

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2011 • Том 5 • № 2

**Дифференцированный подход
к лечению аденомиоза**

**Состояние гуморального иммунитета
у женщин при опухолевых
заболеваниях матки**

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ АДЕНОМИОЗА

Сидорова И. С., Унанян А. Л.

ФППОВ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России

Резюме: в статье приводятся результаты собственных исследований нового подхода к лечению аденомиоза (эндометриозного поражения тела матки, наиболее часто встречающегося в структуре генитального эндометриоза) на уровне дифференцированных характеристик различных по активности форм заболевания. В исследование были включены 492 больные женщины. В зависимости от выраженности основных клинических проявлений, характерных для аденомиоза, обследованные женщины были разделены на 2 группы: 1-ю составили 344 пациентки с клинически активным аденомиозом, 2-ю — 148 больных с клинически неактивным аденомиозом. 321 (65,2%) из 492 (100%) больных с аденомиозом были подвергнуты разделению лечебно-диагностическому выскабливанию цервикального канала и стенок полости матки с последующей гистерэктомией. 171 (34,8%) женщин прошли курс консервативной терапии (у 114 пациенток из них — после РДВ матки). 113 пациенткам аденомиозом (64 из I группы и 49 из II группы — без гистерэктомии) был проведен 6-месячный курс лечения а-Гн-РГ (агонистами гонадотропного рилизинг-гормона) с выраженным положительным эффектом. После завершения курса а-Гн-РГ применялось комплексное лечение с использованием монофазных комбинированных оральных контрацептивов (ОК) в пролонгированном режиме. Данный подход является высокоэффективным и во многом позволяет реализовать органосберегающую тактику лечения при аденомиозе, что особенно важно в репродуктивном возрасте.

Ключевые слова: аденомиоз, агонисты гонадотропного рилизинг гормона, комбинированные оральные контрацептивы.

Эндометриоз является одной из актуальных проблем современной медицины, оставаясь в ряду самых загадочных и труднообъяснимых заболеваний, приносящих значительный ущерб здоро-

вью женщин. Частота эндометриоза, по данным разных исследователей, варьирует от 12 до 50% у женщин репродуктивного возраста (1,3,6).

В структуре генитального эндометриоза наиболее часто встречается эндометриозное поражение тела матки (аденомиоз). Несмотря на значительное число исследований, посвященных аденомиозу, многие вопросы остаются нерешенными. Перспективным представляется новый подход — изучение аденомиоза на уровне дифференцированных характеристик различных по активности форм заболевания (2,5).

Клиническая картина аденомиоза характеризуется значительной вариабельностью проявлений: от малосимптомного течения до выраженной симптоматики с прослеживающейся тенденцией к полярности в виде активного и неактивного течения патологического процесса (2,4).

В исследование были включены 492 больные женщины. Критерием отбора пациенток был установленный клинический диагноз аденомиоза. Средний возраст пациенток составил $43,5 \pm 3,3$ года. В связи с выявленными различиями в клиническом течении и морфологической структуре мы использовали термины «активный» и «неактивный» аденомиоз, отражающие степень клинической и (или) морфологической активности эндометриозного процесса.

В зависимости от выраженности основных клинических проявлений, характерных для аденомиоза, обследованные женщины были разделены на 2 группы: 1-ю составили 344 пациентки с клинически активным аденомиозом, 2-ю — 148 больных с клинически неактивным аденомиозом.

Для определения формы клинической активности оценивали наиболее распространенные клинические проявления аденомиоза — болевой синдром и гипер и (или) полименорею (табл. 1).

Степень болевого синдрома определяли с помощью предложенной Mac Lavery C., Shaw P. (1995) системы для оценки выраженности болей и дисменореи (1,5). Боль интенсивностью 1-3 балла определялась как слабая, 4-6 баллов — умеренная и 7-9 баллов — сильная.

Поскольку аденомиоз часто сопровождается маточными кровотечениями, нередко вызывающими анеми-

Критерии форм клинической активности	Отсутствие анемии	Гипер и (или) полименорея с анемией		
		легкой степени Hb 90-110 г/л	средней степени Hb 70-90 г/л	тяжелой степени Hb <70 г/л
Слабая боль (1-3 балла)	126 (25,6%)	22 (4,5%)	2 (0,4%)	-
Умеренная боль (4-6 баллов)	49 (10,0%)	105 (21,3%)	11 (2,2%)	7 (1,4%)
Сильная боль (7-9 баллов)	33 (6,7%)	98 (19,9%)	28 (5,7%)	11 (2,2%)

Таблица 1. Распределение больных по форме клинической активности аденомиоза.

зацию больных, мы различали гипер и (или) полименорею без анемии и с анемией. По степени тяжести выделяли легкую (Hb 90-110 г/л), среднюю (Hb 70-90 г/л) и тяжелую (Hb <70 г/л) анемию.

Пациенток с умеренной и сильной болью и (или) с гиперполименореей в сочетании с анемией средней и тяжелой степени относили к 1-й группе (с клинически активным аденомиозом); со слабой болью, отсутствием анемии или гипер-полименореей в сочетании с анемией легкой степени — ко 2-й группе (с клинически неактивным аденомиозом).

Лечение больных с аденомиозом представляет собой сложную проблему. Настрой больной должен быть ориентирован на хроническое течение заболевания и необходимость систематического комплексного лечения.

В собственных исследованиях на этапе госпитализации 321 (65,2%) из 492 (100%) больных с аденомиозом были подвергнуты раздельному лечебно-диагностическому выскабливанию цервикального канала и стенок полости матки с последующей гистерэктомией. 171 (34,8%) женщин прошли курс консервативной терапии (у 114 пациенток из них — после РДВ матки).

В 1-й группе гистерэктомии подверглись 280 (81,4%) пациенток, тогда как во 2-й — 41 (27,7%).

Из общего числа больных, подвергшихся гистерэктомии, 163 (50,8%) находились в репродуктивном возрасте, 120 (37,4%) в пременопаузальном, а 38 (11,8%) в постменопаузальном периоде. В 1-й группе 148 (52,9%) пациенток оказались в репродуктивном возрасте, 94 (33,6%) в пременопаузальном периоде, а 38 (13,6%) в постменопаузе.

Во 2-й группе больных с неактивным аденомиозом 15 (36,6%) больных находились в репродуктивном возрасте, а 26 (63,4%) в пременопаузальном. Пациенток с неактивной формой аденомиоза в постменопаузе не выявлено.

Объем операции подбирали индивидуально с учетом множества факторов.

При проведении лечения у пациенток в репродуктивном периоде с нереализованной репродуктивной функцией сохраняли матку. Основным оперативным вмешательством у этих больных явилось раздельное выскабливание матки под контролем гистероскопии.

Затем, в зависимости от полученных результатов гистологического исследования соскоба, с учетом активности аденомиоза для восстановления репродуктивной функции, проводили консервативную терапию.

Неэффективность консервативной терапии аденомиоза (некупируемые анемия и/или болевой синдром) отмечалась у 98 (28,4%) больных 1-й группы.

Аденомиоз в сочетании с миомой матки (быстрый рост и/или большие размеры миомы матки) обусловил оперативное вмешательство у 131 (38,1%) больных 1-й группы.

Во 2-й группе больных аденомиоз в сочетании с миомой матки («ложный» рост миомы и/или большие размеры миомы матки) явился показанием для гистерэктомии у 26 (37,8%) женщин.

Аденомиоз в сочетании с атипической гиперплазией эндометрия явился показанием для операции у 51 (14,8%) больных 1-й группы и 7 (4,7%) пациенток из 2-й группы.

Аденомиоз в сочетании с пограничной опухолью яичника (пре и постменопауза) служил показанием для гистерэктомии у 17 (4,9%) больных 1-й группы и 8 (5,4%) женщин из 2-й группы.

Необходимо отметить, что у ряда пациенток имело место сочетание нескольких из приведенных показаний для операции.

При наличии активного аденомиоза в пременопаузальном и особенно постменопаузальном периодах, чаще производилась экстирпация матки с придатками. Данный факт обусловлен наличием у пациенток с активным аденомиозом большого числа сопутствующих гинекологических заболеваний, а также патологических процессов эндометрия и заболеваний яичников, что требует при ведении данной группы больных повышенной онкологической настороженности. Во 2-й группе чаще производилась надвлагалищная ампутация матки.

Всего было произведено 158 (32,1%) экстирпаций матки и 163 (33,1%) надвлагалищных ампутаций матки.

Основной метод лечения активного аденомиоза хирургический. Однако при настойчивом желании пациентки сохранить матку и отказе от операции, а также в зависимости от возраста больных, общего

состояния, наличия сопутствующей аденомиозу патологии, в ряде случаев применяется гормональное лечение. При этом у части пациенток удается уменьшить выраженность клинических проявлений заболевания, а также вызвать торможение роста и развития эндометриодных гетеротопий. Одной из целей проводимой нами гормональной терапии является приближение периода менопаузы, во время которого, как правило, происходит инактивация эндометриодных гетеротопий.

Вид гормональной терапии, дозировка, продолжительность, длительность интервалов между курсами определяются индивидуально в зависимости от клинической симптоматики, возраста, эффективности ранее проведенной терапии, переносимости препарата, общего состояния.

В собственных исследованиях в 1-й группе больных терапию гормональными препаратами осуществляли у 98 женщин с отрицательным эффектом, которых в дальнейшем подвергли гистерэктомии, и у 64 пациенток с положительным эффектом от проводимой терапии.

Во всех наблюдениях проведено полноценное лечение сопутствующих аденомиозу других гинекологических заболеваний. Из общего количества больных, прошедших курс консервативной терапии (без последующей гистерэктомии) на этапе и/или после этапа первой госпитализации, у 96 (56,1%) пациенток имелись гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ), структура которых была представлена простой или сложной гиперплазией эндометрия без атипии, либо полипами эндометрия (верифицированными морфологически). У 68 пациенток аденомиоз сочетался с обострением хронического воспалительного процесса матки и/или придатков, у 32 с миомой матки небольших размеров, а у 62 женщин аденомиоз сочетался с патологическими процессами в шейке матки (полип цервикального канала, эндометриоз, лейкоплакия, эндоцервицит, истинная эрозия).

В 1-й группе больных консервативную терапию (с положительным эффектом, без последующей гистерэктомии) произвели 64 пациенткам с активным аденомиозом, из них у 18 имело место сочетание с гиперпластическими процессами эндометрия, с миомой матки и патологией шейки матки, у 9 женщин — аденомиоз с обострением хронического воспалительного процесса (консервативную терапию аденомиоза проводили после лечения обострения воспалительного процесса), у 29 — с гиперпластическими процессами эндометрия и обострением хронического воспалительного процесса матки и/или придатков. Всем 64 пациенткам 1-й группы наряду с вспомогательной и симптоматической консервативной терапией производили лечение гормональными препаратами с положительным эффектом.

Во 2-й группе пациенток консервативную терапию (с положительным эффектом, без последующей

гистерэктомии) осуществляли у 107 женщин, из них у 43 имело место сочетание неактивного аденомиоза с гиперпластическими процессами эндометрия, у 6 — с гиперпластическими процессами эндометрия и миомой матки небольших размеров, у 22 — с обострением хронического воспалительного процесса матки и/или придатков, у 26 — с патологией шейки матки, у 10 — с патологией шейки матки и миомой матки. Во 2-й группе больных консервативная терапия привела к стойкому положительному эффекту у 107 больных. Причем 49 из них подвергались терапии гормональными препаратами, а у 58 женщин с неактивным аденомиозом и без сочетания с гиперпластическими процессами эндометрия воздержались от применения гормональных средств лечения.

113 пациенткам аденомиозом (64 из I группы и 49 из II группы — без гистерэктомии) мы провели 6 месячный курс лечения а-Гн-РГ с выраженным положительным эффектом. Средний возраст этих больных составил $42,9 \pm 1,7$ года (от 31 до 52 лет).

В процессе гормонального лечения анализировали характер менструаций (частоту, интенсивность, длительность и объем кровопотери), выраженность клинических проявлений заболевания (анемию, учащенное мочеиспускание, боли), проводили клинико-лабораторные исследования.

Для оценки состояния гениталий до гормонотерапии и ежемесячно в период лечения, затем через 8 и 12 месяцев от начала терапии производили влагалищное исследование, трансабдоминальное и трансвагинальное УЗИ (размеры матки, величина, расположение структуры миоматозных узлов, характера аденомиоза, состояние шейки матки, яичников, влагаллища). В процессе лечения, с целью изучения особенностей механизма действия а-Гн-РГ, мы оценивали изменение линейных размеров и объема матки. При ЦДК и ИД исследовали изменения характера васкуляризации и показателей кровотока в матке, в участках аденомиоза и узлах миомы под влиянием этих препаратов.

Через 2-3 недели после начала терапии а-Гн-РГ у 65,5% больных отмечались кровянистые выделения из половых путей, которые исчезли через 2 месяца. У 80,5% пациенток через 1 месяц и у всех больных через 2 месяца наступила аменорея. Уменьшение размеров матки в процессе лечения наблюдалось у всех больных.

В зависимости от активности аденомиоза интенсивность уменьшения объема патологически измененной матки была различной.

Объем матки при активном аденомиозе через месяц от начала терапии уменьшился в среднем лишь на 5,9%. Через 2 месяца на фоне наступившей искусственной менопаузы происходило уменьшение объема матки на 27,2% от исходной величины.

В дальнейшем, в течение 3-4-5-го месяцев лечения, продолжалось активное уменьшение объема патологически измененной матки — до 63,6%, 61,6% и 51,3%

от исходного объема, соответственно. Минимального объема матка достигала к окончанию курса лечения. Объем матки к этому периоду составлял в среднем 42,1% от исходного уровня. Однако после окончания курса лечения в течение 4-6 месяцев наблюдалось увеличение размеров матки, однако ее объем не превысил исходный уровень, более того констатировано уменьшение на 2,2% от исходного уровня.

Описанные изменения сопровождались выраженным уменьшением кровотока в маточной артерии и изменениями васкуляризации в участках активного аденомиоза и в миометрии, которая выявлялась при ЦДК и ИД. При неактивном аденомиозе через месяц от начала терапии объем матки уменьшился на 3,9%. Через 2 месяца происходило уменьшение объема матки на 21,9% от первоначальной величины. Через 3-4-5 месяцев лечения сохранилась тенденция к уменьшению объема матки до 69,1%, 63,5% и 56,2% от исходного объема, соответственно. К окончанию курса лечения матка достигла минимального объема и составила 46,2% от исходного уровня. После окончания курса лечения в течение 4-6 месяцев отмечалось увеличение размеров матки. Однако через 6 месяцев после окончания лечения объем матки составил 91,8% от исходного уровня, что на 8,2% меньше первоначального объема, то есть отмечается положительный эффект от применяемой консервативной терапии.

У 6 пациенток с неактивным аденомиозом пременопаузального возраста вызванная а-Гн-РГ искусственная менопауза, перешла в постменопаузу, а участки аденомиоза, соответственно, подверглись «обратному развитию». В процессе терапии а-Гн-РГ важные изменения наблюдались и в участках миометрия, пораженных диффузным аденомиозом, а также в узлах аденомиоза. Параллельно с уменьшением размеров аденомиозных поражений при ЦДК зарегистрировано снижение активности васкуляризации пораженных аденомиозом участков миометрия: число цветовых сигналов уменьшилось в среднем на 45%.

По данным эхографии, было выявлено, что в процессе гормонотерапии а-Гн-РГ, имел место разный темп уменьшения линейных размеров и объема матки, в зависимости от активности аденомиоза и особенностей характера васкуляризации миометрия пораженного аденомиозом.

При сочетании аденомиоза с миомой матки через 3 месяца от начала терапии а-Гн-РГ, объем узла простой миомы уменьшился в среднем на 27,4%, а при пролиферирующей миоме — на 48,2% от исходного уровня. По окончании 6-месячного курса лечения уменьшение объема миоматозных узлов составило в среднем 44,9% при простой и 66,7% — при пролиферирующей миоме матки.

В процессе терапии а-Гн-РГ отмечены изменения структуры миоматозных узлов: при эхографии создавалось впечатление «старения» узлов, обусловленное склеротическими изменениями в них, впоследствии

подтвержденное при гистологическом исследовании. Отмечалось повышение эхогенности узлов миомы за счет увеличения в них доли стромального и уменьшения — паренхиматозного компонентов. Кроме того, наблюдалось некоторое (до 1,7-2,1 мм) утолщение «капсулы» миоматозных узлов.

Таким образом, имевшее место на фоне терапии а-Гн-РГ уменьшение общего объема матки было вызвано как уменьшением размеров участков пораженного аденомиозом миометрия, так и уменьшением размеров отдельных миоматозных узлов (при сочетании с аденомиозом), обусловленными, в том числе, уменьшением степени васкуляризации миометрия.

При гормонотерапии а-Гн-РГ, происходит уменьшение васкуляризации участков аденомиоза, причем этот процесс выражен в большей степени в участках активного аденомиоза. Приведенные данные свидетельствуют о важной роли подавления ангиогенеза при аденомиозе.

Анализируя результаты применения а-Гн-РГ для гормонотерапии аденомиоза необходимо отметить в целом неплохую переносимость пациентками. Тяжелых побочных эффектов при использовании препаратов содержащих а-Гн-РГ нами не отмечено. Наиболее частыми побочными действиями а-Гн-РГ были «приливы жара» и повышенная потливость, связанные с медикаментозным «выключением» функции яичников. Среди редко встречающихся побочных эффектов следует отметить раздражительность и учащение головных болей (22,1%), сухость слизистой оболочки влагалища (у 16,8%), снижение либидо (12,4%). Указанные симптомы исчезали через 2 — 2,5 месяца после окончания терапии.

После курса терапии аденомиоза с применением а-Гн-РГ целесообразно продолжение комплексного лечения с использованием монофазных комбинированных оральных контрацептивов (ОК) в пролонгированном режиме.

При длительном применении КОК железистый эпителий эндометрия вначале подвергается инволюции, а затем атрофии. При этом строма подвергается децидуоподобной трансформации (состояние псевдобеременности), степень выраженности которой во многом зависит от используемого гестагенного компонента. При длительном назначении гормональных препаратов в гетеротопических очагах прекращаются циклические процессы, подавляются процессы пролиферации и возникает своеобразное состояние псевдобеременности с децидуализацией эндометрия, с последующей атрофией в очагах эндометриоза. Однако атрофия и склерозирование гетеротопических очагов наблюдаются только при длительном приеме КОК, при котором имеет место временное торможение этих процессов, что клинически проявляется уменьшением выраженности болевых ощущений, исчезновением пред- и постменструальных кровяных выделений, нормализацией менструального цикла. Приме-

нение КОК особенно приемлемо у больных с неактивным аденомиозом.

Для достижения терапевтического эффекта в пораженном органе необходим прием гормональных препаратов в непрерывном режиме в течение не менее 5–6 мес. Первый курс лечения состоит из 5–6 циклов, последующие курсы — 3–4 цикла. Длительность приема определяется возрастом больной, выраженностью клинических симптомов, заинтересованностью в деторождении. Продолжительность курса может быть уменьшена в зависимости от переносимости препаратов и сопутствующей соматической патологии. Вначале интервал

между курсами лечения составляет 3–6 мес. (в зависимости от степени достигнутого эффекта), по мере достижения положительных результатов его можно увеличивать.

Итак, с учетом системного характера аденомиоза к его терапии необходимо проявлять комплексный подход, принимая во внимание индивидуальные особенности организма, а также клиническую активность эндометриоидного процесса. Данный подход является высокоэффективным и во многом позволяет реализовать органосберегающую тактику лечения при аденомиозе, что особенно важно в репродуктивном возрасте.

Литература:

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н., Эндометриозы. //М., Медицина. Издание 2-е — 2006. — С.416.
2. Куценко И. И. Морфологическая диагностика различных по активности форм эндометриоза матки с применением количественных методов //Арх. патологии., 1997. — Т.59. №5. С. 36-39.
3. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Эндометриоз. Клинические и теоретические аспекты. М., Медицина, 1996, 330 с.
4. Сухих Г.Т., Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Посисеева Л.В., Верясов В.Н., Ванько Л.В. Особенности продукции цитокинов иммунокомпетентными клетками перитонеальной жидкости у женщин с наружным генитальным эндометриозом / Бюллетень экспериментальной биологии и медицины / 2004 г., Том 137, № 6, — С. 646.
5. MacLavery CM, Shaw RW: Pelvic pain and endometriosis; in Shaw RW (ed): Endometriosis. Oxford, Blackwell Science, 1995, pp 112-146.
6. Schweppe K.W. // VI World Congress on Endometriosis, 1998.-P. 76.

DIFFERENTIAL APPROACH TO ADENOMYOSIS TREATMENT

Sidorova I.S., Unanyan A.L.

I.M. Sechenov Moscow State Medical University (MSMU), Moscow

Abstract: this article presents results of authors' own investigations using a new approach to treatment of adenomyosis (uterine endometriotic lesions which are most often found within the structure of genital endometriosis) and differential characteristics of different (by their activity) forms of disease.

The investigation included 492 female patients. Depending on the intensity of main clinical manifestations characteristic for adenomyosis, the examined females were divided into 2 groups: the 1st group comprised 344 patients with clinically active adenomyosis, and the second group included 148 patients with clinically inactive adenomyosis. 321 (65.2%) out of 492 (100%) adenomyosis patients were subjected to separate therapeutic and diagnostic endocervical and uterine cavity curettage followed by hysterectomy. 171 (34.8%) of females have received a course of conservative treatment (in 114 patients of the total – after separate diagnostic curettage). 113 adenomyosis patients (64 from group I and 49 from group II – without hysterectomy) have received a 6-month course of treatment by GnRh-A (gonadotropin-releasing hormone agonists) with pronounced positive effect. After completion of the GnRh-A course, a complex treatment was used with monophasic combination oral contraceptives (OC) in the extended regimen. This approach is highly efficacious and to a large extent enables to put into effect the organ-saving tactics of adenomyosis treatment which is particularly important in the reproductive age.

Key words: adenomyosis, gonadotropin-releasing hormone agonists, combination oral contraceptives.