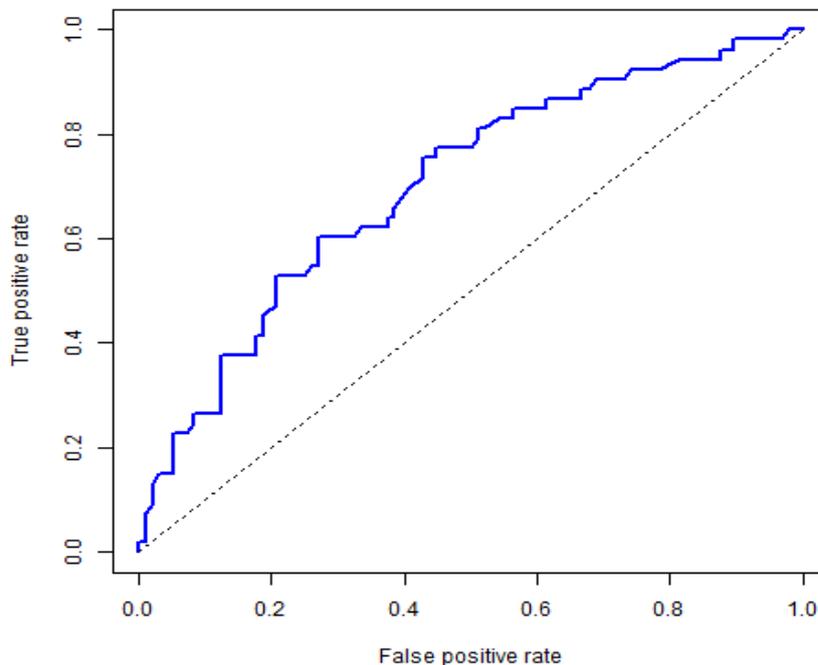


Рисунок 10 – ROC-кривая

Модель обладает следующими характеристиками:

- точность = 70,1 %;
- чувствительность = 60,3 %;
- специфичность = 72,9 %.

Это говорит о удовлетворительном предикативном качестве модели.

В ходе анализа полученных результатов можно отметить, что наиболее значимыми анамнестическими параметрами являются: возраст и наличие множественных узлов удаленных во время миомэктомии.

*Клинический пример 1.*

Обратилась пациентка, 36 лет, номер анкеты 1. У пациентки собраны необходимые данные из анамнеза и произведен расчет  $Y$ :

$$Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_mX_m,$$

в логит-функции:

$$f(Y = 1 / (1 + \exp(-Y)))$$

1) Вероятность возникновения рецидива ММ увеличивается в 1,12 раз с каждым годом.

2) При наличии отягощенной наследственности вероятность рецидива ММ возрастает в 1,28 раза по сравнению с пациенткой без отягощенной наследственности.

3) Наличие множественных узлов увеличивает вероятность возникновения рецидива ММ в 2,62 раза по сравнению с пациенткой без множественных узлов.

4) Низкий паритет родов увеличивает риск возникновения рецидива ММ. Так наличие одних родов в анамнезе увеличивает риск возникновения рецидива ММ в 0,47 раза, в то время как наличие 2 и 3 родов в 0,38 и 0,11 раза, соответственно.

5) Наличие ожирения повышает риск возникновения рецидива ММ в 0,46 раз.

6) В случае, если пациентке миомэктомия проводится повторно, риск возникновения рецидива ММ возрастает в 0,81 раза.

Дополнительно нами создана такая же модель, но с включением дополнительных параметров: VEGF (слабая или умеренная экспрессия), VEGF (интенсивная экспрессия), BCL-2 (слабая или умеренная экспрессия), BCL-2 (интенсивная экспрессия) (Таблица 15). Это обусловлено тем, что не у всех пациенток проводилось ИГХ исследование с подсчетом данных параметров.

Также не все параметры из предыдущей модели включены в эту модель, в связи со статистическими ограничениями по качеству оценки модели.

Таблица 15 – Параметры-предикторы с включением результатов ИГХ исследования

Параметр	Оценка коэффициента	ОШ	2,5 % ДИ	97,5 % ДИ	p
Свободный коэффициент	-6,0597	—	—	—	0,0964
Возраст	0,1178	1,12	0,94	1,4	0,2416
Множественные узлы (нет) (реферативная категория)	0	—	—	—	—
Множественные узлы (да)	1,1598	3,19	0,63	18,48	0,1646
Кол-во родов 0 (реферативная категория)	0	—	—	—	—
Кол-во родов 1	-0,8245	0,44	0,06	2,69	0,3726
Кол-во родов 2 и более	-2,0675	0,13	0,004	1,83	0,1724
BCL-2 (слабо или умеренно) (реферативная категория)	0	—	—	—	—
BCL-2 (интенсивно)	0,5542	1,74	0,12	19,6	0,6594
VEGF (слабо или умеренно) (реферативная категория)	0	—	—	—	—
VEGF (интенсивно)	5,3459	209,75	26,83	5 990,94	< 0,001

Для анализа использовались данные 70 пациенток с наличием данных BCL-2 и VEGF. Это обуславливает высокую дисперсию для отношения шансов.

Для бинарного классификатора при определении группы риска рецидива используется значение логит-функции с оценками коэффициентов из таблицы 15 и точкой отсечения по значению логит-функции равной 0,293564

Предикативное качество модели оценивалось с помощью ROC-кривой (Рисунок 11), где TPR (англ. true positive rate) – чувствительность алгоритма классификации и FPR (англ. false positive rate) – специфичность алгоритма классификации.

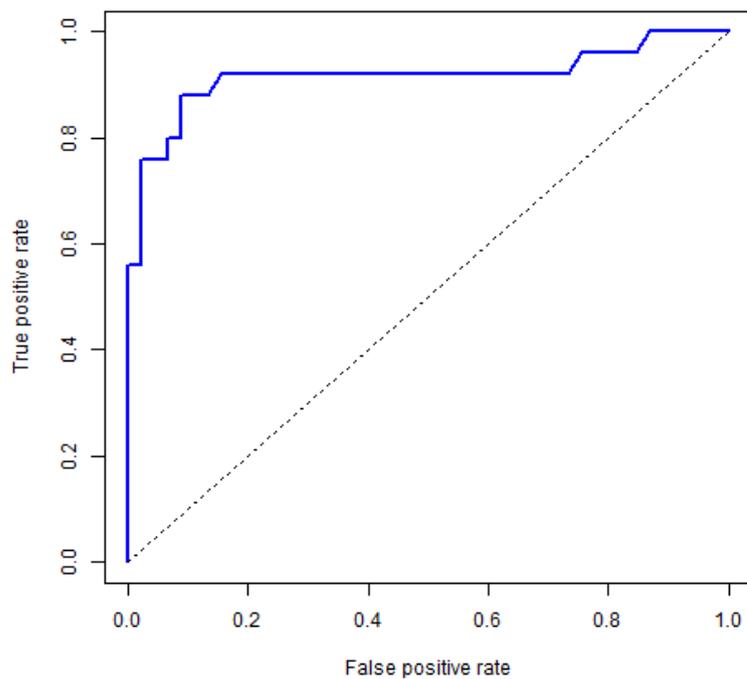


Рисунок 11 – ROC-кривая

Модель обладает следующими характеристиками:

- точность = 91,6 %;
- чувствительность = 88 %;
- специфичность = 91,1 %.

Это говорит о хорошем предикативном качестве модели.

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что значимым предиктором является параметр – VEGF (интенсивная экспрессия).

*Клинический пример 2.*

Обратилась пациентка, 40 лет, номер анкеты 2. У пациентки собраны необходимые данные из анамнеза и произведен расчет  $Y$ :

$$Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_mX_m,$$

в логит-функции:

$$f(Y) = 1 / (1 + \exp(-Y))$$

- 1) Вероятность возникновения рецидива ММ увеличивается в 1,12 раза с каждым годом.
- 2) Наличие множественных узлов увеличивает вероятность возникновения рецидива ММ в 3,19 раза по сравнению с пациенткой без множественных узлов.
- 3) Низкий паритет родов увеличивает риск возникновения рецидива ММ. Наличие одних родов в анамнезе увеличивает риск возникновения рецидива ММ в 0,44 раза, наличие 2 и более родов в 0,13 раза.
- 4) При наличии интенсивной экспрессии BCL-2 вероятность рецидива ММ возрастает в 1,74 раза по сравнению с наличием слабой или умеренной экспрессии BCL-2.
- 5) При наличии интенсивной экспрессии VEGF вероятность рецидива ММ возрастает в 209,75 раза по сравнению с наличием слабой или умеренной экспрессии VEGF.

Таким образом, разработанные логистические регрессионные модели могут использоваться для определения вероятности возникновения рецидива ММ. Первый тип модели может использоваться при отсутствии ИГХ исследования, а второй тип модели может использоваться в послеоперационном периоде после проведенного ИГХ исследования удаленных миоматозных узлов.

Прогностическая модель для расчета вероятности возникновения рецидива миомы матки после оперативного лечения с применением дерева классификации

Дополнительно прогнозирование вероятности возникновения рецидива миомы матки осуществлялось нами с применением многомерных статистических методов обработки данных, а в частности дерева классификации в статистическом пакете с прикладной программой IBM SPSS Statistics. Для классификации пациенток на женщин с рецидивом ММ и женщин с отсутствием рецидива данного заболевания осуществлялось построение математической модели дерева классификации. Для построения дерева классификации в качестве входных признаков использовались 10 параметров пациентов. При этом 9 параметров представлены в бинарном виде, где 0 – отсутствие признака, 1 – наличие признака:

наличие отягощенной наследственности, отсутствие родов, наличие операций на матке в анамнезе (миомэктомия), наличие ожирения, быстрый рост миоматозных узлов, наличие множественных узлов. Отдельно результаты иммуногистохимического исследования представлены в виде следующих параметров: маркер BCL-2 – слабая, умеренно выраженная, интенсивная экспрессия; маркер Ki-67 – слабая, умеренно выраженная, интенсивная экспрессия; маркер VEGF – слабая, умеренно выраженная, интенсивная экспрессия. Один параметр (возраст) представлен в количественном виде.

Классификация осуществлялась на два класса: 0 – отсутствие рецидива ММ, 1 – наличие рецидива ММ. Построение дерева классификации осуществлялось методом CRT (Classification and Regression Tree – Деревья классификации и регрессии). Для оценки качества классификации использовались показатели точности, чувствительности и специфичности с 95 % доверительными интервалами.

Данное дерево классификации состоит из 9 уровней и содержит 30 узлов. Точность классификации с применением данного дерева классификации составила 79,8 % (72,5; 85,9), чувствительность – 85,2 % (80,0; 86,7), специфичность – 71,2 % (74,8; 82,1).

Дерево классификации (Рисунок 12) состоит из узлов принятия решений. В нашем исследовании целевой переменной являлось наличие или отсутствие рецидива ММ (0–отсутствие рецидива; 1–наличие рецидива), и с помощью построения данного дерева устанавливалась зависимость целевой переменной от множества других независимых переменных (анамнестических факторов). Каждая ветвь дерева идет от внутреннего узла и отмечена параметром расщепления, который в свою очередь имеет также ответвления со своими значениями, которые нужно выбрать и далее продолжать до тех пор, пока дерево не завершит ветвление и «неразветвленные» узлы окажутся конечными и в которых указан процент вероятности возникновения рецидива.

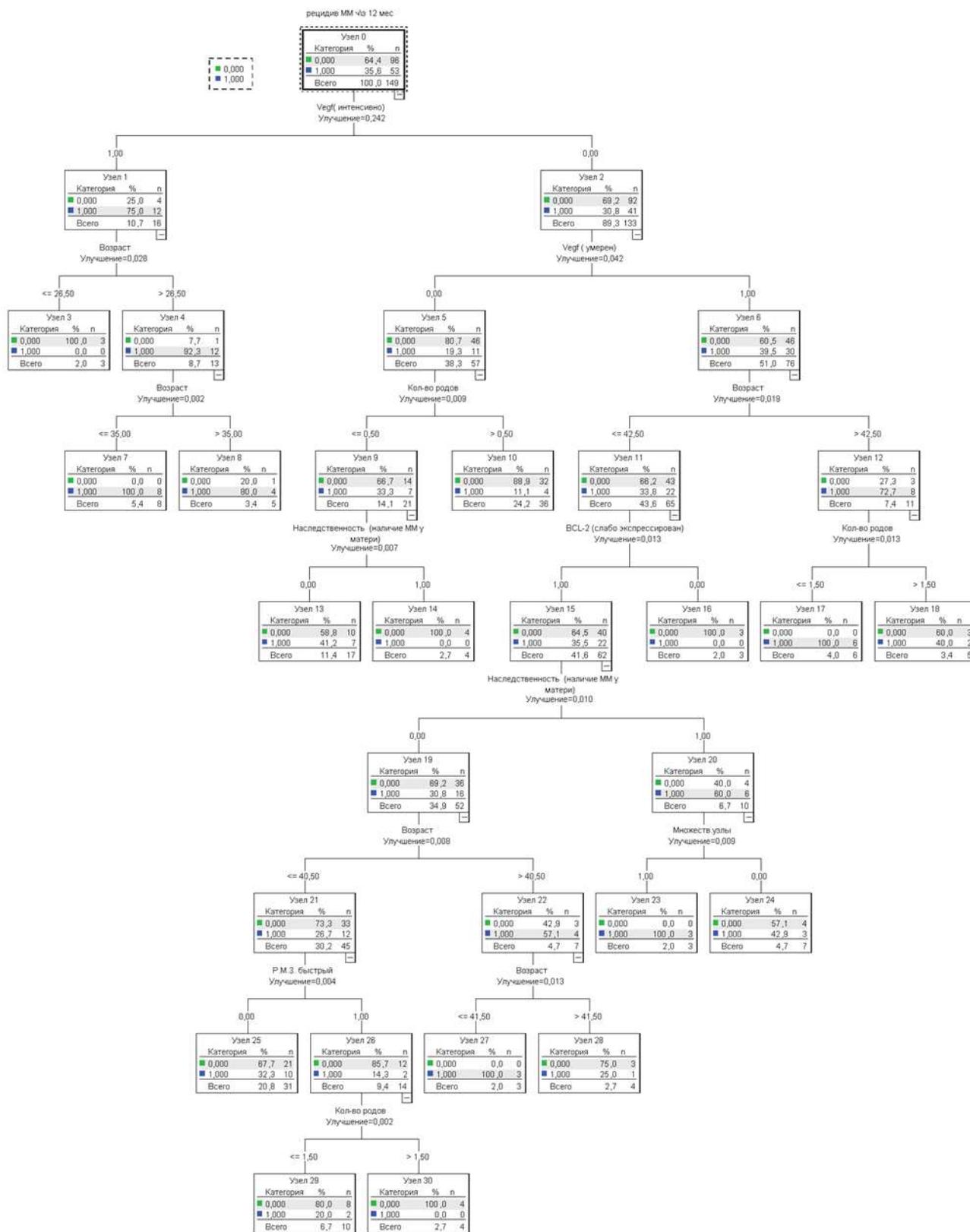


Рисунок 12 – Дерево классификации

К примеру, в качестве одного из параметров, предопределяющих возникновение рецидива ММ, является интенсивный уровень экспрессии маркера ангиогенеза VEGF – узел 0, от которого осуществляется его ветвление на 2 узла в зависимости от значения «1 – да» или «0 – нет». В случае «1 – да» вероятность рецидива ММ 75 %, в случае «0 – нет» – 30,8 %. Следующими узлами по ветви являются узлы 1 (возраст) и 2 (VEGF с умеренной экспрессией). У переменной – узел 1 (возраст) классифицирующие правила будут выглядеть следующим образом: если возраст пациентки составляет менее 26,5, то вероятность возникновения рецидива ММ (1) составляет 0 %, если возраст более 26,5 (узел 4), то вероятность возникновения рецидива ММ 92,3 %, вероятность отсутствия рецидива ММ (0) – 7,7 %. Учитывая, что переменная «возраст более 26,5» (узел 4) является непрерывной, то она разбивается еще на два узла: возраст более 35 (узел 8) – вероятность рецидива ММ 80 % и возраст менее 35 (узел 7) – вероятность рецидива ММ – 100 %. Описанная тенденция является довольно противоречивой и не демонстрирует каких-либо прямых зависимостей и связано это с тем, что ММ выявляется как у женщин репродуктивного возраста, так и у женщин в перименопаузальном периоде, а за последние годы частота выявления ММ возросла у женщин до 30 лет.

Так как узлы 7 и 8 являются конечными, мы возвращаемся в исходному параметру VEGF (узел 0) и чтобы классифицировать новый случай спускаемся вниз к узлу 2 (VEGF умеренно экспрессирован) который в свою очередь подразделяется на узла (0 – да; 1 – нет): количество родов (узел 5) и возраст (узел 6). Узел 5 (количество родов) подразделяется на два узла: при значении более 0,5 (узел 10), то вероятность рецидива ММ составит 11,1 % и при значении менее 0,5 (узел 9) вероятность рецидива составляет 33,3 %. Описанную тенденцию можно объяснить тем, что одним из предрасполагающих факторов риска возникновения ММ является отсутствие или низкий паритет родов.

Далее узел 9 (количество родов менее 0,5) подразделяется на два подмножества: отягощенная (узел 14) и неотягощенная наследственность

(узел 13). В случае отягощенной наследственности вероятность рецидива ММ в нашем случае составила 0 %, в случае неотягощенной наследственности 41,2 %.

Затем возвращаемся к исходному параметру к узлу 2 (VEGF умеренно экспрессирован), и в случае если да (1), – спускаемся к узлу 6 (возраст). Классифицирующие правила для данного узла будут выглядеть следующим образом:

- если возраст более 42,5, то вероятность рецидива ММ 72,7 %. И в этом случае спускаемся вниз к следующему параметру: если количество родов менее 1,5 – вероятность заболевания 100 %, если количество родов более 1,5, то вероятность составит 40 %;

- если возраст менее 42,5, то вероятность рецидива ММ 33,8 %. В этом случае спускаемся вниз к следующему параметру BCL-2 (слабо экспрессирован): если нет (0) – вероятность рецидива 0 %, если да (1), то для дальнейшей проверки спускаемся вниз к параметру наследственность. В случае отягощенной наследственности (1) вероятность рецидива ММ – 60 % – далее продвигаемся к параметру множественные узлы: да (1) вероятность рецидива ММ 100 %, нет (0) – 42,9 %. В случае неотягощенной наследственности (0) вероятность рецидива ММ – 30,8 % – далее спускаемся к параметру возраст: более 40,5 – вероятность рецидива ММ – 57,1 % и далее к двум подмножествам: возраст более 41,5 – вероятность 25 % и возраст менее 41,5 – вероятность 100 %;

- если же возраст менее 40,5 – вероятность рецидива 26,7 % – далее продвигаемся к параметру быстрый рост миоматозных узлов: если нет (0) вероятность рецидива 32,3 %, если да (1) – вероятность рецидива – 14,3 %, затем спускаемся вниз к параметру количество родов: если более 1,5 – вероятность рецидива 0 %, если менее 1,5 – вероятность рецидива составляет 20 %.

Таким образом, при анализе полученного дерева классификации можно сделать вывод, что наиболее значимыми параметрами, оказывающими влияние на вероятность возникновения рецидива ММ, являются: паритет родов (чем ниже паритет родов, тем выше вероятность возникновения рецидива ММ), наличие множественных узлов, удаленных во время миомэктомии, наличие интенсивной

экспрессии маркера ангиогенеза VEGF, наличие слабой экспрессии маркера ингибитора апоптоза BCL-2. Учитывая тот факт, что в основе патогенеза миомы матки является нарушение механизмов апоптоза, пролиферации и ангиогенеза, течение заболевания и вероятность рецидива зависят от соотношения данных маркеров. Что же касается остальных параметров таких как: возраст, наследственность, быстрый рост узлов, то данные параметры показали неустойчивые и переменные показатели, на основании которых невозможно проследить определенную закономерность. В целом, применение данного метода в медицинской практике позволяет выделить наиболее значимые анамнестические факторы в прогнозировании возникновения заболевания и является перспективным для дальнейшего изучения различных закономерностей с использованием дополнительных факторов.

## **ГЛАВА 5 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СЕЛЕКТИВНЫХ МОДУЛЯТОРОВ ПРОГЕСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ, АНАЛОГОВ ГОНАДОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ ГОРМОНОВ И КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ НА ЧАСТОТУ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕЦИДИВА ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОЙ МИОМЭКТОМИИ**

Оценка влияния терапии, назначенной в послеоперационном периоде, на вероятность возникновения рецидива заболевания проводилась путем проведения ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза через 3, 6 и 12 месяцев с целью динамического наблюдения за возникновением новых миоматозных узлов. По результатам ультразвукового исследования в 1 группе (СМПР) через 3 месяца были получены следующие данные: рецидив ММ был выявлен у 19,6 % пациенток ( $n = 10$ ). Наличие рецидива ММ отмечалось при выявлении хотя бы 1 миоматозного узла. Через 6 месяцев рецидив ММ был обнаружен у 21,6 % пациенток ( $n = 11$ ). У 5,8 % ( $n = 3$ ) пациенток была обнаружена гиперплазия эндометрия, однако учитывая возможность развития обратимых изменений эндометрия, ассоциированных с приемом препарата (Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes, РАЕС), которые указаны в инструкции к применению, пациентки были оставлены под динамическим наблюдением. В последующих циклах никаких изменений эндометрия выявлено не было. У 3,9 % ( $n = 2$ ) женщин были обнаружены функциональные кисты яичника, которые спонтанно регрессировали в течении месяца. Через 12 месяцев от начала терапии рецидив ММ выявлен у 23,5 % ( $n = 12$ ) женщин. У 3-х пациенток размеры миоматозных узлов были менее чем 1 см в диаметре (Таблица 16).

Таблица 16 – Частота рецидивов ММ по данным УЗИ органов малого таза в 1 группе исследования (СМПР) (n = 51), абс./%

Группа исследования	1 группа (n = 51)		Достоверность различий
	Абс. число	%	p
ч/з 3мес.	10	19,6	p1-2 > 0,05; p2-3 > 0,05; p1-3 < 0,05
ч/з 6 мес.	11	21,6	p1-2 > 0,05; p2-3 > 0,05; p1-3 > 0,05
ч/з 12 мес.	12	23,5	p1-2 > 0,05; p2-3 > 0,05; p1-3 > 0,05
Примечание – p – достоверность различий в группах сравнения.			

Все пациентки дополнительно опрошены путем анкетирования с целью выявления нежелательных побочных явлений. Жалобы на головные боли и болезненность молочных желез встречались у 5,8 % (n = 3) пациенток, однако эти явления были сопоставимы по частоте с таковыми в остальных 2-х группах (Таблица 17). Аменорея наблюдалась у 78,4 % (n = 40) женщин после начала курса лечения, как правило менструальный цикл возобновлялся в течение 3-4-х недель после окончания приема препаратов. Контроль над аномальными маточными кровотечениями был достигнут у половины пациенток с хронической железодефицитной анемией. Восстановление уровня гемоглобина за счет прекращения обильных менструаций отмечено у 50 % (n = 9) пациенток из 18 через 3 месяца от начала терапии.

Таблица 17 – Побочные явления, выявленные во время применения противорецидивного лечения в исследованных группах, абс./%

Группа	I группа (СМПР) (n = 51)		II группа (АГнРГ) (n = 49)		III группа (КОК) (n = 49)	
	Абс.число	%	Абс.число	%	Абс.число	%
Побочные эффекты						
РАЭС изменения эндометрия	3	5,8	0	0	0	0
Внезапные приливы	0	0	42	85,7	0	0
Головные боли	3	5,8	4	8,2	7	14,3
Болезненность молочных желез	3	5,8	2	4,08	4	8,2
Снижение либидо, диспареуния	0	0	10	20,4	4	8,2
Аменорея	40	78,4	49	100	0	0

В динамике по данным УЗИ органов малого таза измерялись размеры матки (длина, ширина, высота) и рассчитывался объем матки.

При сравнении количественных данных в динамике (3–6–12 месяцев) в I группе был применен непараметрический метод статистической обработки – критерий Фридмана, по результатам которого выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ). Через 3 месяца от начала лечения объем матки составил 49,31 [39,7; 67,6] см<sup>3</sup>. Через 6 месяцев объем матки был равен 48,36 [36,7; 60,8] см<sup>3</sup>, а через 12 месяцев – 46,98 [37,5; 60,1] см<sup>3</sup>. Для сравнения количественных данных в динамике между собой, был применен критерий знаковых рангов Вилкоксона (3–6 мес/3–12мес/6–12мес). Полученные результаты наглядно показаны в таблице 18, согласно которой достоверно значимые различия наблюдаются ( $p < 0,05$ ) между группами сравнения 3 и 6 месяцев, 3 и 12 месяцев. В группе сравнения 6 и 12 месяцев значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ). Таким образом, отмечалось значительное уменьшение объема матки по данным УЗИ в динамике после применения УПА (Таблица 18).

Таблица 18 – Показатели объема матки по данным УЗИ органов малого таза в динамике в 1 группе (СМПР)

Достоверность различий	Объем матки по УЗИ ч/з 3 мес.	Объем матки по УЗИ ч/з 3 мес.	Объем матки по УЗИ ч/з 6 мес.
	Объем матки по УЗИ ч/з 6 мес.	Объем матки по УЗИ ч/з 12 мес.	Объем матки по УЗИ ч/з 12 мес.
p	< 0,001	0,009	0,466
Примечание – p – достоверность различий.			

Во 2-ю группу исследования было включено 49 пациенток, которым в качестве противорецидивной терапии был назначен препарат группы АГНРГ – в дозе 3,75 мг в виде внутримышечных инъекций 1 раз в 28 дней в течение 3-х месяцев. У всех пациенток после начала лечения отмечалось возникновение аменореи, менструация восстанавливалась после последней инъекции препарата, в среднем через 2 месяца. Коррекция анемии достигалась у 6,1 % женщин (n = 3). После начала применения у 85,71 % (n = 42) женщин отмечалось возникновение приливов, повышенного потоотделения. У 20,41 % (n = 10) пациенток выявлено снижение либидо, диспареуния. Также среди побочных явлений встречались головные боли у 8,2 % (n = 4), болезненность молочных желез у 4,08 % (n = 2) женщин.

По данным динамического УЗИ органов малого таза (3, 6 и 12 месяцев) были получены следующие результаты: через 3 месяца от начала лечения рецидив ММ обнаружен у 36,7 % (n = 18) человек. Через 6 месяцев частота рецидива ММ не изменилась и также составила 36,7 % (n = 18). Через 12 месяцев миоматозные узлы обнаружены у 40,8 % (n = 20) человек.

В ходе сравнения объема матки по УЗИ в динамике (3–6–12 месяцев) с помощью критерия Фридмана были выявлены статистически значимые различия ( $P < 0,05$ ). Через 3 месяца по данным УЗИ объем матки составил 50,3 [39,6; 65,8] см<sup>3</sup>. Объем матки через 6 и 12 месяцев составил 49,01 [37,4; 60,4] см<sup>3</sup> и 46,5 [35,8; 62,1] см<sup>3</sup> соответственно. Для сравнения количественных данных в динамике между собой, был применен критерий знаковых рангов Вилкоксона

(3–6 мес./3–12мес./6–12 мес.). В таблице 19 показано, что статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) обнаружены в группе сравнения 3–6 месяцев. В группах сравнения 3–12 месяцев и 6–12 месяцев различия статистически не значимые ( $p > 0,05$ ).

Таблица 19 – Показатели объема матки по данным УЗИ органов малого таза в динамике во 2 группе (АГнРГ)

Достоверность различий	Объем матки по УЗИ ч/з 3 мес.	Объем матки по УЗИ ч/з 3 мес.	Объем матки по УЗИ ч/з 6 мес.
	Объем матки по УЗИ ч/з 6 мес.	Объем матки по УЗИ ч/з 12 мес.	Объем матки по УЗИ ч/з 12 мес.
p	0,014	0,075	0,384
Примечание – p – достоверность различий.			

В 3 группу было включено 49 пациенток, которым был назначен прием КОК в контрацептивном режиме в течение минимум 6 месяцев. Коррекция аномальных маточных кровотечений была достигнута у всех пациенток, однако у 8,2 % ( $n = 4$ ) возобновились АМК после самостоятельного прекращения приема препаратов. Из побочных эффектов во время использования КОК наблюдались головные боли – в 14,3 % случаев ( $n = 7$ ) и болезненность молочных желез – в 8,2 % случаев ( $n = 4$ ). Снижение либидо было выявлено у 8,2 % ( $n = 4$ ) пациенток.

По результатам динамического УЗИ органов малого таза через 3 месяца рецидив ММ был обнаружен у 42,9 % ( $n = 21$ ) женщин, через 6 и 12 месяцев частота рецидивов осталась неизменной и составила также 42,9 % ( $n = 21$ ) случаев.

При сравнении объема матки по данным УЗИ органов малого таза в динамике (3–6–12 мес.) статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ). Также при сравнении объема матки по УЗИ в динамике между собой (3 и 6, 3 и 12, 6 и 12 мес.) достоверных различий не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Через 3 месяца от начала лечения объем матки по данным УЗИ составил 51,8 [39,5; 62,9] см<sup>3</sup>, через 6 и 12 месяцев 52,3 [39,7; 63,1] см<sup>3</sup> и 52,2 [36,4; 64,7] см<sup>3</sup> соответственно.

В 4 группу было включено 48 пациенток, которые не получали противорецидивной терапии. По результатам динамического УЗИ органов малого таза через 3 месяца рецидив ММ выявлен у 41,6 % ( $n = 20$ ) женщин, через 6 и 12 месяцев частота рецидивов составила 45,8 % ( $n = 22$ ) и 47,9 % ( $n = 23$ ) соответственно.

При сравнении объема матки по УЗИ органов малого таза в динамике (3–6–12 мес.) статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ). Также при сравнении объема матки по данным УЗИ в динамике между собой (3 и 6, 3 и 12, 6 и 12 мес.) достоверных различий не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Через 3 месяца от начала терапии объем матки по УЗИ составил 50,8 [36,5; 61,8] см<sup>3</sup>, через 6 и 12 месяцев 53,3 [40,6; 64,2] см<sup>3</sup> и 54,2 [37,4; 65,3] см<sup>3</sup> соответственно.

Таким образом, минимальное число случаев рецидива ММ в послеоперационном периоде наблюдалось в 1 группе пациенток, получавших препараты группы СМПР, второй по частоте выявления рецидива ММ была 2 группа пациенток, получавших препараты группы АГнРГ, и наибольшее число выявленных случаев рецидива ММ обнаружено в 3 группе пациенток, получавших КОК, и в 4 группе, не получавшей противорецидивной терапии (Таблица 20). Достоверное значимое уменьшение объема матки по данным УЗИ на фоне проводимой терапии выявлено в 1, 2 группах. В 3 и 4 группе достоверных различий при динамическом измерении объема матки выявлено не было ( $p > 0,05$ ) (Рисунок 13).

Таблица 20 – Частота случаев рецидива ММ в группах сравнения, абс./%

Группа	I группа (СМПР) (n = 51)		II группа (АГнРГ) (n = 49)		III группа (КОК) (n = 49)		IV группа (контрольная группа)(n = 48)		Достоверность различий
Показатель	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	p
ч/з 3 месяца	10	19,6	18	36,7	21	42,9	20	41,6	p1-2 > 0,05; p2-3 > 0,05; p1-3 < 0,05; p3-4 > 0,05; p4-2 < 0,05; p1-4 < 0,05
ч/з 6 месяцев	11	21,6	18	36,7	21	42,9	22	45,8	p1-2 > 0,05; p2-3 > 0,05; p1-3 > 0,05 p3-4 > 0,05; p4-2 < 0,05; p1-4 < 0,05
ч/з 12 месяцев	12	23,5	20	40,8	21	42,9	23	47,9	p1-2 > 0,05; p2-3 > 0,05; p1-3 > 0,05 p3-4 > 0,05; p4-2 < 0,05; p1-4 < 0,05
Примечание – p – достоверность различий в группах сравнения.									



Примечание – p – достоверность различий в группах сравнения\*( $p < 0,05$ ).

Рисунок 13 – Динамика изменения объема матки по данным УЗИ органов малого таза среди исследованных групп (в см<sup>3</sup>)

#### Результаты гормонального исследования пациенток

Во всех 3-х (СМПР, АГнРГ, КОК) группах проводился сравнительный анализ уровня половых гормонов (ФСГ, ЛГ, АМГ, эстрадиол) в послеоперационном периоде через 3 и 6 месяцев после начала терапии, с целью оценки влияния медикаментозной терапии на гормональный статус пациенток. Нами были получены достоверно значимые различия ( $p < 0,05$ ) изучаемых показателей. Полученные данные показаны в Таблицах 21 и 22.

Таблица 21 – Показатели уровней гормонов через 3 месяца от начала лечения у пациенток в исследованных группах (МЕ [min–max])

Группа	I группа (СМПР) (n = 51)	II группа (АГнРГ) (n = 49)	III группа (КОК) (n = 49)	Достоверность различий
АМГ	2,6 [1,6; 5,6]	1,6 [1,06; 2,6]	2,01 [1,46; 3,6]	p < 0,05
ФСГ	6,4 [5,9; 7,8]	23,4[21,8; 25,7]	6,6 [5,1; 5,5]	p < 0,05
ЛГ	4,4 [3,1; 7,1]	5,5 [3,7; 8,3]	5,5 [2,9; 7,6]	p < 0,05
Эстрадиол	67,4 [49,6; 205]	52 [34,6; 61,7]	81,3[39,5; 202,5]	p < 0,05
Примечание – p – достоверность различий в группах сравнения.				

Таблица 22 – Показатели уровней гормонов через 6 месяцев от начала лечения у пациенток в исследованных группах (МЕ [min–max])

Группа	I группа (СМПР) (n = 51)	II группа (АГнРГ) (n = 49)	III группа (КОК) (n = 49)	Достоверность различий
АМГ	3,8 [2,5; 6,7]	3,1 [2,2; 5,9]	3,04 [2,36; 4,6]	p < 0,05
ФСГ	5,5 [3,8; 8,7]	7,3 [5,7; 9,3]	7,2 [5,9; 9,2]	p < 0,05
ЛГ	6,4 [4,2; 9,3]	5,2 [3,2; 7,1]	6,8 [3,9; 8,1]	p < 0,05
Эстрадиол	78,1 [54,6; 96,4]	85,1 [64,6; 116]	83,4 [69,5; 121,2]	p < 0,05
Примечание – p – достоверность различий в группах сравнения.				

У всех пациенток, включенных в наше исследование, до начала противорецидивного лечения средние показатели АМГ, ФСГ, ЛГ, эстрадиола находились в пределах референсных значений, соответствующих репродуктивному возрасту. При применении препаратов группы АГнРГ через 3 месяца отмечалось характерное повышение показателей ФСГ и ЛГ и достоверное снижение уровня эстрадиола до значений, соответствующих постменопаузальному периоду, с чем и были связаны климактерические побочные явления у пациенток этой группы. Однако через 6 месяцев после прекращения терапии все показатели достоверно не отличались и соответствовали нормальным значениям.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время проблема, связанная с миомой матки, как и прежде, является одной из наиболее дискуссионных проблем в гинекологии. Актуальность этого заболевания обусловлена высокой распространенностью среди женщин репродуктивного возраста – до 76–80 % [86]. При этом за последние 40 лет распространенность ММ у женщин в возрасте до 30 лет существенно выросла – с 2 до 12,5 %. Учитывая современные репродуктивные тенденции, когда увеличивается средний возраст рождения первого ребенка, большинство пациенток с ММ еще не реализовали свои репродуктивные планы. К сожалению, известные консервативные медикаментозные методы лечения ММ недостаточно результативны, а основным методом до сих пор остается оперативное лечение [132, 133, 142, 148, 154, 163, 188].

Несомненно, миомэктомия является органосберегающей операцией, однако развитие послеоперационных осложнений, формирование спаечного процесса накладывают свой отпечаток на репродуктивный потенциал женщины. Другая проблема миомэктомии – это так называемые рецидивы ММ. Частота рецидивов по данным современной литературы составляет 18–40 % [114, 128, 146, 177, 190]. На самом деле, под рецидивом заболевания нередко подразумевается рост неудаленных (макроскопически мелких) миом, а также зачатков миоматозных клеток. До сих пор с научных позиций не установлено по каким причинам последние бурно реагируют на проведенную миомэктомию и не изучены патогенетические механизмы рецидива ММ, что обуславливает перспективность поиска предикторов заболевания, в том числе молекулярных биомаркеров с применением современных методов исследования образцов тканей удаленных миоматозных узлов.

Неотъемлемым компонентом комплексного лечения ММ является своевременное проведение таргетного лечения после оперативного вмешательства с целью профилактики рецидива ММ, что позволяет минимизировать опухолевый рост зачатков миоматозных клеток [128, 141, 191] и,

к сожалению, в настоящее время отсутствует утвержденная схема противорецидивного лечения. В настоящее время эта проблема еще недостаточно хорошо изучена, а известные препараты (АГнРГ, КОК, антигестагены), используемые в послеоперационном периоде, недостаточно эффективны, а некоторые из них имеют ряд тяжелых побочных явлений и не подходят для длительного применения. Достаточно многообещающим препаратом среди фармакологического арсенала является улипристала ацетат – селективный модулятор прогестероновых рецепторов. Его механизм действия заключается в селективном воздействии на прогестероновые рецепторы, смешанном агонистически-антагонистическом действии на миометрий и подавлении овуляции без значимого влияния на уровень эстрогенов [79, 123, 128, 141, 151, 167, 191]. Однако существуют лишь единичные исследования с опытом применения этого препарата с целью профилактики рецидивов миомы матки в послеоперационном периоде. Поэтому дальнейшее изучение этой области применения препарата является, на наш взгляд, перспективным направлением.

В ходе нашего исследования мы проанализировали клиничко-анамнестические данные и состояние репродуктивного здоровья 197 пациенток после проведенной миомэктомии.

В наше исследование было включено 197 пациенток, прооперированных и находящихся на стационарном лечении по поводу ММ, в гинекологическом отделении Красноярского краевого клинического центра охраны материнства и детства, которым было произведено удаление миоматозных узлов лапаротомным или лапароскопическим доступами, в зависимости от локализации и размеров этих узлов, а также дальнейших репродуктивных планов пациенток. Возраст пациенток составил в среднем  $(35,6 \pm 4,6)$  лет. Диагноз ММ у всех пациенток был верифицирован гистологическим исследованием.

Клинические симптомы, такие как аномальные маточные кровотечения, дисменорея, дизурические явления, а также нарушение фертильности, являются сопутствующими симптомами ММ. При изучении анамнеза заболевания было выяснено, что основными жалобами у пациенток с ММ до проведения

оперативного лечения были аномальные маточные кровотечения и дисменорея. Частота этих симптомов составила 40,3 % и 9,4 % соответственно. Постгеморрагическая железодефицитная анемия как следствие этих нарушений составила 12,1 % случаев.

Почти в каждом исследовании [111, 131, 145, 152, 157, 175, 184, 189], посвященном изучению миомы матки, отмечается роль наследственных факторов в возникновении ММ. В нашем исследовании у 11,4 % женщин выявлена отягощенная наследственность по данному заболеванию, что позволяет рассматривать генетическую предрасположенность как фактор риска для возникновения ММ.

При изучении сопутствующих гинекологических заболеваний среди всех групп исследования самыми распространенными были заболевания шейки матки – у 36,2 % обследуемых (хронический цервицит, слабовыраженная дисплазия шейки матки) и заболевания молочных желез – у 22,8 % обследуемых (диффузные и узловые формы доброкачественной дисплазии молочной железы). Полученные результаты не опровергают данные о том, что к факторам риска возникновения ММ относят наличие сопутствующих хронических воспалительных заболеваний женских половых органов, а также не противоречат работам, в которых связывают сочетание пролиферативных процессов в миометрии и молочных железах с общностью механизмов эстрогензависимой пролиферации и апоптоза [140, 164, 179].

Среди экстрагенитальных заболеваний, вторым по распространенности после анемии, было ожирение – в 9,4 % случаев, а процент пациенток с избыточной массой тела составил 26,8 % случаев. Различные исследования, согласно которым в основе патогенеза лежит выраженная ароматизация андрогенов в эстрон в жировой ткани указывают на то, что избыточная масса тела относится к факторам, способствующим развитию данного заболевания [95, 109, 158, 176, 181].

По мнению многих авторов, возникновение опухоли от активных зон роста – зачатков миоматозных клеток до макроскопического узла, определяемого по

УЗИ органов малого таза или при бимануальном исследовании, занимает в среднем 5 лет. Среди пациенток, включенных в наше исследование, в зависимости от длительности заболевания ММ было выделено 3 параметра: менее 3-х лет – составило 34,2 % исследуемых, от 3-х до 5 лет – 25,5 %, более 5 лет – 40,3 %. В зависимости от темпа роста узлов: быстрый рост узлов отмечен у 27,5 %, умеренный рост – у 51,7 %, медленный – у 20,1 % женщин. Эти признаки являются одним из параметров оценки типа опухоли. По данным ряда клинко-морфологических исследований [26, 115, 169] существует два клинко-морфологических варианта: простая и пролиферирующая миома матки. Простая ММ является доброкачественной, неактивной, медленно растущей опухолью, в то время как пролиферирующая ММ является доброкачественной, активной, быстрорастущей опухолью с повышенным пролиферативным потенциалом. В большинстве случаев пролиферирующая ММ встречается у более молодых женщин активного репродуктивного возраста. Исследователи считают, что выделение двух клинко-морфологических вариантов имеет большое практическое значение, особенно при выборе врачебной тактики. Помимо этого, учитывалось количество удаленных в ходе проведенных операций миоматозных узлов. У большинства пациенток – в 68,5 % (n = 135) случаев во время оперативного вмешательства были удалены единичные миоматозные узлы (1–2 узла), а у остальных исследуемых в 31,5 % (n = 62) случаев – множественные (3 и более).

У всех 197 пациенток был проведен анализ результатов морфологического исследования макропрепаратов, удаленных во время миомэктомии. Проводилась общепринятая гистологическая верификация узлов, с определением морфологического варианта ММ (согласно классификации ВОЗ). В нашем исследовании наиболее распространенными вариантами были: простая ММ, клеточная ММ, ММ с дистрофическими изменениями и гиалинозом. Согласно полученным результатам, простой тип ММ и ММ с дистрофическими изменениями одинаково часто, без статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ), были у пациенток во всех группах сравнения.

Представляет интерес тот факт, что клеточный тип ММ встречался чаще в группах с неблагоприятным исходом (наличие рецидива заболевания): в I группе – 25 % (3), во II группе – 20 % (4), в III группе – 4,7 % (1), в IV группе – у 17,4 % (4) ( $p < 0,05$ ). В группах с благоприятным исходом (отсутствие рецидива заболевания): в I группе – 2,8 % (1), во II группе – 3,4 % (1), в III группе – 0 %, в IV группе – 0 %. На основании полученных результатов можно предположить, что существует взаимосвязь между морфологическим типом ММ и возможностью рецидива ММ после проведенной миомэктомии. Вероятно, это обусловлено тем, что в клеточном типе ММ процессы пролиферации преобладают над апоптозом, а также усилен процесс экспрессии факторов роста и неоангиогенеза. Поэтому можно предположить, что неудаленные микроскопические зачатки миоматозных клеток схожие по морфологическому строению с удаленными узлами, могут стать предиктором возникновения рецидива ММ в отдаленном послеоперационном периоде.

Учитывая, что в основе патогенеза ММ лежат нарушения регуляции апоптоза, пролиферации и ангиогенеза, для более углубленного изучения патогенетических процессов на молекулярном уровне было применено иммуногистохимическое исследование (ИГХ) удаленных макропрепаратов. Иммуногистохимическое исследование удаленных миоматозных узлов проводилось с целью определения пролиферативной активности опухоли и уровня экспрессии маркеров пролиферации, апоптоза и ангиогенеза.

Многочисленными исследованиями последних двух десятилетий было установлено и доказано, что особая роль в механизмах роста опухоли, в том числе и миомы матки, отводится процессам апоптоза. Рост опухоли складывается из динамического баланса между пролиферацией и апоптозом клеток миоцитов. Таким образом, рост ММ может быть обусловлен избыточной пролиферацией, так и низким индексом запрограммированной гибели клеток.

По результатам ИГХ исследования 92,31 % удаленных узлов относились к ММ с низкой пролиферативной активностью. Остальные узлы были отнесены к

эпителиоидной ММ, для которой характерна высокая пролиферативная активность.

При ИГХ исследовании определялись следующие маркеры: Ki-67, VEGF, BCL-2, TGF, ER и PR.

Ki-67 – маркер пролиферации, его индекс пролиферативной активности во всех исследуемых материалах составил не более 1-2 %. BCL-2 – является маркером подавления апоптоза. Значение BCL-2 у 84,62 % обследуемых был слабо экспрессирован (в 10–40 % миоцитах). У большинства обследуемых – в 69,23 % случаев TGF был интенсивно экспрессирован. Значения уровня экспрессии рецепторов показали ER и PR, что в 92,31 % случаев были интенсивно экспрессированы. Таким образом, соотношение перечисленных маркеров соответствовало ММ с низкой пролиферативной активностью.

VEGF – маркер ангиогенеза. Опухолевый ангиогенез является неотъемлемой частью распространения опухолевых клеток. Под действием ангиогенных факторов роста и цитокинов происходит запуск пролиферации эндотелиоцитов, которая завершается ремоделированием сосудов. Рост новых сосудов детерминирован соотношением между его стимуляторами и ингибиторами. Если соотношение стимуляторов образования сосудов к его ингибиторам низкое, то неоангиогенез малоинтенсивен, напротив, при высоком значении соотношения происходит активный запуск неоангиогенеза.

В случае маркера VEGF, нам удалось проследить взаимосвязь между высоким уровнем экспрессии маркера и вероятностью возникновения рецидива заболевания. В группе пациенток с интенсивной экспрессией VEGF рецидив ММ выявлен в 75 % случаев в независимости от выбранного препарата в послеоперационном периоде. У группы пациенток со слабой экспрессией VEGF рецидива ММ обнаружено не было. Частота рецидивов ММ в группе с умеренной экспрессией составила 66,67 % ( $p < 0,05$ ). Таким образом, можно предположить, что маркер VEGF является прогностическим фактором развития рецидива ММ, и чем выше его экспрессия в структуре опухоли, тем высока вероятность повторного возникновения миоматозных узлов.

На основании полученных результатов мы считаем, что ИГХ исследование удаленных макропрепаратов с определением уровня экспрессии различных маркеров является перспективным направлением не только с точки зрения фундаментальных аспектов патогенеза заболевания и определения морфологического типа ММ, но и с прикладных позиций для прогнозирования вероятности рецидива ММ после органосберегающего оперативного лечения.

Также одной из задач нашего исследования было проведение сравнительной оценки влияния СМПР, АГнРГ, КОК на частоту возникновения рецидива заболевания после проведенной миомэктомии. В зависимости от назначенной терапии в послеоперационном периоде женщины были разделены на 4 группы. В 1-ю группу включена 51 пациентка, которым после миомэктомии был назначен препарат группы СМПР в дозе 5 мг/сутки в течение 3-х месяцев в непрерывном режиме. Во 2-ю группу включено 49 пациенток, которым после миомэктомии был назначен препарат группы АГнРГ по 3,75 мг в виде внутримышечных инъекций 1 раз в 28 дней в течение 3-х месяцев. В 3-ю группу включено 49 женщин, которым после миомэктомии с целью контрацепции, были назначены комбинированные оральные контрацептивы (КОК) в течение не менее 6 месяцев. В 4-ю группу включено 48 пациенток, которые отказались от гормонального лечения и не получали противорецидивного лечения.

По результатам динамического УЗИ органов малого таза через 3, 6 и 12 месяцев от момента проведения миомэктомии и начала лечения были получены следующие результаты. В группе СМПР ( $n = 51$ ) рецидив ММ через 3 месяца был выявлен у 19,6 % пациенток ( $n = 10$ ), через 6 месяцев – у 21,6 % пациенток ( $n = 11$ ), через 12 месяцев – у 23,5 % ( $n = 12$ ) женщин. Наличие рецидива ММ отмечалось при выявлении хотя бы 1 миоматозного узла. В группе АГнРГ ( $n = 49$ ) через 3 месяца по данным УЗИ миоматозные узлы были выявлены у 36,7 % ( $n = 18$ ) женщин, через 6 месяцев частота рецидива ММ не изменилась и также составила 36,7 % ( $n = 18$ ), через 12 месяцев миоматозные узлы обнаружены у 40,8 % ( $n = 20$ ) пациенток. В группе КОК ( $n = 49$ ) через 3 месяца от начала лечения миоматозные узлы выявлены у 42,9 % ( $n = 21$ ) пациенток, через 6 и

12 месяцев частота рецидивов осталась неизменной и составила также 42,9 % (n = 21) случаев. В 4 группе по результатам динамического УЗИ органов малого таза через 3 месяца рецидив ММ выявлен у 41,6 % (n = 20) женщин, через 6 и 12 месяцев частота рецидивов составила 45,8 % (n = 22) и 47,9 % (n = 23) соответственно.

Таким образом, результаты нашего исследования были сопоставимы с данными ряда авторов [32, 88] и свидетельствовали о том, что применение в раннем послеоперационном периоде, после миомэктомии, препаратов группы АГнРГ и СМПР достоверно уменьшают частоту возникновения рецидивов ММ по сравнению с 3 группой пациенток, получавших КОК и 4 группой пациенток, которые не получали терапии. Критериями оценки эффективности противорецидивной терапии являются отсутствие рецидива миомы матки, отсутствие отрицательной динамики в размерах и уменьшение объемов матки, контроль над аномальными маточными кровотечениями и восстановление уровня гемоглобина.

В современной гинекологической практике важной задачей при лечении пациенток является не только ликвидация патологического очага и купирование симптомов заболевания, но и достижение у пациенток достойного качества жизни. Аномальные маточные кровотечения, часто наблюдаемые у пациенток с ММ, приводят к анемизации и существенно снижают качество жизни. Восстановление уровня гемоглобина за счет прекращения обильных менструаций отмечено у 17,65 % пациенток через три месяца от начала терапии в группе СМПР. В группе АГнРГ пациенток коррекция анемии была достигнута за этот же период только в 6,1 % случаев. Контроль над аномальным маточным кровотечением был достигнут значительно быстрее в группе пациенток, получавших СМПР по сравнению со 2-й группой пациенток, получавших АГнРГ и 3-й группой, получавших КОК. Следует отметить, что в группе КОК у 8,2 % пациенток возобновились аномальные маточные кровотечения в период после самостоятельного прекращения применения КОК в качестве метода контрацепции.

Таким образом, на основании полученных результатов установлено, что все представленные схемы лечения в послеоперационном периоде способствовали уменьшению объема кровопотери, но в группе СМПР контроль над АМК был достигнут быстрее и эффективнее. Также в ходе исследования выявлены преимущества профиля побочных явлений СМПР по сравнению с АГнРГ, а также в целом более быстрое восстановление менструально-овуляторной функции после прекращения терапии СМПР, по сравнению с АГнРГ.

Уменьшение размеров и объема матки на фоне проводимого медикаментозного лечения у женщин с ММ являлся одним из критерием эффективности терапии. В послеоперационном периоде в течение 12 месяцев нами проводились динамическое УЗИ органов малого таза с определенной кратностью, в ходе которых измерялись размеры матки (длина, ширина, высота) и рассчитывался объем матки.

В группе СМПР через 3 месяца от начала лечения объем матки в среднем составил 49,31 [39,7; 67,6] см<sup>3</sup>. Через 6 месяцев объем матки был равен 48,36 [36,7; 60,8] см<sup>3</sup>, а через 12 месяцев – 46,98 [37,5; 60,1] см<sup>3</sup>. Полученные значения объема матки соответствуют нормативным значениям здоровых женщин репродуктивного возраста.

В группе АГнРГ через 3 месяца по данным УЗИ объем матки составил 50,3 [39,6; 65,8] см<sup>3</sup>. Объем матки через 6 и 12 месяцев составил 49,01 [37,4; 60,4] см<sup>3</sup> и 46,5 [35,8; 62,1] см<sup>3</sup> соответственно. Статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) обнаружены в группе сравнения 3–6 месяцев. В группах сравнения 3–12 месяцев и 6–12 месяцев различия статистически незначимые ( $p > 0,05$ ).

В группе КОК через 3 месяца от начала лечения объем матки по УЗИ составил 51,8 [39,5; 62,9] см<sup>3</sup>, через 6 и 12 месяцев 52,3 [39,7; 63,1] см<sup>3</sup> и 52,2

[36,4; 64,7] см<sup>3</sup> соответственно. При сравнении объема матки по УЗИ органов малого таза в динамике (3–6–12 мес.) статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ). Также при сравнении объема матки по данным УЗИ в динамике между собой (3 и 6, 3 и 12, 6 и 12 мес.) достоверных различий не выявлено ( $p > 0,05$ ).

В 4 группе (группа контроля) через 3 месяца от начала терапии объем матки по УЗИ составил 50,8 [36,5; 61,8] см<sup>3</sup>, через 6 и 12 месяцев 53,3 [40,6; 64,2] см<sup>3</sup> и 54,2 [37,4; 65,3] см<sup>3</sup> соответственно. При сравнении объема матки по УЗИ органов малого таза в динамике (3–6–12 мес.) статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ). Также при сравнении объема матки по УЗИ в динамике между собой (3 и 6, 3 и 12, 6 и 12 мес.) достоверных различий не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, по результатам УЗИ органов малого таза, было установлено, что минимальное количество случаев рецидива заболевания в течение 12 месяцев наблюдения с момента проведения миомэктомии и начала медикаментозной терапии выявлено в 1-й группе (получавших СМПР) по сравнению со 2-й (получавших АГнРГ), 3-й (получавших КОК) и 4-й группами (не получавших лечение). Помимо этого, наблюдалось значительное уменьшение объема матки по данным УЗИ в группе СМПР и АГнРГ по сравнению с двумя другими группами. В группе КОК при сравнении объема матки по данным УЗИ в динамике (3–6–12 мес.) статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ). На основании полученных данных, можно предположить, что преимущество группы СМПР обусловлено механизмом селективного воздействия на ММ: подавление процессов пролиферации и ангиогенеза, индуцирование апоптоза, снижение митотической активности, угнетение экспрессии различных факторов роста.

Однако стоит отметить зафиксированный нами целый ряд нежелательных побочных явлений в группе пациенток получавших АГнРГ, связанный с возникшим состоянием гипоэстрогении. После начала терапии в 85,71 % случаев ( $n = 42$ ) отмечалось возникновение приливов, повышенного потоотделения, в 20,41 % случаев ( $n = 10$ ) было выявлено снижение либидо и диспареуния. Также среди побочных явлений отмечались жалобы на головные боли – в 8,2 % случаев ( $n = 4$ ), болезненность молочных желез – в 4,08 % случаев ( $n = 2$ ).

В группе СМПР у 5,8 % ( $n = 3$ ) пациенток была обнаружена гиперплазия эндометрия, которая относится к обратимым изменениям эндометрия, ассоциированным с приемом препарата (Progesterone Receptor Modulator

Associated Endometrial Changes, PAEC) и указана в инструкции к препарату. Пациентки были оставлены под динамическим наблюдением и в последующих циклах никаких изменений эндометрия выявлено не было. У 3,9 % (n = 2) пациенток были обнаружены функциональные кисты яичника, которые спонтанно регрессировали в течение месяца. Следует отметить быстрое восстановление менструального цикла в группе СМПР – в среднем 3-4 недели, в то время как в группе АГнРГ период восстановления составлял около 2-х месяцев.

Во всех группах наблюдения у пациенток определялся гормональный статус (ФСГ, ЛГ, АМГ, эстрадиол) через 3 и 6 месяцев после начала терапии, с целью определения влияния назначенного лечения на гормональный гомеостаз. У всех исследуемых, включенных в наше исследование, до начала терапии средние показатели АМГ, ФСГ, ЛГ, эстрадиола находились в пределах референсных значений, соответствующих репродуктивному возрасту. На фоне лечения СМПР, КОК и спустя 6 месяцев после лечения значимых различий не было выявлено. По данным современной литературы, действие СМПР заключается в подавлении овуляции без формирования менопаузального эффекта за счет частичного супрессивного воздействия на концентрацию ФСГ, а концентрация эстрадиола соответствует уровню средней фолликулярной фазы. Полученные нами результаты не противоречат этим данным, поэтому побочные явления, связанные с состоянием гипоэстрогении, возникали значительно реже при приеме препаратов СМПР, по сравнению с АГнРГ. Также пациентки отмечали значительные улучшения в отношении состояния тревожности, депрессии и качества жизни в целом.

При применении препаратов группы АГнРГ отмечалось повышение показателей ФСГ и ЛГ и достоверное снижение уровня эстрадиола до значений, соответствующих постменопаузальному периоду, чем и были обусловлены климактерические побочные явления у пациенток этой группы. Однако через 6 месяцев после завершения терапии все показатели соответствовали нормативным значениям.

Таким образом, одним из очевидных преимуществ группы СМПР является минимальное количество неблагоприятных побочных явлений. Применение препаратов СМПР в послеоперационном периоде достоверно снижает вероятность возникновения рецидивов ММ, что обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на изучение их эффективности в качестве противорецидивной терапии и оптимизацию схем лечения данной группы препаратов.

Исходя из того, что основной задачей нашего исследования являлось прогнозирование вероятности возникновения рецидива заболевания после миомэктомии, нами разработаны прогностические модели с применением метода логистической регрессии и дерева классификации.

На первом этапе была построена логистическая регрессионная модель для прогнозирования вероятности возникновения рецидива ММ у женщин после миомэктомии на основании анамнестических данных (анамнестическая модель).

В качестве параметров-предикторов были использованы следующие анамнестические характеристики: возраст, наследственная предрасположенность к возникновению миомы матки, количество родов в анамнезе, наличие множественных узлов, удаленных во время миомэктомии, быстрый рост узлов, наличие ожирения, проведенная в анамнезе миомэктомия.

В ходе анализа полученных результатов было выявлено, что наиболее значимыми анамнестическими параметрами являются: возраст и наличие множественных узлов, удаленных во время миомэктомии.

Модель обладала следующими характеристиками: точность – 70,1 %, чувствительность – 60,3 %, специфичность – 72,9 %, что свидетельствовало об удовлетворительном предикативном качестве модели.

На втором этапе была разработана такая же модель, но с включением дополнительных параметров – результатов ИГХ исследования: VEGF (слабая или умеренная экспрессия), VEGF (интенсивная экспрессия), BCL-2 (слабая или умеренная экспрессия), BCL-2 (интенсивная экспрессия). Создание дополнительной модели обусловлено тем, что не у всех пациенток проводилось

ИГХ исследование с подсчетом данных параметров. Также не все параметры из предыдущей модели включены в эту модель, в связи со статистическими ограничениями по качеству оценки модели.

На основании полученных результатов было выявлено, что наиболее значимым предиктором возникновения рецидива ММ является интенсивная экспрессия маркера VEGF.

Модель обладала хорошими прогностическими свойствами: точность – 91,6 %, чувствительность – 88 %, специфичность – 91,1 %, что свидетельствовало о хорошем предикативном качестве модели.

Таким образом, разработанные логистические регрессионные модели могут использоваться для определения вероятности возникновения рецидива ММ. Первый тип модели может использоваться при отсутствии ИГХ исследования, а второй тип модели может использоваться в послеоперационном периоде после проведенного ИГХ исследования удаленных миоматозных узлов.

Дополнительно с целью прогнозирования вероятности рецидива ММ нами разработана прогностическая модель с помощью применения многомерных статистических методов обработки данных, а в частности дерева классификации в статистическом пакете с прикладной программой IBM SPSS Statistics.

Для построения дерева классификации в качестве входных признаков использовались 10 параметров пациентов. При этом 9 параметров представлены в бинарном виде, где 0 – отсутствие признака, 1 – наличие признака: наличие отягощенной наследственности, отсутствие родов, наличие операций на матке в анамнезе (миомэктомия), наличие ожирения, быстрый рост миоматозных узлов, наличие множественных узлов. Отдельно результаты иммуногистохимического исследования представлены в виде следующих параметров: маркер VCL-2 слабая, умеренно выраженная, интенсивная экспрессия; маркер Ki-67 – слабая, умеренно выраженная, интенсивная экспрессия; маркер VEGF – слабая, умеренно выраженная, интенсивная экспрессия. Один параметр (возраст) представлен в количественном виде.

Классификация осуществлялась по двум группам: 0 – отсутствие рецидива ММ, 1 – наличие рецидива ММ. Построение дерева классификации осуществлялось методом CRT (Classification and Regression Tree – Деревья классификации и регрессии). Для оценки качества классификации использовались показатели точности, чувствительности и специфичности с 95 % доверительными интервалами.

Точность классификации пациентов с применением данного дерева классификации составила 79,8 % (72,5; 85,9), чувствительность – 85,2 % (80,0; 86,7), специфичность – 71,2 % (74,8; 82,1).

При анализе полученного дерева классификации было установлено, что наиболее значимыми параметрами, оказывающими влияние на вероятность возникновения рецидива ММ являются: паритет родов (чем ниже паритет родов, тем выше вероятность возникновения рецидива ММ), наличие множественных узлов, удаленных во время миомэктомии, наличие интенсивной экспрессии маркера ангиогенеза VEGF, наличие слабой экспрессии маркера ингибитора апоптоза BCL-2. Что же касается остальных параметров таких как: возраст, наследственность, быстрый рост узлов, то данные параметры показали неустойчивые и вариабельные показатели, на основании которых невозможно проследить определенную закономерность.

Таким образом, можно сделать вывод, что применение данного метода в медицинской практике позволяет выделить наиболее значимые анамнестические параметры в прогнозировании заболевания и является перспективным для дальнейшего изучения различных закономерностей с использованием дополнительных факторов.

В настоящее время одними из приоритетных направлений являются персонализированная и превентивная медицина, и мы считаем, что в нашем исследовании затронуты основные концепции этих двух направлений: расчет вероятности возникновения заболевания на основе индивидуальных показателей пациента, в том числе молекулярных биомаркеров, с последующей разработкой индивидуальной профилактической схемы лечения и терапевтического

лекарственного мониторинга. Полученные результаты открывают новые перспективы для дальнейших исследований в области сохранения и поддержания репродуктивного здоровья женщин, в частности пациенток, перенесших миомэктомию. Это может быть реализовано путем соблюдения мер, направленных на применение противорецидивной терапии в послеоперационном периоде, использование прогностических моделей для расчета индивидуального риска возникновения рецидива заболевания у каждой женщины, изучения молекулярно-биологических факторов и их роль в возникновении миомы матки.

## ВЫВОДЫ

1. Характерными особенностями клинико-anamнестических данных у пациенток, подвергшихся миомэктомии, являлись: относительно высокая доля пациенток с избыточной массой тела и ожирением – 36,2 %; высокая частота аномальных маточных кровотечений – 40,3 % и заболеваний молочных желез – 22,8 %.

2. По результатам иммуногистохимического исследования 92,31 % удаленных узлов относились к миоме матки с низкой пролиферативной активностью. Установлена взаимосвязь между высокой экспрессией маркера VEGF и вероятностью возникновения рецидива заболевания. У пациенток с интенсивной экспрессией VEGF рецидив миомы матки выявлен в 75 % случаев, в независимости от применяемого препарата в послеоперационном периоде. Частота рецидивов миомы матки у пациенток с умеренной экспрессией VEGF составила 66,67 %, а у пациенток со слабой экспрессией VEGF рецидивов миомы матки обнаружено не было. Таким образом, риск возникновения миомы матки взаимосвязан с уровнем экспрессии VEGF, и чем он выше, тем больше вероятность рецидива заболевания.

3. Разработанные прогностические модели характеризовались высокими предикативными свойствами, что позволяет пациенткам после проведенной миомэктомии на основании анамнестических данных и результатов иммуногистохимического исследования прогнозировать вероятность возникновения рецидива миомы матки. Диагностическая точность модели с использованием результатов иммуногистохимического исследования составила 91,6 %, чувствительность – 88 %, специфичность – 91,1 %.

4. В послеоперационном периоде у пациенток после перенесенной миомэктомии, получавших селективные модуляторы прогестероновых рецепторов, отмечено достоверное снижение частоты рецидива миомы матки по сравнению с пациентками, получавшими препараты из группы аналогов гонадотропин-рилизинг гормонов и комбинированные оральные контрацептивы.

Так в группе пациенток, получавших селективные модуляторы прогестероновых рецепторов, через 3 месяца частота рецидива миомы матки отмечалась в 19,6 %, в группе, получавших аналоги гонадотропин-рилизинг гормонов, – в 36,7 % и в группе комбинированных оральных контрацептивов – в 42,9 % случаев; через 6 месяцев – 21,6 %, 36,7 % и 42,9 % соответственно; через 12 месяцев – 23,5 %, 40,8 % и 42,9 % соответственно.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациенток репродуктивного возраста, перенесших миомэктомию, рекомендовано применение иммуногистохимического исследования удаленных миоматозных узлов с определением уровня экспрессии маркеров апоптоза и ангиогенеза (BCL-2, VEGF) для дальнейшего прогнозирования вероятности возникновения рецидивов миомы матки. Высокий уровень экспрессии маркера VEGF является фактором риска возникновения рецидива миомы матки.

2. Разработанные прогностические модели рекомендовано использовать для определения вероятности возникновения рецидива миомы матки. Первый тип модели может использоваться при отсутствии иммуногистохимического исследования, а второй тип модели может использоваться после проведенного иммуногистохимического исследования удаленных миоматозных узлов. Предложенные модели целесообразно применять врачам амбулаторного звена для оценки вероятности возникновения рецидива заболевания у конкретного пациента, что позволит назначить своевременное противорецидивное лечение.

3. Противорецидивная терапия является необходимым компонентом комплексного лечения миомы матки. Рекомендовано назначение пациенткам высокой группы риска по вероятному развитию рецидива на основании анамнестических параметров и результатов иммуногистохимического исследования в послеоперационном периоде медикаментозной терапии с целью профилактики рецидивов миомы матки на основании данных прогностической модели, при этом назначение селективных модуляторов прогестероновых эффектов показало свою большую эффективность с наименьшим числом нежелательных побочных эффектов.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГнРГ	аналоги гонадотропин-рилизинг гормонов
АМК	аномальные маточные кровотечения
ВЗОМТ	воспалительные заболевания органов малого таза
ГнРГ	гонадотропин-рилизинг гормоны
ИГХ	иммуногистохимическое
ИМТ	индекс массы тела
ИППП	инфекции, передающиеся половым путем
ИПФР	инсулиноподобный фактор роста
ИПФРСР	инсулиноподобный фактор связывающего протеина
КОК	комбинированные оральные контрацептивы
ЛМ	лейомиома матки
ММ	миома матки
СМПР	селективные модуляторы прогестероновых рецепторов
ТФР	трансформирующий фактор роста
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФР	фактор роста
ФРФ	фактор роста фибробластов
ЭМА	эмболизация маточных артерий
ЭФР	эпидермальный фактор роста
BCL-2	маркер апоптоза (B-cell lymphoma-2)
ER	эстрогеновые рецепторы (estrogen receptors)
Ki-67	маркер пролиферации
PR	прогестероновые рецепторы (progesterone receptors)
TGF	трансформирующий фактор роста (transforming growth factor)
VEGF	васкулоэндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аганезова, Н. В. Современные возможности лекарственной терапии миомы матки / Н. В. Аганезова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65, № 3. – С. 79–83.
2. Адамян, Л. В. Опыт применения селективных модуляторов рецепторов прогестерона в лечении миомы матки (обзор литературы) / Л. В. Адамян, М. М. Сонова, Н. М. Шамугия // Проблемы репродукции. – 2014. – № 4. – С. 34–38.
3. Антипролиферативное и проапоптотическое действие селективного модулятора рецепторов прогестерона улипристала на лейомиому матки *in vivo* / Л. В. Адамян, О. В. Зайратьянц, А. Л. Тихомиров [и др.] // Проблемы репродукции. – 2014. – № 3. – С. 41–44.
4. Арутюнова, Е. Э. Этногеография миомы матки: эпидемиология, возрастные и расовые различия, виды оперативных вмешательств / Е. Э. Арутюнова, А. С. Каткова, Н. А. Буралкина // Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20, № 6. – С. 26–30.
5. Арутюнян, А. Ф. Генетические и доплерометрические аспекты профилактики рецидивов миомы матки сочетанной с аденомиозом после миомэктомии / А. Ф. Арутюнян, С. Н. Гайдуков, В. Е. Костюшов // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – № 4. – С. 26.
6. Ассоциация генетических полиморфизмов цитокинов с размерами миоматозных узлов / О. Б. Алтухова, И. К. Аристова, В. С. Орлова [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 74–78.
7. Баширов, Э. В. Возможности прогнозирования исходов органосохраняющих вмешательств при миоме матки / Э. В. Баширов, В. А. Крутова, Т. Г. Мелконьянц // Медицинский вестник Юга России. – 2016. – № 2. – С. 28–32.

8. Биологические маркеры клеточного цикла ki-67 и bcl-2 при миоме, аденомиозе и лейомиосаркоме матки / С. В. Шрамко, О. Н. Бондарев, Е. Ю. Коваль [и др.] // Медицина в Кузбассе. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 20–24.
9. Боричева, Д. А. Миома матки как следствие гормонального дисбаланса / Д. А. Боричева, М. Д. Мацарская, Н. С. Шеповалова // Синергия Наук. – 2018. – № 20. – С. 650–663.
10. Видлацкая, А. Д. Современные представления женщин репродуктивного возраста о миоме матки / А. Д. Видлацкая // Молодежь и медицинская наука в XXI веке. Сборник трудов XX Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием. – Киров, 2019. – С. 8–9.
11. Влияние миомы матки и миомэктомии на перистальтическую активность миометрия и репродуктивные исходы / А. А. Попов, А. А. Федоров, Ю. И. Сопова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20, № 3. – С. 71–77.
12. Вопросы этиопатогенеза миомы матки и возможности консервативной терапии / Н. А. Татарова, В. А. Линде, Б. В. Аракелян [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15, № 13. – С. 10–17.
13. Воронин, Д. Н. Особенности регуляции апоптоза в ткани лейомиомы матки больших размеров / Д. Н. Воронин // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65. – С. 35–36.
14. Гигантская миома – не приговор. Опыт органосохраняющего лечения миомы матки гигантских размеров с последующей реализацией репродуктивной функции / Л. В. Ткаченко, Т. А. Веровская, Н. И. Свиридова [и др.] // StatusPraesens. – 2019. – Т. 3, № 57. – С. 91–95.
15. Гинекология: национальное руководство / Под редакцией Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, И. Б. Манухина ; Ассоциация медицинских обществ по качеству, Российское общество акушеров-гинекологов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1071 с.

16. Гинекология: учебник / В. Г. Абашин [и др.] ; под ред. В. Е. Радзинского, А. М. Фукса ; Российский университет дружбы народов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 998 с.
17. Гормональные и молекулярные механизмы влияния на эндометрий селективного модулятора рецепторов прогестерона при терапии миомы матки / М. И. Ярмолинская, М. Б. Кусевицкая, А. А. Цыпурдеева [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 41–50.
18. Гребенникова, Э. К. Конституциональные особенности женщин с гиперпластическими заболеваниями матки / Э. К. Гребенникова, В. Б. Цхай, Н. Н. Медведева // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – Т. 76, № 4. – С. 37–40.
19. Гриценко, Я. В. Миома матки в современном мире: актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения / Я. В. Гриценко, О. Д. Константинова, С. В. Черкасов // Бюллетень Оренбургского научного центра УрОРАН. – 2012. – № 3. – С. 7.
20. Гуриев, Т. Д. Сочетание миомы матки и аденомиоза / Т. Д. Гуриев, И. С. Сидорова, А. Л. Унанян. – М. : Мед. информ. агентство, 2012. – 250 с.
21. Гусейнова, З. С. Миома матки и нарушения репродуктивной функции / З. С. Гусейнова // Europeanresearch: innovationinscience, educationandtechnology = Европейские научные исследования: инновации в науке, образовании и технологиях. – Лондон, 2019. – С. 64–66.
22. Давыдов, А. И. Восстановительное лечение после органосберегающих операций у больных подслизистой миомой матки и аденомиозом / А. И. Давыдов, В. В. Панкратов, И. П. Ягудаева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – Т 10, № 6. – С. 13–21.
23. Давыдов, А. И. Лейомиома матки: вечная проблема. Перспективы лечения / А. И. Давыдов, Л. Д. Белоцерковцева, М. Н. Шахламова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 5–11.
24. Доброкачественные заболевания матки / А. Н. Стрижаков [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 281 с.

25. Доброкачественные заболевания матки / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов, В. М. Пашков, В. А. Лебедев. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 304 с.
26. Доброхотова, Ю. Э. Миома матки. Безоперационное лечение / Ю. Э. Доброхотова, И. Ю. Ильина, И. Ю. Гончаров // РМЖ. – 2018. – Т. 26, № 2-1. – С. 3–6.
27. Довлетханова, Э. Р. Неоперативное лечение миомы матки. Эффективность использования селективного модулятора прогестероновых рецепторов / Э. Р. Довлетханова, Е. А. Межевитинова, В. Н. Прилепская // Медицинский совет. – 2019. – № 7. – С. 13–20.
28. Зайдиева, Я. З. Влияние прогестерона, прогестинов и менопаузальной гормональной терапии на эндометрий в пери- и постменопаузе / Я. З. Зайдиева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19, № 2. – С. 57–62.
29. Зайратьянц, О. В. РАЕС (Progesterone receptor modulator Associated Endometrial Changes). Изменения эндометрия, ассоциированные с модулятором рецепторов прогестерона. Новый вид обратимых морфологических изменений эндометрия при терапии лейомиом матки препаратом Эсмия (улипристала ацетат, фармацевтическая компания «Гедеон Рихтер»). Руководство для врачей-патологоанатомов и акушеров-гинекологов / О. В. Зайратьянц. – Москва, 2013. – 30 с.
30. Зацепин, А. В. Сравнение эффективности фармакологических методов антирецидивного лечения миомы матки после консервативной миомэктомии / А. В. Зацепин, В. А. Новикова, И. Б. Васина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – Т. 131, № 2. – С. 88–93.
31. Инновационный подход к диагностике быстрорастущей миомы матки / Ю. Ю. Уханова, Л. В. Дикарева, Е. Г. Шварев [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 106–114.
32. Каминский, В. В. Применение селективных модуляторов прогестероновых рецепторов для профилактики рецидивов после консервативной

миомэктомии / В. В. Каминский, Е. В. Прокопович // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2017. – Т. 7, № 2. – С. 132–139.

33. Клинико-морфологические аспекты лейомиомы матки у молодых женщин / Н. А. Щукина, С. Н. Буянова, Н. И. Кондриков [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – № 1. – С. 21–27.

34. Клинико-морфологические особенности и прогностическое значение содержания PD-ECGF, TGF- $\beta$ , Ki67 в эндометрии при лейомиоме матки больших размеров / С. И. Аскольская, Е. А. Коган, Ю. В. Попов [и др.] // Клиническая практика. – 2016. – № 1. – С. 29–33.

35. Клинико-морфологические параллели различных вариантов роста миомы матки / И. С. Сидорова, Е. А. Коган, А. Л. Унанян [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19, № 3. – С. 29–36.

36. Кондратович, Л. М. Современный взгляд на этиологию, патогенез и способы лечения миомы матки / Л. М. Кондратович // Российский медицинский журнал. – 2014. – № 5. – С. 36–40.

37. Контроль кровотечения, уменьшение размеров миоматозных узлов и обратимые изменения эндометрия у больных с симптомной миомой матки при терапии улипристала ацетатом / Н. М. Шамугия, М. М. Сонова, Л. В. Адамян [и др.] // Проблемы репродукции. – 2014. – № 6. – С. 54–60.

38. Кудрина, Е. А. Миома матки: современные аспекты патогенеза и лечения (клиническая лекция) / Е. А. Кудрина, Д. В. Бабурин // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2016. – Т. 3, № 1. – С. 4–10.

39. Кузнецова, И. В. Миома матки и фертильность / И. В. Кузнецова, Л. В. Евсюкова // Гинекология. – 2016. – Т. 18, № 3. – С. 23–29

40. Кулакова, В. И. Новые подходы к лечению миомы матки. Мнение эксперта / В. И. Кулакова // Проблемы репродукции. – 2014. – № 2. – С. 57–58.

41. Лебедев, В. А. Спорные и нерешенные вопросы лечения и профилактики миомы матки у больных репродуктивного периода / В. А. Лебедев, А. И. Давыдов, В. М. Пашков // Трудный пациент. – 2013. – Т. 11, № 8-9. – С. 14–19.

42. Леваков, С. А. Сравнительный анализ гормональной терапии больных с миомой матки / С. А. Леваков, Э. В. Жукова // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* – 2014. – № 2 (4). – С. 73–77.

43. Малоинвазивный доступ – путь к снижению операционных осложнений при хирургическом лечении доброкачественных заболеваний матки / А. Н. Плеханов, Н. А. Татарова, Г. Б. Рябинин [и др.] // *Гинекология.* – 2014. – Т. 16, № 1. – С. 73–76.

44. Медведев, М. В. Улипристала ацетат в лечении миомы матки: тенденции 2019 / М. В. Медведев, Д. А. Покровенко // *Охрана материнства и детства.* – 2019. – Т. 33, № 1. – С. 48–56.

45. Механизмы роста и особенности морфологического строения лейомиомы матки большого размера / Е. А. Коган, Н. В. Жарков, С. И. Аскольская [и др.] // *Архив патологии.* – 2018. – Т. 80, № 5. – С. 16–22.

46. Миома матки и аденомиоз: молекулярная характеристика по экспрессии генов стероидных рецепторов / С. В. Шрамко, Л. Ф. Гуляева, Л. Г. Баженова [и др.] // *Акушерство и гинекология.* – 2018. – № 4. – С. 58–63.

47. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных: проект / Л. В. Адамян, Е. Н. Андреева, Н. В. Артымук [и др.] ; под ред. Л. В. Адамян. – Москва, 2014. – 101 с. – С. 23–77.

48. Миома матки: диагностики, лечение и реабилитация / Л. В. Адамян, Е. Н. Андреева, Н. В. Артымук [и др.] // *Проблемы репродукции.* – 2018. – Т. 24, № 6. – С. 605–649.

49. Можейко, Л. Ф. Исходы беременности и родов у женщин с миомой матки / Л. Ф. Можейко, М. Л. Лапотко, В. О. Карбанович // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.* – 2012. – № 5. – С. 389–391.

50. Можейко, Л. Ф. Современные аспекты этиопатогенеза и классификации миомы матки / Л. Ф. Можейко // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.* – 2013. – № 1. – С. 56–61.

51. Молекулярные механизмы регуляции роста лейомиомы матки / Ю. С. Анциферова, Д. Н. Воронин, Н. Ю. Сотникова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, № 4. – С. 7–13.

52. Морфофункциональное состояние эндометрия у больных миомой матки репродуктивного возраста / Е. А. Коган, С. И. Аскольская, П. Н. Бурыкина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 8. – С. 46.

53. Новая эра в лечении миомы матки у женщин различных возрастных групп / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, Т. Н. Тутченко [и др.] // Репродуктивная эндокринология. – 2014. – № 20. – С. 9–20.

54. Ожирение и обменные нарушения как фактор риска гиперплазии эндометрия, миомы матки и аденомиоза / И. В. Станоевич, Е. А. Кудрина, М. Н. Жолобова [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. – 2016. – Т. 3, № 3. – С. 149–155.

55. Озерская, И. А. Оценка изменения полости матки у больных миомой / И. А. Озерская, А. А. Девицкий // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2013. – № 6. – С. 40–45.

56. Оперативная гинекология / В. И. Краснопольский, С. Н. Буянова, Н. А. Щукина, А. А. Попов. – М. : МЕДпресс-информ, 2018. – 325 с.

57. Оразов, М. Р. Некоторые патоморфологические изменения в миометрии женщин с аденомиозом, сопровождающимся синдромом хронической тазовой боли / М. Р. Оразов, Е. Н. Сулаева, О. Н. Носенко // Московский хирургический журнал. – 2015. – Т. 43, № 3. – С. 20–23.

58. Особенности полиморфизма гена катехол-о-метилтрансферазы у женщин с миомой матки / Д. А. Ниаури, Л. Х. Джемлиханова, Н. С. Осинская [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. 61, № 2. – С. 46–51.

59. Персонализированный подход к ведению пациентов с миомой матки / С. А. Леваков, П. В. Буданов, О. В. Зайратьянц [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 12. – С. 174–182.

60. Повышение шансов наступления беременности после миомэктомии в программах ВРТ / А. З. Хашукоева, М. И. Агаева, М. З. Дугиева [и др.] // Медицинский совет. – 2017. – № 3. – С. 138–142.
61. Покудина, И. О. Изучение экспрессии микрорнк в тканях миомы матки и миометрия / И. О. Покудина, Е. В. Бутенко // Сборник трудов Международной научно-практической конференции «Молекулярная диагностика 2018». – Минск, 2018. – С. 252.
62. Пономарева, Т. Б. Лейомиома матки: морфологические особенности и их статистически значимые сочетание / Т. Б. Пономарева, А. П. Шпитько // International innovation research. Сборник статей XI Международной научно-практической конференции. – Пенза, 2017. – С. 174–176.
63. Пономаренко, И. В. Полиморфные локусы гена *hcg*, ассоциированные с развитием миомы матки / И. В. Пономаренко, А. В. Полоников, М. И. Чурносков // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 10. – С. 86–91.
64. Попов, А. А. Хирургическое и медикаментозное лечение больных репродуктивного возраста с миомой матки / А. А. Попов, О. В. Мачанските, Т. Н. Мананникова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – № 5. – С. 111–114.
65. Прогностическая значимость полиморфизма генов в развитии миомы матки / М. Б. Кусевицкая, О. Л. Булгакова, И. Ю. Султанов [и др.] // Репродуктивное здоровье женщин и мужчин : сборник тезисов III Всероссийской конференции с международным участием. – М.: УП Принт, 2018. – С. 19.
66. Пролиферативная активность и экспрессия рецепторов половых стероидных гормонов в ткани миомы матки вне и во время беременности / А. А. Тюрина, А. Г. Ящук, Р. А. Нафтулович [и др.] // Практическая медицина. – 2016. – № 1 (93). – С. 101–105.
67. Пролиферативные заболевания матки: анамнестические и клинко-морфологические параллели / С. В. Шрамко, Л. Г. Баженова, О. И. Бондарев [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17, № 4. – С. 78–83.

68. Радзинский, В. Е. Миома матки: курс на органосохранение: информационный бюллетень / В. Е. Радзинский, Г. Ф. Тотчиев. – М. : Редакция журнала Status Praesens, 2014. – 22 с.
69. Радзинский, В. Е. Миома матки: проблемы и перспективы начала века / В. Е. Радзинский, М. П. Архипова // Медицинский совет. – 2014. – № 9. – С. 30–33.
70. Рациональное использование современных возможностей в лечении миомы матки / А. Л. Тихомиров, В. В. Казенашев, Т. А. Юдина [и др.] // Медицинский совет. – 2013. – № 8. – С. 84–87.
71. Рациональный выбор тактики ведения пациенток с миомой матки. Обзор литературы / Т. Ю. Пестрикова, Е. А. Юрасова, И. В. Юрасов [и др.] // Гинекология. – 2017. – Т. 5, № 19. – С. 15–19.
72. Репродуктивные исходы после хирургического лечения миомы матки / А. Е. Митичкин, Ю. Э. Доброхотова, Н. Ю. Иванников [и др.] // Медицинский совет. – 2019. – № 7. – С. 110–118.
73. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В. Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 939 с.
74. Самойлова, Т. Е. Возможности и перспективы медикаментозного лечения миомы матки / Т. Е. Самойлова, Д. Ж. МаксUTOва // Медицинский совет. – 2013. – № 1. – С. 106–109.
75. Самойлова, Т. Е. Неоперативные методы лечения миомы матки / Т. Е. Самойлова // Лечащий врач. – 2010. – № 3. – С. 53–60.
76. Сидорова, И. С. Клинико-морфологические особенности простой и пролиферирующей миомы матки / И. С. Сидорова, М. Б. Агеев // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т. 13, № 6. – С. 34–38.
77. Сидорова, И. С. Клинико-морфологические параллели и молекулярные механизмы стромально-паренхиматозных взаимоотношений при миоме матки / И. С. Сидорова, Е. А. Коган, А. Л. Унанян // Молекулярная медицина. – 2009. – № 1. – С. 9–14.

78. Сметник, А. А. Эстрогеновые рецепторы и их функции (обзор литературы) / А. А. Сметник // Проблемы репродукции. – 2011. – Т. 17, № 3. – С. 31–37.
79. Смирнова, Т. А. Современные подходы к лечению миомы матки у молодых женщин с целью сохранения репродуктивной функции / Т. А. Смирнова, Л. И. Павшук // Медицинский журнал. – 2007. – № 2. – С. 105–107.
80. Современное состояние вопроса о патогенезе, клинике, диагностике и лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста / И. С. Сидорова, А. Л. Унанян, М. Б. Агеев [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – Т. 6, № 4. – С. 22–28.
81. Современные аспекты комплексного лечения миомы матки / Л. В. Адамян, М. М. Сонова, К. Н. Арсланян [и др.] // Лечащий врач. – 2019. – № 3. – С. 46.
82. Современные аспекты роста миомы матки / С. Н. Буянова, Н. В. Юдина, С. А. Гукасян [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12, № 4. – С. 42–48.
83. Современные медикаментозные методы лечения больных с миомой матки, значение стволовых клеток в патофизиологии миомы матки и перспектива создания новых биоинженерных методик реконструкции тканей матки / С. Н. Буянова, Н. А. Щукина, Е. Л. Бабунашвили // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18, № 4. – С. 27–34.
84. Современные представления о патогенезе миомы матки / А. Н. Тайц, Н. Н. Рухляда, В. И. Матухин [и др.] // Педиатр. – 2019. – Т. 10, № 1. – С. 89–97.
85. Состояние шейки матки при сочетанной патологии матки (миома матки, аденомиоз, гиперплазия эндометрия) / И. С. Сидорова, М. Н. Жолобова, Н. В. Ведерникова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12, № 3. – С. 55–57.
86. Спиридонова, Н. В. Клинико-прогностические аспекты содержания аутоантител к TrM-03 у пациенток с миомой матки репродуктивного возраста /

Н. В. Спиридонова, Е. И. Басина // Практическая медицина. – 2016. – № 1 (93). – С. 85–90.

87. Тактика ведения пациенток с миомой матки от раннего репродуктивного до постменопаузального возраста / С. Н. Буянова, Н. В. Юдина, С. А. Гукасян [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2015. – № 1. – С. 3–5.

88. Тамилина, Ю. С. Опыт применения улипристала ацетата для профилактики рецидива фибромиомы матки после консервативной миомэктомии и метропластики / Ю. С. Тамилина, В. С. Вербицкий // WORLDSCIENCE. – 2016. – Vol. 12, № 8. – P. 9–11.

89. Тапильская, Н. И. Медикаментозное лечение симптомной миомы матки / Н. И. Тапильская, А. С. Духанин, Р. И. Глушаков // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24, № 4. – С. 81–88.

90. Тихомиров, А. Л. Актуальное консервативное лечение миомы матки. Улипристала ацетат и повреждение печени: надуманная трагедия? / А. Л. Тихомиров // Гинекология. – 2018. – Т. 20, № 6. – С. 4–7.

91. Тихомиров, А. Л. Разбор клинических примеров при применении ЛНГ-ВМС / А. Л. Тихомиров, С. И. Сарсания, И. Б. Манухин [и др.] // Медицинский Совет. – 2017. – № 13. – С. 43–49.

92. Тихомиров, А. Л. Современное медикаментозное лечение миомы матки – возможность избежать гистерэктомии и ее негативных последствий / А. Л. Тихомиров // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 2, № 10. – С. 17–22.

93. Тихомиров, А. Л. Эсмия – новые возможности патогенетической терапии миомы матки / А. Л. Тихомиров // Репродукция человека. – 2013. – № 3. – С. 4–5.

94. Тихомиров, А. Л. Эффективность комплексной терапии с применением индол-3-карбинола у пациенток с гормонозависимыми заболеваниями матки / А. Л. Тихомиров, Т. А. Сониная, Е. А. Осецкая // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 6. – С. 138–144.

95. Тихомирова, Л. А. Новые подходы к ведению пациенток при сочетании миомы матки и обильных менструальных кровотечений /

Л. А. Тихомиров, О. А. Беттихер // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2017. – Т. 38, № 2. – С. 31–38.

96. Тотчиев, Г. Ф. Новая тактика при миоме матки: селективные модуляторы прогестероновых рецепторов как первый этап терапии – эффективность и безопасность / Г. Ф. Тотчиев // StatusPraesens. – 2015. – Т. 2, № 25. – С. 25–32.

97. Ультразвуковая диагностика при планировании органосберегающих операций по поводу миомы матки / С. Н. Буянова, Н. А. Щукина, М. А. Чечнева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18, № 6. – С. 83–87.

98. Фаткуллин, И. Ф. Применение антипрогестинов для профилактики рецидивов после консервативной миомэктомии / И. Ф. Фаткуллин, А. Р. Баканова // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 1. – С. 101–104.

99. Хорольский, В. А. Профилактика рецидива миомы матки после консервативной миомэктомии в репродуктивном возрасте / В. А. Хорольский, А. В. Зацепин, А. Г. Чобанян // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 3 (158). – С. 134–137.

100. Чаава, Л. И. Эндокринно-метаболические нарушения и риск болезней кровообращения после удаления миомы матки / Л. И. Чаава, Е. И. Кахиани, Д. И. Святков // VI Евразийский конгресс кардиологов. Сборник тезисов. – М. : ООО «ИнтерМедсервис», 2018. – С. 53.

101. Частота сочетания миомы матки и аденомиоза у женщин перименопаузального и позднего репродуктивного возраста, перенесших гистерэктомию / В. А. Каплунов, В. Б. Цхай, С. Ж. Бадмаева [и др.] // Доказанное и спорное в акушерстве и гинекологии. Материалы научно-практической конференции акушеров-гинекологов Забайкальского края с Всероссийским участием. – Чита, 2019. – С. 64–67.

102. Шестакова, И. Г. Дифференцированный подход к назначению левоноргестрелвыделяющей внутриматочной системы / И. Г. Шестакова, М. Б. Хамошина, Л. А. Кайгородова // Гинекология. Эндокринология. – 2014. – № 8-2. – С. 5–11.

103. Шперлинг, Н. В. Клинико-фармакологическое обоснование применения улипристала ацетата в терапии миомы матки / Н. В. Шперлинг, А. И. Венгеровский, Я. А. Лебедева // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2017. – Т. 7, № 2. – С. 119–126.
104. Штох, Е. А. Миома матки. Современное представление о патогенезе и факторах риска / Е. А. Штох, В. Б. Цхай // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – № 1. – С. 22–27.
105. Эффективности антирецидивной и гормональной терапии у женщин с миомой матки при прегравидарной подготовке / В. А. Хорольский, Л. Г. Дряева, Л. А. Медведева [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25, № 4. – С. 90–96.
106. Ясенко, Д. М. Связь и миомы матки и качества жизни пациенток / Д. М. Ясенко // Аллея науки. – 2019. – Т. 2, № 3. – С. 204–207.
107. A prospective, ultrasound-based study to evaluate risk factors for uterine fibroid incidence and growth: methods and results of Recruitment / D. D. Baird, Q. E. Harmon, K. Upson [et al.] // J. Womens Health. – 2015. – Vol. 24, № 11. – P. 907–915.
108. A randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and low-dose combined oral contraceptive for fibroid-related menorrhagia / G. H. Sayed, M. S. Zakherah, S. A. El-Nashar [et al.] // Int. J. Gynecol. Obstet. – 2011. – Vol. 112, № 22. – P. 126–130.
109. Absence of predictable long-term molecular effect of ulipristal acetate (upa) on the endometrium / K. Kolanska, J. Varinot, G. Canlorbe [et al.] // Reproductive biomedicine online. – 2019. – Vol. 38, № 5. – P. 825–834.
110. Alternative therapies in management of leiomyomas / A. Patel, M. Malik, J. Britten [et al.] // Fertil Steril. – 2014. – Vol. 102, № 3. – P. 649–655.
111. Aromatase inhibitors for uterine fibroids / H. Song, D. H. Lu, K. Navaratnam [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2013. – № 10. – P. CD009505.

112. Atypical uterine leiomyoma: a case report and review of the literature / S. Manxhuka-Kerliu, I. Kerliu-Saliu, V. Sahatciu-Meka [et al.] // *J Med Case Rep.* – 2016. – Vol. 10, № 1. – P. 1–5.
113. Becer, E. Association of polymorphisms in leptin and leptin receptor genes with obesity in postmenopausal women / E. Becer, M. Tinazli, T. Ataçağ // *Nobel Medicus.* – 2017. – Vol. 13, № 3. – P. 34–40.
114. Bestel, E. The potential of selective progesterone receptor modulators for the treatment of uterine fibroids / E. Bestel, J. Donnez // *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. 79–92.
115. Bouchard, P. Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety / P. Bouchard, N. Chabbert-Buffet, B. Fauser // *Fertility and Sterility.* – 2011. – Vol. 96, № 5. – P. 1175–1189.
116. Bulun, S. E. Uterine fibroids / S. E. Bulun // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 369, № 14. – P. 1344–1355.
117. Comparison of influence of ulipristal acetate and uterine artery embolization on fibroid volume and vascularity indices assessed by 3D ultrasound: a prospective observational study / P. Czuczwar, S. Wozniak, P. Szkodziak [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* – 2015. – Vol. 45, № 6. – P. 744–750.
118. Comparison of outcomes of hysteroscopic myomectomy of type 2 submucous fibroids greater than 4 cm in diameter via pretreatment with hifu or gnrh-a / P. Liao, J. Jiang, Y. Zeng [et al.] // *International Journal of Hyperthermia.* – 2021. – Vol. 38, № 1. – P. 183–188.
119. Corrigendum: selective progesterone receptor modulators for the medical treatment of uterine fibroids with a focus on ulipristal acetate (biomed research international) / T. Rabe, N. Saenger, A. D. Ebert [et al.] // *Biomed Research International.* – 2018. – Vol. 2018. – Article ID 6124628.
120. Donnez, J. With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice? / J. Donnez, O. Donnez, M. Dolmans // *Fertility and Sterility.* – 2014. – Vol. 102, № 3. – P. 640–648.

121. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids / J. Donnez, R. Hudecek, O. Donnez [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2015. – Vol. 103, № 2. – P. 519–527.

122. Endometrial cancer arising in adenomyosis versus endometrial cancer coexisting with adenomyosis: are these two different entities? / H. Machida, M. Maeda, S. S. Cahoon [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics.* – 2017. – Vol. 295, № 6. – P. 1459–1468.

123. Endometrial morphology after treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, ulipristal acetate / A. R. W. Williams, C. Bergeron, D. H. Barlow [et al.] // *International journal of gynecological pathology.* – 2012. – Vol. 31, № 6. – P. 556–569.

124. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review / E. A. Stewart, C. L. Cookson, R. A. Gandolfo [et al.] // *JOG.* – 2017. – Vol. 124, № 10. – P. 1501–1512.

125. Epidemiology of uterine myomas and clinical practice in Spain: An observational study / J. Monleón, M. L. Cañete, V. Caballero [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2018. – Vol. 226. – P. 59–65.

126. ER $\alpha$  inhibited myocardin-induced differentiation in uterine fibroids / X. H. Liao, J. Y. Li, X. M. Dong [et al.] // *Exp Cell Res.* – 2017. – Vol. 350, № 1. – P. 73–82.

127. Estrogen-mediated activation of fibroblasts and its effects on the fibroid cell proliferation / N. Luo, Q. Guan, L. Zheng [et al.] // *Translational Research.* – 2014. – Vol. 163, № 3. – P. 232–241.

128. Evolution of Genetic Techniques: Past, Present, and Beyond / A. A. Durmaz, E. Karaca, U. Demkow [et al.] // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2015. – Vol. 2015. – Article ID 461524.

129. Experimental subhepatic obstructive jaundice and bcl-2 gene expression / O. A. Drichits, L. S. Kiziukevich, A. V. Kapytsk [et al.] // *Biological markers in fundamental and clinical medicine.* – 2019. – Vol. 3, № 2. – P. 4–5.

130. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics / M. S. Islam, A. Ciavattini, F. Petraglia [et al.] // *Human Reproduction Update*. – 2018. – Vol. 24, № 1. – P. 59–85.

131. Fibroid growth and medical options for treatment / N. Chabbert-Buffet, N. Esber, P. Bouchard [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2014. – Vol. 102, № 3. – P. 630–639.

132. Fibroids in infertility-consensus statement from ACCEPT (Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence). Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence (ACCEPT) group / B. Kroon, N. Johnson, M. Chapman [et al.] // *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. – 2011. – Vol. 51, № 4. – P. 289–295.

133. FIGO classification system (PA LM-COE IN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. FIGO Working Group on Menstrual Disorders / M. G. Munro, H. O. D. Critchley, M. S. Broder [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2011. – Vol. 113, № 1. – P. 3–13.

134. Filip, G. Histological evaluation of the prevalence of adenomyosis, myomas and of their concomitance / G. Filip, A. Balzano, A. Cagnacci // *Minerva Ginecol.* – 2019. – Vol. 71, № 3. – P. 177–181.

135. First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids / M. Luyckx, J. L. Squifflet, P. Jadoul [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2014. – Vol. 102, № 5. – P. 1404–1409.

136. Genetic heterogeneity among uterine leiomyoma: insights into malignant progression / C. Jennelle, C. Hodge, C. Morton [et al.] // *Human Molecular Genetics*. – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 1031–1051.

137. Hendriks, E. Abnormal bleeding in your female patient? Consider a progestin IUD / E. Hendriks, S. E. Rubin, L. Prine // *J. Fam. Pract.* 2014. – Vol. 63, № 1. – P. 17–21.

138. Hoellen, F. Therapeutic drugs in the treatment of symptomatic uterine fibroids / F. Hoellen, G. Griesinger, M. K. Bohlmann // *Expert Opin Pharmacother.* – 2013. – Vol. 14, № 15. – P. 2079–2085.

139. Hypoxia: The driving force of uterine myometrial stem cells differentiation into leiomyoma cells / S. Zhou, T. Yi, K. Shen [et al.] // *Med Hypotheses*. – 2011. – Vol. 77, № 6. – P. 985–986.

140. Immunohistochemical localization of selected proinflammatory factors in uterine myomas and myometrium in women of various ages / A. Plewka, P. Madej, D. Plewka [et al.] // *Folia Histochem Cytobiol.* – 2013. – Vol. 51, № 1. – P. 73–83.

141. In vivo mechanisms of uterine myoma volume reduction with ulipristal acetate treatment / G. E. Courtoy, J. Donnez, E. Marbaix [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2015. – Vol. 104, № 2. – P. 426–434.

142. Incidence and Risk Factors for Clinical Failure of Uterine Leiomyoma Embolization / G. Tropeano, C. Di Stasi, S. Amoroso [et al.] // *Obstetrics and Gynecology*. – 2012. – Vol. 2, № 120. – P. 269–276.

143. Individualized vaginal bleeding experience of women with uterine fibroids in the PEARL I randomized controlled trial comparing the effects of ulipristal acetate or placebo / D. H. Barlow, M. A. Lumsden, B. Fauser [et al.] // *Hum Reprod.* – 2014. – Vol. 29, № 3. – P. 480–489.

144. Intermediate and long-term outcomes following uterine artery fibroid embolization / H. Hamoda, L. Pepas, F. Tasker [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2015. – Vol. 191. – P. 3–8.

145. Jacques, D. Hormone therapy for intramural myoma-related infertility from ulipristal acetate to GnRH antagonist: a review / D. Jacques, D. Marie-Madeleine // *Reproductive Biomedicine Online*. – 2020. – Vol. 41, № 3. – P. 431–442.

146. Jayakrishnan, K. Submucous fibroids and infertility: Effect of hysteroscopic myomectomy and factors influencing outcome / K. Jayakrishnan, V. Menon, D. Nambiar // *J. Hum. Reprod. Sci.* – 2013. – Vol. 6, № 1. – P. 35–39.

147. Khvorostukhina, N. F. The role of chronic endometritis in the development of complications of hormone therapy for uterine myoma / N. F. Khvorostukhina, E. A. Ostrovskaya, D. A. Novichkov // *European Journal Of Natural History*. – 2018. – № 4. – P. 57–62.

148. Kim, J. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma / J. Kim, E. Sefton // *Molecular and Cellular Endocrinology*. –2012. – Vol. 358, № 2. – P. 223–231.

149. Laparoscopic myomectomy in peri- and post-menopausal women is safe, efficacious and associated with long-term patient satisfaction / M. P. Radosa, H. Winzer, A. R. Mothes [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2012. – Vol. 162, № 2. – P. 192–196.

150. Laparoscopic myomectomy versus uterine artery embolization: long-term impact on markers of ovarian reserve / R. Arthur, J. Kachura, G. Liu [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. – 2014. – Vol. 36, № 3. – P. 240–247.

151. MicroRNAs in the development and pathobiology of uterine leiomyomata / A. E. Karmon, E. R. Cardozo, B. R. Rueda [et al.] // *Human reproduction update*. – 2014. – Vol. 20, № 5. – P. 670–687.

152. Mirkin, S. Selective estrogen receptor modulators (SERMs): A review of clinical data / S. Mirkin, J. H. Pickar // *Maturitas*. – 2015. – Vol. 80, № 1. – P. 52–57.

153. Modern myoma treatment in the last 20 years: a review of the literature / A. El-Balat, R. L. DeWilde, I. Schmeil [et al.] // *Biomed Research International*. – 2018. – Vol. 2018. – Article ID 4593875.

154. Mohan, P. Uterine Artery Embolization and Its Effect on Fertility / P. Mohan, M. Hamblin, R. Vogelzang // *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. – 2013. – Vol. 7, № 24. – P. 925–930.

155. Molecular characterization of prm-associated endometrial changes, paec, following mifepristone treatment / C. Berger, N. Boggavarapu, E. Norlin [et al.] // *Contraception*. – 2018. – Vol. 98, № 4. – P. 317–322.

156. Ning, S. Mechanisms simultaneously regulate smooth muscle proliferation and differentiation / S. Ning, C. Shi-You // *The J. of Biomedical Research*. – 2014. – Vol. 28, № 1. – P. 40–46.

157. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications / M. B. Moravek, P. Yin, M. Ono [et al.] // *Human Reproduction Update*. – 2015. – Vol. 21, № 1. – P. 1–12.

158. Perez-Lopez, F. R. Ulipristal acetate in the management of symptomatic uterine fibroids: facts and pending issues / F. R. Perez-Lopez // *Climacteric*. – 2015. – Vol. 18, № 2. – P. 177–181.

159. Perioperative outcomes of myomectomy for extreme myoma burden: comparison of surgical approaches / L. J. Jansen, N. V. Clark, M. Dmello [et al.] // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. – 2019. – Vol. 26, № 6. – P. 1095–1103.

160. Pharmacological treatment of uterine fibroids / R. M. Moroni, C. S. Vieira, R. A. Ferriani [et al.] // *Ann Med Health Sci Res*. – 2014. – Vol. 4, № 3. – P. 185–192.

161. Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids / U. S. Sangkomkamhang, P. Lumbiganon, M. Laopaiboon [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2013. – № 2. – P. 1–4.

162. Proteoglycans of uterine fibroids and keloid scars: similarity in their proteoglycan composition / D. A. Carrino, S. Mesiano, N. M. Barker [et al.] // *Biochem. J*. – 2012. – Vol. 443, № 2. – P. 361–368.

163. Quality Improvement Guidelines for Uterine Artery Embolization for Symptomatic Leiomyomata / S. R. Dariushnia, B. Nikolic, L. A. S. Stokes [et al.] // *J Vasc Interv Radiol*. – 2014. – Vol. 25, № 11. – P. 1737–1747.

164. Racial differences in fibroid prevalence and ultrasound findings in asymptomatic young women (18–30 years old): a pilot study / E. E. Marsh, G. E. Ekpo, E. R. Cardozo [et al.] // *Fertil. Steril*. – 2013. – Vol. 99, № 7. – P. 1951–1957.

165. Rational combination of dual PI3K/mTOR blockade and Bcl-2/-xL inhibition in AML / P. Vachhani, P. Bose, M. Rahmani [et al.] // *Physiological Genomics*. – 2014. – Vol. 46, № 13. – P. 448–456.

166. Real world data of 1473 patients treated with ulipristal acetate for uterine fibroids: Premya study results / H. Fernandez, T. Schmidt, M. Powell, [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. – 2017. – Vol. 208. – P. 91–96.

167. Receptors of Hypothalamic-Pituitary-Ovarian-Axis Hormone in Uterine Myomas / D. Plewka, J. Marczyński, M. Morek [et al.] // *BioMed Research International*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 521313.

168. Recurrence of uterine myoma after myomectomy: Open myomectomy versus laparoscopic myomectomy: Recurrence after laparotomy vs LM / Y. Kotani, T. Tobiume, R. Fujishima [et al.] // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2018. – Vol. 44, № 2. – P. 298–302.

169. Risk factors for adenomyosis, leiomyoma and concurrent adenomyosis and leiomyoma / A. İ. Güzel, B. Akselim, S. Erkılınç [et al.] // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2015. – Vol. 41, № 6. – P. 932–937.

170. Sarkodie, B. D. Uterine fibroid characteristics and sonographic pattern among Ghanaian females undergoing pelvic ultrasound scan: a study at 3-major centres / B. D. Sarkodie, B. O. Botwe, E. K. Ofori // *BMC Women's Health.* – 2016. – Vol. 16, № 10. – P. 1–6.

171. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids / A. Murji, L. Whitaker, T. L. Chow [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – № 4. – P. CD010770.

172. Strong Association Between Endometriosis and Symptomatic Leiomyomas / C. Nezhat, A. Li, S. Abed [et al.] // *JLSLS.* – 2016. – Vol. 20, № 3. – P. 16–20.

173. Surgical treatment of fibroids for subfertility / M. Metwally, Y. C. Cheong, A. W. Horne [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2012. – № 11. – P. CD003857.

174. Symptoms of uterine myomas: data of an epidemiological study in Germany / D. Foth, F. W. Röhl, C. Friedrich [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* – 2017. – Vol. 295, № 2. – P. 415–426.

175. Szydłowska, I. Uterine endometrial stromal sarcoma revealed after treatment of uterine fibroid with ulipristal acetate: a case report / I. Szydłowska, A. Marciniak, A. Starczewski // *European journal of gynaecological oncology.* – 2019. – Vol. 40, № 3. – P. 494–497.

176. Talaulikar, V. S. Ulipristal acetate for use in moderate to severe symptoms of uterine fibroids / V. S. Talaulikar, I. Manyonda // *Womens Health (LondEngl).* – 2014. – Vol. 10, № 6. – P. 565–570.

177. Tan, Y. H. Preoperative endometrial thinning agents before endometrial destruction for heavy menstrual bleeding / Y. H. Tan, A. Lethaby // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – № 11. – P. CD010241.

178. The cost-effectiveness of ulipristal acetate tablets in treating patients with moderate to severe symptoms of uterine fibroids / B. Nagy, G. Timár, J. Józwiak-Hagymásy [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2014. – № 175. – P. 75–81.

179. The etiopathogenesis of uterine fibromatosis / L. Manta, N. Suciuc, O. Toader, [et al.] // *J Med Life.* – 2016. – Vol. 9, № 1. – P. 39–45.

180. The growth of uterine myomas in untreated women: influence factors and ultrasound monitoring / R. Armbrust, K. D. Wernecke, J. Sehoul [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* – 2018. – Vol. 297, № 1. – P. 131–137.

181. The largest reference drug list ranked by the risk for developing drug – induced liver injury in humans / M. Chen, A. Suzuki, S. Thakkar [et al.] // *Drug Discov Today.* – 2016. – Vol. 21, № 4. – P. 648–653.

182. The management of uterine leiomyomas / G. A. Vilos, C. Allaire, P. Y. Laberge [et al.] // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2015. – Vol. 37, № 2. – P. 157–181.

183. The past, present, and future of selective progesterone receptor modulators in the management of uterine fibroids / S. S. Singh, L. Belland, N. Leyland [et al.] // *American journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2018 – Vol. 218, № 6. – P. 563–572.

184. The role of the alcohol dehydrogenase-1 (ADH1) gene in the pathomechanism of uterine leiomyoma / E. Csatlós, J. Rigy, M. Laky [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* – 2013. – Vol. 70, № 2. – P. 492–496.

185. The uterine fibroid/myoma tumour: analysis of the global research architecture using density-equalizing mapping / D. Brüggmann, F. Louwen, T. Braun [et al.] // *Reproductive Biomedicine Online.* – 2018. – Vol. 36, № 2. – P. 227–238.

186. Therapeutic management of uterine fibroid tumors / A. Puchar, C. Feyeux, D. Luton [et al.] // *Minerva Gynecol.* – 2016. – Vol. 68, № 4. – P. 466–476.

187. Ulipristal acetate before high complexity hysteroscopic myomectomy: a retrospective comparative study / S. Ferrero, A. Racca, E. Tafi [et al.] // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2015. – Vol. 23, №3. – P. 390–395.

188. Ulipristal Acetate for Symptomatic Uterine Fibroids and Myoma Related Hypermenorrhea Joint Statement by the German Society for Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine (DGGEF) and the German Professional Association of Gynecologists (BVF) / T. Rabe, H. J. Ahrendt, C. Albring [et al.] // *Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology.* – 2013. – Vol. 10, № 1. – P. 82–101.

189. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids, for the PEARL II Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids / J. Donnez, J. Tomaszewski, F. Vázquez [et al.] // *N. E. J. M.* – 2012. – Vol. 366, № 5. – P. 421–432.

190. Use of other treatments before hysterectomy for benign conditions in a statewide hospital collaborative / L. E. Corona, C. W. Swenson, K. H. Sheetz [et al.] // *J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 212, № 3. – P. 301–304.

191. Uterine fibroids: an update on current and emerging medical treatment options / M. Farris, C. Bastianelli, E. Rosato [et al.] // *Ther Clin Risk Manag.* – 2019. – № 15. – P. 157–178.

192. Uterine fibroids: from molecular oncology to reproduction / A. Tinelli, W. H. Catherino, A. R. Gargiulo [et al.] // *BioMed Research International.* – 2018. – Vol. 2018. – Article ID 6284875.

193. Vaginal myomectomy is a safe and feasible procedure: A retrospective study of 46 cases / R. Rolli, A. Favilli, M. M. Acanfora [et al.] // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2012. – Vol. 38, № 9. – P. 1201–1205.

194. Vilaprisan for treating uterine fibroids / G. B. Melis, M. Neri, B. Piras [et al.] // *Expert Opinion on Investigational Drugs.* – 2018. – Vol. 27, № 5. – P. 497–505.

195. Wan, Y. L. The efficacy of levonorgestrel intrauterine systems for the endometrial protection: a systematic review / Y. L. Wan, C. Holland // *Climacteric.* – 2011. – Vol. 14, № 6. – P. 622–632.

196. Williams, A. PRM-Associated Endometrial Changes (PAEC). ESMYA (ulipristal acetate). Pathologist's guide / A. Williams, M. Glant // Medical Information Service Preglem. – SA Geneva, Switzerland, 2012.

197. World endometriosis society consensus on the classification of endometriosis / N. P. Johnson, L. Hummelshoj, G. D. Adamson [et al.] // Human Reproduction. – 2017. – Vol. 32, № 2. – P. 315–324.

198. Wu, J. P. Extended use of the intrauterine device: a literature review and recommendation for the clinical practice / J. P. Wu, S. Pickle // Contraception. – 2014. – Vol. 89, № 6. – P. 495–503.

199. Key etiopathogenetic features of formation of uterine myoma / S. Abramova, V. Selkin, D. Iseev [et al.] // Бюллетень науки и практики. – 2019. – Т. 5, № 4. – С. 113–118.

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Распределение гинекологических заболеваний у пациенток исследованных групп (%) (n = 197). . . . . С. 61
2. Рисунок 2 – Распределение гинекологических заболеваний у пациенток исследованных групп (СМПР, АГнРГ, КОК, контрольная группа) (%). . . . . С. 62
3. Рисунок 3 – Структура экстрагенитальных заболеваний среди всех пациенток (%) (n = 197). . . . . С. 64
4. Рисунок 4 – Оперативный доступ при миомэктомии во всех группах, % (n = 197). . . . . С. 66
5. Рисунок 5 – Простой тип миомы матки (классификация ВОЗ, 2003 г.) (окраска гематоксилином и эозином, увеличение: × 280). . . С. 68
6. Рисунок 6 – Участки с умеренными дистрофическими изменениями, с явлениями очагового гиалиноза и отека (окраска гематоксилином и эозином, увеличение: × 280). . . . . С. 69
7. Рисунок 7 – Клеточный тип миомы матки (по классификации ВОЗ, 2003 г.) (окраска гематоксилином и эозином, увеличение: × 280). . . С. 70
8. Рисунок 8 – Уровень экспрессии BCL-2 (%). . . . . С. 72
9. Рисунок 9 – Уровень экспрессии VEGF (%). . . . . С. 72
10. Рисунок 10 – ROC-кривая. . . . . С. 76
11. Рисунок 11 – ROC-кривая. . . . . С. 79
12. Рисунок 12 – Дерево классификации. . . . . С. 82
13. Рисунок 13 – Динамика изменения объема матки по данным УЗИ органов малого таза среди исследованных групп (в см<sup>3</sup>). . . . . С. 93
14. Таблица 1 – Нормативы содержания гормонов в крови, разработанные в лаборатории КККЦОМД г. Красноярск. . . . . С. 47
15. Таблица 2 – Нормативы содержания гормонов в крови, разработанные в лаборатории КККЦОМД г. Красноярск. . . . . С. 47
16. Таблица 3 – Распределение пациенток по возрасту среди

	исследованных групп (n = 197), (M ± m). . . . .	C. 56
17.	Таблица 4 – Распределение пациенток с ожирением и избыточной массой тела среди исследованных групп (n = 197), абс./%. . . . .	C. 57
18.	Таблица 5 – Клиническая характеристика групп благоприятного (+) и неблагоприятного (–) прогноза. . . . .	C. 58
19.	Таблица 6 – Используемые раннее методы контрацепции у пациенток во всех исследованных группах (n = 197), абс./%. . . . .	C. 59
20.	Таблица 7 – Распределение используемых раннее методов контрацепции у пациенток по группам, абс./%. . . . .	C. 59
21.	Таблица 8 – Количество беременностей и их исходы среди исследованных групп (M ± m). . . . .	C. 62
22.	Таблица 9 – Распределение экстрагенитальных заболеваний среди исследованных групп (n = 197), абс./%. . . . .	C. 63
23.	Таблица 10 – Длительность заболевания ММ во всех исследованных группах (n = 197), абс./%. . . . .	C. 65
24.	Таблица 11 – Количество удаленных узлов во время миомэктомии в исследованных группах (n = 197), абс./%. . . . .	C. 66
25.	Таблица 12 – Интраоперационная характеристика пациенток в группах лапароскопического и лапаротомического доступа (M ± m). . . . .	C. 67
26.	Таблица 13 – Результаты ИГХ исследования уровня экспрессии маркеров пролиферации, апоптоза, ангиогенеза (%). . . . .	C. 71
27.	Таблица 14 – Анамнестические параметры-предикторы. . . . .	C. 75
28.	Таблица 15 – Параметры-предикторы с включением результатов ИГХ исследования. . . . .	C. 78
29.	Таблица 16 – Частота рецидивов ММ по данным УЗИ органов малого таза в 1 группе исследования (СМПР) (n = 51), абс./%. . . . .	C. 87
30.	Таблица 17 – Побочные явления, выявленные во время применения противорецидивного лечения в исследованных группах, абс./%. . . . .	C. 88
31.	Таблица 18 – Показатели объема матки по данным УЗИ органов	

	малого таза в динамике в 1 группе (СМПР).....	С. 89
32.	Таблица 19 – Показатели объема матки по данным УЗИ органов малого таза в динамике во 2 группе (АГнРГ).....	С. 90
33.	Таблица 20 – Частота случаев рецидива ММ в группах сравнения, абс./%. .....	С. 92
34.	Таблица 21 – Показатели уровней гормонов через 3 месяца от начала лечения у пациенток в исследованных группах (МЕ [min–max]). .....	С. 94
35.	Таблица 22 – Показатели уровней гормонов через 6 месяцев от начала лечения у пациенток в исследованных группах (МЕ [min–max]). .....	С. 94