

Відновлення репродуктивної функції після комбінованого лікування із застосуванням дифереліну у хворих з лейоміомою матки

А.Г. Корнацька, І.С. Іванюта

ДУ інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України, м. Київ

У статті обґрунтовано та висвітлено застосування консервативної міомектомії у 40 пацієнок з лейоміомою матки, із них 25 хворих перед операцією отримували диферелін по 3,75 мг внутрішньом'язово через 28 днів, 2–3 ін'єкції; 15 хворих гонадотропін-релізинг-гормон перед операцією не отримували. Показано, що операція та післяопераційний період у хворих з гормональною підготовкою були більш сприятливими (менша крововтрата, відсутність ускладнень, нормалізація менструацій), ніж у групі порівняння. Репродуктивна функція відновлена у 43,6% і 12,5% пацієнок відповідно.

Ключові слова: лейоміома, консервативна міомектомія, репродуктивна функція, диферелін.

Лейоміома в наш час матки є одним з найпоширеніших гінекологічних захворювань. Якщо раніше вважалося, що лейоміома спостерігається приблизно у 25% жінок у віці старше 30 років, то останні дослідження свідчать про поширення даної патології майже у 80% жінок дітородного віку. Середній вік пацієнок, яким виконувалася гістеректомія з приводу лейоміоми матки, становив $40 \pm 3,4$ року більше ніж у 90% випадків [1].

Відповідно до сучасних уявлень, міома матки – це моноклональний гормоночувливий проліферат, що складається з фенотиповизмінених гладком'язових клітин міометрія [2–4].

До теперішнього часу дискутується питання, що лейоміома матки – це гормонозалежне захворювання [1]. Проте не встановлено, чи є гормональні зміни основоположними в утворенні лейоміоми, хоча сутність гормонозалежних процесів утворення пухлин матки була розкрита ще в 60-х роках минулого століття у фундаментальних дослідженнях В.М. Бреслера і Г.А. Савицького.

Роль статевих гормонів у патогенезі лейоміоми матки підтверджується низкою добре відомих чинників: вона рідко спостерігається в допубертантному віці, але може значно збільшуватись під час вагітності, під час менопаузи лейоміома часто регресує. Лікування лейоміоми аналогами релізинг-гормонів також супроводжується зменшенням розмірів пухлини [5].

Вивчення системи гіпоталамус–гіпофіз–яєчники дало змогу розширити уявлення про етіологію і патогенез даної патології. Очевидно, що для їх корекції стало необхідним екзогенне введення різноманітних гормонів, які впливають на функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи. Основними її регуляторами є гонадотропні релізинг-гормони (ГнРГ). Їх хімічні аналоги були синтезовані у 80-х роках минулого століття. Основним механізмом дії агоністів ГнРГ є інтенсивне вивільнення ЛГ і ФСГ після зв'язування ГнРГ з рецепторами на поверхні гонадотропних клітин. Разом з тим дія агоністів ГнРГ на гіпофіз протягом кількох годин призводить до втрати чутливості гонадотропних клітин і швидкого зменшення інтенсивності секреції і біосинтезу гонадотропнів, особливо ЛГ. У такому десинтезованому стані гонадотропні клітини можуть залишатись доти, поки

продовжується безперервна дія високих концентрацій на гіпофіз.

За даними літератури, вивчення результатів впливу агоністів ГнРГ на лейоміому матки не виявило великої різниці в гістологічній картині міоматозних вузлів пролікованих і нелікованих хворих. Проте імуногістохімічні дослідження свідчать про значне зниження клітинного проліферативного індексу (на 85%) під дією агоністів, а індекс мітки інгібітора апоптозу bcl-2 не має значної різниці в порівнюваних групах хворих. Отже, терапія агоністами ГнРГ призводить до значного зниження кількості клітин у клітинному циклі. Також виявляється значне зменшення експресії рецепторів естрогенів і прогестерону [3].

Результат консервативної терапії може бути недостатнім за наявності в пацієнтки великих фіброматозних вузлів чи бажання жінки завагітніти. Адже в теперішній час питання про роль міоми матки в генезі безплідності є предметом багатьох досліджень, враховуючи, що у 20% жінок з безплідністю міома матки є єдиною патологією репродуктивної системи.

Питання лікування хворих з лейоміомою матки охоплюють велику низку дискусій і висловлювань щодо доцільності і ефективності лікування як консервативного, так і хірургічного. Але, на жаль, на даному етапі вибору самим ефективним методом лікування залишається хірургічний. Він дає змогу зменшити чи навіть позбутися симптомів захворювання, покращити якість життя, дати шанс хворій завагітніти [6]. Проте потрібно зважено підходити до обрання методу лікування, беручи до уваги вік пацієнтки та мету лікування. Для пацієнок фертильного віку наша клініка пропонує поєднання консервативного та хірургічного лікування. Адже агоністи ГнРГ в оперованих хворих також значно покращують кінцеві результати лікування. Це пов'язано зі здатністю агоністів ГнРГ зменшувати вираженість спайкового процесу за рахунок зниження активності утворення тромбіну, фібрину, інгібітора активатора плазміногену на 25%, рівня продуктів деградації фібрину на 35%, а також зниження імунної активності НК-клітин і тим самим зменшувати запальну відповідь організму [4]. Дуже важливу роль у разі призначення агоністів ГнРГ грає зменшення розмірів фіброматозних вузлів і матки, а також зниження крововтрати під час хірургічного лікування.

Раніше частота ускладнень після консервативної міомектомії була досить високою. Частіше за все розвивались гнійно-септичні стани і наслідки великої інтраопераційної крововтрати чи кровотечі в ранній післяопераційний період. Великий об'єм крововтрати під час проведення консервативної міомектомії нерідко спостерігається і в теперішній час [7].

У результаті кровотечі відбувається диспропорція між зменшенням ОЦК і ємністю судинного русла, що спочатку проявляється порушенням системного кровообігу, потім мікроциркуляторними розладами, після чого розвивається прогресивна дезорганізація метаболізму, ферментативні зміни і протеоліз.

Метою нашого дослідження було вивчення застосування дифереліну в пацієнок з лейоміомами матки перед проведенням консервативної міомектомії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 40 жінок репродуктивного віку. Усі пацієнтки перенесли консервативну міомектомію. Техніка операцій істотно не відрізнялась і залежала від особливостей локалізації і розмірів лейоміоматозних вузлів. Гістологічне вивчення макропрепаратів, видалених під час операції, у всіх випадках виявляло лейоміому. Первинна безплідність була у 35 хворих, вторинна – у 5. Скаржились на ниючий та тягучий біль унизу живота 38 (95%) пацієнток, порушення менструального циклу за типом гіперполіменореї були у 26 (65%) обстежених, порушення функції тазових органів спостерігались у 3 (7,5%), безплідність – у 40 (100%).

Усім хворим було проведено повне клінічне, бактеріологічне, біохімічне та інструментальне обстеження: ГСГ, КС, УЗД-абдомінальне та трансвагінальне, гістероскопія (ГС) і патогістологічне дослідження вишкрібу з матки та цервікального каналу, УЗД молочних залоз, за показаннями мамографія, КТ.

Пацієнткам з лейоміомою матки на тлі запальних захворювань геніталій застосовувалась комплексна протизапальна терапія – антибіотики широкого спектра дії, метронідазол, полівітаміни, антигістамінні та протигрибкові препарати.

Пацієнток розподілили на 2 групи.

У групу порівняння було включено 15 пацієнток, яким була проведена консервативна міомектомія. Діаметр лейоміоматозних вузлів варіював від 3 до 8 см, а їх кількість – від 2 до 6. Загальна крововтрата становила від 200 до 400 мл.

В основну групу було включено 25 пацієнток, які отримували на першому етапі лікування (протягом 2 міс) курс ад'ювантної терапії із застосуванням агоністів ГнРГ. Препаратом вибору був диферелін по 3,75 мг внутрішньом'язово 1 раз на 28 днів, починаючи з 3-го дня менструального циклу, на курс лікування 2–3 ін'єкції. У цій групі діаметр міоміоматозних вузлів становив від 3 до 10 см, кількість вузлів – від 3 до 12. Загальна крововтрата становила 200 мл. Поодинокі лейоміоматозні вузли були в 14,8% пацієнток, множинні (від 2 до 10) – у 85,2%. Субсерозно-інтрамуральні вузли були у 17 (42,5%), інтрамуральні – у 18 (40,0%), субмукозні – у 5 (12,5%) хворих. Показаннями до хірургічного лікування були безплідність, біль, мено- та метрорагія. Усім хворим проведена консервативна міомектомія.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Спостереження за пацієнтками, які застосовували диферелін, свідчать про хорошу переносимість препарату. Усі пацієнтки відзначали зменшення або зникнення болю внизу живота, зменшення об'єму матки в середньому на 30–40%, підвищення показників гемоглобіну з $96 \pm 1,4$ до $110 \pm 3,4$ г/л.

Під час операції в основній групі внаслідок зменшення розмірів матки та міоміоматозних вузлів спостерігалось зменшення раньової поверхні, зниження крововтрати під час операції на 20%, краще видалення (вилуцтування) лейоміоматозних вузлів, зменшення тривалості операції.

У післяопераційний період усім пацієнткам проведена комплексна протизапальна терапія, але в пацієнток основної групи нормалізація лейкоцитарної формули і ШОЕ визначалась на 3-тій добу, а в групі порівняння – на 5-ту добу. Загальна крововтрата становила 200–400 мл у групі порівняння і 150–200 мл – в основній групі. Температура тіла була субфебрильною ($37,2$ – $37,5$ °C) або нормальною. Антибактеріальна терапія застосовувалась не довше 2–3 дб. Післяопераційний період у всіх хворих був без ускладнень. На 7–10-ту добу хворі групи порівняння виписані із стаціонару, а основної – на 5–7-му добу. При детальному спостереженні за хворими встановлено, що двофазний менструальний цикл відновився у всіх хворих після застосування дифереліну через 6–8 тиж після останньої ін'єкції. Рецидивів лейоміоми після консервативної міомектомії і лікування дифереліном протягом 2 років не було, а в пацієнток групи порівняння виявлено у 2%. Їм у післяопераційний період призначали лікування дифереліном за прийнятою схемою – 2–3 ін'єкції.

Дані ультразвукового дослідження виявили значне покращання параметрів матки, розміри її нормалізувались у 97,3% хворих, тільки у 2,7% матка була дещо збільшена. Рентгенологічні дані – гістеросальпінгографія (ГСІ) – після операції збіглися з ехографічними і ультразвуковими. Нормальний рельєф матки за даними гістероскопії був у 95% хворих.

Вагітність після консервативної міомектомії на фоні попереднього застосування дифереліну настала протягом 1 року в 43,6% пацієнток, у групі порівняння – у 12,5%. У 95% хворих вагітність закінчилась пологам (у 72,2% – шляхом кесарева розтину, у 27,3% – через природні пологові шляхи).

ВИСНОВКИ

Застосування агоністів ГнРГ – дифереліну патогенетично обґрунтовано і суттєво підвищує клінічну ефективність лікування лейоміоми матки. Застосування в комбінації з хірургічними методами лікування покращує видалення вузлів, зменшує операційну крововтрату, що позитивно впливає на перебіг післяопераційного періоду, попереджує рецидиви захворювання і покращує якість життя пацієнток.

Восстановление репродуктивной функции после комбинированного лечения с использованием диферелина у больных с лейомиомой матки
А.Г. Корнацкая, И.С. Иванюта

В статье обосновано и освещено применение консервативной миомэктомии у 40 пациенток с лейомиомой матки, из них 25 больных перед операцией получали диферелин по 3,75 мг внутримышечно через 28 дней, 2–3 инъекции; 15 больных гонадотропин-рилизинг гормон перед операцией не получали. Показано, что течение операции и послеоперационного периода у больных с гормональной подготовкой было более благоприятным (меньшая кровопотеря, отсутствие осложнений, нормализация менструаций), чем в группе сравнения. Репродуктивная функция восстановлена у 43,6% и 12,5% пациенток соответственно.

Ключевые слова: лейомиома, консервативная миомэктомия, репродуктивная функция, диферелин.

Recovery of reproductive function after Combined treatment with Diferelin in patients with uterine leiomyoma
A.G. Kornatskaja, I.S. Ivanuta

The article highlights the use of reasonable and conservative myomectomy in 40 patients with uterine leiomyomoyu. 25 patients before surgery dyferelin received 3.75 mg over 28 days, 2–3 injections. 15 patients – gonadotropin-releasing hormone before surgery did not receive. It is shown that the percolation operations and postoperative period in patients with hormonal preparations have been more pleasant benefit (less blood loss, lack of complications, normalization of menstrual periods) relative to the comparison group. Reproductive function was restored in 43.6% and 12.5% of patients respectively.

Key words: *leiomyioma, conservative myomectomy, reproductive function, dyferelin.*

ЛІТЕРАТУРА

1. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. – М.: МЕДпресс-информ, 2004.
2. Dou Q., Tarnuzzer R.W., Williams R.S. et al. Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in leiomyomata: a mechanism for gonadotrophin releasing hormone agonist-induced tumour regression // *Mol Hum Reprod.* – 1997. – 3:11.
3. Vu K., Greenspan D.L., Wu T.C. et al. Cellular proliferation, estrogen receptor, progesterone receptor, and bcl-2 expression in GnRH agonist-treated uterine leiomyomas // *Hum Pathol.* – 1998. – Apr 29:4. – P. 359–363.
4. Shindler A.E. Gonadotropin-releasing agonist for prevention of postoperative adhesions: an overview // *Gynecol Endocrinol.* – 2004. – 19. – P. 51–55.
5. Ланчинский В.И., Ищенко А.И. Современные представления об этиологии и патогенезе миомы матки // *Вопр. гин. акуш. и перинат.* – 2003. – № 10. – С. 5–6; 64–69.
6. Линдеховский Ю.Д. Консервативная миомэктомия в комплексном лечении больных миомой матки // *Акушерство и гинекология.* – 1989. – № 10. – С. 70–75.
7. Тихомиров А.Л., Серов В.Н. Современные принципы диагностики, лечения и профилактики лейомиомы матки // *Русский медицинский журнал.* – 2000. – № 11. – С. 473–476.