

# Стратегия лечения сочетанных гормонзависимых заболеваний у женщин репродуктивного возраста

Ю.В. Донская, В.А. Потапов, М.В. Медведев  
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

В статье рассматриваются вопросы комплексного органосохраняющего лечения сочетанной гормонзависимой патологии матки на дооперационном этапе, во время оперативного вмешательства и после операции. Сочетанное использование предоперационной подготовки полимальтозным комплексом гидроксида железа (III) вместе с комплексом интраоперационных мероприятий, включающим современные местные гемостатики, а также с послеоперационным терапевтическим курсом аГнРГ одновременно с КОК позволили значительно улучшить результаты оперативного лечения, снизить частоту осложнений, повысить частоту наступления беременности, а также достоверно снизить частоту рецидивов как гиперплазии эндометрия, так и лейомиомы матки.

**Ключевые слова:** лейомиома матки, гиперплазия эндометрия, органосохраняющее лечение.

Лейомиома матки (ЛМ) является распространенной опухолью женских половых органов, частота которой у женщин репродуктивного возраста составляет 20–45%. У каждой второй больной с миомой матки наблюдаются гиперпластические процессы эндометрия.

На сегодняшний день наиболее распространенным методом лечения лейомиомы матки является гистерэктомия, которая вызывает ряд негативных последствий для здоровья пациенток, а также не оставляет шанса на материнство [1]. В современной гинекологии существует много методик консервативного лечения миомы матки: миомэктомия, эмболизация маточных артерий, лапароскопическое перманентное лигирование маточных артерий, электромиолиз, лечение фокусированным ультразвуком [2–4]. Однако ввиду малой изученности перечисленных методик в отношении сохранения репродуктивной функции, «золотым стандартом» органосохраняющего лечения миомы матки остается консервативная миомэктомия [5].

Несмотря на совершенствование хирургической техники, инструментария и шовных материалов, консервативная миомэктомия не всегда приводит к удовлетворительным результатам. По данным большинства авторов, частота восстановления фертильности после миомэктомии составляет не более 65% [6].

Еще одним крайне распространенным заболеванием, которое сочетается с ЛМ, является гиперплазия эндометрия (ГЭ). На сегодня основным методом терапии гиперпластических процессов эндометрия считается назначение препаратов группы гестагенов. Однако применение гестагенов, необходимое для достижения и поддержания лечебного эффекта ГЭ, часто ограничено с учетом современной концепции патогенеза лейомиомы матки как гормонзависимого заболевания с доминирующим отрицательным влиянием прогестерона, в связи с чем приходится сталкиваться с рецидивами лейомиомы. Этим можно объяснить отсутствие рекомендаций по выбору лечебного средства, дозе и оптимальной продолжительности его применения при лечении гиперпластических процессов



Рис. 1. Основные принципы органосохраняющего лечения сочетанной ЛМ и ГЭ

эндометрия у женщин с ЛМ, желающих сохранить репродуктивную функцию.

**Цель исследования:** оценка эффективности комплекса мероприятий, направленных на лечение сочетания ЛМ и ГЭ у женщин репродуктивного возраста.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все оперативные вмешательства были проведены с 2010 по 2013 год в КУ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова».

В клиническом исследовании принимали участие 150 соматически здоровых женщин репродуктивного возраста. Контрольную группу (КГ) составили 30 здоровых женщин репродуктивного возраста. Женщинам основных групп (I–III) на первом этапе была выполнена консервативная миомэктомия. Группу I составили 30 женщин с ЛМ и ГЭ, получавших традиционное лечение в послеоперационный период согласно клиническому протоколу «Гиперплазия эндометрия»: дидрогестерон дважды в сутки с 5-го по 25-й день менструального цикла. Группу II составили 30 женщин с ГЭ и ЛМ, которые получали лейпролида ацетат 3,75 мг подкожно каждые 28 дней. Группу III составили 60 женщин, которые получали лейпролида ацетат 3,75 мг подкожно каждые 28 дней и одновременно комбинированный оральные контрацептив (КОК), содержащий этинилэстрадиол 20 мкг и гестоден 75 мкг в каждой капсуле в непрерывном режиме. Продолжительность лечения во всех группах составляла 6 мес.

Все пациентки были осмотрены накануне вмешательства, был тщательно собран анамнез, выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза. Повторное УЗИ, осмотр гинеколога, аспирационная биопсия и анкетирование были выполнены через 3, 6 и 12 мес после операции. Дальнейшее обследование проводили ежегодно.

Полученные данные подвергали статистической обработке. Уровень статистической значимости, принятый в ис-

Частота наступления беременности и рецидивирования ГЭ и ЛМ в конце периода наблюдения, абс. число (%)

Показатель	КГ (n=30)	Группа I (n=30)	Группа II (n=30)	Группа III (n=60)
Частота наступления беременности	9 (30,0)	4 (13,3)*	4 (13,3)*	16 (26,7)
Частота рецидивирования ЛМ	2 (6,7)#	11 (36,7)*	6 (20,0)	7 (11,7)
Частота рецидивирования ГЭ	1 (3,3)#	8 (26,7)*	4 (13,3)	8 (13,3)

Примечание: \* – различия достоверны с КГ и группой III при  $p < 0,05$ ; \*\* – различия достоверны с остальными группами при  $p < 0,05$ ; # – частота вновь выявленных случаев.

следовании, был  $p < 0,05$ . При проведении статистической обработки полученных результатов все необходимые расчеты выполняли с помощью лицензионной программы Statistica (версия 6.1; серийный номер AGAR 909 E415822FA).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст исследуемых женщин составил  $34,2 \pm 1,3$  года. Средний индекс массы тела –  $23,7 \pm 2,3$  кг/м<sup>2</sup>. Исследуемые группы не отличались статистически значимо по этому параметру. Кроме того, основные группы не отличались статистически значимо по величине среднего объема матки, объема доминантного узла и количеству миоматозных узлов. Количество миоматозных узлов варьировало от 1 до 6. Узлы имели преимущественно интрамуральное и субсерозное расположение и чаще всего локализовались по передней стенке матки и у дна. Средний период наблюдения за женщинами составил  $29,4 \pm 4,1$  мес. Минимальный – 12 мес, максимальный – 31 мес.

При разработке предложенной стратегии руководствовались основными принципами, изложенными авторами ранее (рис. 1) [7].

Поскольку имеется большое количество доказательств негативного влияния препаратов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) на частоту рецидивов ЛМ после оперативного лечения, а также на легкость вылушивания узлов [8], данные препараты для предоперационной подготовки не применяли. В связи с тем, что частота железодефицитной анемии составила 50,6% (76 женщин) частью предоперационной терапии были препараты железа. Препаратами выбора для лечения железодефицитной анемии являлись препараты трехвалентного железа, а именно полимальтозного комплекса гидроксида железа (III) (Мальтофер). Выбор препаратов данной группы был обусловлен:

- доказанной высокой эффективностью в лечении постгеморрагической железодефицитной анемии;
- хорошей переносимостью и значительно меньшим числом побочных эффектов по сравнению с другими препаратами железа;

- отсутствием взаимодействия с пищей и с другими лекарственными препаратами.

Интраоперационные мероприятия, направленные на оптимизацию результатов лечения – уменьшение кровопотери и спайкообразования, включали следующее:

- Субкапсулярная инъекция сосудосуживающего агента.
- Пережатие восходящих ветвей маточных артерий.
- Экстериоризация матки (при выполнении лапаротомии).
- Минимизация длины разреза на матке.
- Прошивание матки через обе стенки в случае кровотечения после ушивания раны.
- Использование утеротоников.
- Увлажнение тканей, салфеток, инструментария как профилактика десикации.
- Использование инструментов, минимально травмирующих ткани.
- Минимально возможная продолжительность операции.
- Строгое соблюдение правил асептики и антисептики.
- Тщательный лаваж брюшной полости в конце операции для удаления провоспалительных субстанций, мелких частиц инородных тел, лишних отложений фибрина.
- Эндоскопические методики с целью повышения точности воздействия на ткани.
- Использование тщательного гемостаза при минимальном применении коагуляции.
- Минимизация попадания инородного материала в брюшную полость.
- Использование синтетического шовного материала с антибактериальными свойствами.
- Использование при лапароскопии давления пневмоперитонеума не более 12 мм рт.ст., что уменьшает давление на сосуды брюшины и не вызывает выраженной ишемии.
- Использование местных гемостатиков.

Фактором, играющим наиболее важную роль в спайкообразовании, является неполный гемостаз. Мероприятия,

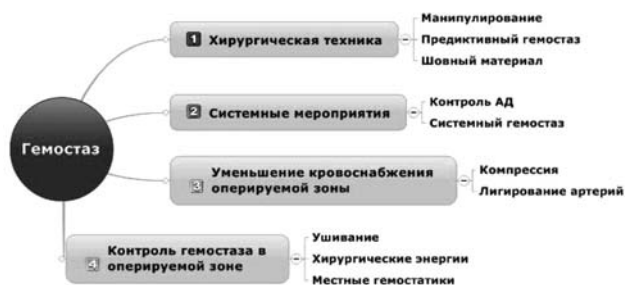


Рис. 2. Гемостатические мероприятия во время консервативной миомэктомии

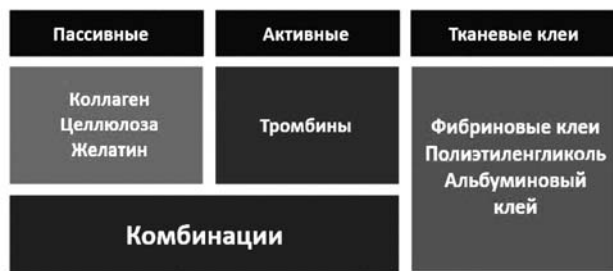


Рис. 3. Классификация местных гемостатиков

направленные на уменьшение кровопотери во время консервативной миомэктомии можно разделить на 4 условные категории (рис. 2).

Достичь оптимального гемостаза только путем использования современных шовных материалов и хирургической техники практически невозможно. В связи с этим, одним из наиболее обоснованных и доступных путей улучшения результатов консервативной миомэктомии с целью восстановления репродуктивной функции является интраоперационное использование современных гемостатических средств. Местные гемостатики использовали в следующих случаях:

- Затрудненный хирургический доступ к источнику кровотечения.
- Близость жизненно важных структур.
- Нарушенная анатомия.
- Ткани, на которых применение коагуляции нежелательно.
- Ткани, где существуют сложности ушивания.
- Ситуации, где время остановки кровотечения имеет повышенное значение.
- Коагулопатия.

Среди широкого выбора существующих местных гемостатических препаратов (рис. 3) авторы отдавали предпочтение препарату Тахокомб, который относится к группе комбинированных гемостатиков и имеет наиболее выраженный эффект. Тахокомб представляет собой фиксированную комбинацию коллагена, фибриногена и тромбина и позволяет не только достичь быстрого и надежного гемостаза, но и обеспечить герметичность покрытия за счет образования коллагеновой пленки. Спонтанная резорбция препарата наступает в течение 4–6 нед.

Применение предоперационной подготовки с использованием полимальтозного комплекса гидроксида железа (III) до достижения уровня гемоглобина 110 г/л в сочетании с комплексом интраоперационных мероприятий, перечисленных выше, позволило достичь уровня средней интраоперационной кровопотери – 190,2±35,2 мл; частоты гемотрансфузий 5 (3,3%); среднего уровня гемоглобина на 3-и сутки после операции – 101,5±9,2 г/л. Исследуемые группы не отличались статистически значимо по этим показателям.

При оценке результатов применения предложенных схем послеоперационной терапии (таблица), направленной

на лечение ГЭ и профилактику рецидивов ЛМ, было продемонстрировано преимущество применения аГнРГ одновременно с КОК (группа III).

По данным таблицы, для женщин, применявших сочетанную терапию аГнРГ и КОК в послеоперационный период, была характерна достоверно более высокая частота наступления беременности, чем в группах I и II ( $p<0,05$ ) и при этом не отличалась от показателя контрольной группы. Наибольшая частота рецидивов ЛМ наблюдалась у женщин группы I, получающих гестаген, что явилось ожидаемым результатом, учитывая известную возможность негативного влияния прогестерона на ЛМ. Аналогичная тенденция наблюдалась и для ГЭ, частота которой была наибольшей у женщин группы I. Группы II и III не отличались по этому параметру.

Известно, что терапевтический эффект аГнРГ на пролиферацию в гормонзависимых тканях обусловлен главным образом центральным торможением выработки ГнРГ и соответственно тропных гормонов с последующим снижением синтеза эстрогенов в яичниках, т.е. выключением эстрогенов как промоторов из пролиферативных каскадов. Однако следует отметить, что пролиферативная активность как в миоме, так и в гиперплазированном эндометрии полностью не подавляется. Это свидетельствует о том, что эстрогены являются лишь одним из многих факторов, влияющих на эти процессы. В отличие от аГнРГ, механизм действия КОК связан со снижением экспрессии эстрогеновых рецепторов как в лейомиоме, так и в эндометрии. Это свидетельствует о преимущественно периферическом действии препарата.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, сочетанное использование предоперационной подготовки полимальтозным комплексом гидроксида железа (III) вместе с комплексом интраоперационных мероприятий, включающим такие современные местные гемостатики, как Тахокомб, а также с послеоперационным терапевтическим курсом аГнРГ одновременно с КОК позволили значительно улучшить результаты оперативного лечения, снизить частоту осложнений, повысить частоту наступления беременности, а также достоверно снизить частоту рецидивов как гиперплазии эндометрия, так и лейомиомы матки.

## Стратегія лікування поєднаних гормонзалежних захворювань у жінок репродуктивного віку Ю.В. Донська, В.А. Потапов, М.В. Медведєв

У статті розглядаються питання комплексного органозберігального лікування поєднаної гормонзалежної патології матки на доопераційному етапі, під час оперативного втручання та після операції. Поєднане використання передопераційної підготовки полімальтозним комплексом гідроксиду заліза (III) разом з комплексом інтраопераційних заходів, що включає сучасні місцеві гемостатики, а також з післяопераційним терапевтичним курсом аГнРГ одночасно з КОК дозволили значно поліпшити результати оперативного лікування, знизити частоту ускладнень, підвищити частоту настання вагітності, а також достовірно знизити частоту рецидивів як гіперплазії ендометрія, так і лейоміми матки.

**Ключові слова:** лейомиома матки, гіперплазія ендометрія, органозберігальне лікування.

## Treatment strategy of combined hormone disorders in women of reproductive age Y.V. Donskaya, V.A. Potapov, M.V. Medvedev

The article covers issues of organ-sparing therapy of mentioned hormone-dependent uterine pathology at the preoperative stage, during surgery and after surgery. Combined use of preoperative polymaltose complex hydroxide iron (III) complex with intraoperative measures, including local modern hemostatics and post-operative therapeutic course with combination of GnRH agonists and COCs significantly improved the results of surgical treatment to reduce the incidence of complications, improve the rate of pregnancy, and also significantly reduce the frequency of relapses both endometrial hyperplasia and uterine leiomyoma.

**Key words:** uterine leiomyoma, endometrial hyperplasia, organ-sparing therapy.

## Сведения об авторах

Донская Юлия Витальевна – Днепропетровская медицинская академия, 49044, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9  
Потапов Валентин Александрович – ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49044, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9; тел.: (0562) 232265. Email: ppotapov@i.ua  
Медведєв Михайло Володимирович – Днепропетровская медицинская академия, 49044, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9. E-mail: medvedev.mv@gmail.com

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Горбунова О.В., Відновне лікування жінок після консервативної міомектомії. Вісник наукових досліджень, 2005(2). – Р. 94–95.
2. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Альтман И.В., Кондратюк В.А., Васильчук Г.М., Сухоробрая Е.И., Пути оптимизации органосохраняющей терапии лейомиомы матки // Международный эндокринологический журнал, 2006. – 5 (3). – Р. 10–13.
3. Rayburn W.F. Myomas. Obstet Gynecol Clin N Am, 2006. – 33(17–18). – Р. 224.
4. So M.J. et al. Does the phase of menstrual cycle affect MR-guided focused ultrasound surgery of uterine leiomyomas? Eur J Radiol, 2006. – 59 (2). – Р. 203–7.
5. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Оптимизация лечения больных миомой матки // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2005. – 4 (5–6). – Р. 105–112.
6. Acien P. and Quereda F. Abdominal myomectomy: results of a simple operative technique. Fertil Steril, 1996. – 65 (1). – Р. 41–51.
7. Камінський В.В., Медведєв М.В. Сучасні принципи органозберігального лікування жінок з лейоміомою матки: методичні рекомендації затверджені МОЗ України. 2012, Дніпропетровськ. 32.
8. De Falco M. et al. Leiomyoma pseudo-capsule after pre-surgical treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists: relationship between clinical features and immunohistochemical changes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2009. – 144 (1). – Р. 44–7.

*Статья поступила в редакцию 09.04.2014*