

© Запорожченко М.Б.

УДК: 618.14-06.363.03-082

**Запорожченко М.Б.**

Кафедра акушерства та гінекології №1 Одеського національного медичного університету (пров. Валіховський 2, м. Одеса, Україна, 65082)

**АЛГОРИТМ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТОК ІЗ ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ**

**Резюме.** Метою роботи було удосконалити алгоритм ведення пацієнток із лейоміомою матки. Обстежено 354 жінки з лейоміомою матки. Лікувально-профілактичні заходи проводились відповідно клінічних протоколів, затверджених наказами МОЗ України. Було детально зібрано анамнез хворих, проведено лабораторне та інструментальне та апаратне обстеження, морфогістологічне та імуногістохімічне дослідження ендометрія з визначенням маркерів антигів CD34, Ki-67, CD45,  $\alpha$ -SMA. Удосконалено алгоритм ведення пацієнток із лейоміомою матки. Урахування багаточисельних етіологічних чинників та патогенетичних механізмів утворення доброякісної пухлини є основним у визначенні комплексного етапного комбінованого лікування лейоміоми матки. Підхід до вибору лікувально-профілактичних заходів повинен бути суто індивідуальним і патогенетично обґрунтованим із урахуванням індивідуальних особливостей організму жінки на молекулярно-генетичному рівні, оцінки висхідного стану її організму (спадкова схильність, наявність супутньої екстрагенітальної патології, характеристики генеративної, репродуктивної функцій, вік пацієнтки, клінічна форма лейоміоми). У хворих з простою лейоміомою матки при плануванні вагітності показано медикаментозне лікування, а у випадку відсутності ефекта - міомектомія. При відсутності онкопроцесу можливі варіанти ведення хворих з лейоміомою матки проліферативного типу: консервативна терапія, хірургічне лікування, медикаментозна терапія в комбінації з хірургічним лікуванням міоми матки, емболізація маткових артерій, кожен з яких має свої строгі показання.

**Ключові слова:** алгоритм ведення, лейоміома матки.

**Вступ**

Найпоширенішою доброякісною пухлиною репродуктивної системи жінки, що зустрічається в 20-50% випадків і має тенденцію до омолодження, є лейоміома тіла матки. В літературі не існує єдиної точки зору щодо тригерних чинників виникнення та росту вузлів матки [Буянова и др., 2008].

Хворі лейоміомою матки страждають в 100% випадків екстрагенітальною патологією: захворювання щитоподібної залози (70%), серцевосудинної системи (100%), шлунково-кишкового тракту (60%), сечовидільної системи (40%) тощо. Інфекційні захворювання геніталій визнано одним із тригерних факторів лейоміоми матки. У популяції встановлені дефіцити більшості вітамінів: аскорбінова кислота - у 40 - 100%, вітамінів групи В - 20-100% [Запорожан та ін., 2011].

Сучасні дослідження на молекулярно-генетичному рівні свідчать, що в процесі росту лейоміоми матки приймають участь понад 100 генів, кожний з яких має свої індивідуальні алелі (норма, наявність гомозиготного, гетерозиготного поліморфізму), та рецептори, які є як стимуляторами, так і інгібіторами фізіологічних і патологічних процесів [Баранов, 2009].

Залежно від рівня проліферації виділяють два клініко-морфологічних варіанти міоми матки: проста (повільнозростаюча, малосимптомна пухлина) і проліферуюча (швидкозростаюча, множинна, симптомна, за морфологічними критеріями - клітинна міома матки), що вимагає диференційованого підходу до діагностики, лікування та профілактики можливих рецидивів [Ищенко и др., 2010].

Сучасні імуногістохімічні дослідження широко застосовуються в сучасній медицині з метою вивчення метаболічного профілю, визначення кількості судин і проліферативної активності в пухлинах. Відмінності в

характері мутацій доброякісних лейоміом і лейоміосарком дозволяють передбачити, що розвиток вузла спочатку йде по одному з двох гістологічних шляхів. Цей принцип можна застосувати для ранньої діагностики і прогнозування росту пухлини, вибору тактики лікування [Косей, 2009].

В теперішній час немає єдиного алгоритму діагностики, профілактики, терапевтичної тактики ведення хворих з лейоміомою матки та сумісною їй патологією. Підхід до вибору лікувально-профілактичних заходів повинен бути суто індивідуальним і патогенетично обґрунтованим із урахуванням індивідуальних особливостей організму жінки на молекулярно-генетичному рівні, оцінки висхідного стану її організму (спадкова схильність, наявність супутньої екстрагенітальної патології, характеристики генеративної, репродуктивної функцій). Доцільно враховувати вік пацієнтки, в якому діагностовано хворобу, її клінічну форму (проста міома, проліферативного типу) [Тихомиров, Лубнин, 2006; Willian, 2007].

Урахування багаточисельних етіологічних чинників та патогенетичних механізмів утворення доброякісної пухлини є основним у визначенні комплексного етапного комбінованого лікування лейоміоми матки. Виходячи з вище сказаного, метою дослідження було на основі аналізу даних клініко-лабораторного та інструментального дослідження жінок удосконалити алгоритм ведення пацієнток із лейоміомою матки.

**Матеріали та методи**

Обстежено 354 жінки з лейоміомою матки, які були розподілені на групи в залежності від типу лейоміоми: група I (177 хворих), у яких діагностовано лейоміому простого типу та група II (177 хворих) з лейоміомою

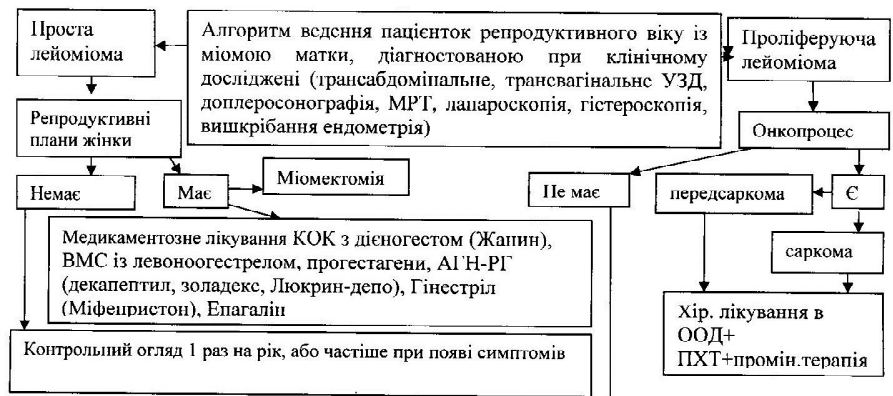
проліферативного типу. У всіх хворих застосовані лікувально-профілактичні заходи відповідно клінічних протоколів, затверджених наказами МОЗУ №503 від 28.12.2002; №676 від 31.12.2004; №417 від 15.07.2011. та запропонований комплексний лікувально-профілактичний алгоритм.

Для одержання вичерпної інформації про стан здоров'я жінки був детально зібраний анамнез. Вивчали клініко-анамнестичні дані, сімейний, соматичний, акушерсько-гінекологічний анамнез, генеративну та репродуктивну функцію. Проводили лабораторне обстеження в залежності від фази менструального циклу (рівень статевих гормонів; показники загортальної системи крові; діагностика інфекцій, що передаються статевим шляхом ПЛР, ІФА), трансабдомінальне, трансвагінальне УЗД органів малого тазу, МРТ, доплеросонографія, доплерометрія судин матки, міоматозних вузлів, кількісне визначення вмісту кальцію, магнію, марганцю, міді, цинку, заліза в крові в суцільній крові атомно-абсорбційним методом. Визначення варіантів алелей генів васкулярно-ендотеліального фактора росту, II фази детоксикації, колагену IV типу, альфа 1; рецепторів прогестерону проводили методом ПЛР. За показами проводилась лапароскопія, гістероскопія, вишкрібання ендометрія з морфогістологічним та імуногістохімічним дослідженням матеріалу. Для гістохімічних характеристик лейоміоми матки визначали антиген CD34 маркер, що виявляється в ендотеліальних клітинах та навколо судин мікроциркуляторного русла, які володіють проліферативним потенціалом, антиген Ki-67 - маркер проліферації клітин, антиген CD45 - маркер, який показує ступінь виразності лейкоцитарної інфільтрації в тканинах, антиген  $\alpha$ -SMA ( $\alpha$  - Smooth muscle actin, гладком'язовий актин) - маркер, який забарвлює клітини лейоміоми та частково базальні мембрани в судинах в коричневий колір. Діагноз проліферуючої лейоміоми встановлювався по визначенню рівня інтенсивності експресії (забарвлення) маркерів та по показнику розповсюдженості процесу в досліджуваному матеріалі.

**Результати. Обговорення**

На основі отриманих даних розпрацьовано алгоритм ведення пацієнток репродуктивного віку із міомою матки, діагностованою при клінічному дослідженні (рис. 1). При діагностиці простої лейоміоми встановлювали репродуктивні плани жінки. Якщо хвора з простою лейоміою матки не планує вагітності, то їй показано контрольний огляд 1 раз на рік, або частіше при появі симптомів.

При плануванні вагітності показано медикаментозне лікування комбінованими оральними контрацептивами (КОК) з дієногестом (Жанин), внутрішньоматковими спіралями (ВМС) із левоноргестрелом, прогестагенами, аналогами гонадропін рілізінг-гормона (АГН-РГ) (Бусерелін, Золадекс, Декапептил, Люкрин-депо), Гіне-



**1. Консервативна терапія, показання:** один або декілька вузлів, які не перевищують 4-5 см; відказ від хірургічного лікування; успішне медикаментозне лікування; відсутність кровотеч, больового синдрому; відсутність гіперплазії ендометрія; бажання до репродукції; клінічно малосимптомний перебіг захворювання; міома матки не > 12 тиж. вагітності; інтерстиціальне або субсерозне на широкій основі розташування вузла; екстрагенітальна патологія із високим анестезіологічним та хірургічним ризиком; підготовчий етап до операції або реабілітація у п/о періоді після консервативної міомектомії. Гінестріл (Міфепристон); АГН-РГ (Денапектил, Золадекс, Люкрин-депо); Епагалін, прогестагени, КОК з дієногестомом.

**2. Хірургічне лікування, показання:** лейоміома за розмірами > 12 тиж. вагітності; геморагічний та больовий синдром, анемія, синдром здавлення суміжних органів; підозра на порушення живлення вузла; субмукозний, субсерозний, шийково-перешийковий вузли; гіперплазія ендометрію; наявність пухлин додатків; швидкість росту лейоміоми за рік за розмірами > 4 тиж. вагітності; безуспішне медикаментозне лікування. Гістеректомія показана жінкам старше 45 років, які налягають на гістеректомії, при лейоміомі + аденоміозі за розмірами до 12 тиж. вагітності; при лейоміомі за розмірами > 12 тиж. вагітності; при лейоміомі з атипичною гіперплазією ендометрію. Доступ - абдомінальний, вагінальний. Виконують АГ, ВГ, ЛАВГ.

Консервативна міомектомія показана жінкам, які налягають на збереження матки; при субсерозній міомі (лапароскопічна або абдомінальна міомектомія); при субмукозній міомі (гістероскопічна міомектомія); при великій кількості субсерозно-інтрамуральних вузлів (абдомінальна міомектомія).

**3. Медикаментозна терапія+хірургічне лікування міоми матки, показання:** зацікавленість жінки у збереженні матки та репродуктивної функції; міома з великою кількістю вузлів; міома з вузлом > 5 см. Використання АГН-РГ у 3-х менструальних циклах до операції та у 3-4-х циклах після операції. Гінестріл (Міфепристон) у неперервному режимі за 3 міс. до операції. Доступ - лапароскопічний (тільки у жінок, які не планують вагітності), або абдомінальний - при плануванні вагітності.

**4. ЕMBOLІЗАЦІЯ МАТКОВИХ АРТЕРІЙ** застосовується у жінок репродуктивного віку.

Рис. 1. Алгоритм ведення пацієнток репродуктивного віку із міомою матки.

стрілом (Міфепристон), Епагаліном згідно рекомендацій до застосування. На разі відсутності ефекта, такій категорії хворих показана міомектомія.

Найбільш важливим при профілюючій лейоміомі був факт встановлення наявності онкопроцесу. При наявності онкопроцесу (передсаркома, саркома) хворим показано хірургічне лікування у спеціалізованому онкологічному диспансері з обов'язковою поліхіміотерапією (ПХТ) та променевою терапією згідно протоколів.

Якщо онкопроцес не діагностований, можливі наступні варіанти ведення хворих з лейоміомою матки проліферативного типу.

Консервативна терапія. Показанням до консервативної терапії є наявність одного або декілька вузлів, які не перевищують розміри 4-5 см. Категоричний відказ пацієнтки від хірургічного лікування, там де є покази до нього, вимагає призначення консервативних заходів з ретельним спостереженням за перебігом лейоміоми. Консервативна терапія проводиться у випадку успішного медикаментозного лікування та при бажанні до репродукції. Беззаперечними показами до проведення консервативної терапії є відсутність кровотеч, больового синдрому, клінічно малосимптомний перебіг захворювання та відсутність гіперплазії ендометрія. Міома матки не більша за розмірами 12 тижні вагітності при інтерстиціальному або субсерозному на широкій основі розташуванні вузла є показом до консервативного лікування. У хворих з лейоміомою матки проліферативного типу наявність екстрагенітальної патології із високим анестезіологічним та хірургічним ризиком слід призначати консервативну терапію під строгим динамічним спостереженням.

Консервативна терапія показана як підготовчий етап до операції, або як реабілітація у післяопераційному періоді після консервативної міомектомії. Консервативне лікування проводиться препаратами Гінестріл (Міфепристон), АГН-РГ (Денапектил, Золадекс, Люкрин-депо), Епагалін, прогестагін, КОК з діеногестомом згідно рекомендацій по застосуванню лікарських заходів.

Хірургічне лікування. Показанням до оперативного лікування лейоміоми матки є її розміри більші за 12 тижнів вагітності. Геморагічний та больовий синдром, анемія, синдром здавлення суміжних органів, підозра на порушення живлення вузла є показами до хірургічного лікування. Оперативному лікуванню підлягають хворі з лейоміомою матки проліферативного типу з субмукозним, субсерозним, шийково-перешийковим розташуванням вузлів. Наявність гіперплазії ендометрію за даними морфогістологічного дослідження, пухлин додатків та швидкість росту лейоміоми за рік за розмірами більше 4 тижні вагітності є показом до хірургічного лікування. Оперативне втручання показано також при безуспішному медикаментозному лікуванні. Об'єм оперативного втручання залежить від багатьох

складових. Гістеректомія показана жінкам старше 45 років, які наполягають на гістеректомії, при лейоміомі матки з аденоміозом при розмірах до 12 тиж. вагітності, при лейоміомі матки, яка за розмірами більше 12 тиж. вагітності, та при лейоміомі з атипичною гіперплазією ендометрію. Операцію виконують з абдомінального або вагінального доступу. Виконують абдомінальну гістеректомію (АГ), вагінальну гістеректомію (ВГ), лапароскопічну абдомінально-вагінальну гістеректомію (ЛАВГ).

Консервативна міомектомія показана жінкам, які наполягають на збереженні матки. При субсерозній міомі виконують лапароскопічну або абдомінальну міомектомію. При субмукозній міомі можливо виконати гістероскопічну міомектомію. Велика кількість субсерозно-інтрамуральних вузлів вимагає абдомінальної міомектомії.

Медикаментозна терапія в комбінації з хірургічним лікуванням міоми матки. Показанням до такої схеми лікування є зацікавленість жінки у збереженні матки та репродуктивної функції, міома з великою кількістю вузлів та міома з вузлом більшим 5 см.

Медикаментозна складова полягає у використанні АГН-РГ протягом 3-х менструальних циклів до операції та у 3-4-х циклах після операції. Гінестріл (Міфепристон) призначається у неперервному режимі за 3 міс. до операції.

Лапароскопічне оперативне втручання виконується тільки у жінок, які не планують вагітніти. З абдомінального доступу операцію виконують у випадках, коли стоїть питання про планування вагітності.

Емболізація маткових артерій - найновіший, але не завжди ефективний метод. Ця процедура малоінвазивна, тому багато жінок вважають за краще починати хірургічне лікування з цього способу. Суть лікування в тому, що відбувається порушення кровопостачання міоми через введення в судини матки емболу. Застосовують у жінок дітородного віку.

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Урахування багаточисельних етіологічних чинників та патогенетичних механізмів утворення доброякісної пухлини є основним у визначенні комплексного етапного комбінованого лікування лейоміоми матки. Підхід до вибору лікувально-профілактичних заходів повинен бути суто індивідуальним і патогенетично обґрунтованим із урахуванням індивідуальних особливостей організму жінки на молекулярно-генетичному рівні, оцінки висхідного стану її організму (спадкова схильність, наявність супутньої екстрагенітальної патології, характеристики генеративної, репродуктивної функцій, вік пацієнтки, клінічна форма лейоміоми).

2. У хворих з простою лейоміомою матки при плануванні вагітності показано медикаментозне лікуван-

ня, а у випадку відсутності ефекта - міомектомія.

3. При відсутності онкопроцесу можливі варіанти ведення хворих з лейоміомою матки проліферативного типу: консервативна терапія, хірургічне лікування, медикаментозна терапія в комбінації з хірургічним

лікуванням міоми матки, емболізація маткових артерій, кожен з яких має свої строги показання. Перспективою подальших розробок буде поглиблене вивчення та впровадження запропонованого алгоритму ведення пацієнток із лейоміомою матки у практичну медицину.

**Список літератури**

Буянова С. Н. Современные представления об этиологии, патогенезе и морфогенезе миомы матки / С. Н. Буянова, М.В. Мгелиашвили, С. А. Петракова // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2008. - Т. 8, № 6. - С. 45-51.

Генетический паспорт - основа индивидуальной и предективной медицины / Под ред. В.С. Баранова. - СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. - 528 с.

Запорожан В.М. Сучасні погляди на діагностику гестаційних ускладнень / В.М. Запорожан, В.П. Міщенко, І.В. Руденко // Зб. наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - К.: Інтермед, 2011. - С. 369-372.

Ищенко А.И. Миома матки: этиология, патогенез, диагностика, лечение / А.И. Ищенко, М.А. Ботвин, В.И. Ланчинский. - М: Издательский дом Видар, 2010. - С. 6-9; 19-27.

Косей Н. В. Лейоміома матки (клініка, патогенез, діагностика та лікування) : автореф. дис. д-ра мед. наук : спец. 14.01.01 / Н.В. Косей. - К., 2009. - 36 с.

Тихомиров А. Л. Миома матки / А. Л. Тихомиров, Д. М. Лубнин // М.: МИА, 2006. - 174 с.

Willian H.P. Etiology, symptomatology and diagnosis of uterine myomas / H.P. Willian // Fertil Steril. - 2007. - Vol. 87. - P. 725-736.

**Запороженко М.Б.**

**АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ**

**Резюме.** Целью работы было совершенствовать алгоритм ведения пациенток с лейомиомой матки. Обследовано 354 женщины с лейомиомой матки. Лечебно-профилактические мероприятия проводились соответственно клинических протоколов, утвержденных приказами МЗ Украины. Детально собран анамнез больных, проведено лабораторное и инструментальное и аппаратное обследование, морфогистологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия с определением маркеров антигенов CD34, Ki-67, CD45, α-SMA. Усовершенствован алгоритм ведения пациенток с лейомиомой матки. Учет многочисленных этиологических факторов и патогенетических механизмов образования доброкачественной опухоли является основным в определении комплексного этапного комбинированного лечения лейомиомы матки. Подход к выбору лечебно-профилактических мероприятий должен быть сугубо индивидуальным и патогенетически обоснованным с учетом индивидуальных особенностей организма женщины на молекулярно-генетическом уровне, оценки исходного состояния ее организма (наследственная предрасположенность, наличие сопутствующей экстрагенитальной патологии, характеристики генеративной, репродуктивной функций, возраст пациентки, клиническая форма миомы). У больных с простой лейомиомой матки при планировании беременности показано медикаментозное лечение, а в случае отсутствия эффекта - миомэктомия. При отсутствии онкопроцесса возможны варианты ведения больных с лейомиомой матки пролиферативного типа: консервативная терапия, хирургическое лечение, медикаментозная терапия в комбинации с хирургическим лечением миомы матки, эмболізація маточних артерій, кожен з яких має свої строги показання.

**Ключевые слова:** алгоритм ведения, лейомиома матки.

**Zaporozhchenko M.B.**

**ALGORITHM FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH UTERINE LEIOMYOMA**

**Summary.** The goal was to improve the algorithm of patients with uterine leiomyoma. The study involved 354 women with uterine leiomyoma. Treatment and prevention efforts were conducted, respectively, clinical protocols approved by order Ministry of Health of Ukraine. Detailed collect anamnesis of patients, conducted laboratory and instrumental and hardware survey, morphohistological and immunohistochemical study of the endometrium with the definition of marker antigen CD34, Ki-67, CD45, α-SMA. Improved algorithm for patients with uterine leiomyoma. Given the numerous etiological factors and pathogenetic mechanisms of the formation of benign tumors is a major landmark in the definition of an integrated combined treatment of uterine leiomyoma. The approach to the selection of therapeutic and preventive measures should be purely individual and pathogenetically substantiated taking into account the individual characteristics of the woman at the molecular genetic level, baseline assessment of its organism (genetic predisposition, the presence of concomitant extragenital pathology, generative characteristics, reproductive functions, age of the patient, clinical form of fibroids). In patients with simple uterine leiomyoma when planning pregnancy shows drug treatment, and in the absence of effect - myomectomy. In the absence of oncology process possible options of patients with uterine leiomyoma proliferative type: conservative treatment, surgery, medical therapy in combination with surgical treatment of uterine fibroids, uterine artery embolization, each of which has its own strict indications.

**Key words:** management algorithm, uterine leiomyoma.

Стаття надійшла до редакції 16.01.2015р.

Запороженко Марина Борисівна - к. мед. н., докторант кафедри акушерства та гінекології №1, Одеський національний медичний університет, завідувачка гінекологічним відділенням Одеського медичного центру; +38 067 483-96-95; marinemare@mail.ru