

ORGYN[®]

Информационный Центр по репродукции человека

**Московский государственный
медико-стоматологический университет**

**Кафедра акушерства и гинекологии
лечебного факультета**

д.м.н., профессор А.Л.Тихомиров,
к.м.н. Ч.Г.Олейник, к.м.н. Д.М. Лубнин

Тактика лечения больных миомой матки

Методическое
пособие для врачей
акушеров-гинекологов

МОСКВА 2007

Московский государственный
медико-стоматологический университет

Кафедра акушерства и гинекологии
лечебного факультета

д.м.н., профессор А.Л.Тихомиров,
к.м.н. Ч.Г.Олейник, к.м.н. Д.М. Лубнин

Тактика лечения больных миомой матки

Методическое пособие для врачей
акушеров-гинекологов

Москва 2007

Несмотря на длительную историю изучения, проблема лечения больных миомой матки продолжает оставаться в центре внимания отечественных и зарубежных исследователей. Это одна из проблем в гинекологии, где особо остро обнаруживается отсутствие единого, общепризнанного мнения. Оставаясь "любимой патологией" гинекологов, склонных к хирургической деятельности, миома матки практически никогда не рассматривалась как заболевание, которое можно вылечить консервативно.

Практически вся история вопроса комплексного консервативного лечения миомы матки состоит из разработки различных методов такого решения проблемы. При этом история радикализма в лечении миомы матки до сих пор не окончена. Приверженцев ампутации матки по поводу и без повода ещё достаточно. Основная причина столь длительного господства лечебно-радикализма в лечении миомы матки заключается в том, что долгие годы миома матки представлялась хоть и доброкачественным, но опухолевым процессом, а опухоль, по канонам хирургии, должна быть удалена.

И тут возникают вопросы: почему удаление матки до сих пор рассматривается как допустимый акт с точки зрения дальнейшей жизни женщины; почему считается, что реализовав свою репродуктивную функцию, женщина совершенно безболезненно может расставаться с маткой? Совершенно очевидно, что в организме нет лишних органов, и матка, помимо репродуктивной функции, также несёт и другие функции, большая часть которых до сих пор неизвестна. Будучи интегрированной в целостный организм, матка поддерживает естественное физиологическое равновесие, а её удаление приводит к дезинтеграции в организме.

Довольно часто приходится сталкиваться с желанием женщины любой ценой сохранить матку. В целом все женщины сходятся на том, что наличие матки является подсознательным элементом их женственности. Наличие матки даёт женщине постоянную внутреннюю уверенность в том, что она может родить ребёнка (даже если она точно не желает больше иметь детей). Ещё одной причиной, по которой женщина не хочет лишиться матки, является боязнь впоследствии столкнуться с проблемами в интимной жизни. Хорошо известно, что у части женщин в процессе оргазма происходит сокращение матки, что усиливает остроту переживаемых ощущений. Очевидно, что удаление матки может изменить спектр сексуальных ощущений, что также очень пугает женщину.

В целом можно долго продолжать приводить доводы в пользу сохранения женщине матки. Всё это ещё раз подчёркивает, что радикализм в лечении миомы матки в настоящее время неуместен.

В последние годы развитие эндокринологии, новые теоретические концепции о причинах возникновения миомы матки, отказ от существовавшей ранее установки на онкологическую настороженность ввиду доказанной несостоятельности термина «малигнизация лейомиомы матки» и крайне низкой частоты лейомиосаркомы матки, развивающейся *de novo*, совершенствование гормональных методов исследования определили консервативное направление в лечении миомы матки и наметили пути профилактики этого довольно часто встречающегося заболевания.

Современные исследования в области этиологии и патогенеза данного заболевания утверждают, что при условии ранней диагностики патогенетическая терапия может полностью заменить хирургическое вмешательство или значительно уменьшить его объём. В настоящий мо-

мент в подавляющем числе случаев лечение миомы матки возможно осуществлять без полной потери органа. Всё это позволило поставить «комплексное консервативное ведение» на первое место в лечении миомы матки, сократив число пациенток, подвергшихся радикальным оперативным вмешательствам по поводу данного заболевания. Консервативная терапия больных миомой матки имеет большое практическое значение, так как является органосохраняющей. Она предусматривает воздействие на различные звенья патогенеза миомы матки с целью торможения роста и усиления процессов атрофии в узлах миомы, а также уменьшения тяжести клинических симптомов. В результате консервативного лечения у многих больных наблюдаются стабилизация и уменьшение размеров миоматозных узлов, менструальной кровопотери и болевого синдрома.

Выбор метода лечения миомы матки должен определяться: размерами узлов, локализацией, возрастом, наличием симптомов, репродуктивными планами, наличием сопутствующих заболеваний, благосостоянием пациентки, предпочтением того или иного вида лечения.

Одним из наиболее значимых критериев выбора метода лечения миомы матки является размер миоматозных узлов. В своём развитии миома матки проходит критическую точку, после которой сформированные автономные механизмы (локальная продукция эстрогенов и фиброз) делают узел менее управляемым гормональными стимулами. Существование двух периодов жизни миоматозного узла - "доавтономного" и "автономного" - определяют обоснованность и эффективность использования тех или иных медикаментозных средств.

Локализация миоматозных узлов также вносит вклад в выбор тактики лечения больных миомой матки. Совершенно очевидно, что клиническая значимость субмукозного узла и узла, расположенного субсерозно, просто несопоставима. Так, трёхсантиметровый узел в полости матки будет требовать оперативного решения вопроса, в то время как миоматозный узел субсерозного расположения в области дна матки таких же размеров, особенно у женщины в пременопаузе, может не требовать лечения.

Обязательно необходимо учитывать и возраст пациентки. Известно, что миома матки подвергается обратному развитию в период менопаузы. Поэтому в зависимости от предполагаемого срока наступления менопаузы возможности использования тех или иных лечебных подходов может существенным образом изменяться. Например, при наличии у пациентки в пременопаузе миомы матки больших размеров и отсутствии клинических симптомов заболевания, возможно ограничиться простым наблюдением, что в более молодом возрасте было бы недопустимым. Однако вполне очевидно, что не возраст, а предполагаемое время, оставшееся до менопаузы, является определяющим критерием в выборе метода лечения больных миомой матки.

Приблизительно у 50% обладательниц миомы матки не наблюдается никаких клинических симптомов. Однако у части этих женщин отсутствие клинических проявлений этого заболевания носит лишь временный характер. Таким образом, случайное обнаружение миомы матки при отсутствии жалоб у пациентки не означает, что такая женщина должна быть оставлена без лечения. Не наличие или отсутствие клинических проявлений миомы матки является одним из решающих моментов в лечении этого заболевания, а характер симптомов.

Значение имеют и репродуктивные планы. Поэтому большое значение в лечении миомы матки имеет желание женщины в полном объеме сохранить свою репродуктивную функцию.

Очевидно, что это полностью исключает использование таких радикальных подходов, как ампутация матки. Лечение женщин с миомой матки, планирующих в будущем беременность, должно быть максимально органосохраняющим. Это не означает, что во всех остальных случаях можно пожертвовать органом во имя выздоровления. На самом же деле отсутствие репродуктивных планов позволяет применять несколько отличную лечебную тактику в отношении одних и тех же миоматозных узлов, которая при этом не будет менее эффективной.

Говоря о влиянии сопутствующих заболеваний на выбор метода лечения миомы матки, целесообразнее всего было бы их разделить на гинекологические и негинекологические. Негинекологические сопутствующие заболевания могут вносить коррективы в выбор лекарственного препарата или метода хирургического лечения за счёт того, что те или иные медикаментозные средства или вмешательства могут ухудшить течение этих параллельно текущих заболеваний. Сопутствующие гинекологические заболевания в большинстве случаев должны лечиться, независимо от наличия или отсутствия у больной миомы матки. Миома матки не оказывает никакого влияния на течение других гинекологических заболеваний и не может расцениваться как осложняющий фактор. Одним исключением из всего вышесказанного является бесплодие, где миома матки может играть определенную роль.

Достаточно часто основным критерием при выборе метода лечения больных миомой матки является благосостояние пациентки. Большинство современных методов лечения миомы матки имеют высокую стоимость. Единственной бесплатной альтернативой остаётся удаление матки. А если пациентка пытается узнать у врача о существовании альтернативных методов лечения ей, как правило, объясняется, что медикаментозная терапия слишком дорога и неэффективна, а матка ей вообще больше не нужна.

Исторический опыт показывает, что с периодичностью раз в 10-15 лет появляется новая волна в обсуждении и переоценке проблем консервативного лечения больных миомой матки. Чаще всего это возникает либо в связи с появлением новых взглядов на этиологию и патогенез данного заболевания, либо в связи с разработкой новых, а также усовершенствованием уже имеющихся средств консервативной терапии миомы матки. В настоящее время чётко определена возможность использования различных методов консервативно-медикаментозного лечения миомы матки.

Базовыми препаратами, применяемыми в качестве консервативной терапии миомы матки до настоящего времени, являются: агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) и антигонадотропины. Агонисты ГнРГ могут наполовину уменьшать размер миомы матки и купировать такие симптомы, как меноррагия и боли в области малого таза. Кроме того, они угнетают маточный кровоток и повышают уровень гемоглобина и гематокрит. Следует отметить, что после лечения агонистами ГнРГ количество эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в миоматозных узлах не изменяется, препараты не влияют на апоптоз в миоме матки, то есть уменьшение размеров миомы матки при лечении этими препаратами обусловлено снижением циркуляции половых гормонов, а не изменениями в стероидных рецепторах. Базовые препараты (агонисты ГнРГ и антигонадотропины) используются в качестве консервативной терапии миомы матки в течение 6 месяцев. Приём их более 6 месяцев нецелесообразен в связи с появлением побочных действий. Но доказано, что если женщина находится в репродуктивном периоде, то через 3-12 месяцев после окончания курса этой терапии возобновляется увеличение размеров мио-

мы матки. Возникает проблема - что делать для того, чтобы стабилизировать достигнутый эффект, как исключить рецидивы увеличения размеров миомы матки и как проводить профилактику этих рецидивов? Поэтому мы считаем, что консервативная терапия базовыми препаратами является только первым этапом лечения миомы матки, за которым должен последовать второй этап, включающий препараты, направленные на стабилизацию достигнутого эффекта и профилактику рецидива роста размеров миомы матки.

С этой целью, основываясь на последних данных литературы о возможном протективном эффекте комбинированных оральных контрацептивов (КОК) относительно риска развития миомы матки и их влиянии на блокаду прогестероновых рецепторов в матке (12), целесообразно разработать тактику второго поддерживающего этапа комплексного консервативного лечения миомы матки, включая применение микродозированных КОК.

В литературе можно встретить лишь отрывочные сведения о влиянии ОК на риск развития миомы матки, хотя эта тема чрезвычайно актуальна с точки зрения общественного здоровья и профилактической медицины. По данным Королевского Колледжа Врачей Общей Практики, относительный риск миомы матки у женщин, принимающих ОК, значительно ниже ($OR=0,4$), чем у пациенток, никогда не использовавших этот метод контрацепции. У женщин, ранее применявших ОК, риск развития миомы оказался таким же, как и у женщин, никогда их не использовавших. Оксфордское исследование Ассоциации Планирования Семьи с участием 535 женщин с миомой матки показало, что у женщин, использующих ОК, риск развития миомы матки ниже, а с увеличением продолжительности приёма контрацептивов риск ещё больше снижается.

Однако в исследовании, проведенном в Уолнат-Крик (1981) с участием 505 женщин с миомой матки, ОР развития миомы матки у пациенток, когда-либо использовавших ОК, составил 1,5, а с увеличением продолжительности приёма риск возрастал.

Эти противоречивые данные были рассмотрены с точки зрения случайных систематических ошибок, ошибок диагностики и отбора пациенток. С другой стороны, пациентки, принимающие КОК, чаще наблюдаются у врачей, что повышает вероятность выявления миомы.

Кроме всего, в большинстве ранних исследований по факторам риска миомы матки изучали влияние высокодозированных, а не низкодозированных ОК. Исследование проводили с 1986 года по 1997 год, то есть за этот период могли назначить как высокодозированные, так и низкодозированные препараты. До 1991 года ОР миомы матки составил 0,4 (95% доверительный интервал (ДИ) - 0,1-1,8), а после 1992 года - 0,3 (95% ДИ - 0,2-0,7).

Механизм, посредством которого КОК препятствуют развитию миомы матки, вероятнее всего связан с гестагенным компонентом.

Вид и количество гестагенного компонента ОК также имеет значение в комплексном влиянии на риск развития миомы матки. Иммуногистохимические исследования одного из представителей третьего поколения гестагенов - дезогестрела - выявили его способность оказывать блокирующее действие на рецепторы прогестерона. Дезогестрел имеет выраженный аффинитет к рецепторам прогестерона и способен конкурентно ингибировать рецепторы прогестерона в матке. Связываясь с рецепторами прогестерона, он не даёт эндогенному прогестерону реализовать свои эффекты на ткань. Сам же дезогестрел, связавшись с рецептором, не вызывает в полной мере весь спектр эффектов прогестерона и не вызывает выраженных пролифера-

тивных процессов в миометрии. Всё это и объясняет механизм, посредством которого ОК (в частности содержащие дезогестрел) оказывают профилактический эффект, поскольку прогестерон является основным гормоном, стимулирующим рост миомы матки.

Приём ОК оказывает не только профилактическое действие. При наличии у женщины миомы матки ОК способны стабилизировать размеры миоматозных узлов. Однако стабилизирующий эффект ОК распространяется на миоматозные узлы размерами до 2 см в диаметре. Назначение ОК при больших размерах узлов даёт неоднозначный эффект: иногда размер узла стабилизируется, а в ряде случаев наблюдается рост миомы. Судя по всему, это связано с тем, что в небольших миоматозных узлах ещё не сформированы до конца основные автономные механизмы (локальная продукция эстрогенов, фиброз), в связи с чем рост такого узла управляем экзогенным воздействием гестагена ОК, более "слабого" по сравнению с другими препаратами, используемыми при медикаментозном лечении миомы матки.

При правильном использовании ОК женщина гарантированно не будет сталкиваться с таким явлением, как аборт. Значит, снимается еще один патогенетический фактор развития и роста миомы матки. Однако приём ОК не в 100% случаев позволяет избежать развития миомы матки. Это можно объяснить тем, что женщины, решая проблему нежелательной беременности, использующие ОК и не применяющие средства защиты во время полового акта, могут быть заражены инфекциями, передающимися половым путем (ИППП). Таким образом, приём ОК не решает проблему до конца, поскольку не может нивелировать эффекты, обусловленные воспалительными заболеваниями женских половых органов. Часто приходится наблюдать, как длительное время стабилизированные приёмом оральных контрацептивов миоматозные узлы начинают расти на фоне развития у женщины воспалительных заболеваний половых органов. И что интересно, после антибактериальной терапии размеры узлов возвращаются к исходным.

Кроме того, при использовании КОК у подавляющего большинства больных удаётся нормализовать клинические проявления осложнённого течения миомы матки (удаётся нормализовать менструальный цикл, снизить объём кровопотери, проводить профилактику гиперпластических процессов эндометрия, снять синдром предменструального напряжения, освободить от неприятных и болевых ощущений во время менструации). Часть женщин климактерического и пременопаузального возрастов при приёме КОК удаётся довести до менопаузы, а у более молодых женщин - снизить или полностью снять тягостные симптомы заболевания на сравнительно длительное время.

В последнее время в литературе появились публикации о положительном влиянии на течение различных гинекологических заболеваний (в частности миома матки) ОК с продлённым циклом приёма препаратов (Wiegratz I, Kuhl H., 2004).

Целью обычной схемы приёма ОК служит моделирование естественных циклов путём индукции периодических кровотечений отмены, которых можно избежать, пропуская интервалы отмены гормонов, продолжающиеся 7 дней. Поэтому применение схем с продлённым циклом, предусматривающих приём ОК в течение 3 месяцев с последующим интервалом отмены гормонов продолжительностью 7 дней, позволяет уменьшить частоту развития менструаций и жалоб, связанных с менструальным циклом. Отсрочка кровотечения отмены может снизить или устранить клинические проявления, связанные с менструацией, например гиперменорею и

дисменорее, и оказывает благоприятное влияние на фоне различных гинекологических заболеваний, в частности миомы матки. Непрерывный приём ОК предотвращает циклические колебания уровня этинилэстрадиола и прогестерона в сыворотке и, тем самым, циклические изменения метаболических показателей сыворотки.

Было предположено, что применение ОК может маскировать наличие миомы матки, уменьшая выраженность их клинических проявлений, например меноррагии. При миоме матки лечение ОК не оказывает статистически значимого влияния на размер или объём полости матки, но снижает продолжительность менструальных кровотечений и повышает показатель гематокрита (5).

Можно предположить, что непрерывный приём ОК может усилить положительное влияние, наблюдаемое при обычных схемах лечения женщин, страдающих миомой матки.

Необходимо отметить, что в настоящий момент уже созданы другие различные препараты: высокоселективные блокаторы ароматазы, блокаторы рецепторов прогестерона, селективный блокатор циклооксигеназы-П, антифибротики, интерферон α и β , антагонисты ГнРГ (пока проходят клинические испытания), способные воздействовать на звенья патогенеза, при этом некоторые из них не относятся к стероидным веществам, что значительно снижает количество побочных эффектов и повышает эффективность за счёт узконаправленного действия. Вероятно, именно они станут в ближайшем будущем основой консервативной терапии, расширив показания к её применению. Поэтому такая перспектива обязывает нас создать рациональный алгоритм комплексного консервативного лечения больных миомой матки, если, не для полного излечения в ряде случаев, то, по крайней мере, для обеспечения стабилизирующего эффекта у носительниц небольших миом.

В лечении больных миомой матки должна существовать главная заповедь, которой необходимо строго придерживаться: каков бы ни был размер обнаруженной миомы матки, необходимо принять меры, то есть не должно быть выжидательной тактики. Из этого следует, что даже маленькие миоматозные узлы, случайно выявленные во время ультразвукового исследования, должны рассматриваться в качестве терапевтической мишени. Лечить заболевание на его ранней стадии гораздо легче, чем в запущенных случаях, поэтому необходимо рассматривать вопрос лечения миомы матки с маленьких узлов.

В целом хорошо известно, что за исключением миоматозных узлов подслизистой локализации, миоматозные узлы размером до 2 см, как правило, не имеют никаких клинических проявлений, не нарушают репродуктивную функцию и поэтому не имеют клинического значения. Беря во внимание отсутствие клинической значимости у миоматозных узлов, размер которых меньше 2 см, можно условно считать, что любой миоматозный узел, имеющий больший размер, должен быть либо уменьшен до этого размера, либо ликвидирован вовсе, а любой миоматозный узел, размер которого меньше 2 см, должен быть стабилизирован в своём размере. Поэтому миоматозные узлы до 2 см в диаметре не должны оставляться без внимания, ждать пока они вырастут и дадут клиническую картину. Основная задача - стабилизировать размер этих узлов на максимально длительный срок.

Таким образом, комплексное консервативное лечение миомы матки можно разделить на 2 этапа. На I этапе применяются препараты с мощным потенциалом относительно уменьшения размеров узлов и купирования основных симптомов. В эту группу можно включить: аго-

нисты ГнРГ и антигонадотропины. II этап рассчитан на применение препаратов, направленных на поддержание достигнутых результатов по окончании I этапа путём стабилизации размеров узлов миомы. В эту группу можно включить низкодозированные ОК с продлённым циклом приёма (в частности марвелон). Их можно применять (в зависимости от планов женщины) либо до планируемой беременности, либо для профилактики миомы матки и контрацепции вплоть до менопаузы, учитывая их положительный неконтрацептивный эффект на различные системы организма.

Как же предотвратить рецидивирование роста миоматозных узлов после проведённой консервативной миомэктомии? После удаления всех видимых невооруженным глазом миоматозных узлов в матке всё равно остаются зачатки роста или крошечные узелки, увеличение в размерах которых может активизироваться вследствие операционной травмы. Учитывая тот факт, что эффективность агонистов ГнРГ тем выше, чем меньше размер миом, с целью подавления оставшихся зачатков роста и предотвращения развития новых миоматозных узлов пациенткам, перенесшим консервативную миомэктомию, необходим 6-месячный курс терапии агонистами ГнРГ. По окончании курса лечения агонистами тем женщинам, которые не планируют в ближайшее время беременность, необходим приём монофазных низкодозированных ОК в пролонгированном режиме (в частности марвелон) либо до беременности, либо до периода менопаузы. Те же, которые планируют беременность, после окончания курса лечения агонистами ГнРГ могут приступать к реализации репродуктивных планов.

Для решения поставленных задач нами было обследовано 62 больных миомой матки репродуктивного возраста, в возрасте от 20 до 53 лет, с единичными или множественными миоматозными узлами, межмышечной, межмышечно-подбрюшинной или подбрюшинной локализации, размерами от 1 до 15 см в диаметре, составляющих основную группу. Всем пациенткам основной группы после исключения противопоказаний проведено комплексное консервативное лечение миомы матки, учитывая возраст больной, сопутствующие заболевания, размеры миоматозных узлов, репродуктивные планы.

Основная группа содержала 3 подгруппы: IA, IB, 1C.

В подгруппу IA входили 25 пациенток с межмышечной или межмышечно-подбрюшинной локализацией узлов миомы, с максимальными размерами узлов от 1,6 см до 5,9 см в диаметре. Данная группа пациенток принимала в качестве I этапа лечения препарат неместран (гестрилон) по 2,5 мг 2 раза в неделю с 1 дня менструального цикла на протяжении 24 нед, с последующим II поддерживающим этапом - приёмом микродозированного КОК марвелон в вышеописанном режиме продлённого цикла.

В подгруппу IB входили 25 пациенток с межмышечной локализацией узлов миомы, с максимальными размерами узлов от 1,3 см до 3,4 см в диаметре, которые не нуждались в I этапе комплексного консервативного лечения (включающий приём неместрана), и приступали непосредственно к II поддерживающему этапу (с использованием марвелона) по той же схеме.

В подгруппу 1C входили 12 пациенток с подбрюшинной или межмышечно-подбрюшинной локализацией узлов миомы, с размерами узлов от 3,0 см в диаметре и отсутствием абсолютных показаний для проведения радикальной операции. Этим пациенткам проводилась консервативная миомэктомия с последующим обязательным применением I этапа (приём неместрана в течение 6 месяцев) и II поддерживающего этапа (приём марвелона в пролонгированном

режиме, в зависимости от дальнейших репродуктивных планов - до планируемой беременности или вплоть до менопаузы).

Контрольную группу составили 50 больных миомой матки, которым проводился раньше либо только I этап консервативного лечения (включающий агонисты ГнРГ или антагонисты гонадотропинов), либо консервативная миомэктомия в сочетании с I этапом без последующего II поддерживающего этапа.

Для решения поставленных задач в комплексе были применены клинический, биохимический, бактериологический, ультразвуковой, гормональный, морфологический, иммуногистохимический и статистический методы исследования.

Сравнительный статистический анализ данных анамнеза, клинических признаков заболевания и результатов обследования до проведения комплексной консервативной терапии не выявил достоверных различий между группами обследованных женщин, кроме исходных размеров миомы матки.

При обследовании установлена высокая степень отягощенности соматического и гинекологического анамнеза у больных миомой матки в исследуемых нами группах.

При анализе основных клинических симптомов миомы матки нами было установлено, что ведущим признаком заболевания являлось нарушение менструального цикла у 20 (32,3%) больных. Обильные у 22 (35,4%), болезненные у 17 (27,4%), длительные менструации, со сгустками у 22 (35,4%) пациенток сопровождалась анемизацией у 22 (35,4%) и появлением у 20 (32,3%) пациенток слабости, утомляемости, снижения трудоспособности. Нарушение функции соседних органов отмечено у 3 (4,8%) больных. Не предъявляли жалоб лишь 4 (6,4%) пациенток.

Продолжительность заболевания миомой матки с момента обнаружения варьировала от 1 нед до 9 лет и составляла: до 1 года - у 18 больных, от 1 до 5 лет - у 24 больных и свыше 5 лет - у 20 больных.

Размеры матки до начала лечения у большинства больных 38 (61,2%) не превышали 6-недельный срок беременности, у 15 (24,1%) матка была увеличена до 8 недель, у 4 (6,4%) - до 10 недель, у 2 (3,2%) миома матки достигала 12 недель беременности и более.

Максимальные размеры узлов миомы матки до начала лечения у 31 (50%) больных не превышали 2 см в диаметре, у 22 (35,4%) не превышали 3 см, у 6 (9,6%) не превышали 5 см, а у 4 (6,4%) достигали 5 см и более в диаметре.

Всем пациенткам основной группы проведено комплексное консервативное лечение миомы матки.

Установлено, что наибольшую эффективность I этап лечения, включающий приём неместранна, даёт в диапазоне начальных значений узлов до 3,1 см. При выходе за этот диапазон результаты сильно подвержены случайностям, и закономерный прогноз сформулировать затруднительно.

Оптимальные результаты удалось получить при 6-месячном курсе лечения препаратом.

После проведения лечения неместраном мы провели II поддерживающий этап консервативного лечения, включающий приём микродозированного КОК марвелон в продлённом режиме.

Графики регрессионной зависимости конечных и начальных размеров узлов в ходе I и II этапов лечения с доверительным интервалом

(На рис. 1 -4 Var 10, Newwar 12, Newwar 14, Newwar 16 - это оси изменения начальных значений узлов хер; а Newwar, Newwar 13, Newwar 15, Newwar 17 - оси изменения величины уср.)

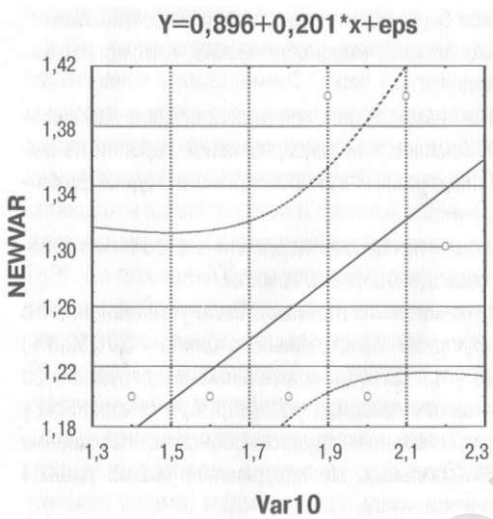


Рис.1

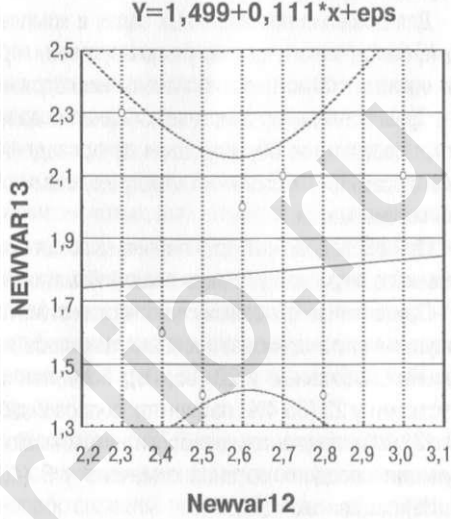


Рис.2

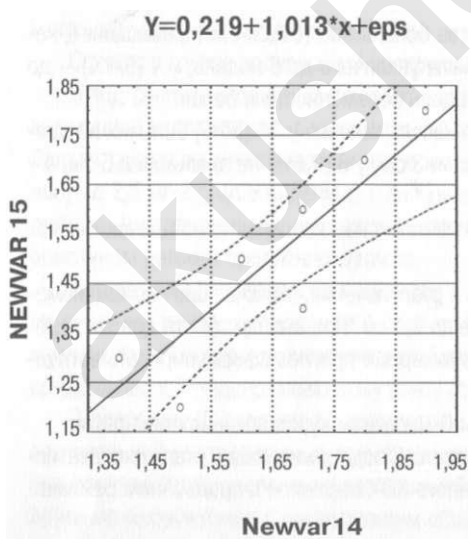


Рис.3

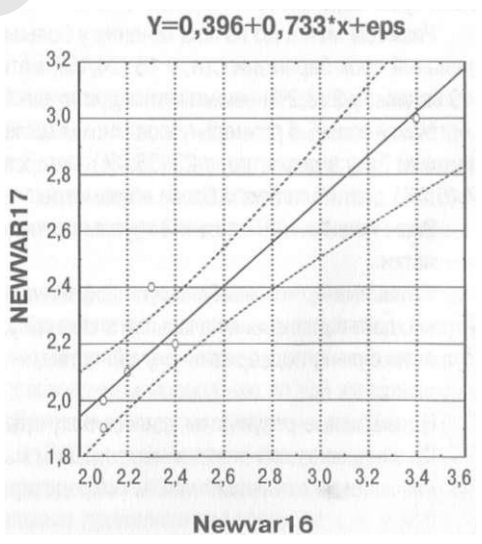


Рис.4

При построении регрессионных зависимостей удалось установить, что эффективность II этапа лечения обеспечивается при начальных размерах узлов не более 2,0 см в диаметре. При больших начальных значениях спрогнозировать динамику размеров узлов миомы матки с помощью регрессии в пределах относительно небольшой погрешности не представляется возможным.

Построенные регрессионные зависимости, связывающие начальный и конечный размеры миоматозных узлов в ходе проведения II поддерживающего этапа лечения, подтверждают, что введённый II этап с использованием марвелона в пролонгированном режиме стабилизирует размеры узлов миомы.

После проведения консервативной миомэктомии всем пациенткам данной подгруппы с целью профилактики рецидива миомы матки проводился I (обязательно) и II (в зависимости от репродуктивных планов) этапы лечения.

При поддерживающей терапии во всех трёх подгруппах удалось устранить или уменьшить клинические проявления осложнённого течения миомы матки. Так, при использовании монофазного микродозированного КОК марвелон в пролонгированном режиме у 20 (32,3%) пациенток удалось нормализовать менструальный цикл, у 15 (24,1%) - уменьшить объём кровопотери, у 17 (27,4%) - купировать дисменорею, у 17 (27,4%) - ослабить проявления синдрома предменструального напряжения, всем пациенткам удалось проводить профилактику гиперпластических процессов эндометрия.

Анализ результатов показал, что в ходе II поддерживающего этапа комплексного консервативного лечения во всех трёх подгруппах исследуемые биохимические и гемостазиологические параметры у подавляющего количества пациенток (86%) находились в пределах допустимого диапазона.

Контроль эффективности проводимого комплексного консервативного лечения осуществляли при динамическом обследовании пациенток через каждые 3 мес.

Одним из важных показателей эффективности проведения комплексного консервативного лечения является частота возникновения рецидивов заболевания.

Динамические ультразвуковые исследования позволили выявить отсутствие рецидива роста узлов миомы матки на фоне поддерживающей терапии у большинства пациенток во всех трёх подгруппах. На протяжении 12 мес наблюдения на фоне поддерживающей терапии мы отмечали рецидив роста узлов миомы матки (через 4 мес) на 1,5 см только у 2 (3,2%) пациенток. У данных пациенток обнаружена вновь приобретённая контаминация возбудителями ИППП, которые также могут служить триггерным фактором рецидива роста узлов миомы матки. У всех остальных 60 (96,7%) пациенток максимальные размеры узлов соответствовали тем размерам, которые были достигнуты после окончания I этапа лечения (с использованием неместрана) или до начала II поддерживающего этапа (включающий приём марвелона в пролонгированном режиме). Необходимо отметить, что у пациенток с окончательными размерами узлов миомы матки более 2 см начальные значения размеров узлов выходили за пределы рекомендуемых нами диапазонов, когда результаты сильно подвержены случайностям и закономерный прогноз сформулировать затруднительно.

Пациентки, размеры узлов которых изначально на фоне поддерживающей терапии были больше 2 см, имели возраст старше 45 лет. Учитывая такой возраст пациенток, отсутствие ре-

цидива роста узлов и клинических проявлений осложнённого течения миомы матки у данного контингента больных, мы рекомендовали продолжить приём поддерживающей терапии вплоть до менопаузы под динамическим наблюдением за размерами узлов миомы матки и контролем липидо- и коагулограммы.

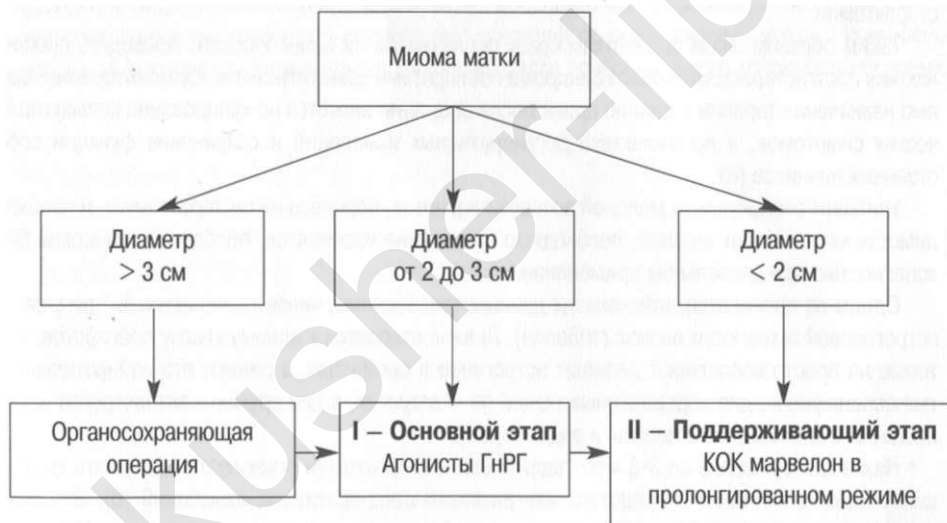
У пациенток контрольной группы, которым проводили только I этап либо сочетание консервативной миомэктомии и I этапа без последующего II поддерживающего этапа лечения, через 6 мес после окончания лечения у 6 (9,2%) отмечалось быстрое увеличение размеров матки и узлов миомы до первоначальных размеров, через 12 мес - у 22 (35,4%). У 22 (35,4%) пациенток через 12 мес отмечались проявления осложнённого течения миомы матки.

Полученные в ходе проведённых исследований результаты являются предпосылкой для создания современного алгоритма комплексного консервативного лечения больных миомой матки. Алгоритм комплексного консервативного лечения больных миомой матки с межмышечным, межмышечно-подбрюшинным или подбрюшинным расположением узлов миомы матки может быть представлен следующим образом.

- Если максимальные размеры узлов миомы матки колеблются от 2,0 см до 3,0 см, то на I этапе больные принимают агонисты ГнРГ либо антигонадотропины (по схеме) в течение 6 мес (регрессионные зависимости показывают, что при таких изначальных размерах (при отсутствии других триггерных факторов) в результате 6 мес лечения максимальные размеры узлов становятся < 2 см). После окончания I этапа, при достижении максимальных размеров узлов < 2 см, следует перейти к II поддерживающему этапу лечения, включающего КОК с продлённым циклом приёма (в частности марвелон), по схеме, под регулярным контролем каждые 3 мес данных липидо- и коагулограммы, общего состояния пациентов и при отсутствии рецидива роста узлов миомы матки. Учитывая общее протективное действие КОК, их минимальное системное влияние, для длительной профилактики рецидива роста узлов миомы матки их можно применять (в зависимости от репродуктивных планов) либо до планируемой беременности, либо до менопаузы.
- Если изначально максимальные размеры узлов миомы матки < 2 см, а также отсутствуют клинические симптомы миомы матки, то можно сразу приступить к II поддерживающему этапу лечения по тому же принципу.
- Если изначально максимальные размеры узлов > 3,0 см, имеется нарушение функции смежных органов, привычное невынашивание беременности, то после полного клинического обследования (с учётом противопоказаний) этим пациенткам рекомендуется преимущественно органосохраняющее оперативное лечение с возможной минимизацией хирургической травмы, поддержанное современной антибактериальной терапией. Основной задачей проведения данной операции является восстановление нормальной анатомии матки с целью сохранения и/или восстановления менструальной и детородной функции у женщин. После проведения консервативной миомэктомии в обязательном порядке с целью профилактики рецидива миомы матки все пациентки, начиная с раннего послеоперационного периода, должны подвергаться дальнейшему комплексному консервативному лечению, включающему I (обязательно) и II (в зависимости от репродуктивных планов) этапы лечения.

Учитывая, что миома матки может формироваться в ответ на повреждение миометрия воспалительными, экзоплантными, механическими и другими факторами, которые вызывают усиленное функционирование клеток специализированной ткани вокруг участков повреждения (для компенсации функции органа) и последующую фенотипическую трансформацию гладкомышечных клеток с сократительного фенотипа в синтетический, и что применение КОК с продлённым циклом приёма является основным моментом в профилактике всех вышеперечисленных этиологических «пусковых» факторов (воспалительные заболевания органов малого таза, аденомиоз, предупреждение нежелательной беременности), использование КОК, кроме эффективности во II этапе лечения, приобретает дополнительную ценность. В результате их профилактического применения предотвращаются повреждение миометрия и все сложные процессы трансформации гладкомышечных клеток, приводящие к развитию миомы матки.

Схема алгоритма комплексного консервативного лечения больных миомой матки



Ну а если все-таки матка была удалена? Удаление матки достаточно тяжело сказывается на всём организме женщины. После гистерэктомии у женщины появляются нейровегетативные симптомы, признаки метаболического синдрома, косметические проблемы, то есть формируются клинические проявления эстрогенного дефицита, или так называемый постгистерэктомический синдром. При этом не имеет значения, были ли удалены придатки или нет. Это связано с тем, что яичник получает своё кровоснабжение из 2 основных источников: яичниковой ар-

терии и яичниковой ветви маточной артерии. В ходе гистерэктомии происходит пересечение яичниковой ветви маточной артерии, что вызывает острую ишемию значительной части ткани яичника.

С другой стороны, по данным P.Janson (3), перевязка яичниковой ветви маточной артерии может повысить давление в яичниковой артерии и в ткани яичника, что также повреждает микроциркуляторное снабжение яичника и может привести к некрозу его ткани.

Операционная травма и отёк тканей вызывают редукцию яичникового кровотока, что в итоге приводит к падению уровня концентрации половых гормонов в периферической крови и к тому, что вскоре после операции женщины отмечают такие клинические симптомы, как повышенную утомляемость, изменчивость настроения со склонностью к депрессии, чрезмерную раздражительность, нарушение сна, снижение либидо и сексуальной активности, а со временем развивается картина метаболического синдрома.

У трети женщин репродуктивного возраста после операции выявляется увеличение уровней фолликулостимулирующего гормона и уменьшение эстрадиола, то есть отмечаются изменения, соответствующие менопаузе. Причём, по данным профессора Доброхотовой Ю.Э., выраженное снижение уровней эстрадиола и прогестерона в крови отмечается уже на второй день после гистерэктомии.

Таким образом, всем пациенткам сразу после операции целесообразно проводить профилактику постгистерэктомического синдрома препаратами заместительной гормонотерапии. Целью назначения терапии в ранние сроки после операции является не купирование климактерических симптомов, а профилактика дегенеративных изменений и сохранение функции собственных яичников (8).

Учитывая относительно молодой возраст пациенток, перенёсших гистерэктомию, и необходимость многолетней терапии, необходимо назначение препаратов, обладающих высокой безопасностью при длительном применении.

Одним из препаратов, отвечающих данным требованиям, является селективный регулятор эстрогеновой активности ливиал (тиболон). Ливиал относится к новому классу препаратов, которые не просто восполняют дефицит эстрогенов в организме, а делают это избирательно и тканеспецифично; для определённых тканей он - эстроген, а для других - антиэстроген (в отношении ткани молочной железы и эндометрия).

Назначение ливиала на 3-6 мес сразу после гистерэктомии позволяет поддержать микроциркуляцию в яичниках и предотвратить развитие дегенеративных изменений (6). Это даёт возможность женщине сохранить собственный стероидогенез и предупредить развитие преждевременной менопаузы.

У женщин с сохранёнными придатками лечение ливиалом начинают на 2-3 день после операции. Длительность терапии составляет не менее 6 мес. Целью такого лечения является предупреждение преждевременного наступления климактерического периода, полноценная гормональная реабилитация женщины на фоне послеоперационного угнетения функции яичников, а также коррекция тревожно-депрессивных и сексуальных нарушений. Уже к 6 мес лечения отмечается достоверное улучшение кровоснабжения и трофики яичников. А если лечение было начато с опозданием, необходимо пролонгировать терапию на 12 мес и более.

Ещё одним важным аспектом, обсуждаемым при выборе препарата для терапии климактерических расстройств, является его способность повышать риск венозных тромбозов. В этом аспекте ливиал не только не увеличивает параметры свёртывания крови, но и обладает положительным влиянием на фибринолиз.

Таким образом, в настоящее время вовремя назначенный ливиал - это надёжный спасатель женщин после перенесённой гистерэктомии, зная, насколько проявления постгистерэктомического синдрома могут усугубить психологическую травму по поводу утраты детородного органа.

Но даже при наличии в арсенале ливиала всё вышеописанное ещё раз подчёркивает, что удаление матки по поводу миомы не решает окончательно проблему, а только усугубляет ситуацию. Поэтому предпочтение нужно отдавать преимущественно комплексному консервативному лечению данного контингента гинекологических больных.

Таким образом, результаты нашего исследования с учётом взглядов на этиологию и патогенез миомы матки позволяют не согласиться с утверждением о неэффективности консервативной терапии миомы матки. А представленный алгоритм комплексного консервативного лечения больных миомой матки с использованием в качестве поддерживающей терапии монофазного низкодозированного КОК марвелон в пролонгированном режиме способствует значительному снижению количества радикальных операций по поводу миомы матки и повышению уровня эффективности комплексного консервативного лечения данного контингента больных.

Список литературы

1. Тихомиров А.Л. Патогенетическое обоснование ранней диагностики, профилактики и лечения миомы матки. Дисс. докт. мед. наук. М. 1998, с.203.
2. Barbieri R.L. Reduction in the size of a uterine leiomyoma following discontinuation of an estrogen-progestin contraceptive. *Gynecol. Obstet. Invest.* 1997; 43(4): 276-7.
3. Brannstrom M., Johansson B.M. et al. Characterization of an in vitro perfused rat ovary model: ovulation rate, oocyte maturation, steroidogenesis and influence of PMSG priming. *Acta Physiol. Scand.* 1987, 130(1):107-114.
4. Cramer S.F., Pttel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am. J. Clin. Pathol.* 1990; 94:435-8.
5. Friedman A., Thomas P. Does low-dose combination oral contraceptive use affect uterine size or menstrual flow in premenopausal women with leiomyomas? *Obstet. Gynecol.* 1995; 85: 631-5.
6. Garnero P., Jamin C. et al. Effects of tibolone and combined 17 beta-estradiol and norethisterone acetate on serum C-reactive protein in healthy post-menopausal women: a randomized trial. *Hum. Reprod.* 2002; 17(10): 2748-53.
7. Marshall L.M., Spiegelman D., Goldman M.B., Manson J.E., Colditz G.A. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertil.Steril.* 1998; 70(3): 432-9.
8. Morris E., Rymer J. Menopausal symptoms. *Clin. Evid.* 2004;(11):2459-73.
9. Nowak R.A. Fibroids: pathophysiology and current medical treatment. *Bailliere's Best.Pract.Res. Clin. Obstet. Gynecol.* 1999; 13(2): 223-38.
10. Parrazzini F., Negri E., La-Vecchia C, Fedele L, Rabaiotti M. Oral contraceptive use and risk of uterine fibroids. *Obstet. Gynecol.* 1992; 79(3): 430-3.
11. Ross R.K., Pike M.C., Vessey M.P., Bull D., Yeates D., Casagrande J.T. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br. Med.J. (Clin. Res. Ed.)*. 1986; 9, 293:359-62.
12. Ugocsai G., Rozsa M., Csabai L. Progesterone receptor (PR) down-regulation and pinopodium formation in rec FSH induced cycles as compared to oral contraceptive (OC) users (Novynette, Gedeon Richter). *Eur.J. Contracep. Reprod. Health Care. Ljubljana.* 2000; 5(1): 41.