

В. Б. Цхай

Красноярский государственный медицинский университет
им. В. Ф. Войно-Ясенецкого
ул. Партизана-Железняка, 1, Красноярск, 660022, Россия
E-mail: tchai@yandex.ru

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ПРОТИВОРЕЦИДИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ОПЕРАЦИИ КОНСЕРВАТИВНОЙ МИОМЭКТОМИИ

Проведен сравнительный анализ исходов операции консервативной миомэктомии в двух группах женщин с миомой матки. В первую группу вошли 18 женщин, у которых операция была проведена во время операции кесарева сечения, во вторую – 16 небеременных женщин, перенесших аналогичную операцию. В послеоперационном периоде этим пациенткам назначалась двухэтапная медикаментозная терапия с целью профилактики рецидивов миомы матки. Первый этап включал назначение Люкрин депо, второй этап – комбинированных оральных контрацептивов (либо фитопрепаратов – Индинола и Эпигалата). В двух контрольных группах сравнения женщины после операции консервативной миомэктомии противорецидивное лечение не получали. Проведено динамическое наблюдение за пациентками в группах сравнения в течение двух лет после операции. Доказана эффективность проведенной двухэтапной терапии у женщин с миомой матки после консервативных органосохраняющих вмешательств. Частота рецидивов миомы матки у пациенток в двух основных группах была достоверно ниже, чем в двух контрольных.

Ключевые слова: миома матки, консервативная миомэктомия, профилактические меры, гормональное лечение.

В современных условиях проблема миомы матки (ММ) у женщин репродуктивного возраста является крайне актуальной, особенно в связи с постоянно изменяющимися реалиями [1; 2; 3]. Во-первых, ММ существенно «помолодела» и часто встречается у беременных женщин до 30 лет; во-вторых, значительная доля женщин откладывает реализацию своей детородной функции на более поздний период (после 30–35 лет); в-третьих, в современной акушерско-гинекологической практике наметилась выраженная тенденция на проведения органосохраняющих методов лечения при ММ; в-четвертых, появились новые медикаментозные препараты и технические возможности для проведения органосохраняющих технологий; в-пятых, накапливаются новые научные данные, позволяющие проведение патогенетически обоснованного медикаментозного лечения [4–7].

Известно, что миома матки, как правило, имеет моноклональный характер, т. е. растет из одной клетки или одного клона клеток. При этом в большинстве случаев закладыва-

ется сразу несколько очагов роста (множественная миома). В последние годы установлено, что в патогенезе миомы матки существенная роль отводится нарушению баланса разнонаправленных процессов, с одной стороны, пролиферации, неоангиогенеза и факторов роста, а с другой стороны, апоптоза. Локальная ишемизация ткани миометрия вследствие нарушения микроциркуляции (патологический неоангиогенез), наблюдающаяся в основном в местах наиболее сложных переплетений мышечных волокон, может приводить к локальной гиперплазии клеток миометрия и формированию миоматозных узлов.

Медикаментозное лечение, направленное на молекулярные звенья патогенеза, обеспечивающее торможение роста и развития пролиферативных заболеваний, – основа будущей стратегии консервативной и противорецидивной терапии пациенток с ММ [1; 8].

В связи с наметившейся тенденцией реализовать репродуктивную функцию в более позднем возрасте все чаще гинекологам

приходится сталкиваться с необходимостью лечения миомы матки наиболее щадящими методами, позволяющими восстановить репродуктивную функцию. В настоящий момент можно выделить три подхода к органосохраняющему лечению миомы матки [5]:

1) консервативно-пластический: миомэктомии (лапаротомные, лапароскопические, гистерорезектоскопии). Ограничением является отсутствие технической возможности выполнения подобной операции (большое количество узлов, неудачное расположение);

2) временно-регрессионный: агонисты ГнРГ, мифепристон. Целесообразно при лечении маленьких узлов в составе 2-этапной схемы, в перименопаузе, в качестве профилактики рецидивов после миомэктомии;

3) стабильно-регрессионный (ишемический): ЭМА, лапароскопическая окклюзия маточных артерий. Эти методы позволяют нивелировать симптомы, уменьшить размеры узлов, иногда вызвать их экспульсию. Эти методы также могут быть использованы у женщин, имеющих репродуктивные планы.

Цель нашего исследования – изучение эффективности различных методов медикаментозной терапии, направленной на предотвращение рецидивов миомы матки, у молодых женщин репродуктивного возраста, подвергшихся оперативному лечению в объеме консервативной миомэктомии.

Материал и методы

Первая основная группа состояла из 18 пациенток с миомой матки во время беременности, которым была произведена консервативная миомэктомия после операции кесарева сечения. Вторая основная группа включала в себя 16 пациенток (небеременных) с миомой матки, которым также была произведена консервативная миомэктомия. Противорецидивная медикаментозная терапия назначалась всем пациенткам основных групп: первой группы после прекращения лактации, второй группы в послеоперационном периоде на 3-й день после первых месячных. Противорецидивное лечение и последующее динамическое наблюдение осуществлялось в течение 2-х лет после операции.

В первую контрольную группу вошли 12 пациенток с миомой матки во время беременности и произведенной консервативной

миомэктомией после кесарева сечения. Вторую контрольную группу составили 12 пациенток (небеременных) с миомой матки и произведенной консервативной миомэктомией. В обеих контрольных группах пациентки в послеоперационном периоде противорецидивное лечение не получали, проводилось их динамическое наблюдение в течение 2-х лет. Противорецидивная медикаментозная терапия не назначалась либо с учетом имеющихся медицинских противопоказаний, либо в связи с отказом пациенток.

Результаты исследований и обсуждение

Клиническая характеристика беременных женщин с миомой матки в основной группе ($n = 30$). Возраст женщин находился в интервале от 22 до 39 лет, средний возраст составлял $26,4 \pm 2,8$ лет. Первородящих женщин было 66,6 %, повторнородящих – 33,3 %. Бесплодие в анамнезе отмечалось у 22,2 %, консервативная миомэктомия в анамнезе встречалась у 10 % женщин. У 36,6 % женщин миома матки была впервые диагностирована во время настоящей беременности. Множественная миома матки (от 2 до 8 узлов) отмечалась у 83,4 %, при этом большие размеры миоматозных узлов более 10 см были диагностированы у 26,6 % женщин.

Клиническая характеристика пациенток второй группы с ММ – небеременных ($n = 28$). Возраст женщин находился в интервале от 24 до 42 лет, средний возраст составлял $31,3 \pm 3,6$ лет. Бесплодие в анамнезе отмечалось у 71,4 % женщин. Множественная миома матки (от 2 до 14 узлов) отмечалась у 82,2 %, при этом большие размеры миоматозных узлов более 10 см были диагностированы у 14,1 % женщин.

Всем пациенткам обеих групп была произведена консервативная миомэктомия вне зависимости от количества миоматозных узлов и их локализации. Выполнялся только лапаротомный доступ, так как все пациентки второй группы в дальнейшем планировали беременность. Принципиальной позицией являлось удаление всех миоматозных узлов вне зависимости от их размеров. Мы согласны с точкой зрения профессора И. О. Маринкина, что «все миоматозные узлы когда-то были меньше 1 см» [9].

В качестве противорецидивной терапии всем пациенткам второй группы проведен

двухэтапный курс лечения. Первый этап включал назначение Люкрин депо в течение 3–6 месяцев, второй – дальнейшее назначение препаратов растительного происхождения Индиол и Эпигалат в течение 6 месяцев. Пациенткам первой группы первый этап заменяла лактационная аменорея.

Известны положительные эффекты применения агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (в частности, Люкрин депо) в предоперационном периоде: высоко эффективны при лечении эндометриоза и миомы матки, позволяют проводить органосохраняющие операции, сокращают время операции, уменьшают кровопотерю и потребность в переливании крови, уменьшают опасность формирования спаечного процесса после операции.

В то же время в собственной практике мы отдаем предпочтение применению агонистов у пациенток с миомой матки, подвергшихся консервативной миомэктомии, в послеоперационном периоде. Во-первых, по сравнению с их применением в предоперационном периоде имеется возможность удалить все даже самые мелкие миоматозные узлы; во-вторых, сокращается длительность приема агонистов; в-третьих, достигается максимальный противорецидивный эффект агонистов в послеоперационном периоде, что очень важно в связи с их побочными эффектами у молодых женщин репродуктивного возраста.

Люкрин депо обеспечивает равномерное высвобождение активного вещества в течение месяца, поэтому препарат (депо-форма лейпрорелина) пациенткам второй основной группы назначали по традиционной схеме один раз в месяц в дозе 3,75 мг, при этом первую инъекцию производили на третий день менструации.

Базовой терапией второго этапа, как правило, является назначение микродозированных комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Большинство ведущих отечественных специалистов отдают предпочтение Новинету, так как дезогестрел (Новинет) имеет выраженный аффинитет к рецепторам прогестерона и способен конкурентно ингибировать рецепторы прогестерона в матке, а также, связываясь с рецепторами прогестерона, не дает эндогенному прогестерону реализовать свои эффекты на ткань. Все это и объясняет механизм, посредством которого КОК, в частности Но-

винет, оказывают профилактический эффект у женщин с миомой матки. При этом сам Новинет, связавшись с рецептором, не вызывает в полной мере весь спектр эффектов прогестерона и пролиферацию эндометрия.

Следует отметить, что стабилизирующий эффект КОК распространяется только на миоматозные узлы с небольшими размерами до 2 см в диаметре. Кроме того, при использовании КОК у подавляющего большинства больных удается нормализовать клинические проявления осложненного течения миомы матки [1; 5; 7].

В нашем исследовании назначение Новинета как базового второго этапа противорецидивного лечения сроком от 6 до 12 месяцев преимущественно проводилось у пациенток второй основной группы (после оперативного лечения и приема Люкрин депо). У пациенток первой клинической группы в послеродовом периоде, после восстановления регулярного менструального цикла (в среднем через 6–9 месяцев), с этой целью мы назначали нелекарственные препараты Индиол и Эпигалат.

Механизм патогенетического действия Индиола (индол 3 карбинол) заключается в нормализации метаболизма эстрогенов, блокаде внутриклеточных путей передачи сигналов, поступающих от ростовых факторов и цитокинов, блокаде стимуляции клеточной пролиферации, индукции апоптоза. Эпигалат (эпигаллокатехин 3 галлат) способствует ингибированию пролиферации, обусловленной факторами роста, а также ингибированию неоангиогенеза и инвазии. Таким образом, назначение этих препаратов продиктовано необходимостью остановить процессы патологической клеточной пролиферации, для чего необходимо осуществлять фармакологическую коррекцию всех 3 сигнальных каскадов. Индиол назначался по 400 мг в сутки (по 2 капсулы два раза) ежедневно, в течение 6 месяцев; Эпигалат – по 1,2 г в сутки (по 2 капсулы 2 раза) ежедневно, также в течение 6 месяцев. Результаты лечения и динамического наблюдения пациенток первой группы представлены на рис. 1.

В результате динамического наблюдения в течение двух лет было установлено, что частота рецидива миомы матки у женщин, перенесших операцию консервативную миомэктомию во время кесарева сечения и получивших 6-месячный курс лечения Ин-

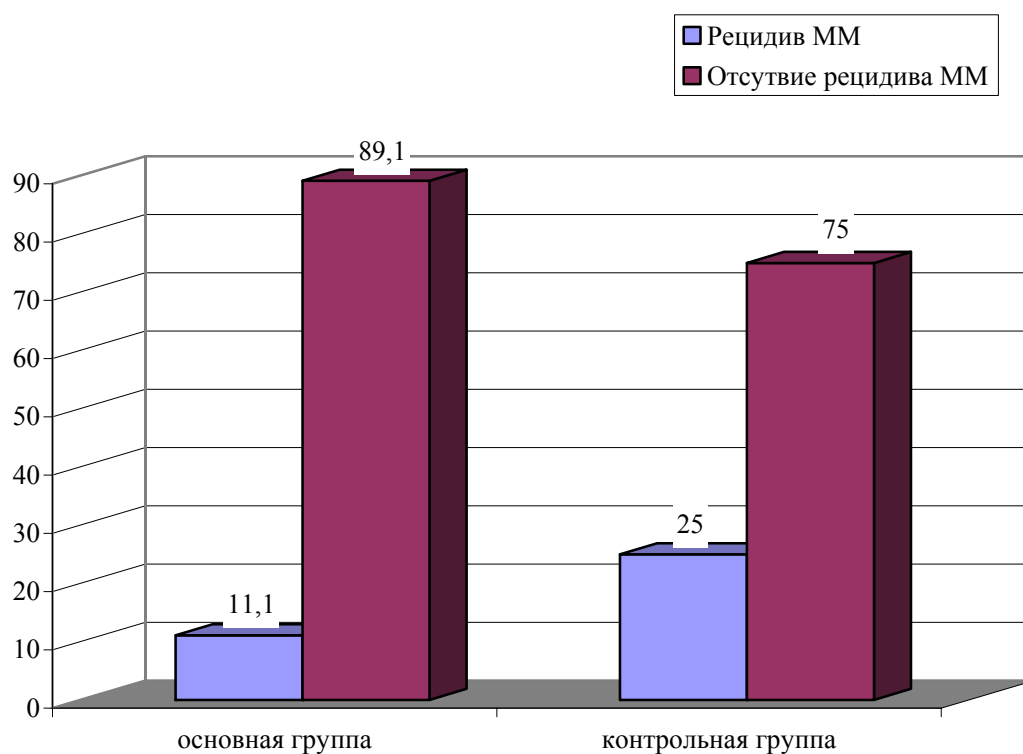


Рис. 1. Результаты динамического наблюдения пациенток первой группы. Частота рецидива ММ в %. Достоверность различий в группах сравнения $p < 0,05$

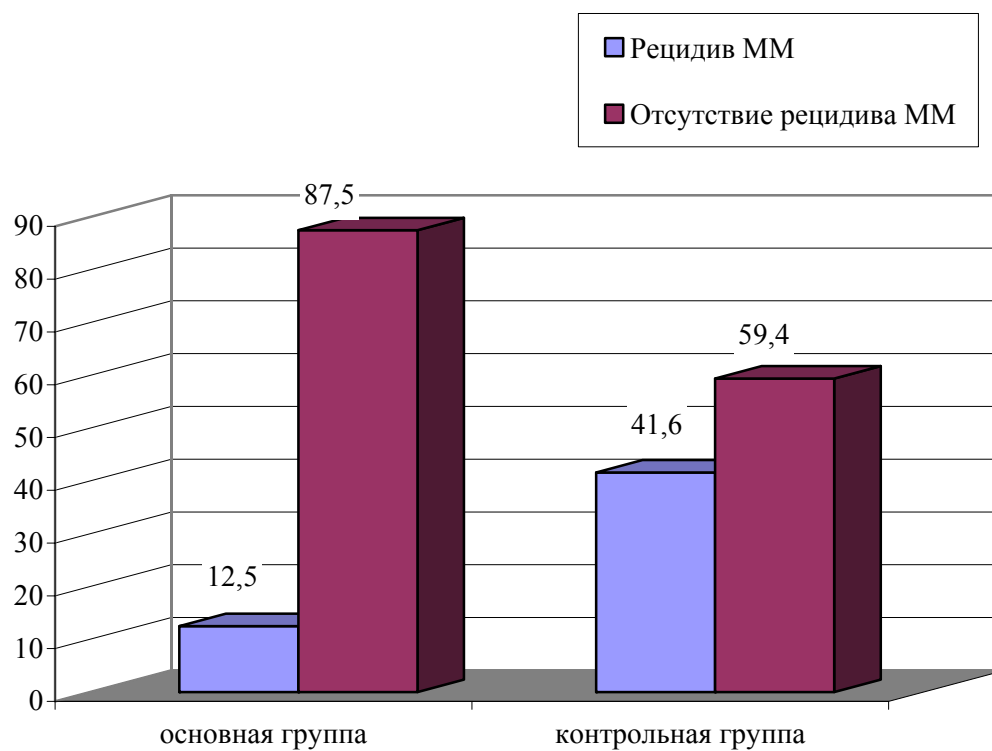


Рис. 2. Результаты динамического наблюдения пациенток второй группы. Частота рецидива ММ в %. Достоверность различий в группах сравнения $p < 0,05$

динолом и Эпигалатом, составила 11,1 %. В контрольной группе сравнения у женщин, не получавших аналогичное лечение, частота рецидива миомы матки была статистически достоверно выше и составляла 25,1 %. Результаты лечения и динамического наблюдения пациенток второй группы представлены на рис. 2.

У женщин второй основной группы, перенесших операцию консервативную миомэктомию и получивших двухэтапный курс лечения Люкрин депо, а затем Индинолом и Эпигалатом, частота рецидива миомы матки составила 12,5 %. В контрольной группе сравнения у женщин, не получавших аналогичное лечение, частота рецидива миомы матки была статистически достоверно выше и составляла 41,6 %.

Высокую частоту рецидива миомы матки во второй контрольной группе женщин, в сравнении с аналогичным показателем в первой контрольной группе, по-видимому, следует объяснить относительным противоречивым эффектом лактацинной аменореи.

Таким образом, анализ проведенного исследования, а также многолетний собственный опыт клинических наблюдений за пациентками с миомой матки позволяет прийти к следующим выводам.

1. Современные медицинские технологии при оперативном лечении молодых женщин репродуктивного возраста с миомой матки (даже множественными, больших размеров и сложной локализацией) позволяют выполнять органосохраняющие операции в объеме консервативной миомэктомии, сохраняя тем самым менструальную и репродуктивную функцию.

2. При проведении операции консервативной миомэктомии, в том числе у женщин во время кесарева сечения, для уменьшения частоты рецидивов миомы матки необходимо стремиться к максимально возможному удалению всех миоматозных узлов.

3. Проведение послеоперационной патогенетически обоснованной терапии должно быть обязательным компонентом реабилитационных мероприятий, направленных на снижение частоты рецидивов миомы матки.

4. Люкрин депо при его использовании у женщин с миомой матки в послеоперационном периоде является эффективным препаратом, существенно снижает риск рецидива заболевания в отдаленном послеоперационном периоде.

5. Последующее назначение КОК, в частности Новинета, оказывает выраженный стабилизирующий эффект, в связи с чем прием их должен быть длительным (с учетом репродуктивных планов), но эффективность КОК распространяется только на миоматозные узлы с небольшими размерами до 2 см в диаметре.

6. В комплексе со вспомогательной (симптоматической) консервативной негормональной терапией патогенетически обосновано применение Индинола и Эпигаллата, так как в развитии гиперпластических процессов в гормонозависимых тканях, помимо гормональных индукторов, важную роль играют стимулы другого происхождения – факторы роста и цитокины. К тому же эффективность подобной «таргетной» терапии обусловлена ингибированием максимального числа звеньев патогенеза – пролиферации, ангиогенеза, инвазии и активацией апоптоза.

Список литературы

1. *Миома* матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения) / Под ред. И. С. Сидоровой. М.: Мед. информ. агентство, 2002. 256 с.
2. *Stewart E. A.* Sustained relief of leiomyoma symptoms by using focused ultrasound surgery // *Obstet. Gynecol.* 2007. Vol. 110, № 6. P. 1428–1429.
3. *Vergani P., Locatelli A., Ghidini A., Andreani M., Sala F., Pezzullo J. C.* Large uterine leiomyomata and risk of cesarean delivery // *Obstet. Gynecol.* 2007. Vol. 109. P. 410–414.
4. *Сухих Г. Т., Максимова Д. Ж., Самойлова Е. Т., Куринов С. Б., Колабухова Е. А., Сметник В. П., Гус А. И.* Использование фокусированного ультразвука под контролем МРТ при лечении лейомиомы матки // *Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России.* М., 2009. С. 495–496.
5. *Тихомиров А. Л.* Новые неинвазивные подходы к органосохраняющему лечению миомы матки // *Мать и дитя: Материалы IX науч. форума.* М., 2007.
6. *Goodwin S. C., Spies J. B., Worthington-Kirsch R., Peterson E., Pron G., Li S., Myers E. R.* Uterine artery embolization for treatment of leiomyomata: Long-term outcomes from the FIBROID registry // *Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 111. № 1. P. 22–33.

7. Tropeano G., Amoroso S. Non-surgical management of uterine fibroids // Hum. Reprod. Update. 2008. Vol. 14. № 3. P. 259–274.

8. Yin P., Lin Z., Cheng Y.-H., Marsh E. E., Utsunomiya H., Ishikawa H., Xue Q., Reierstad S., Innes J., Thung S. Progesterone receptor regulates Bcl-2 Gene expression through direct binding to its promoter region in uterine leiomyoma cells // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92, № 11. P. 4459–4466.

9. Маринкин И. О., Пушкарев Г. А. Абдоминальное родоразрешение при фибромиомах матки // Мать и дитя: Материалы I регион. науч. форума. Казань, 2007. С. 103–104.

Материал поступил в редколлегию 19.01.2009

V. B. Tskhaj

The Results of Complex Anti-Recurrent Treatment of Women after Conservative Myomectomy

The comparative analysis of operative outcomes of conservative myomectomy in two groups of women with hysteromyoma was done. The first group – 18 women (operation was done during Cesarean section); the second group – 16 nonpregnant women, having had similar operation. In the postoperative period, second stage medical therapy with the purpose of hysterectomy recurrent was ordered. The first stage – lyukrin depo, the second stage – combination oral contraceptives (or phytopreparations of Indinil and Epigalat). In two control groups women did not have anti-recurrent treatment after conservative myomectomy. The case follow-up had been done during two months. The effectiveness of two-stage therapy in women with uterine leiomyomata after conservative myomectomy was demonstrated. The frequency of relapses in patients in two main groups was lower in comparison with two control groups.

Keywords: uterine leiomyomata, conservative myomectomy, preventative measures, hormone treatment.