

*Т.А. Смирнова,  
Л.И. Павшук*

## **Современные подходы к лечению миомы матки у молодых женщин с целью сохранения репродуктивной функции**

*Белорусский государственный медицинский университет*

Миома матки в структуре гинекологических заболеваний занимает одно из первых мест (от 32 до 70%)[4,9]. Считают, что миома матки это удел женщин старше 40 лет, однако в 20% случаев миома встречается у двадцати-тридцатилетних пациенток [9]. Самым печальным последствием этого заболевания у женщин репродуктивного возраста является бесплодие. По данным Вихляевой Е.М. первичное бесплодие встречается у 18-24% пациенток, а вторичное-более чем в 25% случаев [4,7]. Среди причин такого осложнения можно указать чисто механические факторы: нарушение транспорта сперматозоидов из-за изменения формы тела матки, окклюзия маточных труб растущей опухолью, неполноценность эндометрия вследствие сдавления узлом питающих его сосудов. У женщин с миомой изменен гормональный фон, часто миома сочетается с другими гинекологическими заболеваниями, что отражается на состоянии репродуктивной функции. К числу таких заболеваний относятся внутренний эндометриоз, кистозная дегенерация яичников, полипы эндометрия, железисто-кистозная и очаговая гиперплазия эндометрия, трубно-перитонеальный фактор; причем сочетанная патология приводит к бесплодию до 50-72% больных [4,11].

Среди теорий патогенеза наиболее распространены следующие.

1. Мезенхимальная теория Fujii заключается в том, что в антенатальном периоде мезенхимальные клетки матки пролиферируют и дифференцируются дольше, чем гладко-мышечные клетки эндодермального происхождения (гладкомышечные клетки желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря) по 31 и 12-14 неделю соответственно. Следовательно, будучи еще незрелыми, они чаще подвергаются действию различных неблагоприятных факторов и веществ, которые могут вызвать в них мутации. Такие измененные клетки после наступления полового созревания становятся предшественниками миом [10,13].

2. Инфекционная теория Тихомирова А.Л. основана на морфологическом и гистохимическом исследовании “зон роста”, которые образуются вокруг “воспалительных инфильтратов и эндометриоидных эксплантов” в миометрии. Формирование зон роста происходит за счет гиперплазии клеток и является итогом локальной ишемии миометрия. Кроме того, в миоматозных узлах по сравнению с окружающим эндометрием повышено количество микробной флоры и обнаруживаются скопления мононуклеаров [17].

3. В теории Савицкого Г.А. и Савицкого А.Г. ведущее место отводится гиперэстрогении. В результате действия повреждающих экзо-и эндогенных факторов происходит нарушение локального кровообращения, ишемия, приводящие к развитию дистрофических изменений в вегетативной нервной

системе и микроциркуляторном русле матки и развитию гиперэстрогенных состояний. В таких условиях формируется зачаток узла, образование которого авторы связывают с активацией камбиальных элементов поврежденной сосудистой стенки, т.е. миогенные элементы денервированных участков сосудистой стенки под действием гиперэстрогении начинают пролиферировать, образуя зачаток миоматозного узла [12].

4.Ряд авторов Burroughs, Fuchs-Young, Rein, Вихляева Е.М. указывают на ведущую роль прогестерона, а не эстрадиола как инициаторам ряда молекулярно-генетических нарушений, приводящих к развитию миомы матки. Доказательствами данной теории являются данные о том, что рост и развитие миомы чаще наблюдается на фоне нормальной секреции прогестерона в течение менструального цикла. Наиболее активный рост миоматозных узлов происходит в секреторной фазе цикла, при этом возрастает митотическая активность клеток опухоли и увеличивается количество рецепторов прогестерона по сравнению с неизменным миометрием [3,10].

Миома матки – это гормонально зависимая опухоль. “ Медиаторами” или “гормонами роста” для миомы являются половые гормоны, влияние нервной системы исключено – опухоль абсолютно денервирована. Однако в последнее время появляются данные о влиянии на рост миомы некоторых цитокинов и факторов роста, среди которых выделяют инсулиноподобные, эпидермальные, сосудисто-эндотелиальные и трансформирующие факторы роста. Продукция факторов роста контролируется прогестероном [10,13].Обнаружена способность миоматозных клеток самостоятельно синтезировать эстрогены за счет повышенного содержания в них ароматазы – фермента, превращающего андростендион в эстрадиол [16].

Локальная гипергормонемия подтверждена исследованиями: в трубно-яичниковых артериолах концентрация половых гормонов в 2-8 раз выше, чем в крови из локтевых вен. Объяснением этому явлению явилось обнаружение системы противоточных обменников [12]. По мере увеличения миоматозной матки увеличивается диаметр приносящих маточных и особенно яичниковых сосудов. Они располагаются в связочном аппарате и густо оплетены венозными и лимфатическими сосудами, а окружающая их клетчатка содержит большое количество межтканевой жидкости. Это способствует обмену между венозными, оттекающими от яичников и содержащими высокие концентрации гормонов, и артериальными сосудами, т.е. артериальные сосуды еще больше насыщаются половыми гормонами [12, 19].

Рост узла миомы сопряжен с увеличением массы окружающего миометрия. Локальная гипергормонемия способствует гипертрофии интактного миометрия. В миоматозной матке происходят превращения сходные с теми, которые наблюдаются в матке при беременности.

Соотношение уровней прогестерона и эстрадиола определяют интенсивность роста узлов миомы. Выделяют следующие типы роста миом.

1. Медленный рост и выраженный фиброз узла наблюдается при сравнительно низких концентрациях эстрадиола и прогестерона.

2. Интенсивное развитие зон роста за счет гиперплазии сосудистых гладкомышечных клеток – при высоких концентрациях эстрадиола и невысоком содержании прогестерона.

3. Высокие концентрации гормонов обуславливают “быстрый рост опухоли” [12].

Предрасполагающими к развитию миомы факторами следует считать:

-возраст 40-50 лет;

-инструментальные вмешательства на матке (аборты, диагностические выскабливания);

-хронические воспалительные заболевания половой сферы;

-гинекологические заболевания, вызывающие или являющиеся следствием гормонального дисбаланса (эндометриоз, кистозная дегенерация яичников, патология эндометрия и др.);

-ожирение (риск развития миомы увеличивается на 21% с каждыми десятью лишними килограммами)[4];

-эндокринная патология (сахарный диабет, патология щитовидной железы);

-наследственная предрасположенность;

-соматические заболевания (артериальная гипертензия и другие заболевания сердечно-сосудистой системы, заболевания печени, органов желудочно-кишечного тракта и др.);

-половая неудовлетворенность;

-стресс – в среднем миома возникает через 1-2 года после перенесенного тяжелого стресса [9] и др.

Среди женщин, имеющих миому матки, редко встречаются курящие и злоупотребляющие алкогольными напитками [9].

Миому матки можно рассматривать как психосоматическое заболевание: у таких пациенток чаще встречаются демонстративное и тревожное расстройства личности, неврастения и депрессии. В супружеских парах, где женщина страдает миомой, наблюдаются межличностные конфликты супругов, несоответствия в их сексуальном поведении и расхождение типов их сексуальных культур [2, 19].

Миома может носить симптомный и бессимптомный характер. Основными клиническими проявлениями являются меноррагия, диспареуния, боли в пояснице и внизу живота, учащенное мочеиспускание, запоры (“bulk-symptoms”) [5]. Кровотечение обусловлено растяжением полости матки и увеличением менструирующей поверхности, нарушением сократительной способности матки, сопутствующей патологией яичников, изменением диаметра и увеличением количества венозных сосудов, из-за чего течение заболевания часто осложняется анемией. Возникновение боли связано с натяжением связочного аппарата, растяжением брюшины. Болевой синдром усиливается при некрозе миоматозного узла, перекруте ножки при субсерозной локализации узла, спайках с тазовой брюшиной, при воспалительных процессах придатков матки. Для подслизистой локализации

узлов характерны схваткообразные боли. При сдавлении соседних органов возникают соответствующие симптомы: дизурические явления, нарушение функции желудочно-кишечного тракта [4, 8, 14, 19].

Тактика ведения больных определяется клиническими проявлениями размерами, локализацией, количеством и характером роста миоматозных узлов. В качестве инструментальных методов диагностики используются: УЗИ, УЗИ с цветным доплеровским картированием, гистероскопия, гистеросальпингография, лапароскопия, МРТ и КТ. В случаях, когда есть подозрение на малигнизацию миоматозного узла, производится трансвагинальная пункционная биопсия.

По предложению ВОЗ миома матки классифицируется следующим образом.

По локализации: - в теле матки – 95%

- в шейке матки – 5%

По отношению к мышечному слою матки:

- межмышечная – расположена в мышечном слое матки;
- подслизистая – рост по направлению к полости матки
- рождающаяся опухоль – особая форма подслизистых узлов, которые растут по направлению к внутреннему зеву;
- если подслизистая опухоль более чем на треть своего объема расположена в мышечном слое, говорят о “межмышечной миоме с центрипетальным ростом”;
- подбрюшинная – рост миомы происходит в направлении к брюшной стенке [7]
- на ножке;
- на широком основании.

Различают миомы множественные и одиночные. Крупными считают узлы, диаметр которых превышает 5 см [4, 19].

В настоящее время применяется “комплексное консервативное ведение” больных миомой матки, предложенное Кулаковым В.И. в 1997 г, под которым подразумевается сочетание ранней оперативной с принципами минимизации хирургической травмы и химической миомэктомии. Такой подход обеспечивает восстановлением репродуктивной функции у большинства больных.

Консервативная терапия основана на гормональной супрессии функции яичников, благодаря чему достигается уменьшение размеров узла, миоматозной матки, за счет создания гипоэстрогенных состояний наблюдаются атрофические изменения в эндометрии, а индуцированная аменорея способствует коррекции анемии у больных [14]. Для этих целей используются следующие группы препаратов.

1. Гестагены: норколут, премолют-нор, дюфастон. Применение этих препаратов малоэффективно, т.к. в узлах миомы гестагены способны индуцировать процессы пролиферации. Их используют при сочетании миомы и гиперпластических процессов в эндометрии.

2. Производные андрогенов: даназол и гестринон (неместран). Неместран способен снижать содержание эстрадиола и прогестерона в плазме на 50 и

70% соответственно. Он конкурентно ингибирует рецепторы прогестерона, вызывает атрофию эндометрия, не оказывает влияния на свертывающую систему крови. Даназол токсичен, оказывает вирулизирующее действие. У женщин репродуктивного возраста после отмены препаратов возможно возобновление роста опухоли. Лечебный эффект кратковременный. Препараты могут вызывать следующие побочные реакции: боли в костях и суставах, ухудшение состояния кожи, прибавка или потеря массы тела, периферические отеки, ухудшение состояния кожи [4, 16].

3. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормонов: буселерин, нафарелин, декапептил-депо, диферелин, золадекс. Вызывают “медикаментозную кастрацию”. Они способствуют уменьшению величины миоматозного узла на 35-40%, причем в первые 2 месяца объем опухоли уменьшается на 35%, а в последующие месяцы на 5-8%; приводят к уменьшению кровоснабжения узла и способствуют формированию плотной капсулы. Проведение терапии агонистами гонадотропин-рилизинг гормонов с последующей консервативной миомэктомией способствует восстановлению репродуктивной функции у 72% больных [18]. Побочные эффекты агонистов: приливы жара, ночной пот, снижение настроения. Менструальная функция восстанавливается в течение 60-90 дней после завершения терапии.

4. Антипрогестагены: мифепристон. Механизм действия заключается в снижении количества рецепторов прогестерона в опухоли и усилении продукции цитокинов, а именно фактора некроза опухолей, который активирует иммунный ответ организма, способствует ухудшению кровоснабжения опухоли и блокирует ангиогенез в миоме. Наибольшая эффективность препарата наблюдается при применении в течение 6-ти месяцев. После его отмены увеличения объема узла не наблюдалось. Побочные эффекты встречаются не более, чем в 10% случаев [15].

5. Антагонисты гонадотропин рилизинг-гормонов впервые появились в 1993 году. Препарат цетрореликс вводится 2 раза: на 2й и 21-28 день менструального цикла. Это способствует сокращению сроков лечения и более быстрому восстановлению функции яичников после отмены. Препарат конкурентно блокирует рецепторы эндогенных гонадотропинов и за несколько часов подавляет их секрецию [18].

Среди новейших препаратов используются ингибиторы ангиогенных факторов роста RG 13577, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (тамоксифен). Интерфероны  $\alpha$  и  $\beta$  способны оказывать цитотоксический эффект на клетки миомы.

После проведенной адъювантной гормонотерапии женщинам, которым показано оперативное лечение, выполняют хирургическую миомэктомию лапароскопическим или лапаротомным методом. Выбор способа оперативного вмешательства происходит индивидуально и по показаниям. Субмукозные и “рождающиеся” субмукозные узлы удаляются влагалищным доступом. Лапароскопическая миомэктомия является более щадящей, является операцией выбора у женщин, планирующих беременность. Однако она противопоказана при:

- подозрении на злокачественную опухоль,
- величине узла более 10 см после проведенной гормональной терапии,
- множественных интерстициальных узлах, удаление которых не позволит сохранить репродуктивную функцию,
- общих противопоказаниях к проведению лапароскопии [8, 19].

По данным ряда авторов наступление беременности после миомэктомии следует ожидать у каждой 2-3 женщины [4, 6]. Если миома была единственной причиной бесплодия, то шанс забеременеть получают 48-70% оперированных, а если не единственной, то 20-33%. Чаще беременность наступает на первом году после операции. Проведенное оперативное вмешательство отражается на течении беременности и родах: до 43% беременностей, к сожалению, заканчиваются спонтанными выкидышами, а родоразрешение с помощью кесарева сечения выполняется у 84, 7% женщин [4].

В настоящее время используются новые методы лечения матки, среди которых все чаще используется эмболизация маточных артерий (ЭМА). Метод оказался высокоэффективным, приводит к резкому уменьшению размеров узла. Применяется у пациенток из группы высокого анестезиологического и хирургического риска, при множественной симптомной миоме, при массивных маточных кровотечениях, сильном болевом синдроме в сочетании или без с симптомами сдавления окружающих органов. Противопоказана эмболизация маточных артерий при субсерозной и субмукозной миоме на ножке, при больших миомах (размер миоматозной матки ? 25 недель беременности), некорректируемой коагулопатии, хронической почечной недостаточности, беременности, заболеваниях соединительной ткани, индивидуальных особенностях (непереносимость контрастного вещества, извитость подвздошных сосудов и т.д.).

Задача этой процедуры заключается в эмболизации частицами поливинилалкоголя, липоида или Gelfoam артерий миоматозного узла. В результате в ткани миомы образуются очаги массивного некроза и сосудистого тромбоза. Клинически это проявляется “постэмболизационным синдромом”, который длится 1-5 суток. Основные симптомы – боли в нижних отделах живота, кратковременная гипертермия, возможны кровянистые выделения. В 70% случаев у больных с диаметром узла до 5 см миомы полностью исчезают или не определяются на УЗИ. Однако эмболизация маточных артерий может вызвать исключение функции яичников. Учитывая риск возникновения данного осложнения, следует тщательно производить подбор пациенток и по возможности избегать проведение ЭМА женщинам репродуктивного возраста [1,4]. Как правило рецидивов не возникает, но при реваскуляризации миоматозного узла возможны.

Существуют и другие методы лечения, среди которых используют криолизис, лазерную вапоризацию, высокочастотный ультразвук. Метод трансабдоминальной МРТ-контролируемой криотерапии, заключается во

введении под контролем МРТ криопроб в миоматозный узел, разрушающих его изнутри. Лазерная вапоризация – аналогичный метод, использующий лазерное излучение. Коагулирование миоматозных узлов с помощью высокочастотного ультразвука проводится через переднюю брюшную стенку также под контролем МРТ, обязательное условие – миоматозный узел должен находиться на передней брюшной стенке [5,16].

В заключении отметим, что ранняя диагностика, индивидуальный подход и адекватная терапия обеспечивают желательный результат у большинства больных.

#### Литература

1. Бобров, Б.Ю., Алиева, А.А. // Акушерство и гинекология.-2004. №5. – С.6-8.
2. Васякина, Л.А. Автореферат диссертации. 2005. Харьков.
3. Вихляева, Е.М. // Вопросы онкологии.-2001. Том 47, №2. – С.200-204.
4. Вихляева, Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. – 2004. – 400 с.
5. Гаспаров, А.С. // Ремедиум. – 2005. №1-2. – С50-54.
6. Демина, Л.М. Автореферат диссертации. 2001. Москва.
7. Дивакова, Т.С., Ивкова, Н.С., Медведская, С.Е. // Охрана материнства и детства. – 2005. №1. – С40-49.
8. Кулаков, В.И., Селезнева, Н.Д., Белоглазова, С.Е. Руководство по оперативной гинекологии.-М.: ООО "Медицинское информационное агенство", 2006.-640с.
9. Локшин, В.Н., Петренко, А.А. // Социология медицины. – 2005. №2(7). – С46-49.
10. Меглей, С. // Новые медицинские технологии.-2005. №2. – С.88 – 96.
11. Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения)/ Под ред. И.С. Сидоровой. Каф. акуш. и гинекологии ФППО Московской мед. акад. им. И.М. Сеченова. – М., 2003. – 234 с.
12. Савицкий, Г.А., Савицкий, А.Г. Миома матки: проблемы патогенеза и патогенетической терапии. 3-е изд. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2003. – 236с.
13. Самойлова, Т.Е. // Проблемы репродукции. – 2003. Том 9, №4. – С.32-36.
14. Сафина, М.Р. // Медицинские новости. – 2003. №8. – С.58-62.
15. Тапильская, Н.И., Гайдуков, С.Н. // Журнал акушерства и женских болезней: научно-практический журнал. – 2005. Том 54, №4. – С. 65-68.
16. Тихомиров, А.Л., Лубин, Д.М. Миома матки. – М.: ООО "Медицинское информационное агенство", 2006. – 176с.
17. Тихомиров А.Л. Автореферат диссертации. 1998. Москва.
18. Тюменцева М.Ю. Автореферат диссертации. 2003. Москва.
19. Пересада О.А.,//Медицина.-2005. №4. – С.19 – 23.