

© К.К. Куюмчева, В.А. Аксененко
УДК 616.36-002:615.281.8

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ И АДЕНОМИОЗА

К.К. Куюмчева, В.А. Аксененко
Ставропольская государственная медицинская академия

Одними из наиболее распространенных заболеваний женских половых органов являются миома матки и аденомиоз, которые сочетаются в 60% случаев [3, 10]. В последние годы отмечена тенденция к увеличению заболеваемости и омоложению миомы матки и эндометриоза [5, 9].

Учитывая, что в последнее время миома матки и аденомиоз всё чаще диагностируются у женщин активного репродуктивного возраста, актуальной проблемой становится разработка консервативных методов их лечения – одновременно эффективных в отношении клинических проявлений и позволяющих сохранить репродуктивную функцию больных.

Несмотря на отсутствие единой точки зрения на причины возникновения миомы матки и аденомиоза, основная этиологическая роль принадлежит гормональным и иммунным нарушениям [2, 7].

Эффективность консервативной гормональной терапии миомы матки и аденомиоза постоянно обсуждается. По мнению большинства авторов, ни один из используемых гормональных препаратов не может считаться средством радикального лечения ни той, ни другой патологии [8, 13, 14, 15].

Недостаточная эффективность и высокий процент побочных эффектов гормональной терапии миомы матки и аденомиоза способствовали развитию новых направлений в консервативном лечении этих заболеваний, к которым следует отнести эмболизацию маточных артерий (ЭМА) при миоме матки и селективную иммунотерапию (СИ) в программе консервативного лечения эндометриоза [1, 4, 6, 11, 12].

Цель исследования – повысить эффективность лечения больных с сочетанием миомы матки и аденомиоза.

Материал и методы. Пролечена 71 пациентка с миомой матки в сочетании с аденомиозом 2-3 ст. У 28 (39,4%) больных показаниями к ЭМА явилась миома матки больших размеров, у 14 (19,7%) – множественная миома тела матки с нарушением функции мочевого пузыря, у 17 (23,9%) – множественная миома тела матки с центрипетальным ростом одного из узлов, и у 12 (16,9%) – субмукозная миома матки. У 44 (61,9%) больных в ходе обследования выявлен аденомиоз 2 степени, у 27 (38,1%) – аденомиоз 3 степени.

Для топической и нозологической верификации миомы матки и степени распространения аденомиоза использовали УЗИ, гистероцервикоскопию, цервикогистеросальпингографию. Иммунологическое обследование проводилось у 60 больных миомой матки, сочетающейся с аденомиозом.

После завершения обследования все больные были разделены на 2 группы. Основную группу составили 37 больных миомой матки в сочетании с аденомиозом, которым после выполнения ЭМА проводили курс селективной иммунотерапии генно-инженерным аналогом ИЛ2 Ронколейкином в дозе 500 000 ЕД на 1, 3, 5, 7, 9 сутки в/в капельно. В качестве контрольной группы выступали 34 пациентки с аналогичной патологией, у которых после ЭМА курс селективной иммунотерапии не проводился.

Для выполнения процедуры эмболизации маточных артерий, а также для контроля сразу после нее всем пациенткам проводилась суперселективная катетеризационная ангиография маточных артерий с обеих сторон. После проведения покадровой съемки выполнялась ЭМА путем введения через катетер взвеси поливинилалкоголя в физиологическом растворе в объеме 15–30 мл. Результат операции оценивался по полному прекращению артериального кровотока в миоматозных узлах.

Оценка эффективности предлагаемого метода лечения проводилась у 30 больных основной и 30 – контрольной группы по следующим крите-

Постэмболизационный синдром

Признак	Группы обследованных		ВСЕГО (n=71)
	основная (n=37)	контрольная (n=34)	
Боль	33 (89,2 %)	32 (94,1 %)	65 (91,5 %)
Субфебрилитет	32 (86,5 %)	31 (91,2 %)	63 (88,7 %)
Тошнота	4 (10,8 %)	4 (11,8 %)	8 (11,3 %)
Рвота	3 (8,1 %)	3 (8,8 %)	6 (8,5 %)

риям: клинический эффект, оценка психоэмоциональной сферы, УЗИ, гистероскопические признаки миомы матки и аденомиоза на протяжении 12 месяцев наблюдения после ЭМА, динамика иммунного ответа.

Статистический анализ производился с помощью пакета статистических компьютерных программ «Biostat». Для оценки степени статистически значимых различий между качественными данными использовался критерий χ^2 при доверительном уровне вероятности $P < 0,05$. Для оценки степени статистически значимых различий между количественными данными применяли простой критерий Стьюдента (t) при доверительном уровне вероятности $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Распределение пациенток по возрасту показало, что большая часть больных миомой матки в сочетании с аденомиозом была в возрасте до 35 лет. У 18 (25,4%) больных наблюдалось первичное и вторичное бесплодие, а у 8 (11,3%) – от 2 до 6 самопроизвольных аборт в анамнезе.

Наиболее характерными клиническими проявлениями миомы матки в сочетании с аденомиозом явились нарушение менструальной функции (100%) по типу мено- метроррагий, кровомазаний в пред- и постменструальном периоде; болевой синдром (88,7%) по типу вторичной дисменореи, диспареунии, тазовой боли, не связанной с менструацией; нарушение психоэмоционального статуса. В ходе обследования были выявлены у 100% пациенток ультразвуковые (УЗ) и гистероскопические признаки аденомиоза; у 94,4 % – признаки аденомиоза и миомы по данным цервикогистеросальпингографии.

После проведения ЭМА у всех пациенток наблюдался постэмболизационный синдром (табл. 1). Согласно полученным данным, болевой синдром отмечен у 65 (91,5 %) больных, субфебрилитет у 63 (88,7%), тошнота у 8 (11,3%) и рвота у 6 (8,5%) пациенток. У больных контрольной группы в первые сутки после ЭМА в 100% случаев, а на вторые в 64,7% интенсивность болевого синдрома оценивалась как «очень интенсивная» и требовала применения наркотических анальгетиков. В основной группе на 1-е сутки после ЭМА необходимость использования наркотических анальгетиков возникала только у 67,6% больных, а на

2-е сутки – у 5,4%. Однако повышение температуры тела на фоне применения Ронколейкина было несколько более выраженным как по продолжительности (в контрольной группе – 2-3 дня, в основной – 4-5 дней), так и по интенсивности.

В последующие 9 месяцев беременность наступила у 7 больных основной группы, и только у 4 пациенток контрольной.

После выполнения ЭМА в обеих группах больных отмечена выраженная положительная динамика восстановления менструального цикла. В течение 3 месяцев после окончания лечения в основной группе нормализация менструальной функции наступила у 21 (70,0±8,4%) женщины, а в контрольной только у 14 (46,7±9,1%), к концу первого полугодия – у 28 (93,3±4,6 %) и у 17 (56,7±9,0 %) соответственно.

В течение 3 месяцев после окончания терапии в основной группе болевой синдром отсутствовал у 24 (80,0±7,3%), в контрольной – только у 14 (46,7±9,1%) женщин, к концу первого полугодия – у 27 (90,0±5,5%) и 14 (46,7±9,1%) соответственно, а к концу года в контрольной группе отмечен рецидив болевого синдрома у 3 (10,0%) пациенток, в то время как в основной группе клинический эффект оказался стойким.

Нарушения психоэмоциональной сферы в виде раздражительности, повышенной утомляемости, эмоциональной лабильности, депрессии через 3 месяца лечения наблюдались у 3 (10,0%) больных основной, и у 16 (53,3%) контрольной группы, через 6 месяцев – у 2 (6,7%) и 13 (43,3%) больных соответственно, через 12 месяцев в основной группе сохранялся достигнутый эффект, а в контрольной рецидив психоэмоциональных нарушений наблюдался у одной больной.

Таким образом, после ЭМА на протяжении 1 года наблюдения происходит уменьшение размеров доминирующего миоматозного узла, динамика которого не зависит от использования Ронколейкина. В отношении общих размеров матки подобная закономерность отмечается в течение первых трех месяцев, то есть когда средний её размер уменьшается как при 8 неделях беременности, после чего в группе, получающей Ронколейкин, средние размеры матки продолжают уменьшаться практически до нормы, а в контрольной группе после уменьшения до уровня 6-7

Продукция IFN γ in vitro МНК периферической крови больных основной и контрольной групп

Показатель		Группы обследованных		
		здоровые (n=30)	основная (n=30)	контрольная (n=30)
№ группы		1	2	3
IFN γ , пкг/мл	До начала лечения	65,07 $\pm$ 4,08	44,95 $\pm$ 3,12**	45,12 $\pm$ 3,52**
	Через 10 дней после ЭМА		447,54 $\pm$ 11,34***, +++, 000	45,53 $\pm$ 4,94**
	Через 1 месяц после ЭМА		278,87 $\pm$ 9,56***, +++, 000	49,30 $\pm$ 2,37**
	Через 3 месяца после ЭМА		126,23 $\pm$ 8,64***, +++, 000	42,43 $\pm$ 3,23***

*Примечание: достоверность отличия между показателями здоровых и больных женщин * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$. Достоверность отличий между показателями основной и контрольной групп + + + - $p < 0,001$. Достоверность отличий между показателями до и после ЭМА 000 - $p < 0,001$.*

недель беременности дальнейшего изменения размеров матки не происходит.

При анализе УЗ - данных можно утверждать, что после ЭМА достоверное уменьшение размеров миоматозных узлов наблюдалось у всех больных основной и контрольной групп, вне зависимости от применения Ронколейкина. Это позволяет подтвердить мнение большинства исследователей, что ведущей причиной регресса миомы матки является ЭМА. В то же время на фоне применения Ронколейкина регресс УЗ-признаков аденомиоза происходит у большего количества пациенток, чем в контрольной группе. Это позволяет предположить, что ведущая роль в регрессе аденомиоза принадлежит не ЭМА, а селективной иммунотерапии Ронколейкином.

Через 12 месяцев после ЭМА у больных основной группы гистерографические и гистероскопические признаки аденомиоза отсутствовали. В контрольной группе излечение произошло только у 6 (20,0%) больных.

Согласно полученным данным, на 10-е сутки после ЭМА у пациенток, не получавших Ронколейкин, наблюдается достоверное увеличение количества лейкоцитов, относительного и абсолютного количества нейтрофилов по сравнению с исходными и нормальными значениями. Количество остальных иммунокомпетентных клеток после ЭМА у женщин контрольной группы остается на исходном уровне.

У больных, получавших после ЭМА Ронколейкин, сразу после завершения лечения (10-е сутки после ЭМА) увеличение абсолютного количества CD25- лимфоцитов по сравнению с нормой составляло 100%, CD16-лимфоцитов – 67,7%, CD4-лимфоцитов – 46,5%, CD8-лимфоцитов – 33,3%, CD3-лимфоцитов – 27,9 %.

При изучении продукции цитокинов МНК периферической крови in vitro на 10-е сутки после

ЭМА у больных контрольной группы было установлено достоверное увеличение содержания ИЛ1 β по сравнению с исходным на 39,3%, ФНО α в 3,7 раза, ИЛ6 на 62,4%, ИЛ8 на 33,1%. Уровень ИЛ2, ИЛ4 и ИФН γ у пациенток контрольной группы на 10-е сутки после ЭМА существенно не изменялся.

У больных, в комплексной терапии которых использовался Ронколейкин, на 10-е сутки после ЭМА так же, как в контроле, отмечалось увеличение продукции ИЛ1 β на 46,9%, ИЛ6 - на 26,6%, ФНО α - в 2,1 раза. Однако, в отличие от контрольной группы, на фоне приема Ронколейкина продукция ИЛ8 снижалась в 3,5 раза, уровень эндогенного ИЛ2 возрастал в 7,2 раза, а ИФН γ – в 10 раз.

Таким образом, у пациенток контрольной группы наблюдалась активация макрофагально-го звена иммунитета, функция которого у них и без того была повышена. На фоне приема Ронколейкина также отмечалась дополнительная активация макрофагов, однако в отличие от контрольной группы она сопровождалась резким увеличением активности клеток, реализующих Th1-иммунный ответ, что подтверждается снижением продукции ИЛ8, увеличением количества CD3-, CD4-, CD16- и CD25-лимфоцитов, а также увеличением выработки этими клетками ИЛ2 и ИФН γ . Именно снижение активности этого звена иммунитета было зарегистрировано у больных до начала лечения.

Через 3 месяца после ЭМА у женщин контрольной группы отмечалось снижение количества моноцитов, которое превышало нормальные значения, возрастало относительное содержание CD3-, CD4-, CD8-лимфоцитов до нормальных значений. При этом через 3 месяца в контрольной группе возвращалось к исходному (дооперационному количеству), а, следовательно-

но, вновь опускалось ниже нормальных показателей, количество CD16- и CD25-лимфоцитов. У женщин, получавших после ЭМА Ронколейкин, через 3 месяца от начала лечения относительное и абсолютное количество всех изучаемых иммунокомпетентных клеток в периферической крови соответствовало значениям, характерным для здоровых женщин.

При изучении продукции цитокинов МНК периферической крови *in vitro* было установлено, что через 3 месяца после ЭМА у женщин контрольной группы сохранялось достоверное увеличение по сравнению с нормой продукции ИЛ1 β на 44,2%, ФНО α на 43,1%, ИЛ6 в 2 раза, ИЛ8 в 6,3 раза, а уровень продукции ИЛ2 и ИФН γ оставался пониженным на 40% и 35% соответственно. В отличие от пациенток контрольной группы МНК периферической крови больных, получавших Ронколейкин, через 3 месяца после ЭМА продуцировали нормальное количество ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ6, ИЛ8 и ФНО α , а уровень ИФН γ оставался повышенным в 2 раза по сравнению с нормой. Динамика выработки ИФН γ мононуклеарами *in vitro* в основной и контрольной группах больных представлена в таблице 2.

Заключение. После завершения курса лечения Ронколейкином наблюдалась нормализация основных иммунологических показателей, нарушения которых были зарегистрированы у больных миомой матки в сочетании с аденомиозом до начала лечения. В контрольной группе больных, не получавших Ронколейкин, к этому времени показатели иммунной системы возвращались к уровню до начала терапии.

Частота наступления беременности, динамика клинических проявлений и объективных признаков аденомиоза была различной у больных, получавших и не получавших селективную иммунотерапию Ронколейкином. Так, частота наступления беременности в основной группе была в 2 раза выше, чем в контрольной, ликвидация болевого синдрома в основной группе наблюдалась в 6,7 раза чаще, чем в контрольной, восстановление менструальной функции и психоэмоционального статуса в основной группе наблюдалось в 6,5 раза чаще. По завершении 12 месяцев наблюдения за больными миомой матки в сочетании с аденомиозом, несмотря на регресс миоматозных узлов, УЗ - признаки аденомиоза в контрольной группе встречались в 3 раза чаще, чем в основной, гистерографические - в 3,3 раза чаще, а гистероскопические - в 3,5 раза чаще. Комплексная оценка клинических и инструментальных данных позволила констатировать регресс аденомиоза у 23 больных, получавших после ЭМА Ронколейкин, и только у 6, не получавших препарат.

Таким образом, результаты исследования убедительно подтверждают высокую эффективность комбинированного применения ЭМА и Ронколейкина для лечения миомы матки в сочетании с аденомиозом.

Литература

1. Адамян, Л.В. Роль и место эмболизации маточных артерий в лечении больных с миомой матки / Л.В. Адамян, К.Д. Мурватов, И.С. Обельчак, С.А. Мышенкова // Проблемы репродукции. – 2005. – №1. – С. 43-46.
2. Адамян, Л.В. Генитальный эндометриоз. Современный взгляд на проблему / Л.В. Адамян, С.А. Гаспарян. – Ставрополь.: СГМА, 2004. – 228 с.
3. Аничков, Н.М. Сочетание аденомиоза и лейомиомы матки / Н.М. Аничков, В.А. Печеникова // Архив патологии. – 2005. – №3. – С. 31-34.
4. Брусенко, В.Г. Некоторые дискуссионные вопросы эмболизации маточных артерий при миоме матки / В.Г. Брусенко, И.А. Краснов, С.А. Капранов, Б.Ю. Бобров, В.Б. Аксенова, Н.А. Шевченко, Д.Г. Арютин // Акушерство и гинекология. – 2006. – №3. – С. 26-30.
5. Вихляева, Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки / Е.М. Вихляева. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 400 с.
6. Дайде, М.М. Оценка роли эмболизации маточных артерий в функциональной хирургии у пациенток с миомой матки / М.М. Дайде, Д.А. Ниаури, В.К. Рыжков, И.В. Сергеева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – №3. – С. 45-49.
7. Даниленко, В.И. Морфология лейомиомы матки / В.И. Даниленко, Р.В. Малахов, А.С. Ягубов // Акушерство и гинекология. – 2005. – №3. – С. 30-32.
8. Краснополянский, В.И. Современные принципы диагностики и оперативного лечения миомы матки / В.И. Краснополянский, Л.С. Логутова, С.Н. Буянова Л.М. Каппушева // Акушерство и гинекология. – 2003. – №2. – С. 45-49.
9. Подзолкова, Н.М. Симптом, синдром, диагноз. Дифференциальная диагностика в гинекологии / Н.М. Подзолкова, О.Л. Глазкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – С. 117-138.
10. Сметник, В.П. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – СПб.: СОТИС, 2005. – 224 с.
11. Самойлова, Т.Е. Применение чрескожной артериальной эмболизации в акушерстве и гинекологии / Т.Е. Самойлова, В.А. Голубева // Акушерство и гинекология. – 2005. – №4. – С. 9-11.
12. Acien, P. Treatment of endometriosis with transvaginal ultrasound-guided drainage under GnRH analogues and recombinant interleukin-2 left in the cysts / P. Acien, G. Perez-Albert, F.J. Quereda, M. Sanchez-Ferrer, I. Velasco // Gynecol. Obstet. Invest. – 2005. – Vol. 60, №4. – P. 224-231.
13. Donnez, J. Surgical management of endometriosis / J. Donnez, C. Pirard, M. Smets, P. Jadoul, J. Squifflet // Best. Pract. Res. Clin.

- Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 18, №2. – P. 329-348.
14. Ferrero, S. Dyspareunia and quality of sex life after laparoscopic excision of endometriosis and postoperative administration of triptorelin / S. Ferrero, L.H. Abbamonte, M. Parisi, N. Ragni, V. Remorgida // Fertil. Steril. –2006. – Vol. 87, №1. – P. 227-229.
15. Schroder, A.K. Medical management of endometriosis: a systematic review / A.K. Schroder, K. Diedrich, M. Ludwig // I. Drugs. – 2004. – Vol. 7, №5. – P. 451-463.
-

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ И АДЕНОМИОЗА

К.К. КУЮМЧЕВА, В.А. АКСЕНЕНКО

Одними из наиболее распространенных заболеваний женских половых органов являются миома матки и аденомиоз, которые сочетаются в 60% случаев. Современные методы консервативного лечения этих заболеваний недостаточно эффективны и имеют высокий процент осложнений.

Цель нашего исследования – повышение эффективности консервативного лечения больных с сочетанием миомы матки и аденомиоза. Использовался комбинированный метод лечения в виде ЭМА и селективной иммунотерапии Ронколейкином. Полученные данные позволяют утверждать, что ведущей причиной регресса миомы матки в случае использования предлагаемой методики лечения является ЭМА. Применение Ронколейкина после выполнения ЭМА позволило увеличить положительный эффект лечения аденомиоза, а также повысить эффективность лечения бесплодия в 2 раза.

Таким образом, подтверждена высокая эффективность комбинированного применения ЭМА и Ронколейкина для лечения миомы матки в сочетании с аденомиозом.

Ключевые слова: миома матки, аденомиоз, эмболизация маточных артерий, Ронколейкин

ALTERNATIVE METHODS OF HYSTEROMYOMA AND ADENOMYOSIS TREATMENT

KUYUMTCHEVA K.K., AKSYONENKO V.A.

The aim of the present study was to increase efficiency of conservative treatment of hysterosoma combined with adenomyosis. Combination of uterine arteries embolization (UAE) and selective immunotherapy by Roncoleukin was used. The data obtained demonstrated that the main cause of hysterosoma regress was UAE. Roncoleukin considerably enhanced positive effect of therapy of patients with hysterosoma and infertility. Thus, high efficiency of hysterosoma and adenomyosis treating by combination of UAE and Roncoleukin was confirmed.

Key words: hysterosoma, adenomyosis, embolization of uterine arteries, Roncoleukin