

© Т. Б. Макухина

Кубанский государственный медицинский университет, кафедра ультразвуковой диагностики ФПК и ППС, Краснодар

МАЛОИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ВНУТРЕННЕГО ЭНДОМЕТРИОЗА: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

УДК: 618.145-007.415-08

■ **Цель:** сравнение эффективности эмболизации маточных артерий (ЭМА) и левоноргестрел-содержащей внутриматочной системы (Мирена) в лечении менометроррагий, обусловленных внутренним эндометриозом (аденомиозом). **Материалы и методы:** проспективное наблюдение в течение 3 лет 50 пациенток с внутренним эндометриозом, подтвержденным данными сонографии, биопсии миометрия. ЭМА произведена 18 пациенткам (1 группа), Мирена введена 32 пациенткам (2 группа). При визитах через 3, 6 месяцев и далее 1 раз в 6 месяцев производилась оценка качества жизни, менструальной кровопотери по данным опросников, анализа крови, сонографии с доплерографией. **Результаты:** В 1 группе спустя 3 месяца отмечено достоверное повышение гемоглобина в сыворотке крови ($p < 0,00001$), спустя 12 месяцев достоверно уменьшился объем тела матки ($p < 0,05$). К концу 3-х летнего периода наблюдения полное удовлетворение проведенным лечением отмечали 44,4% пациенток. Альтернативные методы лечения были применены у 5 (27,8%) пациенток: 4 пациенткам произведена гистерэктомия (2 в связи с менометроррагиями, 2 — с рецидивами гиперпластических процессов эндометрия), 1 пациентке была повторно проведена ЭМА. Во 2 группе достоверное повышение гемоглобина в сыворотке крови обнаружено к 6 месяцам наблюдения ($p < 0,00001$). К истечению 3-летнего срока наблюдения полное удовлетворение проведенным лечением отмечали 65,6% пациенток, альтернативные методы лечения (гистерэктомия) применены у 4 (12,5%). При сравнении между группами: после года наблюдения показатели гемоглобина в сыворотке крови во 2 группе были достоверно выше ($p < 0,05$), а с 18 месяца наблюдения выраженность болевого синдрома во 2 группе достоверно ниже ($p < 0,05$). **Выводы:** ЭМА надежно купирует менометроррагии, обусловленные внутренним эндометриозом тела матки, однако, эффект ограничен во времени. При отсутствии противопоказаний внутриматочная система Мирена имеет преимущества перед ЭМА в лечении внутреннего эндометриоза с менометроррагиями. Учитывая разновременные конечные эффекты, возможно сочетание данных методов лечения в рамках органосохраняющей стратегии лечения.

■ **Ключевые слова:** эндометриоз; менометроррагии; эмболизация маточных артерий; «Мирена».

Актуальность

Эндометриоз занимает третье место по распространенности среди гинекологических заболеваний [2] и, как правило, поражает женщин репродуктивного возраста. Меноррагии и болевой синдром, сопровождающие данное заболевание, приводят к длительной утрате трудоспособности, нарушают ряд специфических функций женского организма. Хирургическое лечение, приводящее к потере детородной функции, сопряжено с риском интра- и послеоперационных осложнений. Результатом развития медицинских технологий явилась стратегия альтернативных гистерэктомии методов лечения с минимальными побочными явлениями, обеспечивающих длительный терапевтический эффект [10, 15, 18]. Медикаментозная терапия связана с рядом нежелательных системных эффектов, что ограничивает длительность лечения и обуславливает высокий риск рецидивов. Левоноргестрел-содержащая внутриматочная система «Мирена» имеет преимущества перед лекарственными формами для энтерального и парентерального применения: системные эффекты менее выражены, не требует повторного приема, нет проблем с пропуском приема, обладает контрацептивным эффектом [13]. Селективная эмболизация маточных артерий (ЭМА) также является альтернативой хирургическому лечению пациенток с меноррагиями и аденомиозом [24]. При этом методе лечения системные эффекты не проявляются. Однако, большинство работ, посвященных изучению эффективности данного метода, исследуют ближайшие результаты лечения [12, 16, 17]. Не удалось найти публикаций, сравнивающих отдаленные результаты лечения меноррагий, обусловленных внутренним эндометриозом, с использованием ЭМА и внутриматочной системы «Мирена».

Цель исследования

Сравнить эффективность левоноргестрел-содержащей внутриматочной системы («Мирена», Байер Шеринг) и селективной эмболизации маточных артерий под рентгенотелевизионным контролем (ЭМА) в лечении меноррагий, обусловленных внутренним эндометриозом тела матки, при длительном наблюдении; определить показания к применению данных методов лечения.

Материалы и методы

Проспективное наблюдение 50 пациенток с меноррагиями с подтвержденным внутренним эндометриозом. Для верификации диагноза у всех пациенток использовался алгоритм, включавший клинические данные (сбор анамнеза, объективный и гинекологический статус, измерение артериального давления, общий анализ крови, общий анализ

мочи, коагулограмму, глюкозу крови, общий билирубин, креатинин крови, инфекционный скрининг (мазок на флору цервикального канала и влагалища, реакция Вассермана, маркеры гепатитов В и С, электрокардиограмму, консультацию терапевта по показаниям), эхографию в режимах серой шкалы, цветового доплеровского картирования и импульсно-волновой доплерографии при частотном фильтре 100 Гц (ТВЭД) (ультразвуковое исследование проводилось на сканере SSD-2000 (Aloka, Япония) трансабдоминальным и трансвагинальным датчиками с частотой 3,5 и 5 МГц при частоте сердечных сокращений пациенток в диапазоне 60–80 уд./мин.), жидкостную гистероскопию (гистероскоп (Karl Storz, Германия) с 0 и 30 градусным углом обзора) с петлевой биопсией миометрия гистероскопическим хирургическим комплексом M.I.S.S. (Россия), гистологическое исследование эндо- и миометрия (окраска препаратов по стандартной методике гематоксилин-эозином). Во всех случаях преобладали менометроррагии, обусловленные эндометриозом тела матки (менометроррагии, снижение уровня гемоглобина в сыворотке крови, ухудшение общего самочувствия, слабость и т. д.). Из исследования исключались пациентки со множественной миомой матки, с единичными миоматозными узлами, превышающими 30 мм диаметром, с узлами, деформирующими полость матки, а также случаи сочетания внутреннего эндометриоза с атипической гиперплазией эндометрия. После обследования и учета противопоказаний к применению исследуемых методов лечения (критерии приемлемости использования левоноргестрел-содержащей внутриматочной системы ВОЗ, 2004 г.) пациентки были разделены на 2 группы по выбранному ими методу лечения. В 1 группе проводилась ЭМА (n=18), во 2 группе использовалась Мирена (n=32). На выбор метода лечения в 1 группе влияли: заинтересованность в сохранении органа, неприятие возможных системных эффектов гормональной терапии, желание использовать новый высокотехнологичный метод лечения, информация о котором была получена из альтернативных информационных источников (Интернет). Во второй группе преобладали пациентки, заинтересованные в длительной контрацепции. Во всех случаях оформлялось письменное информированное согласие на проведение выбранного метода лечения. Все эндovasкулярные вмешательства были выполнены односторонним трансфemorальным доступом по методике Сельдингера после премедикации диазепамом 10 мг в/мышечно, кеторолаком

30 мг в/мышечно и димедролом 20 мг в/мышечно под местной инфильтрационной анестезией с рентгенотелевизионным контролем (РТС-612, Россия). Использовались катетеры 5F «Roberts» (COOK), эмболизат PVA-500 (COOK) и осмоллярные рентгеноконтрасты (урографин 76%, ультравист-300, омнипак-350, тразограф 76%) (SHERING). Введение «Мирены» осуществлялось по стандартной методике. У пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза в анамнезе проводилась антибиотико-профилактика однократным оральным приемом фторхинолонов (офлоксацин 800 мг).

Проспективное наблюдение включало визиты через 3, 6 месяцев и далее 1 раз в 6 месяцев. При визитах анализировались данные оценки качества жизни (вопросник «Качество жизни женщины» [5], интенсивность болей (по MacLavery C. M., Shaw P. W., 1995 в модификации Адамян Л. В.) [8], объем менструальной кровопотери (субъективная оценка и результаты общего анализа крови), параметры ТВЭД (на 5–8 дни менструального цикла). Учитывалось использование альтернативных методов лечения. Сроки проспективного наблюдения составили от 2,5 до 3 лет.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета анализа Microsoft Excel. Вычислялись средняя арифметическая величина (M), стандартное отклонение (m). Достоверность различий оценивалась с применением t-критерия Стьюдента.

Результаты

В 1 группе (ЭМА) средний возраст составил $35,2 \pm 1,2$ лет (от 29 до 45), во 2 группе («Мирена») — $38,4 \pm 0,9$ лет (от 32 до 48). В обеих группах преобладали (свыше 75%) пациентки с высшим и незаконченным высшим образованием, что, по-видимому, влияло на выбор метода лечения. Средняя длительность заболевания (анамнестически) составила 3,7 года в 1 группе и 3,9 года — во второй группе. Предшествующие курсы гормономодулирующей терапии по поводу меноррагий получали 18 пациенток (100%) в 1 группе и 24 пациентки (75%) во 2 группе. При этом использовались гестагены в циклическом режиме 5–25 дни м. ц. у 22 больных, комбинированные низкодозированные оральные контрацептивы — у 7, антигестагены — у 2, антигонадотропины — у 6, агонисты рилизингов гонадотропных гормонов — у 5, повторные курсы гормонотерапии получали 16 пациенток (38%). При гистологическом исследовании эндометрия гиперпластические процессы были зафиксированы у 36 пациенток (10 — в 1 группе и

26 — во второй), что составило 72% от группы наблюдения. У всех пациенток имелись эхографические признаки внутреннего эндометриоза тела матки [3]. При петлевой биопсии миометрия внутренний эндометриоз был подтвержден у 46 пациенток (92%). У 4 больных в биоптатах миометрия материала для проведения исследования было недостаточно — гистероскопия с петлевой биопсией проводилась на фоне гиперплазированной слизистой. В обеих группах преобладали пациентки с анемией: средний уровень гемоглобина в сыворотке крови к моменту начала лечения в 1 группе составил $98,9 \pm 2,9$ г/л, во второй группе — $103,3 \pm 2,2$ г/л ($p > 0,05$).

В 1 группе у всех пациенток в первые сутки после ЭМА имел место постэмболизационный синдром (тошнота, рвота, боли в гипогастрии, гипертермия, лейкоцитоз), степень выраженности которого зависела от исходных размеров матки, индивидуального порога болевой чувствительности. Для купирования данного синдрома лекарственная терапия применялась в 100% случаев, в том числе наркотические анальгетики у 8 пациенток, инфузионная терапия — у 6, антибактериальная терапия — у 5. У трех пациенток вмешательство проводилось на фоне продолжающегося маточного кровотечения. Во всех случаях отмечался хороший ближайший гемостатический эффект ЭМА. Скудные кровотоки из половых путей имели место у 7 пациенток и продолжались не более 5–7 дней после процедуры. Гематома после пункции бедренной артерии размерами $5 \times 6 \times 6$ см зафиксирована у 1 пациентки. Среднее пребывание в стационаре составило $3,5 \pm 0,6$ койко-дней. Среднее время нетрудоспособности — 12 ± 4 дней. По данным ТВЭД, непосредственно после ЭМА отмечались изменения в эхоструктуре миометрия, которые выражались в появлении зон пониженной эхогенности без четких контуров со множественными гиперэхогенными фокусами, расположенными диффузно в миометрии, прилежащем к полости матки. Если до ЭМА у больных внутренним эндометриозом регистрировались зоны диффузного умеренного усиления васкуляризации в миометрии со среднерезистентным артериальным кровотоком (ИР $0,66 \pm 0,01$, ПИ $1,24 \pm 0,06$), что характерно для функционально активного внутреннего эндометриоза [4, 7], то в раннем послеоперационном периоде эти зоны картировались как аваскулярные. У двух пациенток была выполнена односторонняя ЭМА (ввести эмболизирующий агент в контрлатеральную маточную артерию ввиду индивидуальных анатомических особенностей не удалось). Следует отметить, что у

этих пациенток наблюдались аналогичные изменения в миометрии по данным эхографии.

У 7 пациенток проводилось исследование уровня гонадотропинов (ФСГ и ЛГ) в динамике (на 3–5 и 21–23 дни м. ц.), спустя 3 месяца после ЭМА, для исключения возможного негативного влияния процедуры на функцию яичников. Во всех случаях уровень гормонов крови соответствовал нормативным параметрам соответствующей фазы менструального цикла.

По данным эхографии отмечено уменьшение объема матки, однако статистической достоверности этот процесс достиг лишь к 12 месяцу наблюдения (табл. 1). Толщина эндометрия измерялась на 5–8 день менструального цикла. Не отмечено изменений этого параметра у пациенток, которые после ЭМА не получали дополнительного лечения. Сопутствующие гиперпластические процессы эндометрия имели место у 10 пациенток 1 группы. 9 из них получали системную терапию гестагенами в течение 6–9 месяцев в циклическом режиме (дюфастон 20 мг в сутки с 5 по 25 дни м. ц.). Одна пациентка назначенную терапию не проводила. В группе пациенток на фоне гормонотерапии отмечено уменьшение толщины эндометрия на 5–8 дни м.ц. в среднем с 9 до 6 мм. После отмены терапии у двух больных отмечено нарастание толщины эндометрия на 5–8 дни м.ц. до 11 мм. Рецидивы гиперплазии были подтверждены гистологически, что послужило показанием к оперативному лечению в течение 1,5 лет после ЭМА у двух пациенток.

По данным ТВЭД отмечено: после практически полного отсутствия кровотока в восходящих ветвях маточных артерий непосредственно после ЭМА, через 3 месяца отмечалось восстановление кровотока. При этом повышение уголнезависимых индексов по сравнению с исходными (ИР с 0,82 до 0,83, ПИ с 2,20 до 2,25) при статистическом анализе оказалось недостоверным. В то же время обнаружено достоверное снижение максимальной систолической скорости кровотока с 39,6 см/сек до 22,1 см/сек через 3 месяца, 22,7 см/сек — через 6 месяцев (табл. 1). В миометрии, прилежащем к полости матки, сохранялись зоны пониженной эхогенности с нечеткими контурами, количество гиперэхогенных фокусов в них значительно уменьшалось, как и интенсивность отражений от них. Эти зоны продолжали картироваться как аваскулярные. Отсутствие диффузного усиления васкуляризации в зонах эндометриоидных гетеротопий сохранялось и спустя 6 месяцев после ЭМА. При исследованиях, спустя 12 месяцев после ЭМА, по данным ТВЭД, отмечалось некоторое повышение эхогенности миометрия, прилежащего

Таблица 1

Результаты наблюдения пациенток с аденомозом после ЭМА

п месяцев	0	3	6	12	18	24	30	36
п пациенток	18	18	18	18	16	13	13	11
Оценка болей в баллах	2,1±0,6	1,22±0,38*	0,6±0,3*	0,56±0,2*	0,83±0,3*	1,3±0,5	0,77±0,2*	1,0±0,23
Средний уровень гемоглобина в сыворотке крови, г/л	98,9±2,9	118,7±2,7*	123,7±2,1*	121,3±2,2*	118,8±2,5*	119,5±2,6*	119,8±2,7*	119,8±2,7*
Объем тела матки, см. куб.	210,6±13,7	201,7±12,8	185,0±11,8	170,8±11,3*	165±10,5*	161,6±11,6*	166,0±12,2*	164,6±11,9*
МСК, см/сек.	39,6±0,9	22,1±0,9*	22,7±0,6*	38,7±0,9	35,1±0,7	33,5±0,8	35,0±0,2	35,3±0,5
Пульсационный индекс (ПИ)	2,2±0,02	2,25±0,03	2,47±0,14	2,37±0,09	2,28±0,10	2,34±0,14	2,27±0,11	2,28±0,10
Индекс резистентности (ИР)	0,82±0,01	0,83±0,01	0,86±0,09	0,86±0,07	0,82±0,08	0,79±0,10	0,82±0,09	0,86±0,07
Усиление васкуляризации миометрия	–	–	–	±	+	+	+	+
Полное удовлетворение лечением		16 88,9%	16 88,9%	16 88,9%	13 81,25%	8 61,5%	8 61,5%	8 72,7%
Альтернативные методы лечения	–	–	–	–	2	2+1	–	Всего 5

МСК — максимальная систолическая скорость кровотока в восходящих ветвях маточных артерий.
* — достоверное различие в сравнении с первым визитом (p<0,05).

к полости матки с «нормальным» типом распределения сосудов [4]. При дальнейшем наблюдении по истечении года после ЭМА, по данным ТВЭД, отмечалось полное восстановление кровотока в миометрии, по данным цветового доплеровского картирования диффузное усиление васкуляризации в зонах повышенной эхогенности в миометрии (соответствующих эндометриоидным гетеротопиям) регистрировалось у 7 пациенток, изменения в ИР и ПИ в восходящих ветвях маточных артерий имели разнонаправленный характер. Отмечено некоторое повышение максимальной систолической скорости при продолжающемся уменьшении объема матки (табл. 1).

Длительность менструации и объем менструальной кровопотери оценивались по субъективным ощущениям пациенток, а также по уровню гемоглобина в сыворотке крови. Все пациентки отмечали регулярный ритм менструаций, ни в одном случае не было зарегистрировано межменструальных выделений крови. При опросе отмечалось значительное уменьшение менструальной кровопотери на 3 месяце наблюдения, что подтверждено достоверным нарастанием уровня гемоглобина в сыворотке крови (табл. 1). Уровень гемоглобина продолжал нарастать к 6 месяцу наблюдения. Далее он стабилизировался и оставался достоверно выше исходного до конца наблюдения,

хотя по субъективным ощущениям к 18 месяцу наблюдения 6 пациенток отметили увеличение длительности менструаций и объема теряемой крови. К 36 месяцам наблюдения все пациентки 1 группы отмечали более обильный характер менструаций по сравнению с 3 и 6 месяцами наблюдения. Объем матки оставался достоверно меньшим в сравнении с исходным. Зоны диффузного усиления васкуляризации в миометрии регистрировались у 8 пациенток. Толщина эндометрия при измерении на 5–8 дни менструального цикла не превышала 7 мм. К концу 3-летнего периода наблюдения полное удовлетворение проведенным лечением отмечали 8 пациенток (72,7% от продолжавших наблюдение и 44,4% от исходного количества больных), 2 выбыли из исследования после 2,5 лет наблюдения. Альтернативные методы лечения были применены у 5 больных: 4 пациенткам произведена гистерэктомия (2 — в связи с менометроррагиями, 2 — с рецидивами гиперпластических процессов эндометрия), 1 пациентке была повторно проведена ЭМА (с хорошим клиническим эффектом на момент завершения исследования). Беременности в этой группе не зарегистрированы.

Во 2 группе введение «Мирены» проводилось амбулаторно у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза в анамнезе —

Таблица 2

Результаты наблюдения пациенток с аденомиозом после введения «Мирены»

п месяцев	0	3	6	12	18	24	30	36
п пациенток	32	31	30	28	25	24	24	22
Оценка болей в баллах	1,25±0,4	0,87±0,27	0,67±0,19	0,82±0,41	0,21±0,12*	0,21±0,12*	0,21±0,12*	0,21±0,12*
Средний уровень гемоглобина в сыворотке крови, г/л	103,3±2,2	106,3±1,9	116,9±1,7*	126,8±1,9*	130,5±1,5*	131,8±1,5*	132,6±1,4*	132,5±1,6*
Объем тела матки, см. куб.	210,7±9,2	213,5±8,9	211,9±8,8	210,2±8,7	208,2±9,0	207,0±8,8	204,5±10,2	203,6±10,7
МСК, см/сек.	40,3±4,5	38,0±4,7	39,3±3,8	34,6±4,3	31,2±4,7	32,5±3,5	33,4±3,9	37,3±3,4
Пульсационный индекс (ПИ)	2,39±0,10	2,16±0,14	2,18±0,16	2,34±0,09	2,20±0,14	2,27±0,11	2,21±0,09	2,29±0,07
Индекс резистентности (ИР)	0,82±0,09	0,83±0,09	0,80±0,09	0,74±0,09	0,79±0,09	0,76±0,09	0,79±0,09	0,75±0,09
Усиление васкуляризации миометрия	+	+	±	±	-	-	-	-
Полное удовлетворение лечением	-	15 48,39%	22 73,3%	24 85,7%	24 96%	24 100%	23 95,83%	21 95,45%
Альтернативные методы лечения	-	1	1	2	3	1	-	1 всего 9

МСК — максимальная систолическая скорость кровотока в восходящих ветвях маточных артерий.
* — достоверное различие в сравнении с первым визитом (p<0,05).

на фоне оральной антибиотикопрофилактики. Ни в одном случае не зарегистрировано осложнений манипуляции, повлекших временную нетрудоспособность пациенток. При проспективном наблюдении полностью меноррагии купированы у 7 (21,9%) пациенток в течение первых 3 месяцев лечения, скудные ациклические выделения крови до 6 месяцев отмечали 21 (65,6%) пациентка. У одной — продолжающиеся менометроррагии явились показанием к гистерэктомии в течение 3 месяцев наблюдения. У 3 больных на фоне длительных кровомазаний была диагностирована частичная экспульсия «Мирены» — двум произведена замена внутриматочной системы, одна женщина от замены отказалась.

«Мирена» продолжала использоваться спустя 6 месяцев 30 пациентками (95,75%), спустя 12 месяцев 28 (87,5%) пациентками, спустя 24 месяца 24 пациентками (75%) и спустя 36 месяцев 22 пациентками (68,75%). Причинами прекращения использования «Мирены» явились: продолжающиеся метроррагии — 1 (3 месяца), частичная экспульсия на фоне продолжающегося кровотечения — 1 (4 месяца), ациклические кровомазания — 2 (7 и 11 месяцев), обильные бели — 1 (15 месяцев), прибавка веса и тазовые боли, связанные

с персистирующими кистами яичников — 2 (13 и 16 месяцев), рост миомы матки — 2 (19, 31 месяц), желание пациентки — 1 (32 месяца).

По данным ТВЭД не отмечено достоверных изменений ПИ, ИР, при некотором снижении максимальной систолической скорости кровотока в восходящих ветвях маточных артериях при динамическом наблюдении во 2 группе (табл. 2). В то же время отмечено уменьшение васкуляризации зон диффузного усиления кровотока в миометрии, прилежащем к полости матки у пациенток с сопутствующими гиперпластическими процессами эндометрия между 6 и 12 месяцами наблюдения с 24 до 13 случаев. К 24 месяцу наблюдения количество наблюдений диффузного усиления кровотока в миометрии сократилось до 5. Эти изменения сохранялись на протяжении дальнейшего наблюдения. На фоне применения «Мирены» уменьшение объема матки было незначительным (p>0,05) (табл. 2). В то же время отмечено уменьшение толщины эндометрия (измерялась на 5–8 дни менструального цикла) с 10 до 6 мм. Во всех случаях терапия гиперпластических процессов эндометрия левоноргестрелом была расценена как эффективная.

Персистирующие кисты яичников обнаружены к 6 месяцу наблюдения у 3 пациенток,

у двух — они сопровождались болевым синдромом. Во всех случаях кисты имели однородную эхоструктуру, уровень СА-125 в сыворотке крови у пациенток не превышал 35 ед/мл, у двух пациенток персистенция кист сопровождалась болевым синдромом, что послужило причиной удаления «Мирены» между 12 и 18 месяцами наблюдения.

Сохраняющиеся менометроррагии стали причиной удаления «Мирены» (в одном случае при её частичной экспульсии) с последующим оперативным лечением в течение 4 месяцев наблюдения у 2 пациенток. Ациклические кровомазания в течение 6 месяцев после введения «Мирены» отмечали 21 пациентка. Продолжающиеся ациклические кровомазания явились причиной прекращения данного метода лечения еще у 2 пациенток к 12 месяцам наблюдения. В то же время пациентки отмечали значительное уменьшение менструальной кровопотери, что подтверждалось нарастанием уровня гемоглобина в сыворотке крови. Спустя 6 месяцев после введения «Мирены» повышение гемоглобина в сыворотке крови стало достоверным и сохранялось до конца исследования (табл. 2). К концу наблюдения у 5 пациенток менструации прекратились.

После 12 месяцев наблюдения у 4 пациенток продолжавшиеся меноррагии явились показанием к удалению системы (у 2 — к оперативному лечению). У 4 жалобы на скудные менструации, прибавку в весе, влажалищные бели потребовали дополнительного консультирования. К 18 месяцам наблюдения у 3 пациенток произведено удаление «Мирены» в связи с болями внизу живота, прибавкой в весе, обильными белями. При дальнейшем наблюдении у 2 пациенток отмечен рост имевшихся миоматозных узлов, что послужило показанием к оперативному лечению. К истечению 3-летнего срока наблюдения полное удовлетворение проведенным лечением отмечали 21 (95,45%), альтернативные методы лечения (гистерэктомия) применены у 4 (12,5%). Беременностей в этой группе не было.

При сравнении данных анкетирования пациенток были получены следующие результаты. У 18 (100%) пациенток 1 группы через 3 месяца после ЭМА по данным вопросника «Качество жизни женщин» [5] отмечалось повышение физической активности (оценивались степень усталости, сонливости, вялости, недостаток энергии, состояние тонуса и физической силы, способности выполнять значительные физические нагрузки, время пребывания на постельном режиме) в сравнении с исходным состоянием. Улучшение параметров физической активности продолжалось к 6 месяцу наблюдения. Далее к 24 месяцу и спустя 30 и 36 месяцев после ЭМА отмечено снижение

физической активности в сравнении с 12 месяцем наблюдения, однако, значительно более высокий уровень в сравнении с исходным. Во второй группе (на фоне «Мирены») из 32 пациенток повышение физической активности в сравнении с исходным состоянием к 12 месяцам наблюдения отмечено у 16.

При оценке психического статуса (ощущение подавленности, депрессии, ослабление памяти, чувство тревожности, ощущение неудовлетворенности личной жизнью, желание изменить внешность, наличие или отсутствие интереса к предстоящим событиям, рассеянность, затруднение с концентрацией внимания, ощущение эмоциональной нестабильности) исходно в 1 группе у 4 больных обращала внимание неудовлетворенность личной жизнью, остальные параметры большинства респонденток определяли как нормальные. При наблюдении в течение 3, 6 месяцев и далее значимых изменений в психическом состоянии не зафиксировано. Спустя 2 года отмечено ощущение эмоциональной нестабильности тремя пациентками. Далее других отрицательных сдвигов не выявлено. Две пациентки 2 группы (после 6 и 12 месяцев применения «Мирены») отмечали ощущение подавленности, эмоциональной нестабильности, депрессию. При консультировании были выявлены социальные причины, которые могли быть причиной изменений в психическом статусе. Ни в одном случае не проводилась терапия антидепрессантами, изменения психического статуса не повлияли на решение о продолжении лечения. К исходу 24 месяца наблюдения обе пациентки отмечали ослабление симптомов депрессии. Спустя 32 месяца наблюдения, одна из них приняла решение о прекращении применения «Мирены», но не связывала это с особенностями психического статуса.

Социальное функционирование (взаимоотношения с родственниками, ограничение встреч с друзьями, нетерпимость к другим людям, желание побыть в одиночестве) не было ограничено до лечения и существенно не менялось течение всего периода наблюдения в обеих группах. В то же время оценка ролевого функционирования (проблемы в трудовой деятельности, ограничение рабочего дня, быстрая утомляемость, изменения в отношениях с супругом, с детьми, в увлечениях) — показала значительное ограничение ролевой активности у 9 пациенток к моменту ЭМА, умеренное ограничение — у 9. К 6 месяцу наблюдения повышение ролевой активности зафиксировано у всех респонденток в этой группе. После 2 лет наблюдения у трех пациенток выявлено снижение ролевого функционирования в сравнении с 6 и 12 месяцами наблюдения, выразившееся в

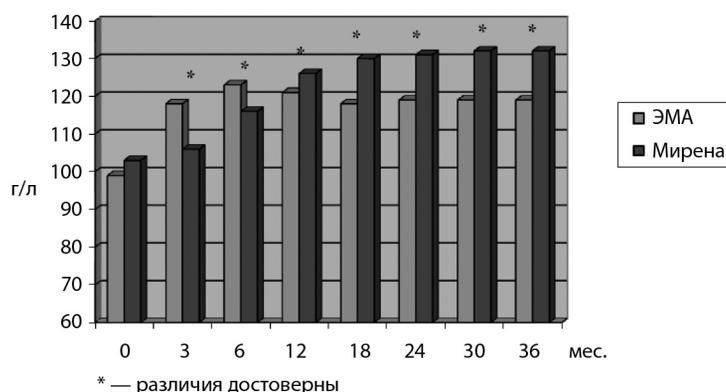


Рис. 1. Уровень гемоглобина

быстрой утомляемости. Во второй группе оценка ролевого функционирования возрастала к 12 месяцу наблюдения, при этом повышение работоспособности, положительные изменения в отношениях в семье отметили 18 респондентов. В то же время жалобы на быструю утомляемость сохранялись у 15.

Сексуальное функционирование определялось по следующим параметрам: изменение в сексуальном желании, чувство дискомфорта при половом акте, уклонение от полового акта, сексуальная неудовлетворенность, чувство сексуальной непривлекательности. Через 3 месяца после ЭМА только две респондентки отметили незначительное снижение сексуального желания. Однако, спустя 24 месяца, дискомфорт при половом акте, связанный с увеличением продолжительности менструальных кровотечений, отмечали 5 пациенток. Во второй группе определялось изменение в сексуальном желании у 9 пациенток после 3 месяцев лечения. Возможно на улучшение сексуальной функции влияло чувство защищенности вследствие надежного контрацептивного эффекта «Мирены». Снижение сексуальной неудовлетворенности и чувства сексуальной непривлекательности у 16 респонденток отмечено к 6 месяцу наблюдения. Вероятно, отсроченный эффект связан с ациклическими кровомазаниями на фоне применения «Мирены» в первые месяцы лечения. Ни одна из респонденток не отметила дискомфорта при половом акте.

Для оценки болевого синдрома использовалась балльная система [1]: болевой индекс до 4 баллов расценивался как легкий болевой синдром, 5–8 баллов — как средний, 9–12 баллов — как тяжелый. Исходно в 1 группе не было пациенток с тяжелым болевым синдромом, боли средней тяжести испытывали 2 пациентки, легкий болевой синдром отмечали 7 больных. Уменьшение количества пациенток, испытывавших боли и их интенсивности в 1 группе, было статистически достоверно в сравнении с началом наблюдения

и достигло максимума к 12 месяцу наблюдения (табл. 1). Далее число пациенток, отмечавших боли, возросло, и после 2 лет наблюдения различия в выраженности болевого синдрома в 1 группе утратили достоверность в сравнении с анкетированием перед ЭМА.

Во второй группе исходно болевой синдром средней степени отмечали 3 пациентки, легкой степени — 8. Уменьшение интенсивности болевого синдрома стало достоверным к 18 месяцам наблюдения ($p < 0,05$) и сохранялось в течение 3 года наблюдения (табл. 2). У 2 пациенток боли появились впервые на фоне применения «Мирены» и были связаны с функциональными кистами яичников. Они явились показанием к удалению «Мирены» к 18 месяцам наблюдения.

При сравнении между группами обнаружен более выраженный лечебный эффект ЭМА в купировании менометроррагий на ранних этапах наблюдения (по данным гемоглобина крови достоверная разница на 3 и 6 месяцах наблюдения $p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно). Далее в группе пациенток, применявших «Мирену», показатели гемоглобина оказались достоверно выше — эта закономерность сохранялась до конца периода наблюдения (рис. 1). Что касается болевого синдрома, то «Мирена» оказалась также более эффективной — достоверная разница как на 3 месяце, так и с 18 месяца до конца исследования ($p < 0,05$) (рис. 2). По удовлетворенности проведенным лечением во 2 группе также были выявлены более высокие показатели к концу периода наблюдения (72,7% в 1 группе и 95,45% во 2 группе от числа пациенток, продолжавших наблюдение, и 44,4% в 1 группе и 65,6% во 2 группе от начального числа пациенток соответственно) (рис. 3).

Обсуждение

Впервые ЭМА была использована в 1979 году для остановки послеродовых и послеоперационных кровотечений. В 1995 году Ravina J. H. [9]

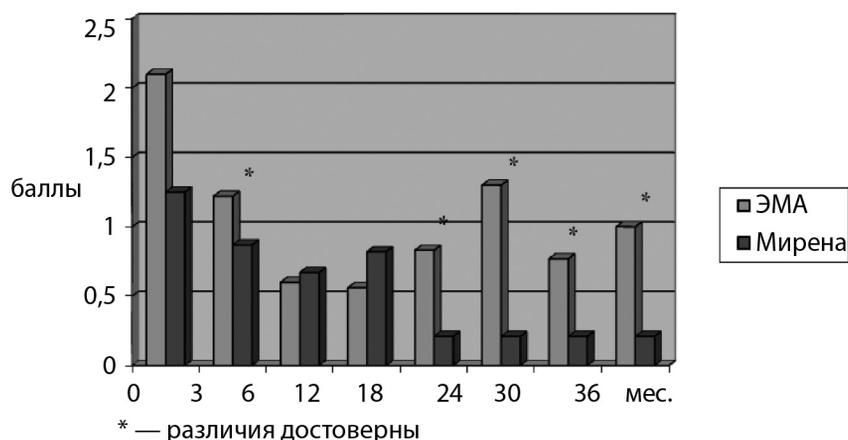


Рис. 2. Выраженность болевого синдрома

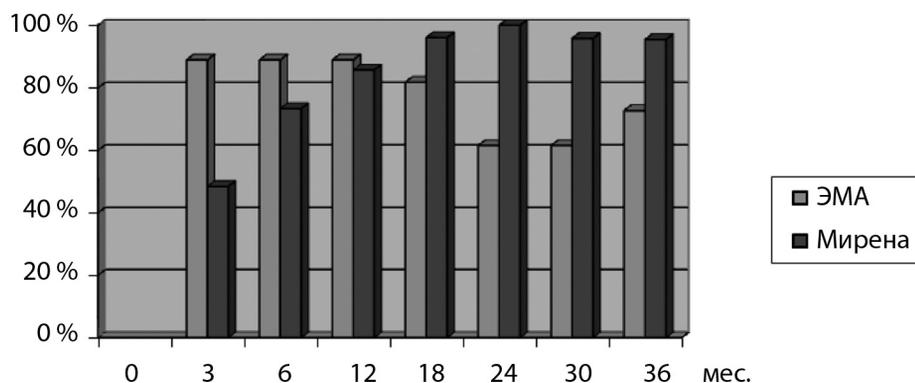


Рис. 3. Полная удовлетворенность лечением

впервые сообщил о применении ЭМА как метода лечения миомы матки. На ранних этапах исследований одной из причин клинически неудачных ЭМА некоторые авторы считали сочетание миомы матки с аденомиозом. Однако в 2001 году Siskin G. [24] сообщили об успешном применении ЭМА у 15 больных с изолированным аденомиозом. У 93% из них наблюдалось значительное уменьшение или исчезновение симптомов, которое сохранялось на протяжении наблюдения в течение года. Эти данные были подтверждены в ряде исследований [8, 11, 12, 17, 22, 23], которые позволили предположить, что ЭМА может применяться и в лечении аденомиоза.

К настоящему времени накоплен определенный опыт применения ЭМА как метода лечения аденомиоза, однако отсутствуют систематизированные данные по отдаленным результатам и сравнение эффективности с другими методами лечения.

Наши наблюдения подтвердили уменьшение объема матки после ЭМА, описанное в ряде исследований [17, 24]. По нашим данным различия в объеме достигли достоверности к 12 месяцам наблюдения, далее скорость уменьшения объема

матки значительно снижается. Изменения в эхоструктуре миометрия после эмболизации, по-видимому, отражают некротические изменения в зонах эндометриоза, связанные с острой ишемией, вследствие прекращения кровотока. Кровоток в зонах эндометриоза остается сниженным по сравнению с неизменным миометрием, спустя 3 месяца после ЭМА, что подтверждено в аналогичных исследованиях [8, 12]. Однако эти изменения носят преходящий характер, что подтверждается восстановлением васкуляризации миометрия по данным ТВЭД при динамическом наблюдении. Появление зон диффузного усиления кровотока в миометрии по данным доплерометрии после ЭМА обнаружено нами в период между 12 и 18 месяцами наблюдения. В то же время клиническая картина — меноррагии, нарастание болевого синдрома, снижение ролевого функционирования и физической активности и общей самооценки качества жизни проявлялись несколько позже — к 24 месяцу наблюдения. Таким образом, данные ТВЭД опережали клинические проявления рецидива заболевания. К сожалению, при обследовании пациенток перед ЭМА не выявлены факторы, позволяющие прогнозировать неэффективность эмболизации.

Из представленных в рисунке 1 результатов видно, что ЭМА быстро и надежно купирует менометроррагии, но этот эффект ограничен по времени, что подтверждается клиническими данными и ТВЭД. Примерно половина пациенток, спустя 2 года после процедуры, нуждается в альтернативных методах лечения, что совпадает с данными других авторов [14, 16]. Кроме того, ЭМА не оказывает лечебного эффекта на гиперпластические процессы эндометрия. Учитывая высокую распространенность сочетанной патологии эндо- и миометрия, большинство пациенток с аденомиозом после ЭМА нуждаются в дополнительной системной гормонотерапии. Также нельзя не отметить экономические затраты на реабилитацию больных после проведения данной процедуры.

У пациенток, применяющих внутриматочную систему с левоноргестрелом, в раннем периоде наблюдения отмечается высокий процент нарушений менструальной функции. Ожидаемый лечебный эффект развивается не ранее 6 месяцев наблюдения, что подтверждается данными уровня гемоглобина крови, ТВЭД и оценкой качества жизни. У части пациенток развиваются побочные эффекты, так как нельзя полностью исключить системное воздействие левоноргестрела. Метод имеет ограничения, связанные с деформацией полости матки, сопутствующими инфекционными заболеваниями (гнойный цервицит, активный вирусный гепатит, риск инфекций, передающихся половым путем). При использовании данного метода на весь период его применения исключается возможность беременности. Тем не менее, проспективное наблюдение в течение 3 лет показало более высокую эффективность использования «Мирены» в лечении менометроррагий и болевого синдрома, связанных с аденомиозом в сравнении с ЭМА (рис. 1, 2).

В доступной литературе нет единого мнения о том, как «Мирена» влияет на кровоток в миометрии и параметры доплерографии. Так по данным Pakarinen P. [19], при исследовании кровотока в маточных артериях у пациенток с «Миреной» не выявлено достоверных изменений пульсационного индекса. Jimenez M. F. [20], проводивший сравнительное исследование кровотока у пациенток с «Миреной» и медь-содержащим контрацептивом, обнаружил достоверное возрастание пульсационного индекса в группе «Мирены» без различий в субэндометриальном кровотоке между группами. По данным Zalel Y. [21] при аналогичном исследовании не обнаружено различий в параметрах кровотока в маточных артериях, в то же время субэндометриальный кровоток в спиральных артериях на фоне применения «Мирены» был достоверно ниже, чем при использовании медь-содержащего

контрацептива. По нашим данным не обнаружено достоверных различий в параметрах кровотока в восходящих ветвях маточных артерий у пациенток на фоне применения «Мирены» при динамическом наблюдении до 3 лет, в то же время количество локусов васкуляризации в прилежащем к полости матки миометрии (в зонах эндометриоидных гетеротопий) снижалось между 6 и 12 месяцами наблюдения и далее к 24 месяцу наблюдения у большинства пациенток. По-видимому, данные изменения отражают преимущественно локальный механизм воздействия левоноргестрела без существенных системных воздействий, способных повлиять на кровоток в органных сосудах, что согласуется с мнением Zalel Y. [21].

Внутриматочная система «Мирена» оказывает лечебный эффект у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия. Достоверное уменьшение толщины эндометрия на фоне применения «Мирены» отмечают многие авторы [19, 20, 21]. В нашем наблюдении в группе пациенток, применявших «Мирену», не было рецидивов гиперплазии эндометрия, в то время как после ЭМА у двух пациенток именно рецидив гиперплазии эндометрия явился показанием к оперативному лечению.

В нашем наблюдении у двух пациенток на фоне применения «Мирены» отмечен рост миоматозных узлов, что расходится с распространенной точкой зрения на стабилизирующий эффект «Мирены» при миоме матки. Нельзя отрицать возможность стимулирующего воздействия прогестинов на пролиферативную активность миоматозных клеток [6]. В обоих случаях к началу лечения узлы имели максимальный диаметр, соответствовавший критериям включения (30 и 29 мм), при динамическом наблюдении по данным ТВЭД обнаружен активный периферический и центральный кровоток в узлах, при гистологическом исследовании подтвержден диагноз «пролиферирующая миома». Эти случаи подчеркивают необходимость диспансерного наблюдения за пациентками в процессе использования «Мирены» с динамическими ультразвуковыми исследованиями.

В клинической практике встречаются ситуации, когда продолжающееся обильное кровотечение, рефрактерное к стандартной консервативной гемостатической терапии, вынуждает проводить экстренную гистерэктомию с целью гемостаза. В данном случае применение левоноргестрел-содержащей системы не показано ввиду высокого риска экспульсии. В то же время ЭМА обладает высокой надежностью в остановке кровотечений. В нашей практике имел место один случай сочетанного применения ЭМА как первичного метода остановки кровотечения с последующим введени-

ем «Мирены» спустя 2 месяца после эмболизации для обеспечения длительного лечебного эффекта. В течение 6 месяцев после введения «Мирены» менструальная кровопотеря расценивалась пациенткой как скудная, межменструальные кровотечения продолжались не более 5 дней в течение цикла, исходная тяжелая анемия (гемоглобин 59 г/л) разрешилась полностью (спустя 4 месяца после введения «Мирены» — гемоглобин 119 г/л). От дальнейшего наблюдения пациентка уклонилась. Представляется перспективным использование подобной сочетанной методики у пациенток с обильными менометроррагиями. Комплексное использование ЭМА и внутриматочной системы «Мирена», вероятно, позволило бы добиться высокого качества жизни пациенток (удовлетворенности лечением) на всех этапах наблюдения (рис. 3).

Выводы

1. ЭМА надежно купирует меноррагии, обусловленные эндометриозом тела матки, однако, эффект ограничен во времени. ЭМА не оказывает лечебного эффекта на гиперпластические процессы эндометрия.
2. Внутриматочная система «Мирена» эффективна в лечении меноррагий, обусловленных внутренним эндометриозом, и оказывает лечебный эффект при гиперпластических процессах эндометрия.
3. Оба метода положительно влияют на качество жизни пациенток.
4. При отсутствии противопоказаний внутриматочная система «Мирена» имеет преимущества перед ЭМА в лечении внутреннего эндометриоза, менометроррагиями
5. Учитывая разновременные конечные эффекты, возможно сочетание данных методов лечения в рамках органосохраняющей стратегии лечения.
6. Уточнение показаний для применения каждого из данных методов в алгоритмах лечения аденомиоза требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Адамян Л. В., Кулаков В. И., Андреева Е. Н. Эндометриозы: руководство для врачей. — М.: Медицина, 2006. — 416 с.
2. Андреева Е. Н. Контрацепция у больных эндометриозом // Трудный пациент. — 2006. — Т. 4, № 2. — С. 5–9.
3. Демидов В. Н., Гус А. И. Современные принципы ультразвуковой диагностики генитального эндометриоза (в помощь практическому врачу) // Гинекология. — 2002. — Т. 4, № 2. — С. 48–52.
4. Допплерографические особенности аденомиоза / Поморцев А. В. [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2003. — № 4. — С. 46–50.
5. Кулаков В. И., Адамян Л. В., Аскольская С. И. Гистерэктомия и здоровье женщины. — М.: Медицина, 1999. — 312 с.

6. Левоноргестрелвыделяющая внутриматочная система как метод лечения гиперполименореи у женщин с миомой матки / Григорьева В. А. [и др.] // Гинекология. — 2005. — Экстравыпуск. — С. 14–17.
7. Цветовая доплерометрия в диагностике гиперпластических процессов и рака эндометрия / Сидорова И. С. [и др.] // Медицинская визуализация. — 2001. — № 2. — С. 88–93.
8. Adenomyosis: MRI of the uterus treated with uterine artery embolization / Jha R. C. [et al.] // Am. J. Roentgenol. — 2003. — Vol. 181, N3. — P. 851–856.
9. Arterial embolisation to treat uterine myomata / Ravina J. H. [et al.] // Lancet. — 1995. — Vol. 346 (8976). — P. 671–672.
10. Hurskainen R. Managing drug-resistant essential menorrhagia without hysterectomy // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. — 2006. — Vol. 20, N5. — P. 681–694.
11. Intermediate and long term clinical effects of uterine arterial embolization in treatment of adenomyosis / Chen C. L. [et al.] // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. — 2006. — Vol. 110. — P. 660–663.
12. Investigation of the hemodynamic changes during uterine arterial embolization in the treatment of adenomyosis / Liu P. [et al.] // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. — 2002. — Vol. 37, N9. — P. 536–538.
13. Lockhat Farhana B., Emembolu Joseph O., Konje Justin C. The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up // Human Reproduction. — 2005. — Vol. 20, N3. — P. 789–793.
14. Long-term results of uterine artery embolization for symptomatic adenomyosis / Kim M. D. [et al.] // Am. J. Roentgenol. — 2007. — Vol. 188, N1. — P. 176–181.
15. Management of abnormal uterine bleeding / Gaetje R. [и др.] // Zentralbl. Gynakol. — 2006. — Vol. 128, N4. — P. 196–201.
16. Midterm results of uterine artery embolization for symptomatic adenomyosis: initial experience / Pelage J. P. [et al.] // Radiology. — 2005. — Vol. 234, N3. — P. 948–953.
17. MRI of adenomyosis: changes with uterine artery embolization / Kitamura Y. [et al.] // Am. J. Roentgenol. — 2006. — Vol. 186, N3. — P. 855–864.
18. Rabinovici J., Stewart E. A. New interventional techniques for adenomyosis // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. — 2006. — Vol. 20, N4. — P. 617–636.
19. The effect of local intrauterine levonorgestrel administration on endometrial thickness and uterine blood circulation / Pakarinen P. [et al.] // Hum. Reprod. — 1995. — Vol. 10, N9. — P. 2390–2394.
20. The effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system and the copper intrauterine device on subendometrial microvascularization and uterine artery blood flow / Jiménez M. F. [et al.] // Fertil. Steril. — 2008. — Vol. 90, N5. — P. 1574–1578.
21. The local progestational effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system: a sonographic and Doppler flow study /

- Zalel Y. [et al.] // Hum. Reprod. — 2002. — Vol. 17, N 11. — P. 2878–2880.
22. Uterine artery embolization for adenomyosis without fibroids / Kim M. D. [et al.] // Clin. Radiol. — 2004. — Vol. 59, N 6. — P. 520–526.
23. Uterine artery embolization for symptomatic adenomyosis with or without uterine leiomyomas with the use of calibrated tris-acryl gelatin microspheres: midterm clinical and MR imaging follow-up / Lohle P. N. [et al.] // J. Vasc. Interv. Radiol. — 2007. — Vol. 18, N 7. — P. 835–841.
24. Uterine Artery Embolization for the Treatment of Adenomyosis. Clinical Response and Evaluation with MR Imaging / Siskin Gary P. [et al.] // Am. J. Roentgenol. — 2001. — Vol. 177. — P. 297–230.

Статья представлена М. И. Ярмолинской,
ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта,
Санкт-Петербург

MINI-INVASIVE METHODS OF TREATMENT ADENOMYOSIS: PROSPECTIVE STUDY

Makukhina T. B.

■ **Summary:** Purpose: comparison of efficacy of uterine artery embolization (UAE) with levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) in treatment of menorrhagia caused by adenomyosis. Materials and methods: prospective observation of 50 patients with adenomyosis in the course of 3 years, confirmed by sonography and biopsy of myometrium. 18 patients (the 1st group) underwent

UAE, Mirena was inserted to 32 patients (the 2nd group). During the visits in 3, 6 months and later once in 6 months the assessment of the quality of life, menstrual bleeding volume according to the questionnaires, analysis of blood samples, sonography including color and power Doppler analysis were conducted. Results: In the 1st group the significant increase of haemoglobine level in blood serum ($p < 0,00001$) was registered 3 months later, 12 months later significantly decreased uterus volume ($p < 0,05$) was registered. After 3 years of observation 44.4% of patients expressed satisfaction with the treatment. An alternative treatment was used with 5 (27,8%) patients: 4 patients underwent hysterectomy (2 with menorrhagia, 2 — with recurrence of hyperplasia of endometrium), 1 patient underwent repeated UAE. In the 2nd group significant increase of haemoglobine serum level was indicated by 6th month of observation ($p < 0,00001$). After 3-years of observation 65,6% of patients expressed satisfaction with the treatment, the alternative treatment (hysterectomy) was used on 4 (12,5%). The comparison of the groups 1 year later indicates significantly higher haemoglobine level in 2nd group ($p < 0,05$), after 18 months of observation the intensity of pain syndrome in the 2nd group was significantly lower ($p < 0,05$). Conclusions: UAE stops menorrhagia by adenomyosis reliably, but it has time-limited effect. Having no contraindications Mirena has advantages over UAE in treatment of menorrhagia caused by adenomyosis. Keeping in mind nonsimultaneous final effects, it's possible to combine these methods in treatment of patients with menorrhagia caused by adenomyosis conducting organ preserving treatment strategy.

■ **Key words:** adenomyosis; menorrhagia; uterine artery embolization; Mirena.

■ Адреса авторов для переписки

Макухина Татьяна Борисовна — к. м. н., доцент.
Кубанский государственный медицинский университет, кафедра ультразвуковой диагностики ФПК и ИПС.
350012, Россия, Краснодар, ул. Кр. Партизан, 6/2.
E-mail: soltatiana@mail.ru

Makukhina Tatiana Borisovna — associate professor.
Kuban State Medical University, Faculty of Postgraduate Education, Ultrasound Department.
Russia, Krasnodar, Kr. Partizan str., 6/2, 350012.
E-mail: soltatiana@mail.ru