

ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВА МИОМЫ МАТКИ ПОСЛЕ КОНСЕРВАТИВНОЙ МИОМЭКТОМИИ В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ

¹Перинатальный центр Краевой клинической больницы № 2,
Россия, 350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан, 6/2;
тел. +7(861) 222-04-29. E-mail: vadim23_67@mail.ru;

²МБУ «Перинатальный центр»,
Россия, 353915, Краснодарский край, г. Новороссийск, ул. Революции 1905 года, 30;
тел. +7(8617) 22-30-44. E-mail: mailpc@gb1nvrsk.ru;

³Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета Московского государственного
медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова,
Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1; Тел. +7(925) 115-74-90. E-mail: 650270@mail.ru

У женщин с нереализованной репродуктивной функцией предпочтительно выполнять консервативную миомэктомию с последующей антирецидивной терапией. Для оценки эффективности обследовано 75 женщин, средний возраст $32,4 \pm 3,1$ года, длительность заболевания миомой матки $4,29 \pm 1,5$ года (от 2 до 7 лет). Размер миоматозных узлов до консервативной миомэктомии – $45,82 \pm 20,76$ мм, после – $16,55 \pm 2,56$ мм. Количество узлов у каждой женщины составило $5,18 \pm 2,5$. Терапия проводилась агонистами гонадолиберина, ЛНГ-ВМС, антипрогестинами. Установлена антирецидивная эффективность лечения независимо от типа фармакотерапии: отмечено уменьшению объема матки, числа миоматозных узлов, размеров доминантного узла.

Ключевые слова: миома матки, консервативная миомэктомия, антирецидивная фармакотерапия миомы, агонисты гонадолиберина, левоноргестрелсодержащая внутриматочная система, антипрогестины.

V. A. KHOROLSKY¹, A. V. ZATSEPIN², A.G. CHOBANYAN³

PROPHYLAXIS OF FIBROIDS RECURRENCE AFTER CONSERVATIVE MYOMECTOMY IN REPRODUCTIVE PERIOD

¹Perinatal center Regional clinical hospital № 2,
Russia, 350012, Krasnodar, ul. Krasnykh partisans, 6/2; tel. +7(861) 222-04-29. E-mail: vadim23_67@mail.ru;

²Perinatal center,
Russia, 353915, Krasnodar territory, Novorossiysk, str., Revolyutsii 1905, 30;
tel. +7 (8617) 22-30-44. E-mail: mailpc@gb1nvrsk.ru;

³department of obstetrics and gynecology
Moscow state university of medicine and dentistry named after A. I. Evdokimov,
Russia, 127473, Moscow, Russia, Delegatskaya str., 20, build, 1;
tel. +7 (925) 115-74-90. E-mail: 650270@mail.ru

Conservative myomectomy is the unique treatment for women of reproductive period. Therefore it's very important to prevent recurrence of fibroids by individual antirecurrent treatment. Were examined 75 women, average age $32,4 \pm 3,1$ years, duration disease (fibroids) $4,29 \pm 1,5$ years (from 2 to 7 years). Initial diameter of fibroids $45,82 \pm 20,76$ mm, after conservative myomectomy $16,55 \pm 2,56$ mm. Number of fibroids /per woman $5,18 \pm 2,5$. Pharmacotherapy were provided with agonists of GnRH agonists, intrauterine levonorgestrel containing the depot – the system, antiprogestins. No significant deferens of efficiency depended from type of pharmacotherapy was found: decreased of volume of uterus, number of fibroids nodes, diameter of dominant node.

Key words: uterine fibroids, conservative myomectomy, antirecurrent methods of fibroids treatment, GnRH agonists, intrauterine levonorgestrel containing the depot – the system, antiprogestins.

Введение

Миома матки (ММ) является наиболее распространенным заболеванием у женщин (распространенность составляет 12–25% от всех гинекологиче-

ческих заболеваний и достигает максимальных значений в позднем репродуктивном возрасте). Настораживает рост числа больных с ММ среди женщин репродуктивного возраста [9, 10, 12, 14].

Этиопатогенез ММ до сих пор не изучен до конца, многие позиции в диагностике и лечении с учетом сохранения фертильности остаются предметом дискуссии. При антирецидивной фармакотерапии ММ основные разногласия лежат в выборе препарата [3, 4, 8, 13, 11].

ММ собой представляет преграду и в реализации репродуктивной функции женщины [10, 12, 13]. Многими отечественными исследователями [2, 4, 6, 7, 10, 11] сформулированы основные принципы консервативного хирургического и фармакологического подхода к выбору лечения. Хирургическому лечению подвергается до 70% больных с миомой матки. Обращает на себя внимание то, что в структуре оперативных вмешательств преобладает удельный вес радикальных операций, которые составляют 60,9–95,3%. Консервативно-пластические операции выполняются довольно редко: на протяжении последних 30–40 лет не более чем в 10–12% случаев. Между тем среди оперируемых по поводу ММ каждая четвертая женщина находится в возрасте до 40 лет [7].

Таким образом, очень важно назначать терапию ММ с антирецидивным эффектом, так как наличие ММ может явиться причиной бесплодия, невынашивания, осложнять течение беременности, родов и послеродового периода [2, 5]. Оставшиеся после консервативной миомэктомии миоматозные узлы размером до 20 мм могут являться субстратом для роста макроскопически определяемого узла миомы [1].

Цель исследования – сравнительная оценка эффективности антирецидивного лечения ММ после консервативной миомэктомии у женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы исследования

Проведено нерандомизированное, контролируемое, открытое обследование 75 женщин репродуктивного возраста, которым после консервативной миомэктомии, выполненной в течение предыдущих 1–2 месяцев, назначалось антирецидивное фармакологическое лечение. Обследование и лечение проводились на базах гинекологического отделения Перинатального центра Краевой клинической больницы № 2 г. Краснодара, Перинатального центра Новороссийска с 2001 г. по 2011 год. В зависимости от вида антирецидивной терапии женщины были распределены на 3 клинические группы. Женщинам I группы (n=25) назначался агонист гонадолиберина (золадекс, 3,6 мг, 3 подкожных введения); женщинам II группы (n=25) внутриматочно вводилась депо-система, содержащая 52 мг левоноргестрела (ЛНГ-ВМС, длительностью не менее 9–12 месяцев); женщинам III группы (n=25) назначался антипрогестин (мифепристон, 50 мг ежедневно, 3 месяца).

Критерии выбора препарата для антирецидивной терапии ММ: для агонистов гонадолиберина – высокая пролиферативная активность удаленного миоматозного узла, анемия вследствие длительных меноррагий, высокий овариальный резерв; для ЛНГ-ВМС – размер миоматозных узлов менее 2,0 см, низкая пролиферативная активность удаленного миоматозного узла; для антипрогестина – высокая пролиферативная активность удаленного миоматозного узла, анамнестические данные связи роста миоматозных узлов с беременностью или приемом гестагенов.

Средний возраст женщин составил ($M \pm \delta$) $32,4 \pm 3,1$ года, длительность ММ – $4,29 \pm 1,5$ года. Размер миоматозных узлов до консервативной миомэктомии составил ($M \pm \delta$) $45,82 \pm 4,15$ мм (от 17 до 110 мм), количество узлов на каждую женщину – $5,18 \pm 0,5$ (от 3 до 11): субсерозно-интерстициальных – $1,8 \pm 0,1$, субсерозных – $1,46 \pm 0,07$, интерстициальных – $3,0 \pm 2,05$, интерстициально-субмукозных – 3. Необходимо отметить, что 15 (20%) женщинам консервативная миомэктомия выполнялась в районных клиниках, и при включении в настоящее исследование были обнаружены миоматозные узлы с размером доминантного узла не более 2,0 см: у 12 (16%) женщин – субсерозные, у 3 (4%) – субмукозно-интерстициальные с преобладанием интерстициального компонента. Согласно протоколам операции миоматозные узлы не были удалены в случае, если их размер был менее 15 мм или локализация узлов ограничивала выполнение миомэктомии лапароскопическим доступом (располагались в области сосудистых пучков, в шеечно-перешеечной области) при наибольшем размере узла менее 2,0 см.

Консервативная миомэктомия при субсерозной и субсерозно-интерстициальной локализации производилась лапароскопическим доступом, при субмукозно-интерстициальной (с интерстициальным компонентом менее 1/3 от размеров узла) – гистероскопическим. Раневая поверхность матки после удаления миоматозного узла сопоставлялась с применением эндоскопических швов.

Для статистического анализа полученных результатов исследования использовались статистические пакеты «SPSS v15.0, Microsoft Excel 2007». Рассчитывались числовые характеристики вариационного ряда (M – средняя величина, δ – стандартное отклонение, m – средняя ошибка средней арифметической), достоверность различных выборок определяли по p , t -критерию Стьюдента. Для $n=25$ $p=0,05$ критическое значение $t=2,064$, $p=0,01$ при $t=2,797$, $p=0,001$ при $t=3,745$.

Результаты исследования и обсуждение

В настоящем исследовании выяснилось, что гистологическое строение удаленных миоматозных узлов у 17 (22,7%) женщин имело

пролиферативный тип миомы, что требовало назначения препаратов с максимальной антипролиферативной активностью.

Антирецидивный эффект агонистов гонадолиберина (I группа) характеризовался тем, что через 1 месяц фармакотерапии отмечено уменьшение количества оставшихся миоматозных узлов с $5,45 \pm 0,5$ до $3,27 \pm 0,25$ ($p \leq 0,001$) (образования менее 10 мм игнорировались), размеров доминантного узла с $18,14 \pm 0,09$ до $16,14 \pm 0,01$ см ($p \leq 0,001$), объема матки с $325,4 \pm 3,24$ см³ до $267,3 \pm 0,24$ см³ (на 20%) ($p \leq 0,001$). Через 3 месяца число миоматозных узлов уменьшилось до $2,54 \pm 0,27$ ($p \leq 0,001$), объем матки до $227,8 \pm 10,1$ ($p \leq 0,001$) (на 30% от исходного уровня), размеры доминантного узла до $12,25 \pm 0,25$ см ($p \leq 0,001$). При субмукозно-интерстициальной локализации миоматозного узла (2 женщины, размеры узлов до 14 мм) по завершении данной антирецидивной терапии узлы не определялись. Через 3 и 6 месяцев после завершения применения агонистов гонадолиберина отсутствовала отрицательная динамика в размерах и числе миоматозных узлов, объеме матки. Через 3 месяца размер доминантного узла составил $12,25 \pm 0,05$ см, объем матки незначительно увеличился до $236,4 \pm 0,5$ см³, так как восстановились менструально-овуляторная функция и кровоснабжение матки. Через шесть месяцев размер доминантного узла составил $12,68 \pm 0,09$ см, объем – матки $241,1 \pm 0,7$ см³, что было достоверно меньше исходных размеров ($p \leq 0,001$).

При назначении агонистов гонадолиберина отмечено значительное уменьшение толщины эндометрия до $5,3 \pm 0,002$ мм вплоть до «аблации» к третьему месяцу фармакотерапии. Однако отмена препарата сопровождалась нормализацией толщины эндометрия в секреторную фазу менструального цикла до $11,2 \pm 0,003$ мм через 3 месяца и до $10,8 \pm 0,003$ мм через 6 месяцев после завершения фармакотерапии.

Применение ЛНГ-ВМС (II группа) также характеризовалось антирецидивным эффектом. Через 1 месяц после введения ЛНГ-ВМС выявлено уменьшение числа узлов на одну женщину данной группы с $4,87 \pm 0,5$ до $3,27 \pm 0,5$ ($p \leq 0,01$), объема матки с $312,15 \pm 3$ до $255,86 \pm 2,48$ см³ (на 18% от исходного уровня) ($p \leq 0,001$), размера доминантного узла с $15,57 \pm 0,08$ до $14,86 \pm 0,06$ см ($p > 0,05$). Через 3 месяца после введения ЛНГ-ВМС отмечено уменьшение числа узлов до $2,27 \pm 0,38$ ($p \leq 0,001$), размера доминантного узла до $11,57 \pm 0,22$ мм, объема матки до $250,8 \pm 12$ см³ ($p \leq 0,001$) с дальнейшей стабилизацией объема матки и размера доминантного узла на весь период наблюдения.

Обращало на себя внимание уменьшение толщины эндометрия с $12,5 \pm 0,002$ до $9,4 \pm 0,003$ мм через 1 месяц после введения

ЛНГ-ВМС, до $3,3 \pm 0,002$ через 6 месяцев и до $3,0 \pm 0,002$ через 6 и 12 месяцев.

Применение у 3 (12%) женщин ЛНГ-ВМС сопровождалось на втором-третьем месяце наблюдения формированием кистозных образований яичника. Образования по данным УЗИ не превышали 3 см в диаметре (22 мм; 25 мм и 28 мм), имели четкие, ровные контуры, анэхогенное содержимое, были аваскулярными.

Применение антипрогестина (III группа) также обладало выраженным антирецидивным эффектом. Через 1 месяц данной фармакотерапии отмечено уменьшение количества оставшихся миоматозных узлов с $5,2 \pm 0,51$ до $2,33 \pm 0,3$ ($p \leq 0,001$) на одну женщину, объема матки с $315 \pm 1,8$ до $253,6 \pm 2,8$ см³ (на 20% от исходного уровня) ($p \leq 0,001$), размеров доминантного узла с $16,22 \pm 0,11$ до $15,93 \pm 0,11$ см ($p > 0,05$). Через 3 месяца фармакотерапии число миоматозных узлов уменьшилось до $0,86 \pm 0,99$ ($p \leq 0,001$), объем матки – до $250,6 \pm 10$ см³ ($p \leq 0,001$), размеры доминантного узла – до $12,87 \pm 0,5$ см ($p > 0,05$). В течение 3–6 месяцев после завершения данной антирецидивной терапии была выявлена стабилизация объема матки – $250,5$ – $250,4 \pm 10$ см³, размеров оставшихся миоматозных узлов – $12,6 \pm 0,52$ см.

Необходимо подчеркнуть, что в течение первого месяца терапии у 8 (32%) женщин определены УЗ-маркеры увеличения толщины эндометрия до $15,3 \pm 0,004$ мм с последующим увеличением до $17,3 \pm 0,003$ мм после трех месяцев приема антипрогестина. Учитывая отсутствие клинических симптомов, прогностически неблагоприятных УЗ-маркеров патологии эндометрия, наличие однородности эхоструктуры, отсутствие кровотока внутри слизистой оболочки, диагностического раздельного выскабливания матки не выполняли, проводили УЗ-наблюдение. После отмены антипрогестина отмечено самостоятельное восстановление нормальной толщины эндометрия через 3 месяца – до $13,8 \pm 0,001$ мм и через 6 месяцев – до $11,4 \pm 0,002$ мм.

Применение агонистов гонадолиберина, ЛНГ-ВМС и антипрогестина у женщин репродуктивного возраста после консервативной миомэктомии обладает высокой антирецидивной эффективностью в течение 6–12 месяцев после завершения фармакотерапии. Отсутствие рецидива матки имеет большое значение для женщин, планирующих беременность. Применение ЛНГ-ВМС у женщин репродуктивного возраста в данном случае может вызывать дискуссию. Однако однократное введение внутриматочной системы гарантирует высокую комплаентность лечения. Учитывая возможные препятствия для удаления при консервативной миомэктомии некоторых миоматозных узлов (небольшие размеры и интрамуральное

расположение, локализация в области сосудистых пучков и т. д.), сохранившиеся (неудалённые) узлы представляют угрозу для рецидива ММ. Таким образом, для женщин с ММ, планирующих беременность, антирецидивная эффективность различных фармакопрепаратов особо актуальна.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буянова С. Н., Логутова Л. С., Щукина Н. А., Мгелиашвили М. В., Юдина Н. В., Гукасян С. А., Ахвледиани К. Н., Чечнева М., Ермолаева Е. Е. Миомэктомия вне и во время беременности: показания, особенности хирургической тактики и анестезии, предоперационная подготовка и реабилитация // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 2. – С. 95–100.
2. Буянова С. Н., Мгелиашвили М. В., Петракова С. А. Современные представления об этиологии, патогенезе и морфогенезе миомы матки // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 6. – С. 45–51.
3. Зацепин А. В. Оценка эффективности методов медикаментозного антирецидивного лечения после миомэктомии: Автореферат дис. кандидата медицинских наук. – Москва, 2013. – 25 с.
4. Кулакова В. И. Новые подходы к лечению миомы матки. Мнение эксперта // Проблемы репродукции. – 2014. – № 2. – С. 57–58.
5. Петракова С. А., Буянова С. Н., Мгелиашвили М. В. Возможности миомэктомии в коррекции репродуктивного здоровья женщин с миомой матки // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 9 (1). – С. 30–35.

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

7. Попов А. А., Мачанские О. В., Мананникова Т. Н. Хирургическое и медикаментозное лечение больных репродуктивного возраста с миомой матки // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – № 5. – С. 111–114.

8. Радзинский В. Е. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2014. – 944 с.

9. Радзинский В. Е., Ордянец И. М., Масленникова М. Н., Павлова Е. А., Карданова В. В. Возможности терапии сочетания миомы матки и доброкачественных дисплазий молочных желез // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 4. – С. 44–47.

10. Радзинский В. Е., Радзинская Е. В. Миома матки // Справочник фельдшера и акушерки. – 2009. – № 8. – С. 53–57.

11. Тихомиров А. Л. Алгоритм консервативного лечения миомы матки // Гинекология. – 2013. – № 5. – С. 92–94.

12. Щукина Н. А., Шеина Е. Н., Баранова И. В. Клинико-морфологические особенности миомы матки у молодых женщин // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – № 5. – С. 28–31.

13. AAGL practice report: Practice guidelines for the diagnosis and management of submucous leiomyomas. Journal of minimally invasive gynecology. – 2012. – № 19. – С. 152–171.

14. Mavrelis D., Ben-Nagi J., Holland T., Hoo W., Naftalin J., Jurkovic D. The natural history of fibroids. Ultrasound obstet gynecol. – 2010. – № 35. – С. 238–242.

Поступила

И. Ю. ЦЫМБАЛЮК², К. А. ПОПОВ¹, Е. Е. ЕСАУЛЕНКО¹,
К. И. МЕЛКОНЯН¹, В. В. МАЛЫШКО³, Л. В. ЦЫПЛЕНКОВ¹

ДИНАМИКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ЧАСТИЧНОЙ СОСУДИСТОЙ ИЗОЛЯЦИИ ПЕЧЕНИ У КРЫС

¹Кафедра фундаментальной и клинической биохимии;

²кафедра хирургии № 2 ФПК и ППС;

³кафедра общей хирургии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России,

Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел. 8 (928) 8824941. E-mail: Naftalin444@mail.ru

В статье представлена динамика изменения биохимических показателей в крови и печени лабораторных животных при моделировании частичной сосудистой изоляции печени с использованием Pringle-маневра. Изучены показатели цитолитического синдрома, функционирования прооксидантно-антиоксидантной системы и системы функциональной детоксикации. Проведенными исследованиями установлено постепенное нарастание цитолиза гепатоцитов, интенсивности свободнорадикальных процессов, эндогенной интоксикации, сопровождающееся первые 10–15 минут активацией компенсаторных систем организма, которые истощались к 20-й минуте ишемии. Приведенные данные раскрывают перспективы метаболической коррекции возможных осложнений интраоперационного пережатия ПДС с помощью средств антиоксидантной направленности. Также полученные данные могут быть полезны в формировании представлений об обоснованных временных ограничениях сосудистой изоляции печени.

Ключевые слова: сосудистая изоляция печени, цитолиз гепатоцитов, антиоксидантная система, окислительный стресс, эндогенная интоксикация.