

Жукова Н.П., Киселева Н.И., Исаченко Т.П.

Современные методы лечения лейомиомы матки

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Лейомиома или как более привычно мы ее называем миома матки одно из самых распространенных заболеваний женской половой системы и доброкачественных образований половых органов женщин.

Ее частота, по данным разных авторов, колеблется от 24 до 50% [2, 8, 13]. На актуальность клинической проблемы указывает то, что в настоящее время по поводу миомы матки выполняется до 50—70% оперативных вмешательств в гинекологических стационарах [2, 9, 10].

Так по данным российских ученых около 20% женского населения в возрасте старше 18 лет, в том числе около 70% из них в возрасте от 30 до 40 лет, лишаются матки в результате хирургического лечения [1, 8, 9]

Если раньше считалось, что миома наблюдается примерно у 25% женщин старше 30 лет, то последние масштабные аутопсические исследования с интервалом среза через каждые 2 мм свидетельствуют о возможности распространения рассматриваемой патологии среди женщин детородного возраста до 80% [2, 8].

Средний возраст пациенток, подвергшихся гистерэктомиям при миоме матки, составляет $40 \pm 3,4$ года более чем в 90% [7].

В соответствии с классификацией ВОЗ по отношению к мышечному слою матки выделяют межмышечную (интерстициальную) миому, подслизистую (субмукозную) и подбрюшинную (субсерозную). Если подслизистая миома матки на 1/3 располагается в толще миометрия, то говорят о миоме с центрипитальным ростом узла. По локализации выделяют миому тела матки, она выявляется в 95% случаев и шеечную миому – в 5% случаев, в редких случаях встречается миома круглой связки или узлы опухоли могут располагаться межсвязочно.

Патогенез роста миоматозных узлов до конца не изучен и до сегодняшнего дня остается спорным и неоднозначным. Миома матки относится к группе мезенхимальных опухолей и является продуктом очаговой пролиферации, возникающей в том или ином участке камбиального соединительнотканного каркаса матки [9, 13]. Это доброкачественная опухоль моноклонального происхождения, развивающаяся из гладкомышечных клеток и содержащая различное количество волокнистой соединительной ткани.

По мнению большинства исследователей, опухоль растет из клетки-прародительницы, в которой произошла первичная мутация. Опухолевый рост является следствием нарушения тканевого гомеостаза, который поддерживается балансом между двумя процессами – клеточной пролиферацией и апоптозом. Доказано, что клетки лейомиомы обладают по сравнению с клетками нормального миометрия более высокой митотической активностью в обе фазы менструального цикла [1, 2, 5].

В морфогенезе миомы матки выделяют три последовательных стадии: 1) образование активной зоны роста в миометрии в виде периваскулярных

клеточных муфт с усиленной пролиферацией гладкомышечных клеток с активированным клеточным метаболизмом; 2) рост опухоли без признаков дифференцировки; 3) рост опухоли с дифференцировкой, созреванием и постепенным фиброзированием [6, 8].

Половые стероиды, являясь физиологическими регуляторами клеточной пролиферации миометрия, играют ключевую роль в патогенезе развития лейомиомы. Если раньше наши знания о этиопатогенезе миомы основывались на теории эстрогензависимости роста опухоли, то на сегодняшний день значение прогестеронового фактора в пролиферации миомы матки, особенно в лютеиновую фазу цикла не вызывает сомнений. Влияние, как эстрогенов, так и прогестерона комплементарно, т.е. эстрогены создают условия для стимуляции пролиферации прогестероном. Следовательно, усиленная пролиферация клеток лейомиомы происходит в результате сочетанного действия эстрадиола и прогестерона [2, 4, 7, 11]. Установлено развитие относительной локальной гиперэстрогении с сопутствующим повышением содержания рецепторов эстрадиола и прогестерона в тканях миоматозных узлов по сравнению с неизменным миометрием, а также повышение содержания рецепторов к прогестерону в секреторную фазу и его понижение в пролиферативную на фоне постоянно повышенной концентрации рецепторов к эстрогенам [4, 8, 13]. При значительных патологических изменениях самой матки, особенно при длительном течении миомы, достигающей значительных размеров, у больных лейомиомой возможны и общие изменения гомеостаза с поражениями основных органов и систем органов.

К основным факторам риска развития миомы матки относятся следующие: позднее менархе, обильные менструации, высокая частота медицинских аборт и других внутриматочных вмешательств, заболевания сердечно-сосудистой системы, ожирение, сахарный диабет, гипофункция щитовидной железы, заболевания печени, воспалительные заболевания внутренних половых органов, метаболический синдром, гиподинамия, генетическая предрасположенность. Диагностика лейомиомы матки, как правило, не представляет трудностей и основана на следующих клинических и инструментальных методах исследования: жалобы, история развития заболевания, общий и гинекологический осмотр, трансабдоминальная ультразвуковая сонография, трансвагинальное сканирование с доплеровским цветовым картированием сосудов, и трехмерная эхография, гистероскопия, диагностическая лапароскопия, эхогистеросальпингоскопия [2].

Жалобы при наличии миомы могут полностью отсутствовать, но могут быть представлены весьма разнообразно от кровотечений и болевого синдрома до целого каскада таких сопутствующих клинических симптомов как, нарушение функции органов малого таза (мочевого пузыря и прямой кишки), анемия, бесплодие.

При изучении истории развития самой пациентки и заболевания особое внимание обращаем на вышеперечисленные факторы риска.

При множественных и больших миомах постановка диагноза не вызывает особых затруднений уже при гинекологическом осмотре больной, когда

выявляется увеличение матки в размерах, ее неровные «бугристые» контуры, особая плотность при пальпации, а также отдельные единичные или множественные узлы.

Самыми высокоинформативными методами диагностики миомы матки являются следующие: ультразвукография с применением цветового доплеровского картирования, а также трехмерная и инвазивная ультразвукографии [2, 8, 12, 14]. Довольно важным методом в постановке диагноза является гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием, которая дает информацию не только о подслизистом расположении узла, но и позволяет своевременно выявить наличие гиперпластических процессов в эндометрии. Так как по данным отечественных и зарубежных ученых частота сочетания миомы матки с гиперплазией эндометрия колеблется от 30% до 58% [6, 9].

Немаловажную роль в выявлении небольших и необычно расположенных миоматозных узлов играют диагностическая лапароскопия и компьютерная томография, которые применяются в основном для дифференциальной диагностики миомы матки с опухолями яичников и других органов малого таза и брюшинного пространства, с саркомой матки, с тубоовариальными образованиями воспалительной этиологии, с эктопической беременностью.

До сих пор дискутируется вопрос о необходимости исследования гормонального статуса у пациенток с миомой матки. Показаниями для назначения данного исследования являются следующие: молодой возраст пациентки до 40 лет, клинические проявления патологии щитовидной железы изменения ее структуры по данным УЗИ (галакторея, диффузная мастопатия, трофические изменения дериватов кожи, неоднородность структуры железы или изменения ее размеров), нарушения менструальной функции (мено- и метроррагии), сахарный диабет, ожирение. Необходимо исследовать фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны, пролактин, тиротропин, свободный тироксин, антитела к пероксидазе и тироглобулину, эстрадиол и прогестерон.

Лечение миомы матки охватывает широкий спектр терапевтических и хирургических методов. В настоящее время можно выделить три основных подхода к лечению лейомиомы матки:

- медикаментозное лечение, направленное на контроль роста миомы матки и развитие симптомов заболевания;
- хирургическое лечение: органосохраняющие операции (абдоминальная, лапароскопическая и гистероскопическая миомэктомия) и радикальные операции (гистерэктомия). В настоящее время также используются малоинвазивные органосохраняющие методы лечения - это эмболизация маточных артерий и миолит различными источниками энергии [4, 12].

В современной оперативной гинекологии прослеживается тенденция максимально бережного отношения к матке. Кроме этого, радикальные операции – надвлагалищная ампутация и экстирпация матки – лишают женщину ее специфических функций (менструальной и генеративной), приводят к значительным изменениям в гипоталамо–гипофизарно–яичниковой системе, усугубляя тем самым уже имеющиеся в организме патологические процессы и способствуя развитию постгистерэктомического синдрома даже в случаях

сохранения яичников из-за их равноценного кровоснабжения, как яичниковой артерией, так и восходящей ветвью маточной артерии, которая, как известно, пересекается при гистерэктомиях без придатков.

С целью обоснованного определения показаний к применению консервативных или оперативных методов лечения больных с миомой матки с нашей точки зрения наиболее оптимально использовать клиническую классификацию миомы, предложенную профессором А.Л.Тихомировым [7]. Данная классификация позволяет не только определить относительные и абсолютные показания к хирургическому лечению, но и избежать пассивного наблюдения при небольших миомах и предложить оптимальные схемы медикаментозной и немедикаментозной терапии.

Клинически незначимые миомы или миомы малых размеров. К этой группе относятся миоматозные узлы до 20 мм в диаметре, которые обнаруживаются при ультразвуковом сканировании часто как случайные находки, поскольку они не дают никакой симптоматики. С патогенетической точки зрения миома матки на этой стадии еще управляема естественным гормональным фоном и не приобрела автономных механизмов роста. Цель терапии – стабилизация и профилактика роста узлов на этой стадии.

По данным больших проспективных исследований единственными препаратами способными на современном этапе обеспечить профилактику развития миомы матки, являются комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Они являются основой стабилизации роста малых миоматозных узлов (до 20 мм в диаметре).

Основными препаратами, назначаемые с целью стабилизации роста малых миоматозных узлов и соответственно для профилактики их формирования являются микро- и низкодозированные КОК, содержащие дезогестрел, такие как Новинет и Регулон, которые назначаются в контрацептивном режиме.

Помимо оральных контрацептивов, стабилизирующих клинически незначимые миоматозные узлы, возможно применение внутриматочной гормональной релизинг-системы «Мирена».

Механизм терапевтического эффекта комбинированных оральных контрацептивов состоит в подавлении овуляторной функции яичников, в частности отсутствует образование желтого тела, которое секретирует в большом количестве прогестерон, который в свою очередь, являясь сильнейшим митогеном, стимулирует не только активацию пролиферативных процессов в миометрии, но и может способствовать формированию зачатка роста миоматозного узла, стимулируя ее дальнейший рост. Таким образом, у пациентки, принимающей КОК выключается овуляция и прекращается ежемесячный запуск пролиферативных процессов в миометрии. Поэтому если до начала контрацептивов миомы матки не было, то в процессе приема КОК основной активатор роста миомы матки - прогестерон будет ингибирован. К тому же прием контрацептивов надежно защищает женщину от нежеланной беременности и соответственно снимает еще один патогенетически неблагоприятный фактор риска развития миомы – аборт.

Малые множественные миомы матки. К этой группе относятся пациентки с множественной миомой матки, узлы которой не превышают 20 мм, а общий объем матки не более 8 недель беременности. Клинические проявления таких миом – это мено- и метроррагии, дисменорея и бесплодие. С патологической точки зрения такая миома приобретает характеристики автономности. Для лечения данных больных применяют, как правило, двухэтапную схему: На первом этапе назначают курс терапии индукторами регрессии миоматозных узлов – это аналоги гонадотропин-рилизинг-гормонов (ГнРГ): гозерелин (золадекс-депо), лейпрорелин (луприд-депо), трипторелин (диферелин), бусерилин.

Механизм их действия основан на снижении чувствительности рецепторов клеток аденогипофиза к гонадотропин-рилизинг-гормонам, что вызывает уменьшение выделения гонадотропинов с последующим развитием гипоэстрогении (псевдоменопауза) [3].

Данные препараты вводят индонозально, парантерально или в стерильном аппликаторе, начиная с 2-4 дня цикла с интервалом 4 недели в течение 6 месяцев.

К сожалению, при несомненной эффективности аналоги ГнРГ обладают выраженным побочным действием, связанным с эстроген-дефицитным состоянием, что можно компенсировать путем назначения препаратов заместительной гормональной терапии (ЗГТ) и низкодозированными КОК. Антагонист прогестерона Мефипристон (RU-486) является препаратом выбора при лечении миом данного типа, так как связывается с рецепторами и препятствует эндогенному прогестерону осуществлять выраженную пролиферацию. Назначается по 50 мг ежедневно в течение 3 месяцев.

Трехмесячный курс терапии мефипристоном в дозе 50 мг в сутки способствует уменьшению миоматозных узлов в среднем на 50-60%. Побочных эффектов при приеме данного препарата значительно меньше, чем при приеме аналогов ГнРГ. При этом мефипристон не вызывает псевдоменопаузу, что позволяет назначать его длительно, не дополняя терапию эстрагенами.

Еще совсем недавно довольно широко рекомендовалось использовать для лечения миомы антигонадотропины Даназол (данол, дановал, даноджен) – синтетические производные этинилтестостерона. Однако по нашему мнению их применение при наличии более эффективных препаратов не обосновано, что обусловлено низкой эффективностью - не более 40%, частым рецидивом роста миомы – 29-39% и большой частотой побочных эффектов - 80-85%.

Если удалось достигнуть уменьшения миоматозных узлов, пациентки переходят в группу клинически незначимых миом и на втором этапе лечения им назначаются длительные курсы оральных контрацептивов Регулон, Марвелон, Новинет или внутриматочная гормональная система «Мирена».

Миома средних размеров. В эту группу входят больные с единичными миоматозными узлами, размер которых не превышает 4 см. Их лечение зависит от планов пациентки на выполнение репродуктивной функции.

Если женщина планирует беременность необходимо выполнение консервативной миомэктомии. После проведения операции рекомендуется курс

лечения аналогами ГнРГ или Мефипристомом в течение 6 месяцев, по завершению терапии больная может планировать зачатие беременности. Если пациентка не планирует беременность, то терапию начинают с назначения аналогов ГнРГ или Мефипристора, а затем переходят на комбинированные оральные контрацептивы или выполняют эмболизацию маточных артерий. Целью эмболизации является полная окклюзия сосудистого русла миоматозных узлов, что достигается введением эмболизата только билатерально. В качестве эмболизирующих веществ используются преимущественно частицы из поливинил алкохоля диаметром 300–500 микрон. Двигаясь с током крови, препарат, вводимый в ветви левой и правой маточных артерий, закрывает просвет концевых артериол и капилляров миомы матки, кровоток по тонким и извитым сосудам прекращается, появляется ретроградный ток во внутреннюю подвздошную артерию. В маточных артериях остается медленный остаточный кровоток, нормальные миометриальные ветви маточных артерий остаются проходимыми. В результате корректной двухсторонней эмболизации маточных артерий происходит дегидратация, асептический некроз и гиалиноз миоматозных узлов, при этом ткань миометрия практически не страдает.

При множественной миоме со средним размером узлов (до 6 см) наиболее эффективным методом лечения является эмболизация маточных артерий. Однако если пациентка планирует выполнение репродуктивной функции, следует провести консервативную миомэктомию.

Если же миома сложная с различным расположением узлов, то на первом этапе следует выполнить эмболизацию маточных артерий, через год оценить возможности вынашивания беременности (степень регресса узлов, их локализацию) и на втором этапе выполнить консервативную миомэктомию.

При миоме матки больших размеров с узлами более 6 см можно также провести консервативную миомэктомию при «удачно» расположенных (субсерозных) узлах. В остальных случаях предпочтение отдается эмболизации маточных артерий. Однако при очень больших размерах миомы более 20 недель беременности эмболизацию проводить не следует, необходимо выполнить гистерэктомию.

Субмукозная миома – для ее лечения, существует несколько методов хирургического вмешательства: гистерорезектоскопия, гистерэктомия и эмболизация маточных артерий.

Лапароскопическая миомэктомия, как правило, проводится при наличии миоматозных узлов на ножке.

Сложные миомы – это множественные миомы матки сочетанной локализации, для которых необходимо проведение двухэтапного лечения, как правило, это назначение аналогов ГнРГ с последующей лапароскопической миомэктомией или эмболизация маточных артерий с последующей миомэктомией.

Кроме гормонального и хирургического лечения применяют негормональную терапию миомы матки: режим труда и отдыха, адекватное питание, седативная и фитотерапия, адаптогены, иммунокоррекция, витаминотерапия, препараты, улучшающие микроциркуляцию, физио- и рефлексотерапия.

Профилактика миомы матки включает в себя соблюдение рационального гигиенического режима с период полового созревания, планирование семьи с применением комбинированных оральных контрацептивов, и исключением операций по искусственному прерыванию беременности, коррекцию возможных гормональных нарушений и адекватное лечение гинекологических и экстрагенитальных заболеваний.

Таким образом, мы представили Вам различные варианты, как консервативного, так и хирургического лечения миомы матки в большинстве случаев позволяющие не только сохранить орган, но репродуктивную функцию и соответственно качество жизни.

Литература

1. Вихляева, Е. М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки / Е. М. Вихляева. М.: «МЕДпресс-информ», 2004. 399 с.
2. Дивакова, Т. С. Миома матки: этиологии, патогенез, ультрасонографическая диагностика / Т. С. Дивакова, Н. С. Ивкова, С. Е. Медведская // Охрана материнства и детства. 2005. № 1(6). С. 40–49.
3. Кулаков, Е. М. Восстановление репродуктивной функции после комбинированного лечения с использованием золадекса у больных бесплодием и миомой матки / Е. М. Кулаков, Т. В. Овсянникова, М. Н. Шилова // Проблемы репродукции. 1997. № 3. С. 34–37.
4. Савельева, Г. М. Эмболизация маточных артерий у больных миомой матки / Г. М. Савельева [и др.] // Акушерство и гинекология. 2004. № 5. С. 21–24.
5. Савицкий, Г. А. Миома матки: проблемы патогенеза и патогенетической терапии / Г. А. Савицкий, А. Г. Савицкий. СПб.: «Элби-СПб», 2003. 236 с.
6. Сидорова, И. С. Миома матки: возможности лечения и профилактики / И. С. Сидорова // Русский мед. журнал. 2003. Т. 10, № 7. С. 336–339.
7. Тихомиров, А. Л. Применение левоноргестрел–рилизинг–системы в комплексном лечении миомы матки / А. Л. Тихомиров, Е. В. Залеева // Гинекология. 2005. № 1. С. 63–65.
8. Тихомиров, А. Л. Современные принципы диагностики, лечения и профилактики лейомиомы матки / А. Л. Тихомиров, В. Н. Серов // Русский медицинский журнал. 2000. № 11. С. 473–476.
9. Шияев, А. Ю. Лейомиома матки / А. Ю. Шияев // Гинекология. 2005. № 1 С. 65–70.
10. Bergqvist, I. A. Hormonal regulation of uterine fibromiomas and effects of gonadotropin–releasing hormone antagonist treatment / I. A. Bergqvist // Hum. Reprod. 1995. № 10. P. 446–452.
11. Li, T. C. Myomectomy: a retrospective study to examine reproductive performance before and after surgery / T. C. Li, R. Mortimer, L. D. Cooke // Hum. Reprod. 1999. Vol. 14, № 7. P. 1735–1740.
12. Rau, B. Laparoscopic sonography with an ultrasound endoscope / B. Rau, M. Hunerbein, P. M. Schlag // Chirurgia. 1994. Vol. 65, № 4. P. 400–402.

13. Stovall, D. W. Uterine leiomyomas reduce the efficacy of assisted reproduction cycles / D. W. Stovall, S. B. Parrish // Hum. Reprod. 1997. № 13. P. 192–197.
14. Tandan, V. R. Laparoscopic versus intraoperative ultrasound of the liver: a controlled study / V. R. Tandan, M. Asch, M. Margolis // J. Gastrointest Surg. 1997. Vol. 1, № 2. P. 146–151.

Репозиторий БГМУ